

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**

*Катедра по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология*

*Клиника по нуклеарна медицина*

**Д-р Михаела Георгиева Илчева**

**СИНХРОННО ИЛИ МЕТАХРОННО ПРОТИЧАЩИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ - КЛИНИЧНО  
ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОЗИТРОННО-  
ЕМИСИОННАТА ТОМОГРАФИЯ/КОМПЮТЪРНА  
ТОМОГРАФИЯ ЗА ДИАГНОСТИКА, СТАДИРАНЕ,  
РЕСТАДИРАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ ЕФЕКТА ОТ  
ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И  
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“ ПО ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „НУКЛЕАРНА  
МЕДИЦИНА“**

**Научен ръководител:**

**Доц. д-р Валерия Х. Хаджийска, дм**

**Научно жури:**

**Проф. д-р Дора Константинова Златарева, дм**

**Доц. д-р Виолета Василева Грудева, дм**

**Проф. Донка Петкова Василева-Белниколовска, дм**

**Проф. д-р Жасмина Михайлова Миланова, дм**

**Проф. д-р Антония Денчева Цоневска-Балчева, дм**

**Резервни членове:**

**Доц. д-р Мария Тодорова Недевска, дм**

**Проф. д-р Марина Борисова Гарчева-Цачева, дм**

**София, 2022 г.**

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I</b>	<b>УВОД</b> .....	<b>4</b>
<b>II</b>	<b>ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b> .....	<b>4</b>
<b>III</b>	<b>МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ</b> .....	<b>5</b>
1	Материал.....	5
2	Методи на изследване.....	7
2.1	Позитронно-емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (PET-CT)....	7
2.1.1	Подготовка на пациентите.....	7
2.1.2	Използван радиофармацевтик.....	7
2.1.3	Използвана апаратура, протокол на изследване и регистрация.....	8
2.1.4	Анализ на данните.....	9
2.1.5	Използвани статистически методи.....	9
<b>IV</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>11</b>
1	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в областта на главата и шията. ....	11
2	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в белия дроб. ....	14
3	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в млечна жлеза. ....	17
4	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в гастроинтестиналния тракт. ....	22
5	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в урогенитален тракт. ....	29
6	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ лимфопролиферативен процес. ....	34
7	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес със вариабилна/ниска утилизация на FDG. ....	38
8	Обобщена сравнителна оценка на резултатите от 18F-FDG PET/CT при пациенти с при пациенти със suspectни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес.....	43
<b>V</b>	<b>ОБСЪЖДАНЕ</b> .....	<b>59</b>
1	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на глава и шия (ТГШ) и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица: ....	59

2	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на бял дроб и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица. ....	60
3	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на гърдата (КМЖ) и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица. ....	62
4	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на ГИТ и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица. ....	63
5	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на УГТ и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица. ....	65
6	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични лимфопролиферативни заболявания и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица. ....	68
7	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични кожни малигноми и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологични единици. ....	69
8	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични тумори с ниска/вариабилна утилизация на FDG, вкл. и мезенхимни тумори и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологични единици.....	70
9	Обобщено обсъждане на ролята на 18F-FDG PET/CT при пациентите със синхронни и метакронни първични неоплазми.....	72
10	Недостатъци и ограничения на настоящото проучване върху ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти със синхронни и метакронни първични злокачествени заболявания. ....	79
<b>VI ИЗВОДИ.....</b>		<b>81</b>
<b>VII ПРИНОСИ .....</b>		<b>83</b>
<b>VIII НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b>		
<b>84</b>		

Дисертационният труд е написан на 190 стандартни страници и включва 107 Фигури и 58 таблици. Библиографският списък съдържа 296 литературни източника на латиница. Номерацията на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд. Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет на Катедрата по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология към Медицински факултет, Медицински университет – София на 06.04.2022 г. Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 28.09.2022г. от 14:30 ч. в Аудиторията на Клиниката по неврология - УМБАЛ „Александровска”- София, съобразно заповед на ректора РК36-844/26.05.2022, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Дора Константинова Златарева, дм – вътрешен член за МУ – София,
2. Доц. д-р Виолета Василева Грудева, дм – вътрешен член за МУ – София,
3. Проф. Донка Петкова Василева-Белниколовска, дм – външен член за МУ – София,
4. Проф. д-р Жасмина Михайлова Миланова, дм - външен член за МУ – София,
5. Проф. д-р Антония Денчева Цоневска-Балчева, дм – външен член за МУ – София

**Резервни членове:**

1. Доц. д-р Мария Тодорова Недевска, дм – вътрешен резервен член за МУ – София, който става редовен при отсъствие на вътрешен титуляр по настоящата заповед.
2. Проф. д-р Марина Борисова Гарчева-Цачева, дм – външен резервен член за МУ, който става редовен при отсъствие на титуляр по настоящата заповед – външен за МУ-София член на журито.

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

**СМПЗЗ** - синхронните и метакронните първични злокачествени заболявания  
**МПН** - множествени първични неоплазии  
**МЕН** - множествените ендокринни неоплазии  
**IARC/IACR** - Международната агенция за изследване на рака и Международната асоциация на раковите регистри  
**ТГШ** - тумор на глава и шия  
**КМЖ** - карцином на млечна жлеза  
**КРК** - колоректален карцином  
**ГИТ** - гастроинтестинален тракт  
**УГТ** - урогенитален тракт  
**PSA** - простатно-специфичен антиген  
**SSTR** - соматостатинови рецептори  
**GEPNET** - гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори  
**NET(НЕТ)** - невроендокринен тумор  
**NSCLC** - недребноклетъчен рак на белия дроб  
**OS** – обща преживяемост  
**ТТ** - таргетна терапия  
**ЛТ** - лъчетерапия  
**ХТ** - химиотерапия  
**ПКК** - плоскоклетъчен карцином  
**ДД** - диференциална диагноза  
**ХЦК** – хепатоцелуларен карцином  
**ПН** - правилно негативен  
**ПП** - правилно позитивен  
**ФН** - фалшиво негативен  
**ФП** - фалшиво позитивен  
**ППС (PPV)** - правилно предиктивна стойност  
**ПНС (NPV)** – негативно предиктивна стойност **Sp** – специфичност  
**Sn** - чувствителност  
**Acc** - точност  
**PET/CT** - позитронно-емисионна томография/ компютърна томография  
**CT** - компютърна томография  
**СЕСТ** - контраст-усилена компютърна томография  
**MRI** - магнитно-резонансната томография  
**DCE** – динамично контрастно-усилено изображение  
**DWI** - дифузионна техника  
**Ro-графия** - рентгенография  
**УЗД** - ултразвукова диагностика  
**КУЕ** - контраст усилен ехография  
**ФГС** - фиброгастроскопия  
**ФКС** - фиброколоноскопия  
**ФБС** - фибробронхоскопия  
**PSMA** - простатен специфичен мембранен антиген  
**18F-FDG** - 18F-флуоро-2- дезоксиглюкоза  
**68Ga-DOTATATE** - 68 gallium DOTATATE  
**РФ** - радиофармацевтик  
**SUV** - стандартизирана стойност на натрупване  
**МВq** –мегабекерел  
**б.о** - без особености  
**G** - грейд  
**Ki 67%** - пролиферативен индекс  
**ТАБ** - тънкоиглена аспирационна биопсия

## I УВОД

Синхронните и метакхронните първични злокачествени заболявания (СМПЗЗ) или така наречените множествени първични неоплазми (МПН), съществуват отдавна в литературата, но и до днес има дебати относно най-подходящото определение на тези специфични и сравнително по-малко очаквани и клинично познати малигнени локализации. В последното десетилетие тяхното разпространение е нараснало значително и това ги превръща в клиничен проблем за здравната система на всяка една страна, създавайки значителни затруднения и предизвикателства от страна на диагностичния и лечебния алгоритъм.

Прецизна диагностика на пациентите със синхронните и метакхронните първични злокачествени заболявания, е от изключителна важност за ранната им детекция и възможността за радикален терапевтичен подход.

До този момент в клиничната практика липсва ясно изграден алгоритъм за провеждане на образните методи при пациенти със СМПЗЗ. Повечето от познатите образни методи не предоставят достатъчно изчерпателна и достоверна информация при тези пациенти, особено когато се използват самостоятелно. Независимо че позитронно-емисионната томография, комбинирана с компютърна томография (PET-СТ) е доказала своите предимства в цялостната дейност на онкологията за стадиране, определяне на лечебен подход и оценка на ефекта от терапията, то нейното точно място в диагностичния алгоритъм при пациентите със СМПЗЗ не е изяснен.

В световната литература липсват еднопосочни и обобщени данни за диагностичното значение на съвременните мултимодални нуклеарномедицински технологии (18F-FDG PET-СТ), които да предоставят изчерпателна информация за очакваната диагностична стойност на хибридната методика при пациентите със синхронни и метакхронни злокачествени заболявания. Това обосновава необходимостта от провеждане на задълбочено проспективно проучване и анализ на ползите от приложението на метода при голяма група пациенти с тази специфична диагноза.

## II ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се обобщят и систематизират данни за приложението на позитронно-емисионната томография/компютърна томография с 18F-FDG, при детекция на пациенти със синхронни и метакхронни неоплазми и да се даде предложение за мястото му в алгоритъма на образно-диагностичните методи, съобразно локализацията на първичния малигнен процес и последващите малигнени заболявания.

За постигане на така поставената цел, е необходимо да бъдат разрешени следните задачи:

1. Да се проучат възможностите на FDG PET/СТ за визуализация на синхронни и метакхронни злокачествени заболявания и да се установят случаите на детектираните неоплазми сред пациентите с едно малигнено заболяване, по групи, в зависимост от локализацията.
2. Да се направи сравнителен анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики на установените първични злокачествени заболявания в сравняваните групи и да се оцени ролята на метода за рестадиране и оценка на терапевтичния подход.
3. Да се проучи ролята на метаболитната активност на находките за детекция на синхронни и метакхронни неоплазии в сравняваните групи.
4. Да се определи чувствителността, специфичността и точността на 18FDG PET/СТ при пациенти със синхронни и метакхронни първични злокачествени заболявания за цялата група.

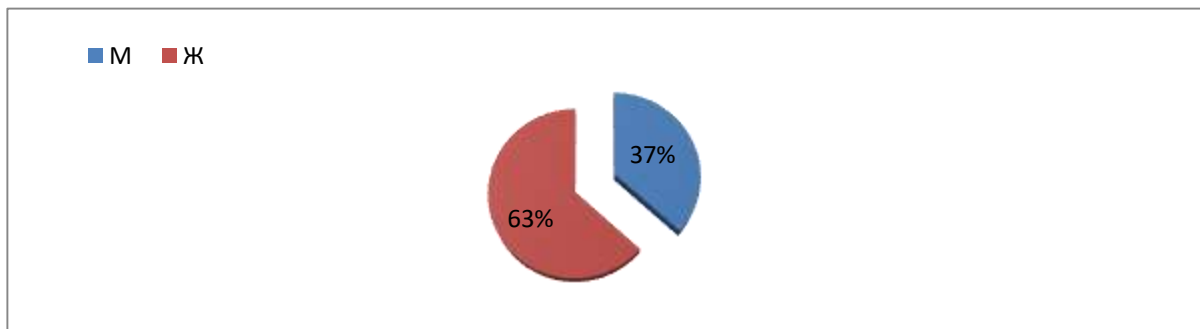
5. Да се осъществи сравнителен анализ на ефективността на 18FDG PET/CT при различните групи, да се определят критерии за диагностика на пациентите със синхронни и метахронни злокачествени заболявания с помощта на FDG PET/CT и да се даде предложение за мястото на метода в общия диагностичен алгоритъм при тези пациенти.
6. Да се определят прогностичните фактори, преживяемост и смъртност на пациентите със синхронни и метахронни злокачествени заболявания за цялата група.

### III МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

#### 1 Материал

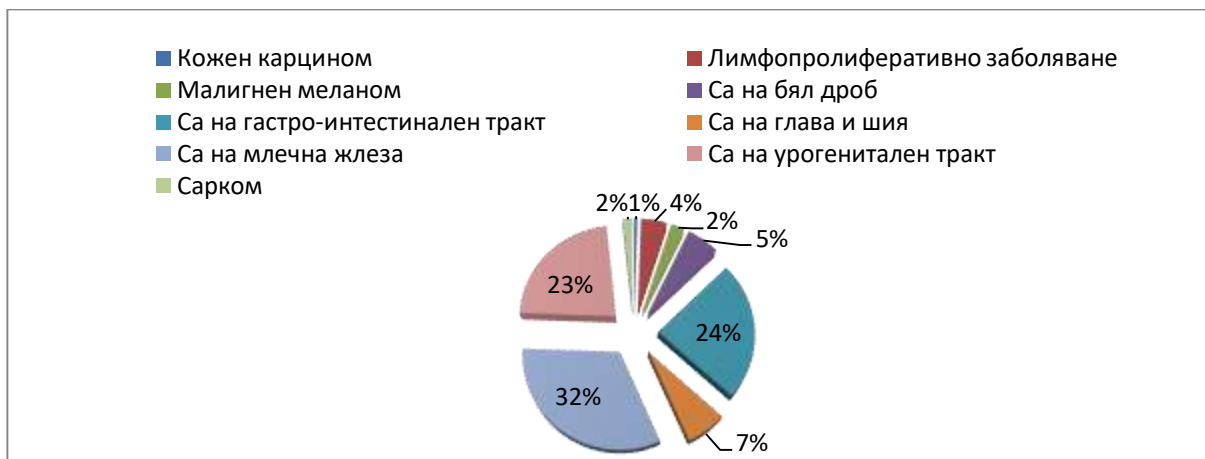
Преди да се дискутират особеностите на първичните малигнени тумори и последващите ги неоплазми, е важно отново да се поясни, че туморите при съответния пациент са разпределени в отделни променливи – „първи тумор“, „втори тумор“ и т.н., само на хронологичен принцип.

В материала са включени общо 180 пациенти, изследвани с 18F-FDG PET/CT в Клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ ”Александровска”, за периода м. декември 2017 г. – м. септември 2019 г. Критериите за включване на пациентите бяха, както следва: 1. Хистологично верифициран първичен туморен процес („първи“ тумор); 2. Високо суспектни данни от проведеното PET/CT изследване за наличие на синхронно или метахронно протичащ малигнен процес, включително и в случаите с липсваща или невъзможна за осъществяване хистологична верификация. От тях, за 130 болни са установени документални данни за наличие на последващ първичен злокачествен процес („втори“ тумор). Възрастта на изследваните лица беше между 25 г. и 87 г., като по-голямата част от тях бяха между 60 г. и 70 години. Въз основа на пола, изследваният контингент е разделен на две групи – 115 бяха жени (63%) и 67 – мъже (37%) - **Фиг.1.**



Фиг.1 Процентно разпределение по пол в групата

Спрямо локализацията на предхождащата неоплазма и последващата, установена от PET/CT изследването, се обособяват следните подгрупи: пациенти с карцином на глава и шия, с карцином на млечна жлеза, с карцином на бял дроб, с карцином на гастроинтестинален тракт, с карцином на урогенитален тракт, с лимфопролиферативно заболяване, с мезенхимни и кожни тумори, и тумори с ниска/вариабилна фиксация на маркираната глюкоза - **Фиг.2 и Фиг.3.** Пациентите са разглеждани, също така, по възраст, интервал за развитие на последващата неоплазма, хистологична характеристика, степен на диференциация и стадии на двата тумора, проведено лечение и резултат от проследяването с PET/CT.



Фиг.2 Процентно разпределение на познатите туморни локализации



Фиг.3 Процентно разпределение на новодиагностицираните СМПЗЗ

Изследваните пациенти бяха контингент на клиниките и звената по онкология, лъчелечение и в голяма степен, на хирургичните отделения от цялата страна. Те бяха насочени за стадиране, рестадиране, определяне на терапевтичен подход и ефекта от терапията и търсене на рецидив по отношение на първичното им онкологично заболяване.

От всеки изследван пациент се изискваха минимум лабораторни и образни изследвания – пълна кръвна картина и биохимия, компютърна-томография, ядрено-магнитен резонанс, ехография, хистологичен резултат по отношение на първичния тумор и при възможност, и туморни маркери.

Пациентите са проследени проспективно и ретроспективно по отношение на демографските данни, резултати от лабораторни и образни изследвания, хистологичната верификация и типа на проведеното лечение, чрез провеждане на контролни PET/CT изследвания на част от пациентите и според официалните данни от Националния раков регистър.

За изпълнението на първата, втората и третата от поставените задачи приложихме 18F-FDG PET-CT на 180 пациенти със суспектни данни от FDG PET/CT изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес. От тях, с хистологично доказана СМПЗЗ са 130 (72,2%), при останалите 50 души (27,8%), не беше доказана последваща злокачествена причина, поради смърт или по-нататъшно проследяване в друго лечебно заведение. Също така, използвахме критериите на Warren и Gates за определянето на множествените първични злокачествени тумори: 1) Всеки от туморите представлява

категорична картина на малигненост; 2) Всеки трябва да е обособен (отделен); 3) Възможността единият да е метастаза на другия трябва да се изключи. Групата на множествените тумори беше разделена на случаи със синхронни тумори (времеви интервал между диагнозите в рамките на шест месеца) и случаи с метакронни тумори (времеви интервал между диагнозите над шест месеца).

За изпълнението на четвъртата и петата задача, бяха използвани данните от първа, втора и трета задача. Направи се сравнителен анализ на основните признаци в групата: разпределение по възраст, интервал за развитие на последващата неоплазма, локализация, хистологична характеристика и стадии на двата тумора, диагностични показатели (чувствителност, специфичност, точност, ППС и ПНС), обща преживяемост и смъртност. За изпълнението на шестата задача приложихме анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier и смъртността с бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression), както и влиянието на редица фактори върху тях.

## 2 Методи на изследване

### 2.1 Позитронно-емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (PET-CT)

#### 2.1.1 Подготовка на пациентите

Всеки един от пациентите, които попадат в изследваната група, преминаваше през няколко задължителни етапа, предхождащи преценката за извършване на PET/CT изследване.

Първата базова стъпка беше наличието на ясно формулирано, клинично обосновано запитване за провеждане на PET/CT, което най-често се издава от онколог, лъчетерапевт, хирург или друг вид специалист. Важен критерий е то да включва достатъчно изчерпателна информация, която да демонстрира медицинската необходимост от провеждането на хибридно изследване, като трябва поне да съдържа диагнозата и въпросите, на които следва да се отговори. През втория етап се провеждаше преглед на медицинското досие на пациента, със специален акцент върху водещата диагноза (вид на малигнения тумор), онкологичната анамнеза и съответната коморбидност (особено скорошно прекарани инфекция/възпаление и захарен диабет). Провеждаше се кратко интервю с пациента/близките му, с оглед уточняване и разясняване на показанията за провеждане на процедурата, като основно се събираше и отбелязваше информацията във връзка с вида на злокачествено заболяване, дати и резултати от проведени образно-диагностични процедури, оперативни интервенции, резултати от биопсия и патологични изследвания, вид на проведено до този момент лечение (лъчетерапия, химиотерапия и др.) и текущи лекарства.

В края на проведения преглед, клиничният проблем беше ясно формулиран и аргументиран. При всички пациенти беше обсъдено наличие на история за диабет и съпътстваща терапия, наличие/липса на анамнеза за клаустрофобия, както и способността на пациента да лежи неподвижно с ръце поставени над главата си по време на изследването (15 – 20 минути).

#### 2.1.2 Използван радиофармацевтик

Продукт: 18F-флуоро-2-дезоксиглюкоза (FDG)

Нуклид: Флуор-18

Дозировка/активност: Зависи от системата, времето за една позиция (легло) и масата на пациента.

Администрация: интравенозно приложение.

Контрол на качеството: Съответствие с Европейската фармакопея.

<sup>18</sup>F е циклотрон-произведен радиоизотоп на флуор, който излъчва позитрони и има кратък полуживот (109,7 минути). Това позволява неговото маркиране с многобройни молекулни трейсъри, както и генериране на изображение в рамките на няколко часа (обикновено <3 часа) след инжектиране.

Най-често използваният трейсър в момента е <sup>18</sup>F-флуоро-2-дезоксиглюкоза (<sup>18</sup>F-FDG). Натрупването на FDG в тъканите е пропорционално на количеството оползотворяване на глюкозата. Повишената консумация на глюкоза е характерна за повечето видове ракови клетки и отчасти е свързана със свръхекспресия на преносителите на глюкоза (GLUT) и повишена активност на ензима хексокиназа.

При всички пациенти беше проведено <sup>18</sup>F-FDG PET/CT изследване по стандартен или целотелесен протокол, след поне 6-8 часа, на гладно. Стойностите на кръвната глюкоза преди инжектирането на радиофармацевтика бяха в рамките на допустимия диапазон 7-10 ммол/л. За пациенти със слабо контролиран диабет и високи нива на кръвната захар, 4-12 единици бързо действащ инсулин бяха инжектирани подкожно, поне 4 часа преди интравенозното инжектиране на <sup>18</sup>F-FDG.

Средно около 60-90 минути преди сканирането на пациента, се инжектира <sup>18</sup>F-FDG с активност около 3-3,5MBq/kg.

### 2.1.3 Използвана апаратура, протокол на изследване и регистрация

Изследването беше осъществено чрез използването на хибридна апаратура (Discovery PET/CT 600, GE Healthcare), на която се извършва последователна регистрация на CT и PET – изображения.

За голяма част от нашите пациенти беше използван стандартен протокол на PET/CT изследванията. Той включва обем на сканиране от върха (или базата) на черепа до средната част на бедрата (т.нар. Torso imaging, който е стандарт за Европа и САЩ, като покрива повечето от най-релевантните области при оценката на онкологични заболявания). Обемът на сканиране беше различен единствено за тези пациенти със суспекция за малигнен меланом, където зрителното поле включваше цялото тяло (т.нар. Whole-body imaging), както и в случаите, при които съответната конкретна ситуация налага оптимизация. Стандартно, пациентите са с ръце, вдигнати над главата, за избягване артефактите от неадекватна корекция на разсеяното лъчение, особено в абдоминална и тазова област. При насочено търсене на патологичен процес в областта на главата и шията, е желателно ръцете да са до тялото.

Компютърно-томографското изследване беше реализирано с помощта на 16-срезов спирален CT-апарат за отслабване на разсеяното лъчение и структурно-анатомична локализация, със следните параметри: дебелина на срезове при сканиране 3,75 мм, дебелина на реконструирани срезове 1,25 мм, DFOV 70 см, реконструкционна матрица 512 x 512 (матрица на дисплея 1028). Скоростта на въртене на тръбата е 0,8 s, за една ротация (27,50 мм), pitch-фактор 1,375:1. Токът, който се използва, е с автоматична модулация и стойности на напрежението в диагностичния обхват – 120 kV. При провеждане на изследването без интравенозно контрастно усилване, данните от CT бяха събирани при ток 30-250 mA, напрежение 120 kV и коригирани спрямо телесната маса на пациента. В условията на интравенозно контрастно усилване, CT параметрите бяха – ток в диапазон 30-440 mA и напрежение 120 kV. Всички пациенти получиха орален контраст (100 ml диатризоат натрий с концентрация на йод 249,64 mg /ml, разреден до общ обем от 1000 ml). Апликацията на контрастния агент (Ultravist 100) беше осъществена с помощта на автоматичен инжектор, в обем от 100 ml, със скорост 2-3 ml/s и закъснение от 40-60 секунди. След приключване на CT сканирането, следваше регистрацията на емисионен запис, в посока от средна трета на бедрата до основата на черепа (при съмнение за малигнен меланом, от основата на черепа към бедрата).

Използваният параметър при позитронно-емисионната томография беше съответно: средно 7-8 легла, в зависимост от ръста на пациента и използвания протокол (Torso imaging или Whole-body imaging). Едно PET- легло покрива разстояние от 116-117 мм, което отнема между 2 и 5 минути. Трансаксиалната разделителна способност на PET е със стойност на FWHM (Full Width Half Maximum) – 5,5 мм. Матрицата е 256 x 256, статичен тип на сканиране, припокриване на леглата – 23,4%. Метод на PET реконструкция – VUEPointHD.

#### 2.1.4 Анализ на данните

Използваният търговски софтуер е GE Advanced Workstation 4.5, viewer – Centricity DICOM Viewer 3.1.4. Използваната операционна система – Linux 2.5.15-2.5.

Интерпретацията на изследванията включваше оценка на морфологичните, метаболитните и софтуерно генерирани хибридни изображения (т.нар. Fusion images) в аксиална, коронална и сагитална равнина. Изображения бяха ретроспективно, визуално и детайлно прегледани за локализиране на вероятно първично огнище от специалист по нуклеарна медицина. Когато СТ-компонентата беше осъществявана в условията на контрастно усилване, образите бяха оценявани заедно със специалист по образна диагностика и крайният резултат бе консенсусно решение между специалистите.

Освен визуалната (качествена) оценка на получените резултати, беше осъществена и полуколичествена, чрез т.н. стандартизирана оценка на натрупването (SUV), чиято стойност се изчислява автоматично от софтуера, чрез нормализиране на активността в зоната на интерес (патологичното огнище), спрямо въведената активност и масата на пациента по следната формула:

$Act_{voi}$  - активност от зоната на интерес,  $Act_{admin}$  – въведена активност (MBq), BW- маса на пациента (кг).

Максималните стандартизирани стойности на поглъщане, се генерират автоматично от софтуера.

На PET изображенията, основната оценка за възможен първичен туморен процес се основаваше на откриване на зона с фокално повишен глюкозен метаболизъм (18F-FDG), със SUV<sub>max</sub> над 2,5.

Въпреки това, злокачествеността на находката не се базира само на измерената стойност на SUV<sub>max</sub>. Тези лезии бяха класифицирани като суспектни за малигнени, чрез корелация на изображението с данните от цялата медицинска история на пациентите и съпоставяне на ниско/високодозовите СТ изследвания, получени едновременно с PET изображението. Окончателната диагноза беше приемана за „правилно положителен“, когато предполагаемият от PET/СТ последващ злокачествен процес, е потвърден чрез патоморфологично изследване - „reference standart“. За „правилно отрицателен“ ние считаме случаи, когато PET/СТ беше негативна за новопоявил се последващ туморен процес и такъв не бива открит от последващи изследвания/клинично проследяване. За „фалшиво положителни“ ние считаме случаи, когато PET находка, преценена като СМПЗЗ, не беше потвърдена като такава, чрез последващия хистопатологичен анализ или в хода на проследяването, а се оказвала метастатична от първичния тумор или с бенигнен характер. За „фалшиво негативни“ определихме тези, при които PET/СТ не е успяла да открие първичен туморен процес, но такъв е доказан на следващ етап, чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване.

#### 2.1.5 Използвани статистически методи

Статистическата обработка на данните е проведена със софтуерния пакет SPSS v. 20.0 и Excel 2010.

Резултатите са обработени статистически със следните методи:

- ❖ **Дескриптивна статистика**
  - пол и възраст
  - локализация на първичното злокачествено заболяване и последващите СМПЗЗ в групите
  - патохистологична диагноза
  - стадии на малигнените заболявания
  - проведена терапия за малигнените заболявания
- ❖ **Статистически анализ, включващ критерии за валидация: чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност (ППС), отрицателна предиктивна стойност (ПНС) и точност. Използваните формули за изчисляване на тези статистически категории са:**
  - Чувствителност =  $(TP / (TP+FN)) \times 100$
  - Специфичност =  $(TN / (TN+FP)) \times 100$
  - Пределна точност =  $[(TP+TN) / (TP+TN+FP+FN)] \times 100$
  - Положителна предиктивна стойност PPV =  $(TP / (TP+FP)) \times 100$
  - Отрицателна предиктивна стойност NPV =  $(TN / (TN+FN)) \times 100$

TP = истински положителни, TN = истински отрицателни, FN = фалшиво негативни, FP = фалшиво позитивни, PPV = положителна предиктивна стойност, NPV = Отрицателна предиктивна стойност.

- При групите с количествените променливи, бяха извеждани средни стойности със съответното стандартно отклонение ( $\pm SD$ ).
- Качествените променливи (например пол, хистологичен вид и др.) бяха изразени като честота и процент.
- Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.
- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
- Т-тест (Independent-Samples t-test) и непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при две независими групи.
- Анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier и влиянието на редица фактори върху нея (Log Rank тест), вкл. и количествено с Кокс регресия (Cox regression).
- Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива (смъртност) и различни факторни променливи (категорийни или количествени).
- Установените различия се приемат за достоверни при ниво на статистическата значимост  $p < 0.05$ . Резултатите бяха представени в таблици и графични изображения.

За оценка на метаболитните характеристики на диагностицираните находки от 18F-FDG PET/CT интерпретирахме внимателно зоните с абнормно повишен глюкозен метаболизъм и ги сравнихме с околния физиологичен фон и този на кръвния басейн на медиастинома, вземайки под внимание нормалните модели на разпределение на 18F FDG. Повишено усвояване на FDG в suspectния последващ първичен тумор беше отчитано по четиристепенна скала, както следва: 0, не се наблюдава патологично повишен глюкозен метаболизъм; 1, надфонова до леко повишен глюкозен метаболизъм; 2, умерено повишен глюкозен метаболизъм; и 3, интензивен глюкозен метаболизъм. Резултати от 2 и 3, обичайно показващи suspectция за синхронно и метахронно протичащ първичен малигнен тумор, бяха съпоставяни с разпределението на находките, морфологичните им характеристики, вида на първичното малигнено заболяване, стадия, интервала от време и т.н.

## IV РЕЗУЛТАТИ

### 1 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метахронно протичащ малигнен процес в областта на главата и шията.

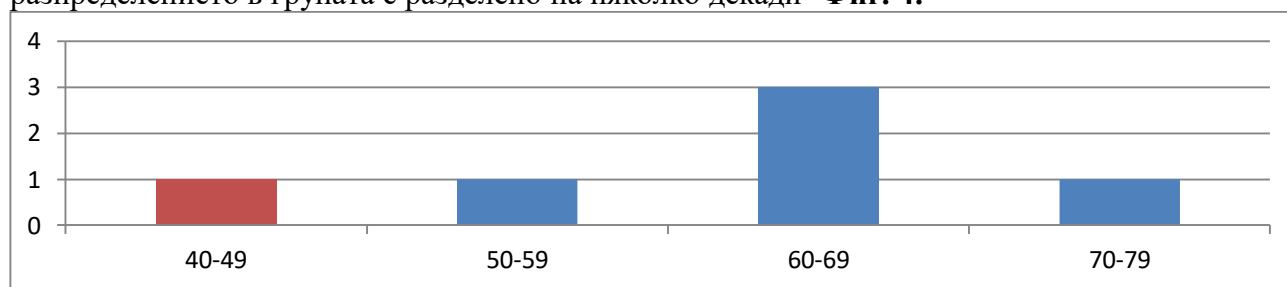
От изследваните 180 пациенти с известна първична туморна локализация, шестима (n=6, 3,3%) от тях са развили последваща неоплазма в областта на главата и шията. Всички покриваха основните критерия за включване в групата – наличие на първичен малигнен процес и високо суспектни PET/CT данни за образно-клинични данни за такъв. Налична е и последваща хистологична верификация, доказваща предполагаемото последващо злокачествено заболяване.

#### Анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики:

От групата от 6-ма пациенти, 5-ма (83%) са мъже и 1 (17%) е жена.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 72 години, като средната възраст е 60,7 години.

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади- **Фиг. 4:**



**Фиг. 4** Възрастово разпределение на пациентите по десетилетия

Установени са следните резултати:

- Преобладават пациентите от мъжки пол, над 55-годишна възраст, с локализация на първичния тумор в белия дроб (n=2); в гастроинтестиналния тракт (n=2) и един пациент с лимфопролиферативно заболяване.
- Средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната синхронна или метахронна неоплазма, е 4,5 години.
- Всички пациенти в групата са с правилно позитивни резултати - **Табл. 1**

#### Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:

- Една пациентка на 42-годишна възраст с първичен назофарингеален карцином е развила в следствие първична неоплазма на ларинкса.
- Един пациент със синхронно протичащ хепатоцелуларен карцином и карцином на езика е провел едно PET/CT изследване и в следствие е отказал по-нататъшно лечение по отношение на новодиагностицираното си заболяване.
- При останалите пет последващата злокачествена неоплазма протича метахронно и пациентите са провели повече от един PET/CT.

Пол и възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора	Локализация на последващия малигнен процес
М, 56 г.	Са на ГИТ-хепатоцелуларен карцином	0.3333	Са на език
М, 68 г.	Са на бял дроб	15	Са на ларинкс
М, 60 г.	ЛПЗ- Болест на Ходжкин	1	Са на ларинкс
М, 64 г.	Са на ГИТ- ректум	2	Са на тонзила
Ж, 42 г.	Са на ГШ- епифаринкс	5	Са на ларинкс
М, 72 г.	Карцином на бял дроб	4	Са на орофаринкс

**Табл. 1** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на глава и шия след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

- При всички пациенти изследването би допринесло за промяна на терапевтичния подход. Въпреки това, при пет от тях, е отчетен прогресивен ход на поне едното от двете злокачествени заболявания и те са завършили летално.

- Изключение е един пациент с карцином на бял дроб и орофаринкс, който продължава лечението си за новооткритото заболяване.

#### Анализ на метаболитните характеристики:

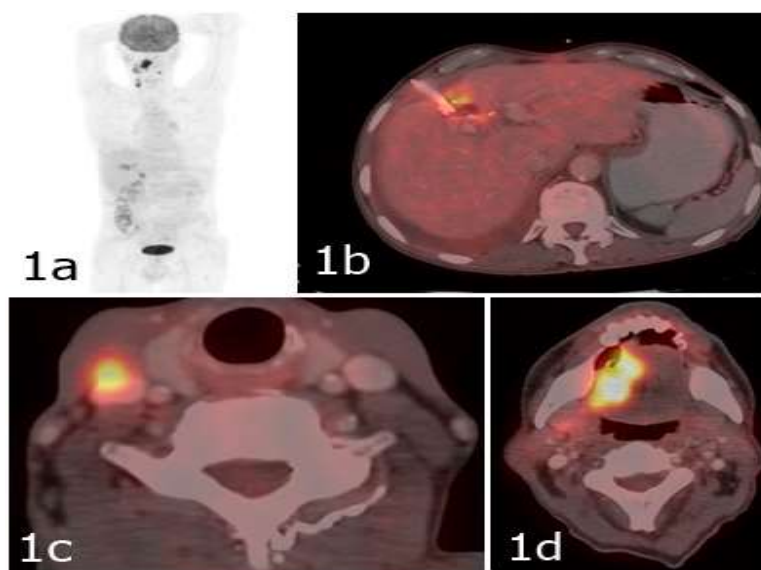
- При всички, детектираният карцином на глава и шия е плоскоклетъчен като хистологичен вариант, представя се с умерено до интензивно повишена фиксация и е диагностициран в трети или четвърти стадий.

#### Анализ на групата на пациентите с първични неоплазми на глава и шия, в нашето изследване, развили последваща неоплазма:

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на глава и шия в групата, и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме трима пациенти със СМПЗЗ на урогенитален тракт (n=3), трима с белодробни карциноми (n=3), двама с тумор на гастроинтестиналния тракт (n=2), а при един пациент - последващ карцином на глава и шия (n=1).

#### Клиничен случай №1

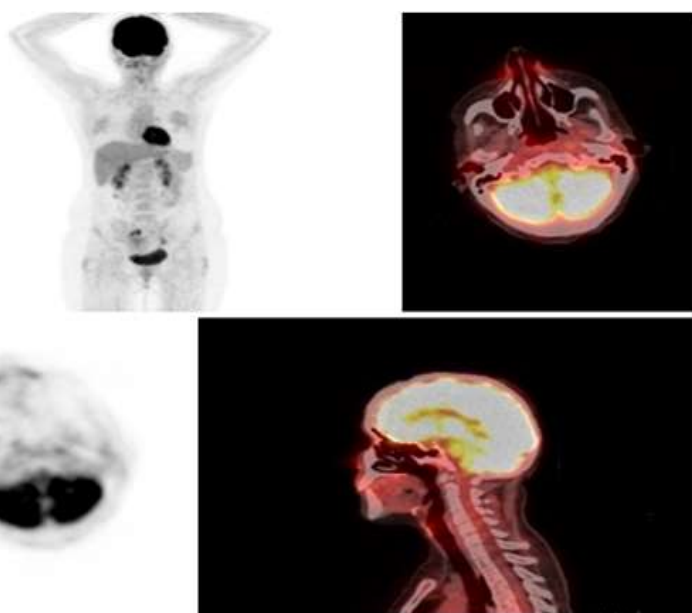
56-годишен мъж, с първичен хепатоцелуларен карцином, след оперативно лечение. PET/CT показва мекогъканна формация в лявата половина на езика и шийна лимфаденопатия, с интензивно повишена метаболитна активност, съвместими със синхронен карцином на езика и дисеминация в шийни лимфни възли, доказани хистологично след нашето изследване- Фиг 5. **Фиг. 5**



### Клиничен случай №2

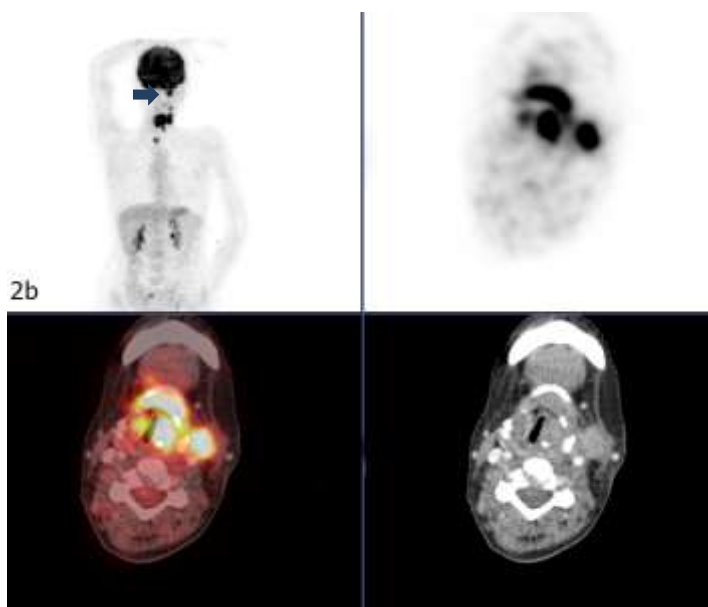
41-годишна жена, с първичен карцином на назофаринкса, след проведено лечение. PET/CT показва нормален образ, съвместим с пълен терапевтичен отговор - Фиг. 6.

2a



Същата пациентка - една година по-късно. PET/CT показва мекотъкканна формация в областта на ларинкса и шийна лимфаденопатия, с интензивно повишена метаболитна активност, съвместими с метахронен карцином и лимфогенна дисеминация, доказани хистологично след нашето изследване. Допълнително се установява и локален рецидив на назофарингеалния карцином (стрелка) - Фиг.7

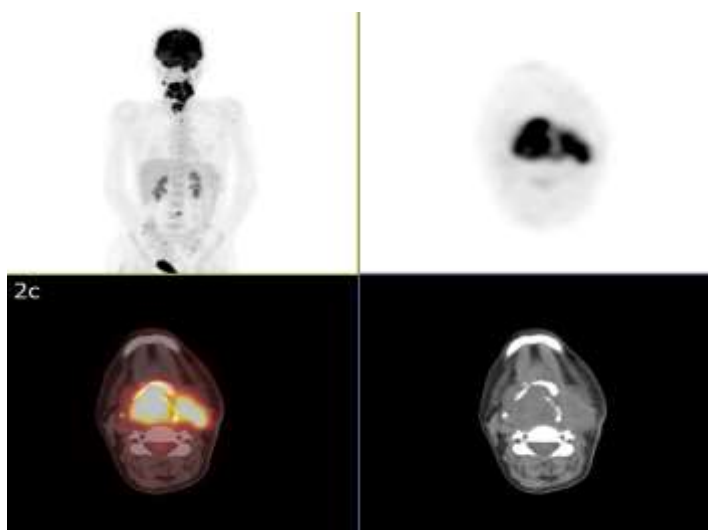
2b



Фиг.7

Същата пациентка, след проведена палиативна терапия, с данни за прогресия на малигнените заболявания - Фиг 8.

2c



Фиг. 8

## 2 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в белия дроб.

От изследваните 180 пациенти с известна първична туморна локализация, 24-ма от тях са с високо суспектни данни от проведеното PET/CT изследване за последваща неоплазия в белия дроб (13,3%). Хистологична верификация имат 18 от тях (75%). При останалите шест не е осъществена, поради авансирал процес и/или летален изход (n=4) или поради последваща терапия и проследяване в друго лечебно заведение (n=2).

### Анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики

По отношение на половото разпределение, не се отчита съществена разлика - 11 са пациентите от женски пол (46%), 13 са мъжете в групата (54%).

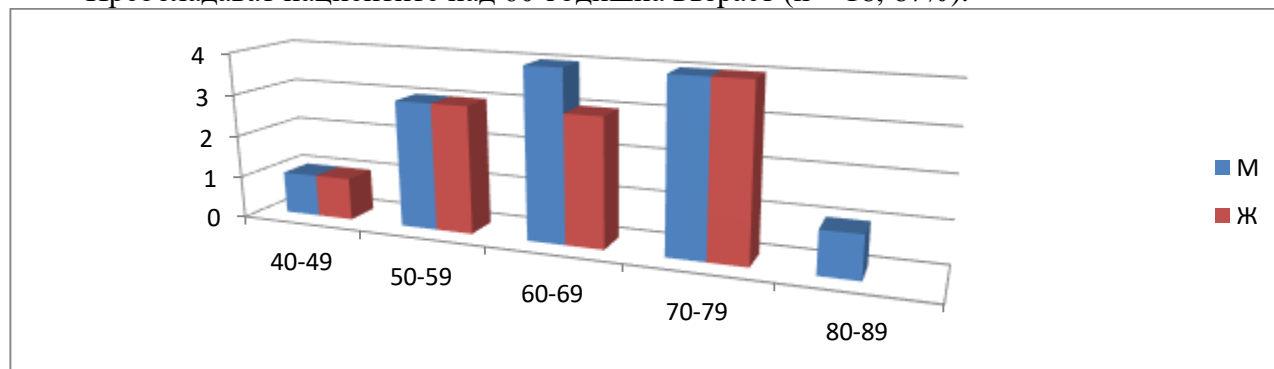
Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 84 години, като средната възраст е 63,9 години - **Табл. 2**.

Пол	Брой	Възраст	Средна възраст
мъже	13	42-84 г.	65,2 г.
жени	11	43-78 г.	62,4 г.

**Табл. 2** Разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на бял дроб по пол и възраст

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метакронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 9**:

Преобладават пациентите над 60-годишна възраст (n = 16, 67%).



**Фиг. 9** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на бял дроб, по десетилетия

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични гастроинтестинални тумори (n=7, 29%), следвани от пациентите с урогенитални тумори (n=6, 25%), карциноми на млечна жлеза (n=5, 21%), на глава и шия (n=4, 17%), лимфопролиферативни заболявания (n= 1, 4,1%), и един пациент с карцином на бял дроб (n=1, 4,1%).

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- В групата бяха установени 17 правилно позитивните случаи (ПП), доказани след хистологична верификация, и един фалшиво позитивен - на пациентка с карцином на ляв бял дроб в ремисия и поява на метаболитно активна формация в десен бял дроб.

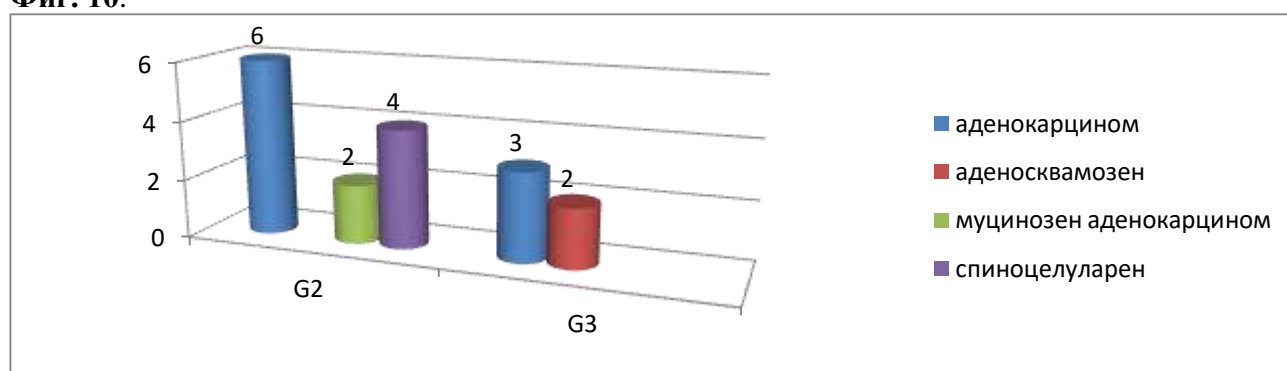
- При 13 от тях, последващата злокачествена неоплазма протича метакронно (при петима е синхронно).

- Средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната синхронна или метакронна неоплазма, е 4,65 години- **Табл. 3.**

Пол и възраст детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години
М, 42	Са на глава и шия- орофаринкс	0.1667
Ж, 53	Са на УГТ- шийка на матка	1
М, 54	Са на глава и шия- език	2
Ж, 55	Са на УГТ- пикочен мехур	5
М, 57	Са на ГИТ- стомах	0.0833
М, 57	Са на ГИТ- ректум	4
Ж, 60	Са на млечна жлеза- дясна	0.0833
М, 66	Са на УГТ- простата	2
М, 66	Са на глава и шия- ларинкс	4
М, 70	Лимфопролиферативно заболяване- НХЛ	0.0833
М, 71	Са на ГИТ- колон десценденс	4
Ж, 71	Са на млечна жлеза- лява	30
Ж, 74	Са на ГИТ- ректум/сигма	0,25
Ж, 75	Са на млечна жлеза- дясна	6
М, 75	Са на ГИТ- ректум/сигма	7
М, 78	Са на ГИТ- ректум/сигма	3
М, 84	Са на УГТ- простата	5

**Табл. 3** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на бял дроб, след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

- Като хистологичен вариант, преобладават умеренодиференцираните аденокарциноми - **Фиг. 10.**



**Фиг. 10** Разпределение на СМПЗЗ на бял дроб, по степен на диференциация и хистология

### **Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадирание и оценка на ефекта от проведената терапия:**

- Шестима пациенти са провели само едно PET/CT - изследване в нашия клиничен център, от тях петима са починали скоро след поставянето на диагнозата си, поради напреднал малигнен процес.

- При десет от пациентите неоплазмата в областта на белия дроб е диагностицирана в трети или четвърти стадий.
- При 13 пациенти е отчетено авансирало заболяване или прогресия на поне на едно от малигнените заболявания, като за 9 от тях е отчетел летален изход.
- При четирима пациенти е налице пълен терапевтичен отговор и на двете малигнени заболявания.
- Една пациентка с метакронно протичащи карцином на гърда и бял дроб, е със стабилно заболяване.

#### Анализ на метаболитните характеристики:

- При всички пациенти от групата, детектираният карцином на белия дроб се представя с умерено до интензивно повишена фиксация, с изключение на един пациент - с аденокарцином с муцинозна компонента.

#### Анализ на групата на пациентите с първични неоплазми на бял дроб в нашето изследване, развили последваща неоплазма:

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на бял дроб и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме петима пациенти със СМПЗЗ на гастроинтестиналния тракт (n=5), а при двама пациенти (n=2) - последващ карцином за глава и шия.

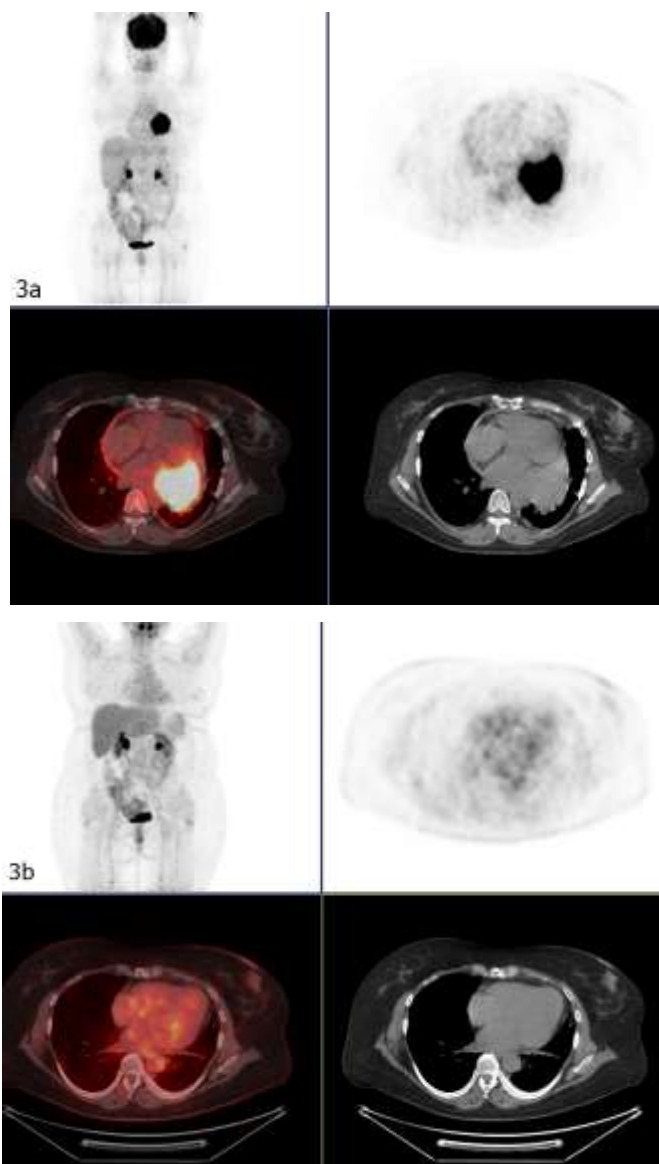
#### Клиничен случай 3

53-годишна жена, с първичен карцином на маточна шийка, след проведено лечение. PET/CT показва метаболитно активна туморна формация в ляв бял дроб, суспектна за метакронен първичен ту процес, доказана хистологично като аденосквамозен белодробен карцином след нашето изследване - Фиг. 11.

Същата пациентка след проведена лъче-, химио- и имунотерапия. PET/CT изображенията показват пълно обратно развитие на описаната формация в белия дроб - отчита се пълен терапевтичен отговор - Фиг. 12.

#### Клиничен случай 4

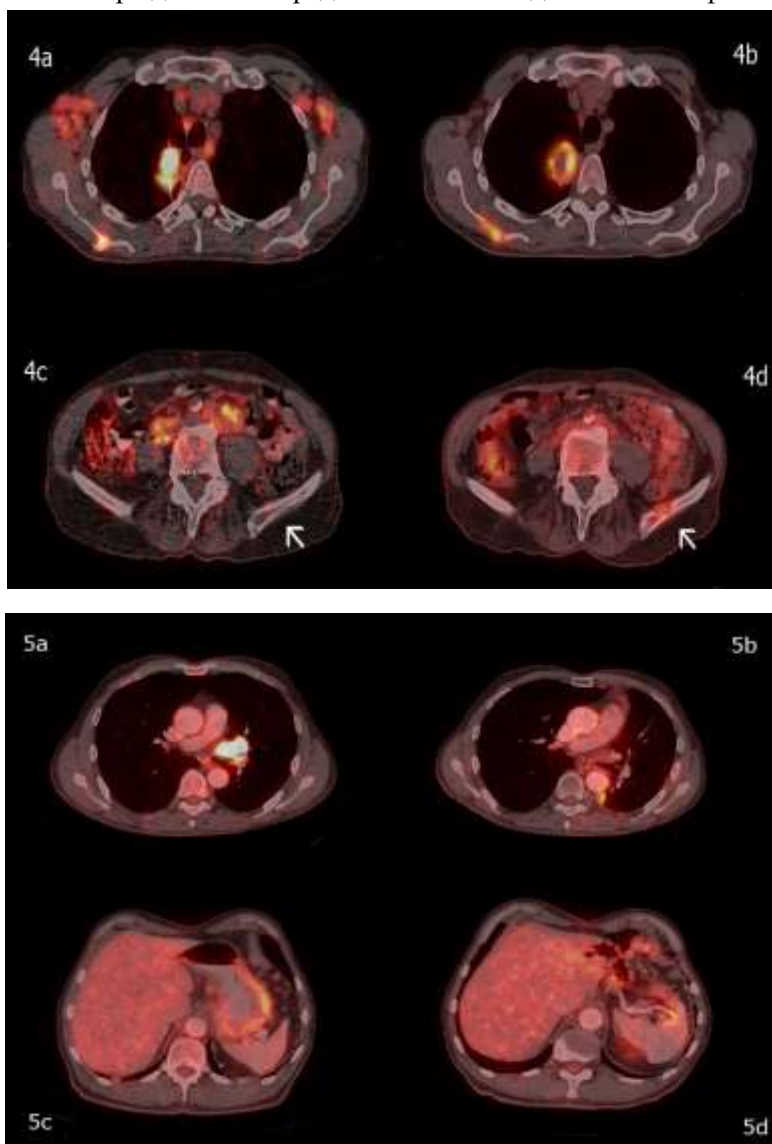
Позитронно-емисионна томография/компютърна томография (PET-CT) при 70-годишен мъж, с анамнеза за DLBCL, преди 3 години. PET-CT изображенията показват лимфаденопатия (4а и с) с леко повишена метаболитна активност на F-FDG (SUVmax 3,2) и (4а) туморна формация в десния бял дроб, с интензивна фиксация на маркираната глюкоза (SUVmax 12,2) - силно суспектни данни за две синхронно протичащи



първични малигнени заболявания. Биопсията потвърждава това предположение - индолентен лимфом и карцином на белия дроб. Рестадиращият ПЕТ/СТ (b и d) демонстрира пълен метаболитен отговор по отношение на лимфопролиферативното заболяване, но прогресия по отношение на белодробния карцином - нараснала метаболитна активност в първичния тумор и поява на нови костни лезии - Фиг. 13.

#### Клиничен случай 5

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (ПЕТ-СТ), при 59-годишен мъж, с хистологично доказан карцином на стомаха. (c)ПЕТ-СТ предоперативни изображения показват дифузно повишена метаболитна активност на FDG в стомашната стена, съвместима с първичен тумор. (5a) ПЕТ-СТ изображения демонстрират интензивно поглъщане на FDG в туморна формация в левия бял дроб, суспектни данни за първичен карцином на белия дроб - биопсията потвърждава диагнозата. Същият пациент след терапия за двете злокачествени заболявания – гастректомия и химиолъчетерапия. Липсват данни за рецидиви и дисеминация на двете малигнени заболявания от рестадиращия ПЕТ/СТ (c и d) - Фиг. 14.



### 3 Приложение на 18F-FDG ПЕТ/СТ при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в млечна жлеза.

От изследваните 180 пациенти с известна първична туморна локализация, 24 (13,3%) от тях са с високо суспектни данни от ПЕТ/СТ изследването за последваща неоплазия в областта на млечна жлеза. Всички покриваха двата основни критерия за включване в групата – наличие на първичен малигнен процес и високо суспектни ПЕТ/СТ данни за последващ такъв. Хистологична верификация имат 18 от тях (67%). При останалите шест, поради последваща терапия и проследяване в друго лечебно заведение (n=3) или поради прогресивен ход/авансирал процес и летален изход (n=3), няма информация за хистологична верификация.

#### Анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики:

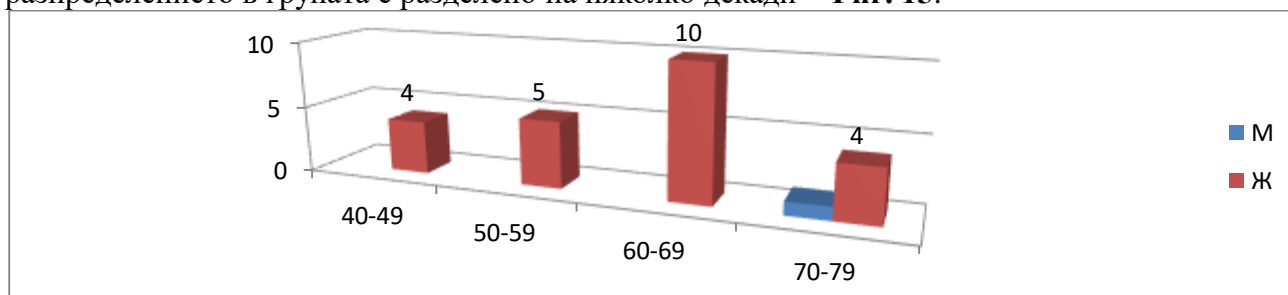
По отношение на половото разпределение, всички пациенти в групата са жени (23, 96%), с изключение на един мъж - с първичен карцином на гастроинтестиналния тракт и суспекция за последваща неоплазма на гърдата (1,4%).

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти, е между 42 и 77 години, като средната възраст е 61,2 години - **Табл. 4.**

Пол	Брой	Възраст	Средна възраст
мъже	1	79 г.	79 г.
жени	23	42-77 г.	60,4 г.

**Табл. 4** Разпределение по пол и възраст на пациентите със суспектни СМПЗЗ на млечна жлеза

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 15:**



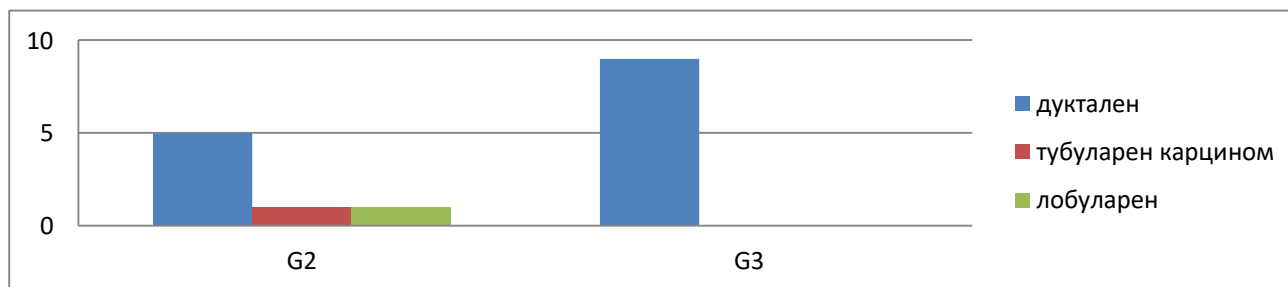
**Фиг. 15** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на млечна жлеза, по десетилетия

Най-голяма част от пациентите са на възраст между 60 и 69 години, по време на проведеното изследване (n=10).

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични урогенитални тумори (n=8, 33%), карциноми на млечна жлеза (n=4, 16.7%), карциноми на гастроинтестиналния тракт (n=3, 12,5%) и един пациент с малигнен меланом (n=1, 4,16%)

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- Всички пациенти в групата са правилно позитивни - **Табл. 5.**
- При 17 от 18 пациенти последващата злокачествена неоплазма протича метахронно.
- Изключение прави една пациентка със синхронно протичащи малигнен меланом и карцином на лява гърда.
- Средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната синхронна или метахронна неоплазма, е 6,29 години.



**Фиг. 16** Разпределение на СМПЗЗ на млечна жлеза, по степен на диференциация и хистология

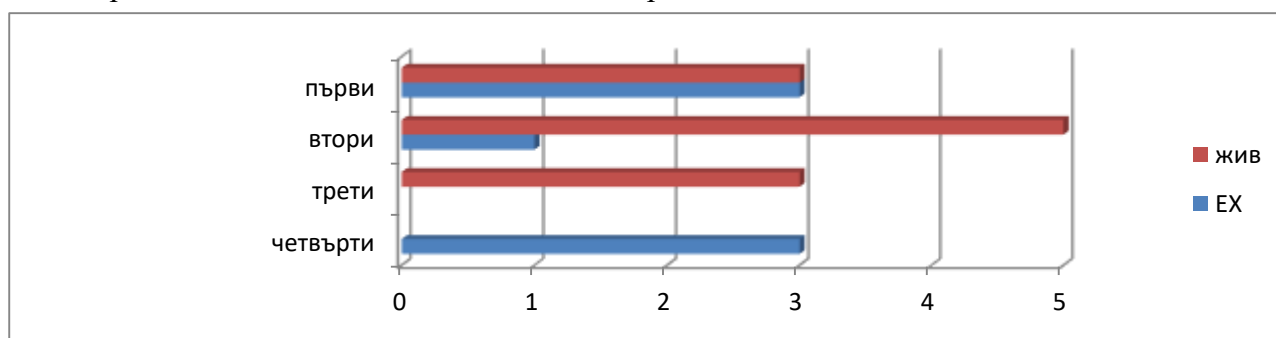
- Преобладават дукталните карциноми, като хистологичен вариант и нискодиференцираните, като степен на диференциация - **Фиг. 16.**
- Повечето от пациентите са детектирани в начален стадий (1-ри и 2-ри) - n=12 - **Фиг. 17.**
- Пациентите с повече от едно PET/CT изследване са 14 (от 18).

Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години
50, Ж	Малигнен меланом - дясна ръка	0.3333
55, Ж	Са на млечна жлеза - лява	1
42, Ж	Са на урогенитален тракт - яйчник	2
67, Ж	Са на млечна жлеза - дясна	2
54, Ж	Са на урогенитален тракт - яйчник	6
63, Ж	Са на гастроинтестинален тракт - сигма	15
72, Ж	Са на урогенитален тракт - шийка на матка	24
45, Ж	Са на млечна жлеза - дясна	12
52, Ж	Са на урогенитален тракт - шийка на матка	5
69, Ж	Са на урогенитален тракт - яйчник	4
61, Ж	Са на гастроинтестинален тракт - цекум	3
42, Ж	Са на урогенитален тракт - шийка на матка	11
52, Ж	Са на урогенитален тракт - шийка на матка	2
66, Ж	Са на урогенитален тракт - пикочен мехур	4
77, Ж	Са на гастроинтестинален тракт - сигма	1
64, Ж	Са на урогенитален тракт - ендометриум	2
71, Ж	Са на урогенитален тракт - шийка на матка	4
74, Ж	Са на млечна жлеза - дясна	14

**Табл. 5** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на млечна жлеза, след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

### Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:

- при 7 пациенти е отчетено авансирало заболяване или прогресия на поне на едно от малигнените заболявания, като за всички е отчетен летален изход.
- останалите 11 са с пълен отговор на множествените си първични малигнени заболявания, като при една от тях, в периода на проследяването, се детектира последващ карцином на колона. Липсват починали сред тях.



**Фиг. 17** Разпределение на СМПЗЗ на млечна жлеза според стадия на заболяването и статуса на пациента

### Анализ на метаболитните характеристики:

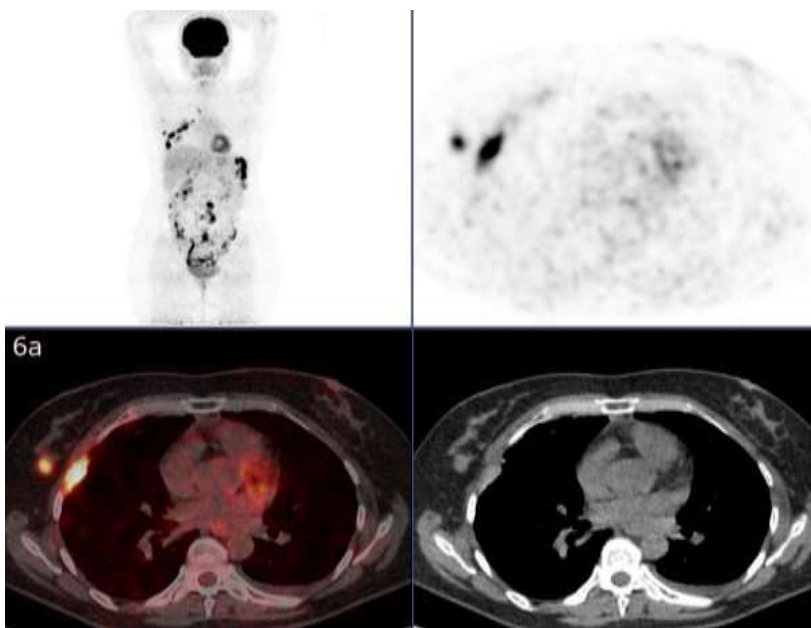
- Натрупването на маркираната глюкоза при 17 от 18 пациенти е леко, до умерено;

## Анализ на групата на пациентите с първични неоплазми на млечна жлеза в нашето изследване, развили последваща неоплазма:

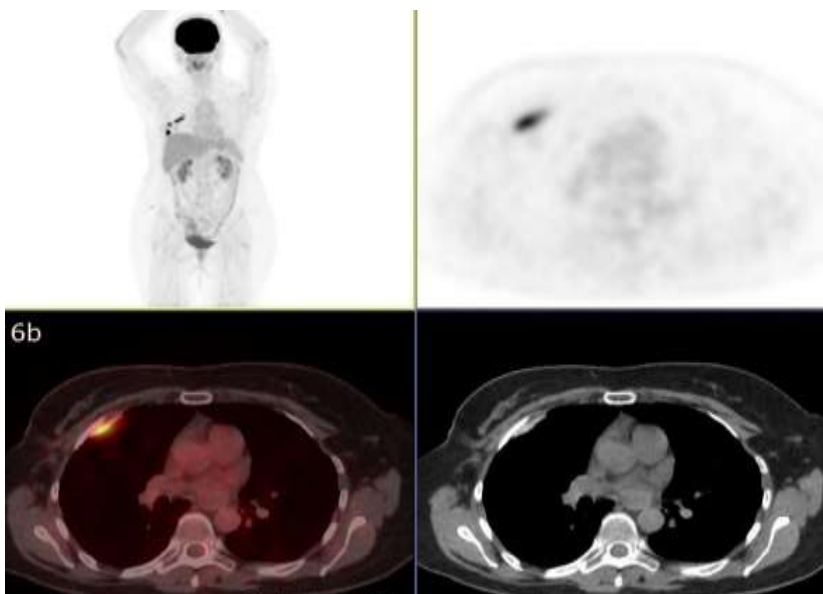
За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на млечна жлеза в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме шестнайсет (n=16) пациенти със СМПЗЗ на гастроинтестиналния тракт, десет пациенти с карцином на УГТ (n=10), по четирима с карцином на контралатерална млечна жлеза, тумори с ниска/вариабилна утилизация и лимфопролиферативно заболяване (n=12), а при трима пациенти (n=3) - последващ карцином на бял дроб.

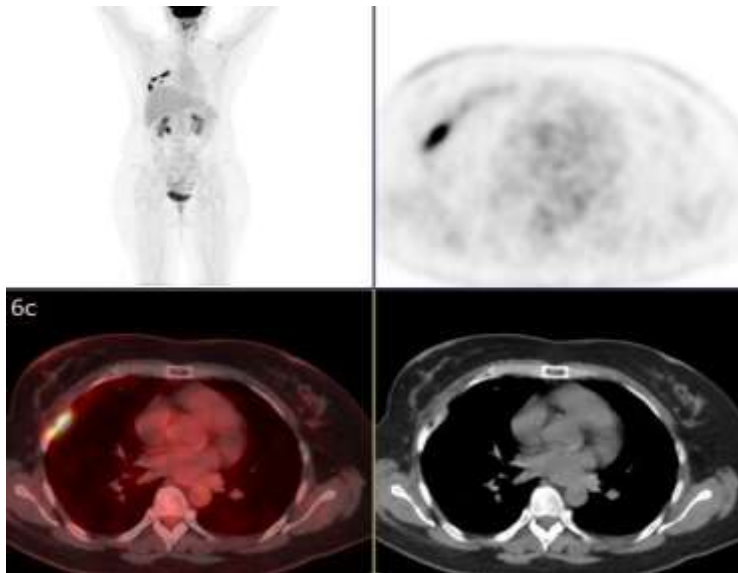
### Клиничен случай 6

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 42-годишна жена с BRCA - мутация и с карцином на яйчниците, лекувана с лапарохистеректомия и химиотерапия. PET-CT изображенията показват фокално повишена метаболитна активност в дясната млечна жлеза, както и плеврални и перитонеални лезии, каптиращи FDG - Фиг. 18 **Фиг. 18**



Същата пациентка - след терапия и за двете злокачествени заболявания - частична резекция на гърдата (G3 дуктален карцином), талк-плевродеза, химио- и таргетна терапия. Аксиалните PET-CT изображения демонстрират пълен терапевтичен отговор - Фиг 19. **Фиг. 19**

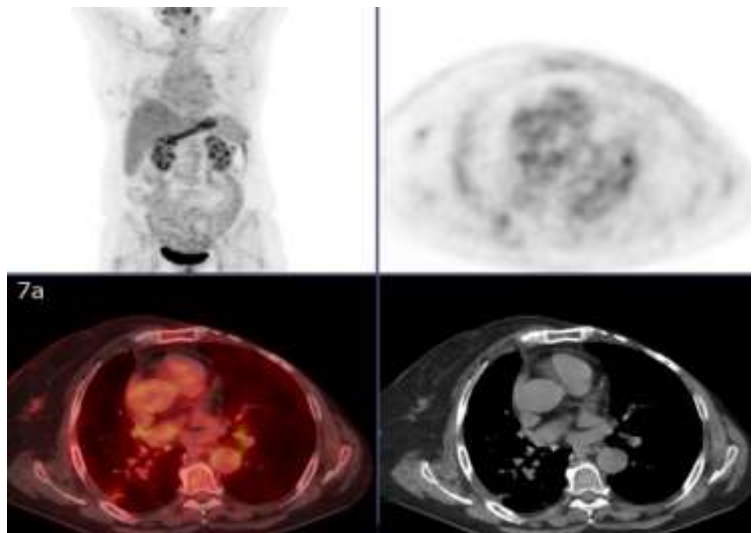




Същата пациентка на поддържаща терапия. PET-CT изображенията демонстрират персистенция на плеврални хиперденсни уплътнения, в резултат на талк-плевродезата - без активност на двете малигнени заболявания - Фиг. 20.

### Клиничен случай 7

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 72-годишна жена, с карцином на лява млечна жлеза и с карцином на бял дроб (диагностициран при предходно PET/CT изследване), лекувана оперативно, както и с лъче- и химиотерапия, за двете си онкологични заболявания. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално повишена метаболитна активност в дясната млечна жлеза, суспектна за неопластичен процес - Фиг. 21.

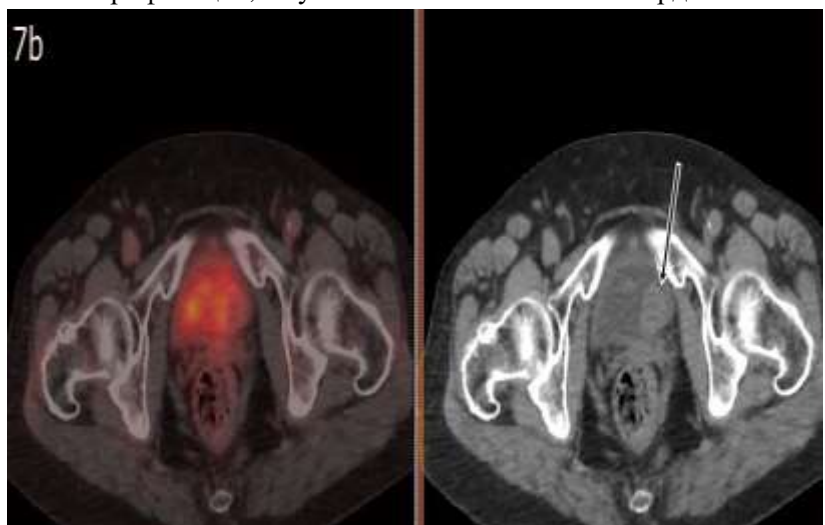


Фиг. 21

Позитронно-емисионна томография компютърна томография (PET-CT) при същата пациентка и в конкретното скениране. PET-CT изображенията показват мекотъканна находка в пикочен мехур, също суспектна за малигнена. След хистологична верификация, са установени малигноми на гърда и пикочен в ранен стадий - Фиг. 22. Фиг. 22

### Клиничен случай 8

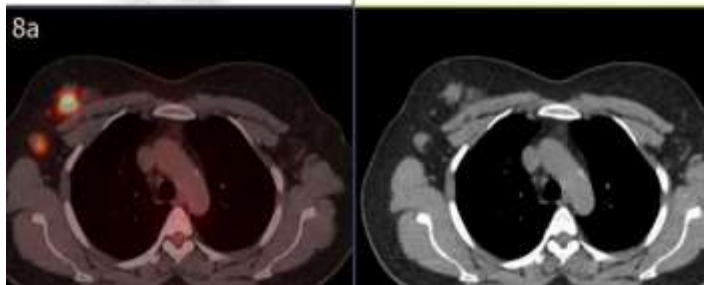
Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 50-годишна жена, с малигнен меланом на дясна ръка, лекувана оперативно. PET-CT изображенията показват фокално повишена метаболитна активност в дясната млечна жлеза и метаболитно активна аксиларна лимфаденопатия, съвместими със синхронен малигнен процес на млечна жлеза. Допълнително, от PET-изображението се визуализират хиперфиксационни зони в черен дроб и кости, вторични лезии - Фиг. 23.



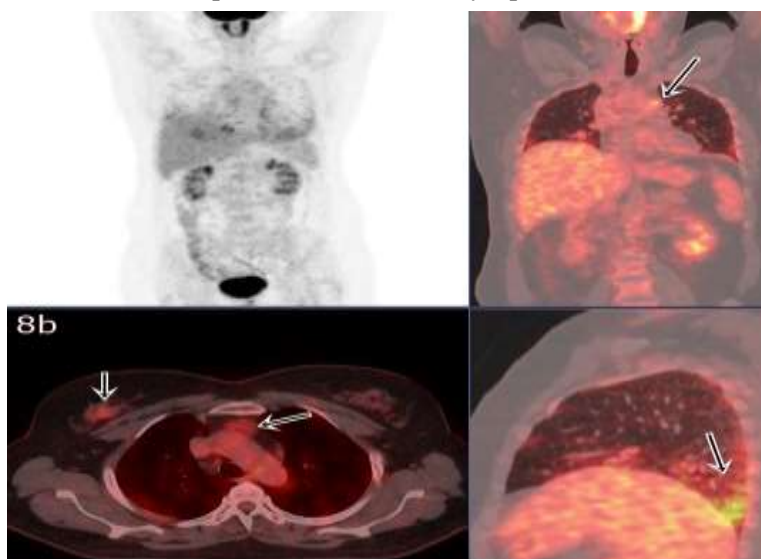
Фиг. 23



Същата пациентка след НАХТ. PET-CT изображенията показват частично до пълно обратно развитие на описаните промени. Допълнително, от изображението се визуализират метаболитно активни медиастинални лимфни възли и белодробни изменения двустранно - с вид на възпалителни/реактивни промени - Фиг. 24.



Фиг. 24



Фиг. 24

#### 4 Приложение на <sup>18</sup>F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в гастроинтестиналния тракт.

От изследваните 180 пациенти с известна първична туморна локализация, 66 (36,7%) от тях са с високо суспектни PET/CT данни за последваща такава в гастроинтестиналния тракт. Хистологична верификация имат 51 от тях. При останалите 15 не е осъществена, поради авансирал процес и/или летален изход (n=9) или поради последваща терапия и проследяване в друго лечебно заведение.

#### Анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики:

От групата от 66-ма пациенти, 32 (49%) са мъже и 34 (51%) са жени.

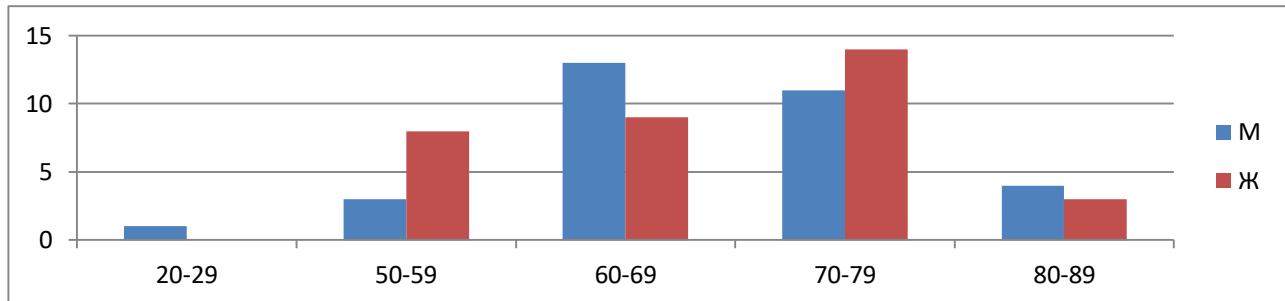
Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 25 и 87 години, като средната възраст е 67,8 години - Табл. 6.

Пол	Брой	Възраст	Средна възраст
мъже	32	25-81 г.	68,2 г.

жени	34	50-87 г.	67,5 г.
------	----	----------	---------

**Табл. 6** Разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на ГИТ по пол и възраст

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 25**:

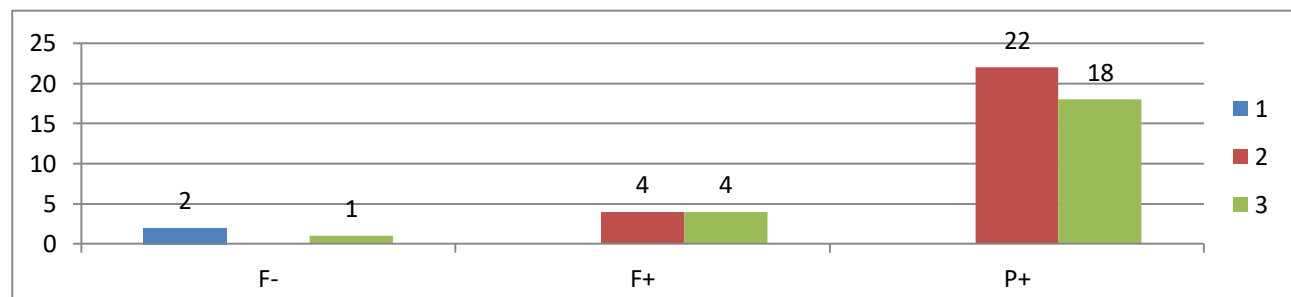


**Фиг. 25** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на ГИТ по десетилетия

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (n=21, 31,8%); гастроинтестинални тумори (n=14), урогенитални тумори (n=12, 21%), карциноми на бял дроб (n=7, 10,6%), лимфопролиферативни заболявания и карциноми на глава и шия (съответно по n=4, 6%) и по един пациент с малигнен меланом (n=1, 1,5%) и кожен карцином (n=1, 1,5%).

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- Броят на правилно позитивните е 40 (P+), на фалшиво позитивните е 8 (F+), а на фалшиво негативните е 3 (F-) - **Фиг. 26**.



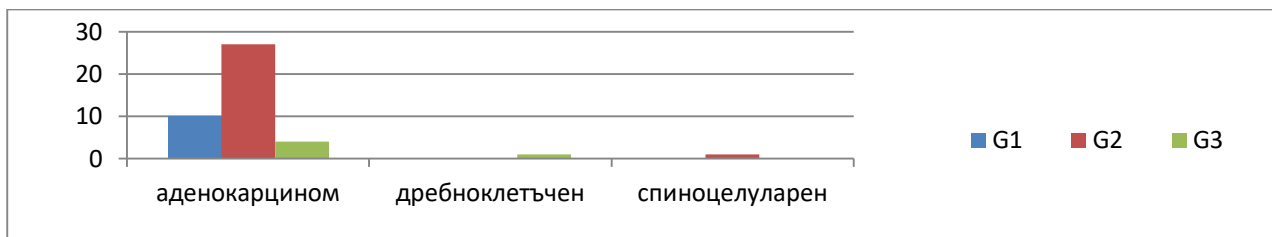
**Фиг. 26** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки, суспектни за СМПЗЗ на ГИТ

- Преобладават коло-ректалните карциноми (n=30): ректум-сигма (n=14); цекум и колон асценденс (n=12); колон трансверзум и колон десценденс (n=4). При останалите органни локализации на гастроинтестиналния тракт се установяват - три карцинома на стомаха и три на панкреаса, по една на хранопровод и дуоденум и два първични карцинома на черния дроб - **Табл. 7**;

Пол и възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория малигнен процес
Ж, 58	Лимфопролиферативно заболяване	2	Са на цекум
Ж, 51	Са на млечна жлеза	3	Са на ректум
Ж, 60	Са на млечна жлеза	1	Са на колон асц.

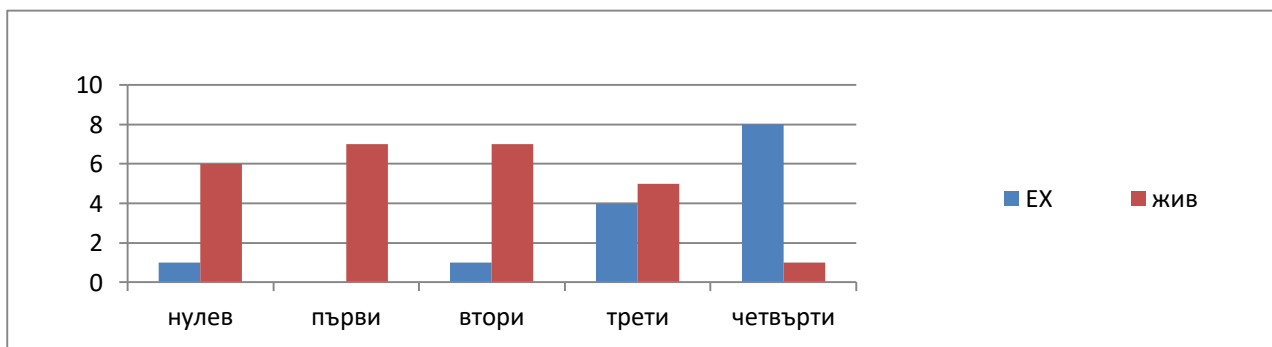
М, 71	Са на ГИТ	7	Са на цекум
М, 74	Са на бял дроб	0.0833	Са на цекум
Ж, 74	Са на млечна жлеза	0.25	Са на колон асц.
М, 25	Са на ГИТ	4	Са на стомах
М, 70	Са на бял дроб	2	Са на сигма
М, 79	Са на ГИТ	4	Са на дуоденум
Ж, 71	Са на млечна жлеза	5	Са на сигма
М, 66	Са на бял дроб	0.4167	Са на ректум
Ж, 57	Са на млечна жлеза	1	Са на ректум
Ж, 71	Са на млечна жлеза	3	Са на колон асц.
М, 68	Са на глава и шия	0.5	Са на хранопровод
М, 62	Сарком	3	Са на ректум/сигма
Ж, 76	Са на млечна жлеза	3	Са на колон трансв.
М, 57	Са на бял дроб	5	Са на ректум/сигма
М, 74	Са на УГТ, пикочен мехур	4	Са на колон асц.
М, 68	Са на УГТ, десен бъбрек	0,833	Са на хранопровод
М, 82	Са на глава и шия, назофаринкс	1	Са на панкреас
Ж, 59	Са на УГТ, пикочен мехур	1	Са на колон асц.
Ж, 65	Са на млечна жлеза	4	Са на панкреас
М, 72	Лимфопролиферативно заболяване	3	Са на ректум
Ж, 62	Са на млечна жлеза	4	Са на панкреас
М, 73	Са на ГИТ, ректум	9	Са на стомах
Ж, 76	Са на ГИТ, анус	2	Са на колон асц.
Ж, 53	Са на ГИТ, ректум	0,166	Са на колон десц.
М, 70	Лимфопролиферативно заболяване	0,5	Са на колон транс.
Ж, 74	Са на млечна жлеза	6	Са на ректум
Ж, 85	Са на млечна жлеза	0,416	Холангиокарцином
М, 68	Са на УГТ, пикочен мехур	0,5	Са на ректум
Ж, 68	Са на млечна жлеза	0,166	Са на ректум
Ж, 62	Са на УГТ, ендометриум	4	Са на колон десц.
Ж, 60	Са на млечна жлеза	0,5	Са на ректум
Ж, 72	Са на ГИТ, флексура лиеналис	0, 416	Са на колон асц.
М, 62	Малигнен меланом на дясно бедро	2	Са на ректум
М, 69	Са на бял дроб	37	Са на колон асц.
Ж, 69	Са на млечна жлеза	2	Са на ректум
М, 81	Кожен карцином	2	Са на стомах
Ж, 87	Са на млечна жлеза	6	Са на колон асц.
Ж, 72	Сарком, ретроперитонеален	5	Са на панкреас

**Табл. 7.** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на ГИТ след провеждане на РЕТ/СТ. \*М – мъж; Ж – жена



**Фиг. 27** Разпределение на СМП33 на ГИТ по степен на диференциация и хистология

- Превес в тази група имат аденокарциномите, и то умеренодиференцираните - **Фиг. 27**;
- При 12 от тях, последващата злокачествена неоплазма протича синхронно, а метакронно - при 28 от случаите;
- По отношение на развитието на детектираното заболяване, 22 пациенти са нисък стадий (in situ карцином, първи и втори), а 18 са с напреднал малигнен процес (диагностицирани в трети или четвърти стадий), повечето от които са починали (n=12) - **Фиг. 28**;



**Фиг. 28** Разпределение на СМП33 на ГИТ, според стадия на заболяването и статуса на пациента

### **Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:**

- При 19 пациенти е отчетен пълен отговор от рестадиращия PET/CT по отношение и на двете малигнени заболявания;
- При 11 е отчетена прогресия на поне едното от двете първични неоплазми;
- Шестима пациенти с авансирало заболяване са починали в рамките на проследяването, като петима от тях са провели само едно PET/CT изследване в нашия клиничен център;
- Останалите четирима са със стабилно заболяване.

### **Анализ на метаболитните характеристики:**

- Всички детектирани находки в гасто-интестиналния тракт са с умерено до интензивно повишена метаболитна активност (съответно 2 и 3);

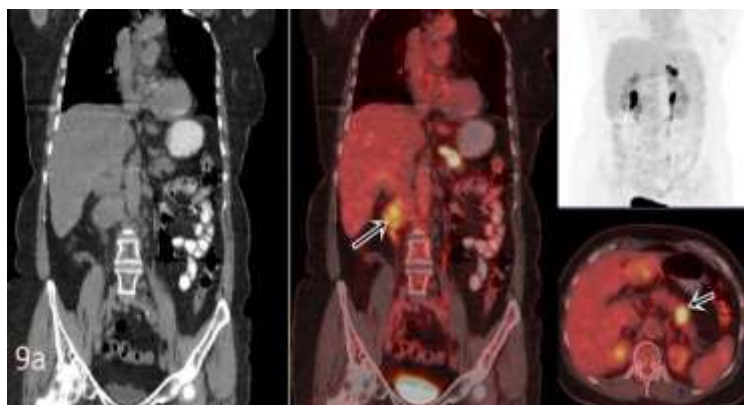
### **Анализ на групата на пациентите с първични неоплазми на ГИТ в нашето изследване, развили последваща неоплазма:**

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на ГИТ в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме девет (n=9) пациенти със СМП33 на гастроинтестиналния тракт, шестима пациенти (n=6) с последващ карцином на бял дроб, по четирима с тумори с ниска/вариабилна утилизация (n=4)

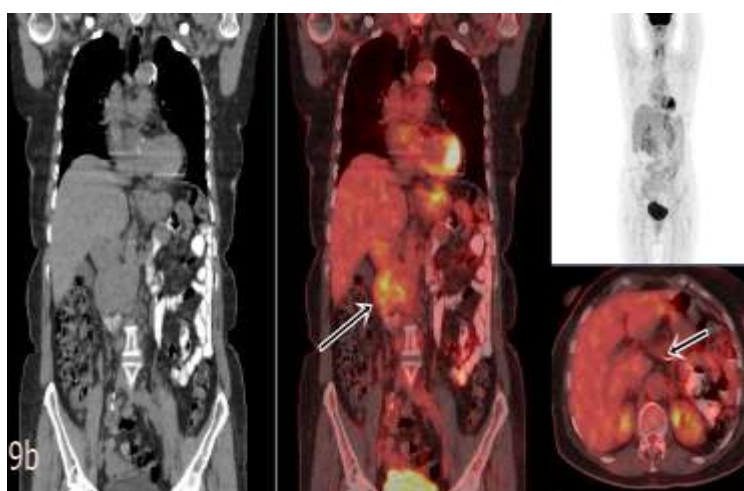
и с карцином на УГТ (n=4), трима с карцином на млечна жлеза (n=3), а двама (n=2) са с карцином на глава и шия.

### Клиничен случай 9

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 72-годишна жена с ретроперитонеален сарком, лекувана оперативно. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в опашката на панкреаса, съвместима с малигнен процес на това ниво. Допълнително, от короналните изображения се установява формация с леко до умерено повишена фиксация, рецидив на познатото малигнено заболяване - Фиг 29. **Фиг. 29**

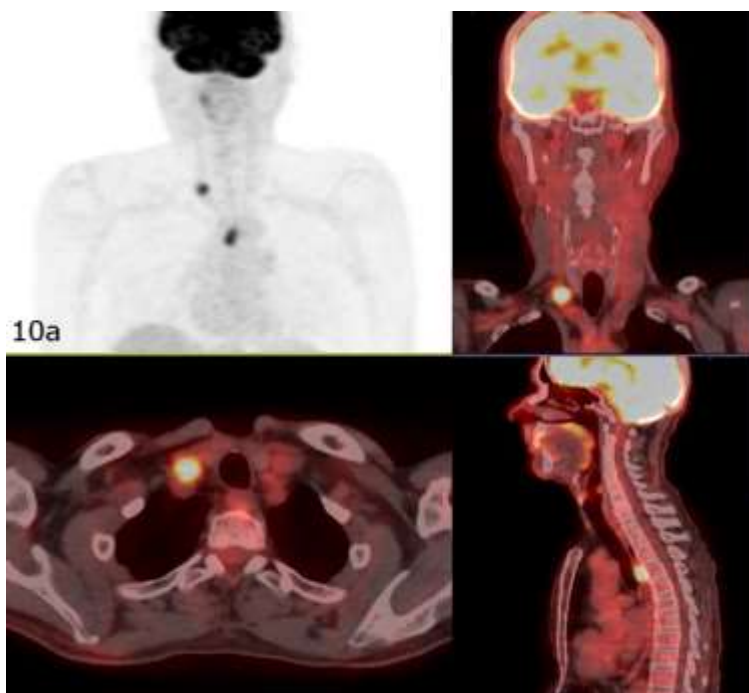


Същата пациентка - след оперативно лечение по отношение на панкреасната неоплазия. Аксиалните PET-CT изображения не показват остатъчни промени в областта на панкреаса. Сагиталните PET/CT изображения показват прогресия на рецидивната саркомна формация вдясно - с леко повишена фиксация - Фиг 30. **Фиг. 30**

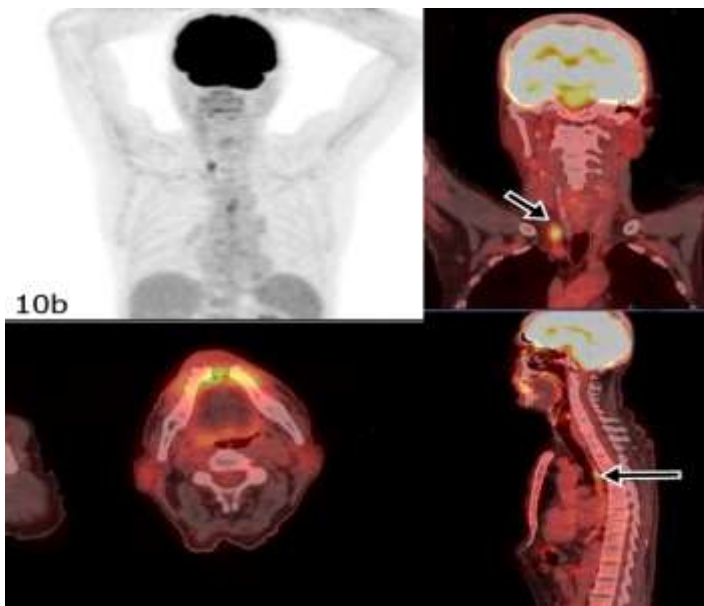


### Клиничен случай 10

Позитронно-емисионна томография/компютърна томография (PET-CT) при 62-годишен мъж, след тонзилектомия по повод карцином. PET-CT изображенията показват фокално повишена метаболитна активност в стената на хранопровода и в единичен супраклавикуларен лимфен възел вдясно, суспектни за синхронен малигнен процес на хранопровода с дисеминация в лимфен възел. Липсват данни за патологична фиксация в областта на тонзилата, която да се свърже с остатъчен локален процес - Фиг. 31. **Фиг. 31**



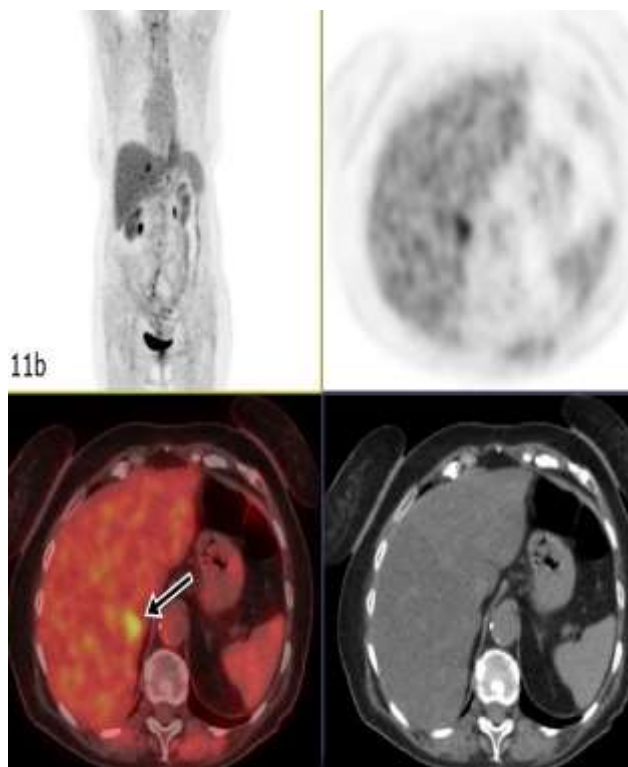
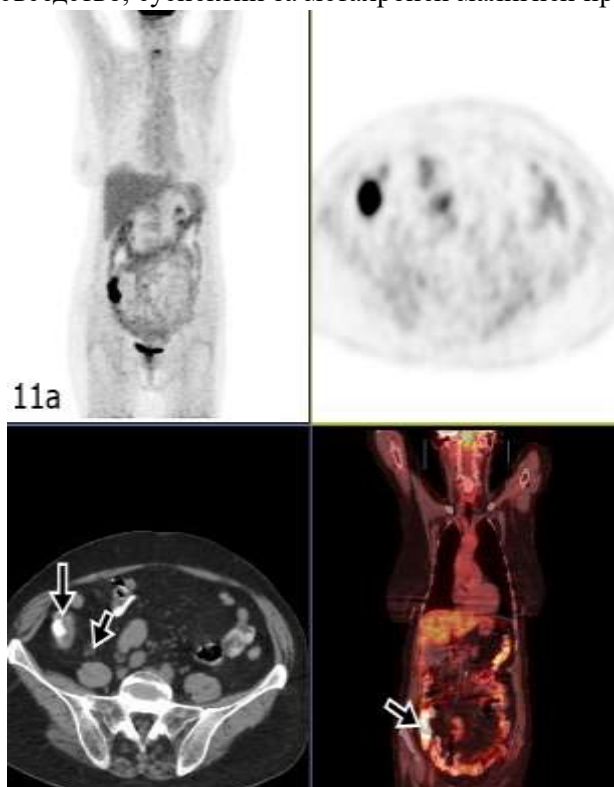
Същият пациент след НАХТ. Аксиалните PET-СТ изображения отчитат частичен метаболитен и морфологичен отговор по отношение на новодиагностицираното малигнено заболяване. Липсват данни за рецидив във връзка с малигнома на тонзилата- Фиг. 32.



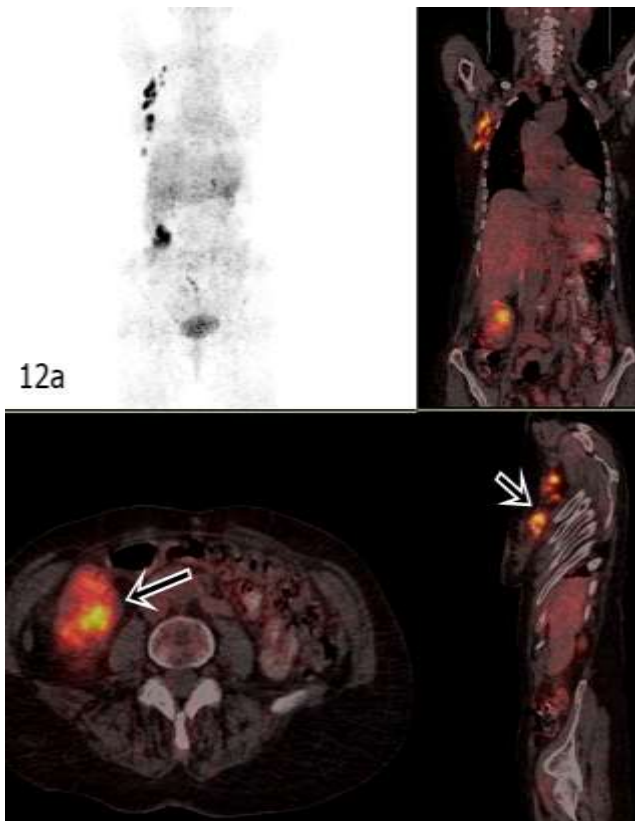
### Клиничен случай 11

PET-CT при 76-годишна жена, с карцином на анус след лъче- и химиотерапия. PET-CT изображенията показват интензивно повишена метаболитна активност в стената на цекума и единични лимфни възли по съседство, суспектни за метакронен малигнен процес. Фиг. 33

Същият пациент, след оперативно лечение и АХТ. PET-CT изображения отчитат поява на метаболитно активна чернодробна лезия, с вид на вторична. Липсват данни за локален рецидив. Фиг. 34

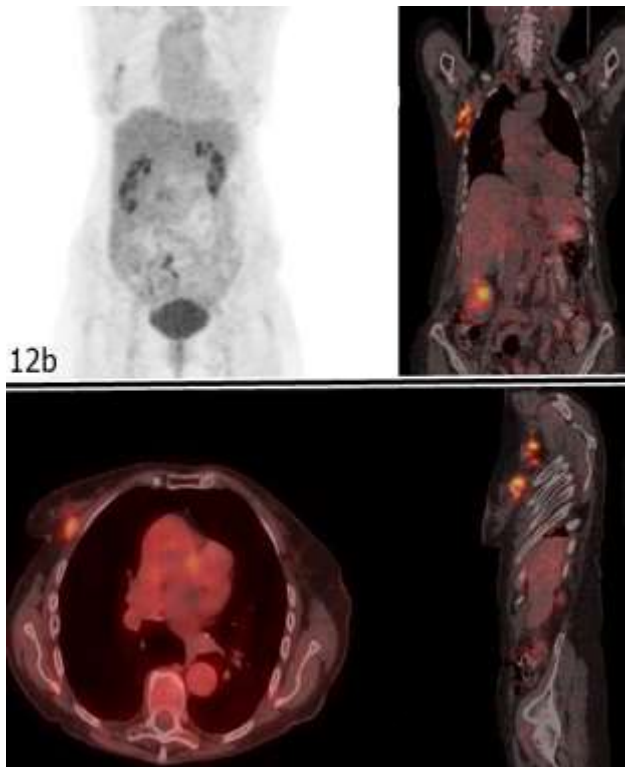


**Клиничен случай 12** Позитронно-емисионна томография/компютърна томография (PET-CT) при 74-годишна жена с новодиагностициран карцином на гърда. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в стената на колон асценденс, суспектна за синхронен малигнен процес на това ниво. Короналните и сагиталните изображения показват първичното заболяване и дисеминационните лезии в аксилата – Фиг. 35.



Същият пациент, след оперативно лечение за карцинома на колона и АХТ по отношение на малигненото заболяване на гърдата. PET-CT изображенията отчитат частичен терапевтичен отговор по отношение на малигнома на гърдата и пълен за карцинома на цекума - Фиг. 36.

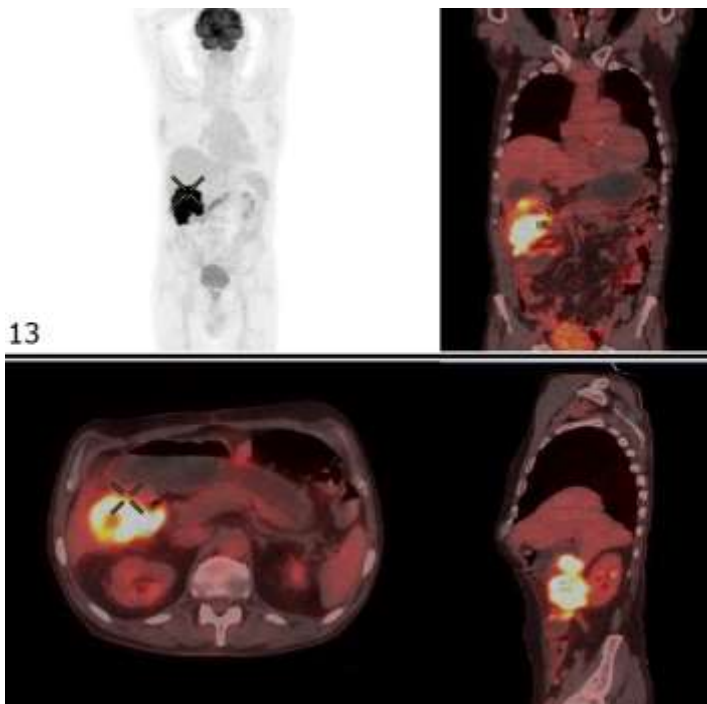
**Фиг. 35**



**Фиг. 36**

**Клиничен случай 13**

PET-CT при 79-годишен мъж с карцином на цекума в миналото. PET-CT изображенията показват формация с интензивно повишена метаболитна активност в стената на дуоденима, суспектна за метахронен малигнен процес на това ниво. Процесът е доказан след ФГС и хистологична верификация - Фиг. 37.



**Фиг. 37**

## 5 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в урогенитален тракт.

От изследваните 180 пациенти с известна първична туморна локализация, 35 от тях са с високо суспектни данни от проведеното PET/CT изследване за последваща такава в урогенитален тракт. Хистологична верификация имат 26 от тях. При останалите девет не е осъществена, поради авансирал процес и/или летален изход (n=4) или поради последваща терапия и проследяване в друго лечебно заведение (n=5).

### Анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики:

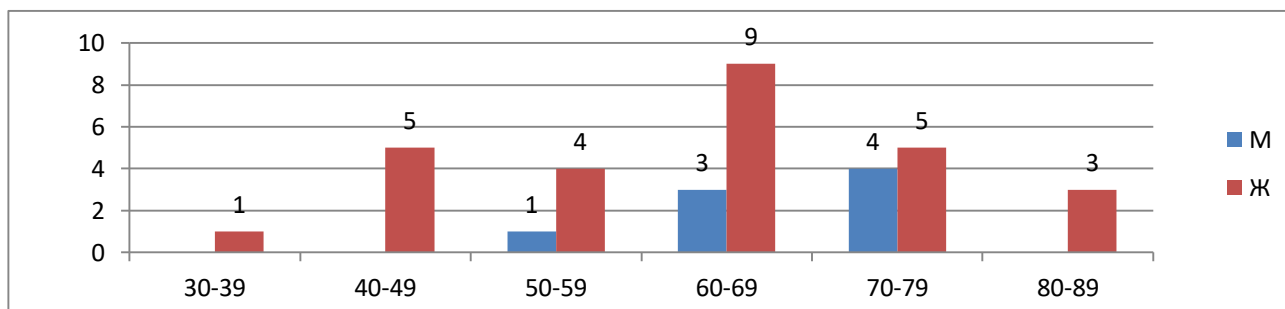
От групата от 35-ма пациенти, 8 (23%) са мъже и 27 (77%) са жени.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 37 и 83 години, като средната възраст е 63,7 години – **Табл. 8**.

Пол	Брой	Възраст	Средна възраст
мъже	8	59-79 г.	68,5 г.
жени	27	37-83 г.	62,3 г.

**Табл. 8** Разпределение на пациентите по пол и възраст със суспектни СМПЗЗ на УГТ

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метакронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг 38**:



**Фиг. 38** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на УГТ по десетилетия

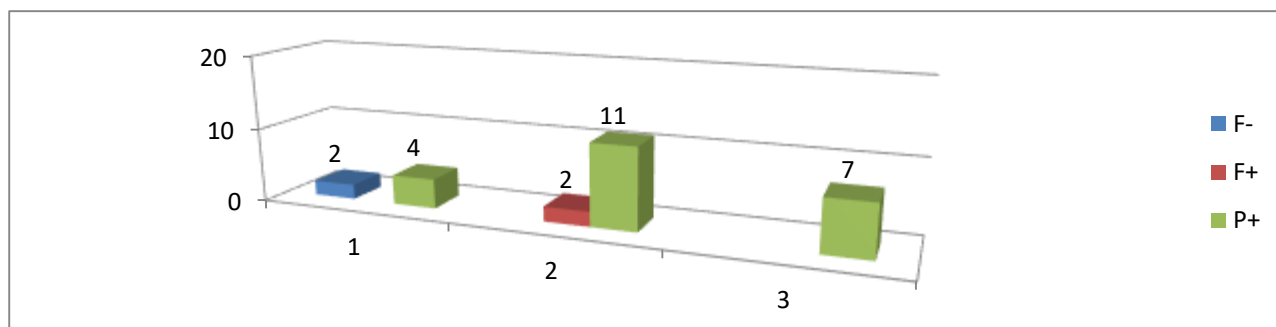
По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (n=16), гастроинтестинални тумори (n=9), урогенитални тумори (n=4), карциноми на глава и шия (n=3) лимфопролиферативни заболявания (n=2) и един пациент със сарком (n=1) - **Фиг. 39**.



**Фиг. 39** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите с диагностицирани СМПЗЗ на УГТ

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- Броят на правилно позитивните е 22 (P+), на фалшиво позитивните е 2 (F+), а на фалшиво негативните е 2 (F-)- **Фиг. 40**.



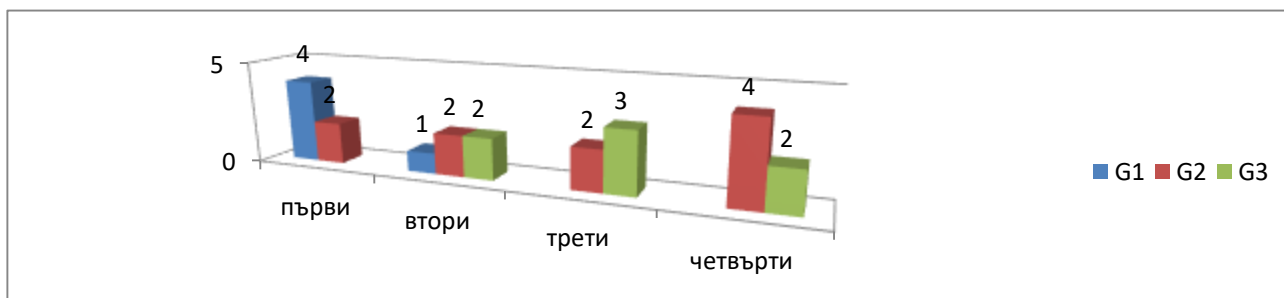
**Фиг. 40** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки суспектни за СМПЗЗ на УГТ

Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория малигнен процес
Ж	Ж, 37	Са на млечна жлеза	8	Са на яйчник
Ж	Ж, 42	Са на млечна жлеза	1	Са на шийка на матка
Ж	Ж, 46	Са на млечна жлеза	0.4166	Са на шийка на матка
Ж	Ж, 46	Са на млечна жлеза	6	Са на шийка на матка
Ж	Ж, 51	Са на глава и шия, ларинкс	1	Са на пикочен мехур
Ж	Ж, 52	Са на УГТ, шийка на матка	0, 166	Са на яйчник
Ж	Ж, 54	Са на млечна жлеза	6	Са на яйчник
Ж	Ж, 57	Са на млечна жлеза	7	Са на ендометриум
М	М, 59	Са на глава и шия, ларинкс	19	Са на бъбрек
М	М, 62	Са на ГИТ, ректум	1	Са на бъбрек
Ж	Ж, 64	Са на ГИТ, ректум	7	Са на бъбрек
М	М, 65	Са на глава и шия, глотис	4	Са на бъбрек
Ж	Ж, 66	ЛПЗ, НХЛ	3	Са на ендометриум
Ж	Ж, 68	Са на млечна жлеза	4	Са на яйчник
Ж	Ж, 68	Са на млечна жлеза	1	Са на ендометриум
М	М, 70	Са на ГИТ, сигма	2	Са на пикочен мехур
Ж	Ж, 73	Са на ГИТ, ректум/сигма	10	Са на яйчник
М	М, 75	Са на УГТ, простата	2	Са на бъбрек
Ж	Ж, 77	Са на млечна жлеза	8	Са на яйчник
Ж	Ж, 79	Са на УГТ, бъбрек	5	Са на бъбрек
М	М, 79	Са на УГТ, ендометриум	5	Са на бъбрек
Ж	Ж, 83	Са на млечна жлеза	5	Са на пикочен мехур

**Табл. 9** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на УГТ след провеждане на РЕТ/СТ. \*М – мъж; Ж – жена

- От детектираните последващи неоплазми преобладават гениталните тумори (n=12): на яйчник (n=6); на ендометриум (n=3); шийка на матка (n=3). При малигномите на отделителната система, пациентите с диагностициран бъбречен карцином са седем (n=7), а на пикочен мехур - три (n=3) – **Табл. 9**.

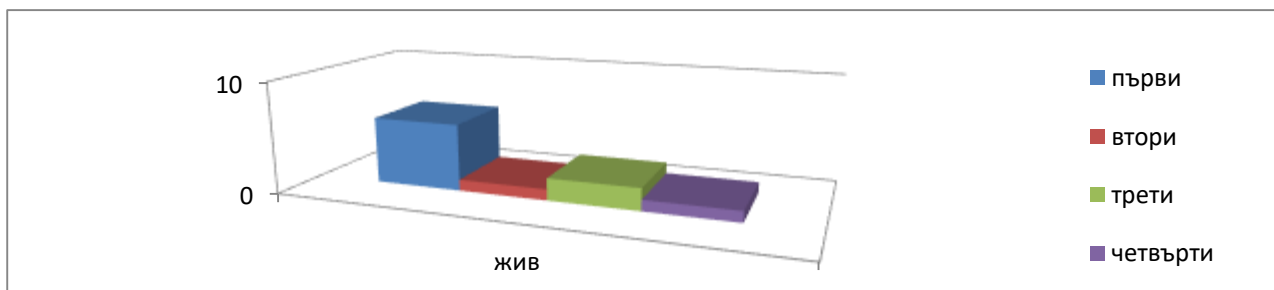
- По отношение на разпространението на детектираното заболяване, 11 пациенти са диагностицирани в ранен стадий (1-ви и 2-ри) и също толкова в напреднал (3-ти и 4-ти). Прави впечатление, че във втората група липсват пациенти с високо диференциран урогенитален тумор - **Фиг. 41**.



**Фиг. 41** Разпределение на СМП33 на УГТ по степен на диференциация и стадий

#### Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:

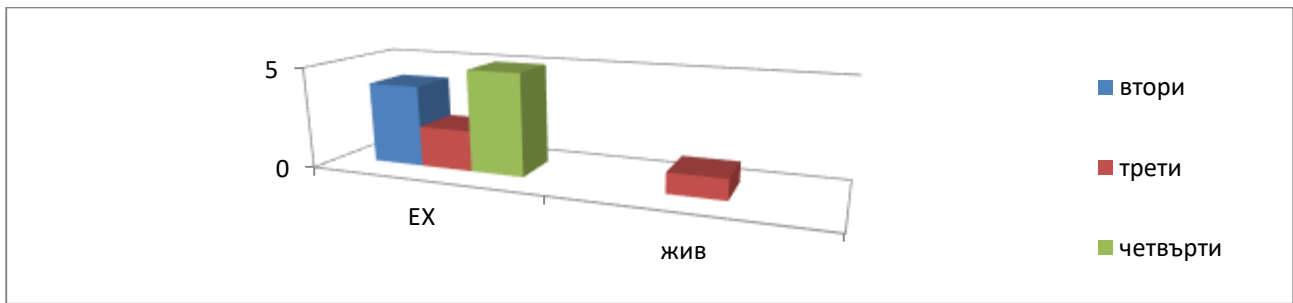
- При девет пациенти (n=9) е отчетен пълен отговор от рестадиращия PET/CT по отношение и на двете малигнени заболявания - **Фиг. 41**. Всички пациенти в тази група са провели най-малко две PET/CT изследвания.
- Един пациент с метакронно протичащ карцином на гърда и маточна шийка е със стабилно заболяване.



**Фиг. 41** Разпределение на СМП33 на млечна жлеза, при които е отчетен пълен отговор, според стадия на заболяването и статуса на пациента

- При 9 пациенти е отчетена прогресия на поне едното от двете първични неоплазми, като 8 от тях са с летален изход - **Фиг. 42**.

- Трима пациенти с авансирало заболяване са починали в рамките на проследяването, като всички са провели само едно PET/CT - изследване в нашия клиничен център.



**Фиг. 42** Разпределение на СМП33 на млечна жлеза, при които е отчетена прогресия или авансирало заболяване, според стадия на заболяването и статуса на пациента

#### Анализ на метаболитните характеристики:

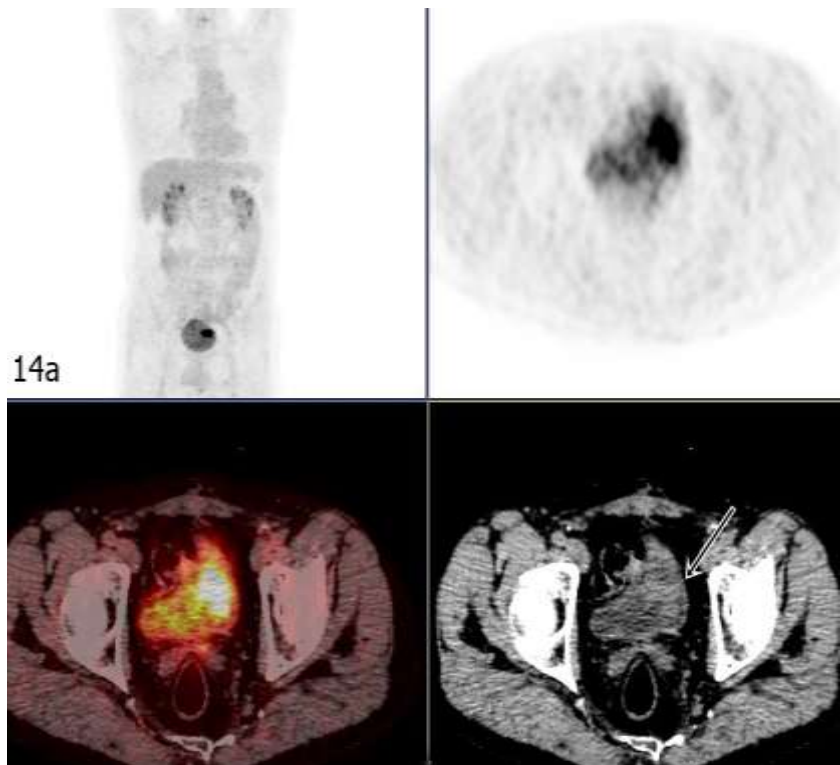
- Почти всички детектирани находки в урогениталния тракт (n=20) са с умерено до интензивно повишена метаболитна активност (съответно 2 и 3).

#### Анализ на групата на пациентите с първични неоплазми на ГИТ в нашето изследване, развили последваща неоплазма:

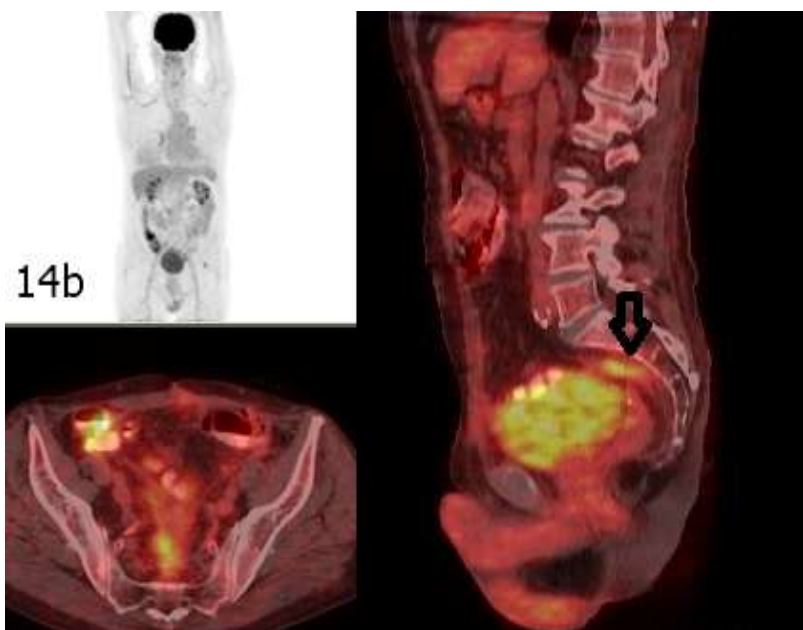
За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на УГТ в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с РЕТ/СТ. Установихме десет (n=10) пациенти със СМП33 на млечна жлеза, четирима с карцином на ГИТ (n=4), по трима с карцином на УГТ (n=3) и с лимфопролиферативно заболяване (n=3), а по двама пациенти (n=2) са с последващ карцином на бял дроб и с тумори с ниска/вариабилна утилизация (n=2).

#### Клиничен случай 14

Позитронно-емисионна томография/компютърна томография (РЕТ-СТ) при 70-годишен мъж с карцином на сигма след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. Аксиалните РЕТ-СТ изображения, показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в стената на пикочния мехур, суспектна за метахронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното заболяване - Фиг. 43. **Фиг. 43**



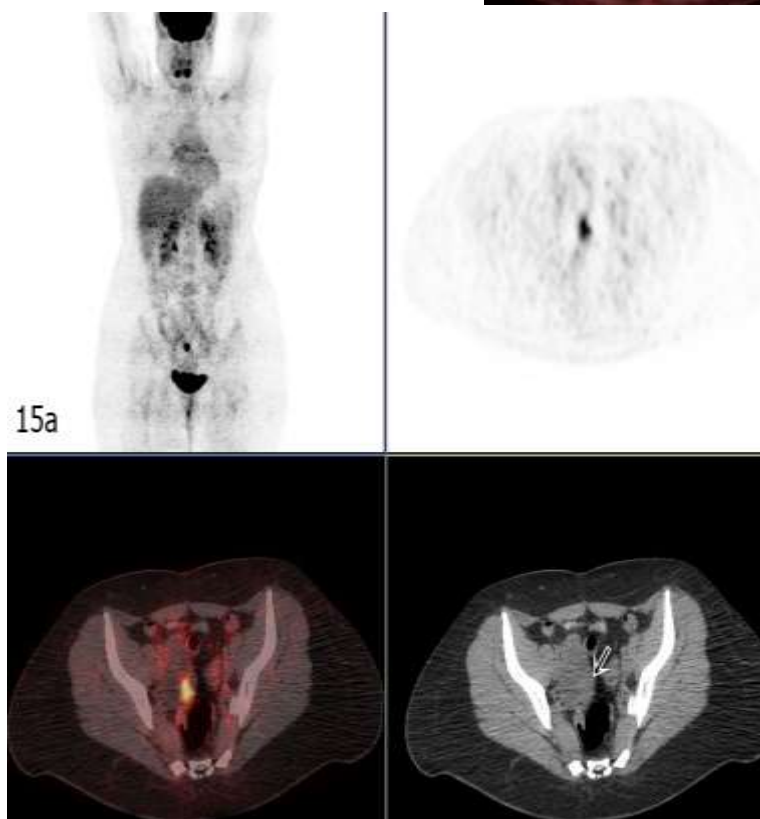
Същият пациент след оперативно лечение за карцином на пикочния мехур. PET-CT изображения отчитат локален рецидив в областта на дебелочревната резекция - Фиг. 44.



**Фиг. 44**

**Клиничен случай 15** PET-CT при 37-годишна жена с карцином на гърда - BRCA1+ след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. PET-CT изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в областта

на аднексите, суспектна за метакхронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното



**15a**

**15b**

заболяване - Фиг.45.

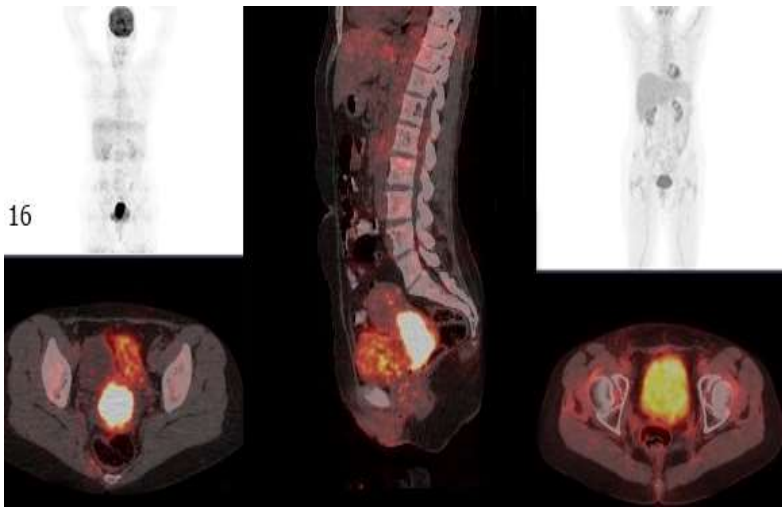
**Фиг. 45**

**Фиг. 46**



Същият пациент след оперативно лечение за карцином на яйчник. Аксиалните PET-CT изображения отчитат пълен терапевтичен отговор - Фиг. 46.

### Клиничен случай 16



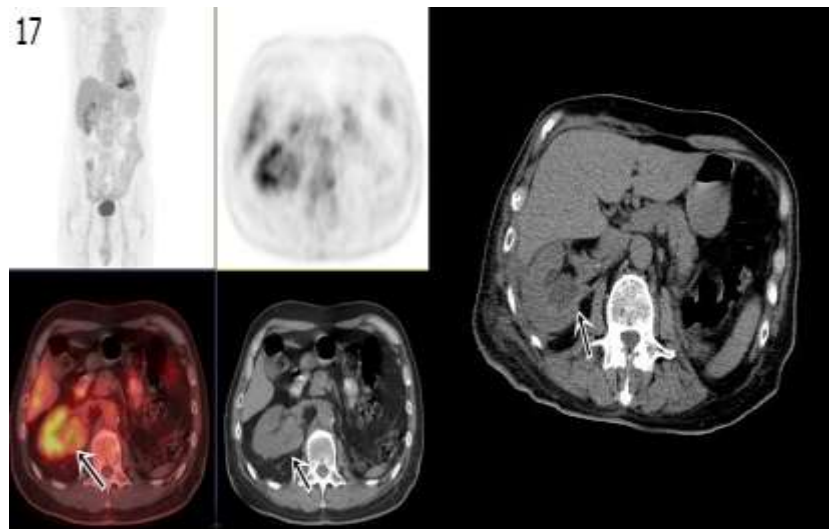
РЕТ-СТ при 56-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. Аксиалните РЕТ-СТ изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в областта на маточното тяло, суспектна за метакхронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното заболяване - Фиг 47.

Фиг. 47

### Клиничен случай 17

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (РЕТ-СТ) при 79-годишен мъж с карцином на ляв бъбрек, след нефректомия. Аксиалните РЕТ-СТ изображения отчитат лезия в десен бъбрек. След частична резекция, е налице пълен терапевтичен отговор (вдясно на нативен КТ) - Фиг. 48

Фиг. 48



## 6 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакхронно протичащ лимфопролиферативен процес.

От изследваните 180 пациенти с известна първична туморна локализация, 11 (7,8%) от тях са с високо суспектни РЕТ/СТ данни за последващо лимфопролиферативно заболяване, като хистологична верификация е осъществена при всички.

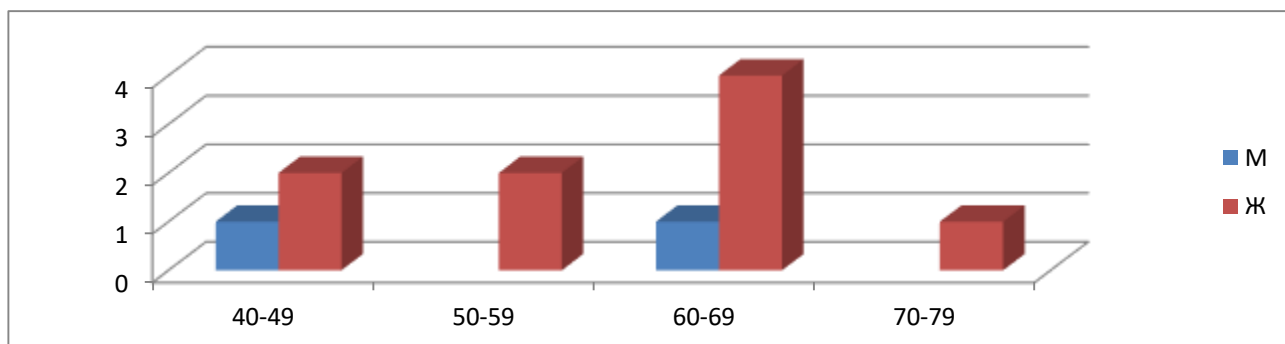
### Анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики:

От групата от 11 пациенти 2-ма (18%) са мъже и 9 (82%) са жени. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 41 и 77 години, като средната възраст е 59,6 години - Табл. 10.

Пол	Брой	Възраст	Средна възраст
мъже	2	49-63 г.	56 г.
жени	9	41- 77 г.	60,4 г.

**Табл. 10** Разпределение на пациентите по пол и възраст на пациентите със суспектни лимфопролиферативни СМПЗЗ

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг 49**:

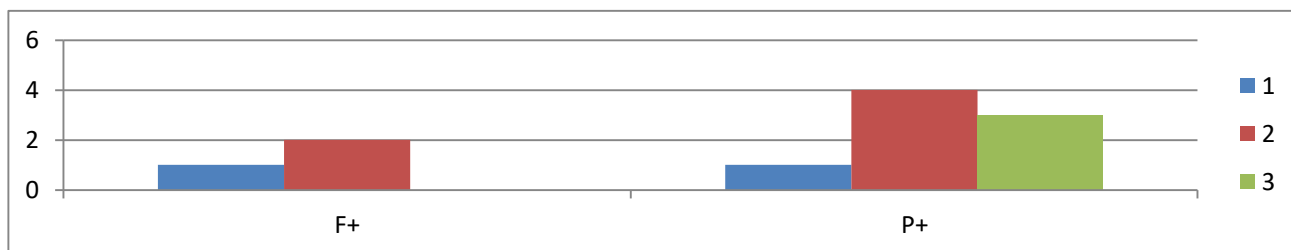


**Фиг. 49** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни лимфопролиферативни СМПЗЗ по десетилетия

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (n=4), следвани от карциномите на урогениталният тракт (n=3) и гастроинтестиналният тракт (n=1).

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи - **Табл. 11**:

- броят на правилно позитивните е 8 (P+), на фалшиво позитивните е 3 (F+). При правилно позитивните резултати, последващите неоплазми са с надфонова до интензивно повишена фиксация, докато при туморите в групата на фалшиво позитивните резултати не се установява интензивно повишена метаболитна активност - **Фиг. 50**.



**Фиг. 50** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки суспектни за лимфопролиферативни СМПЗЗ

Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първиятумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Вид на лимфопролиферативния процес
Ж	41	Са на млечна жлеза	6	периферен Т-клетъчен
М	49	Са на урогенитален тракт, тестис	1	мантелноклетъчен
Ж	58	Са на млечна жлеза	15	DLBCL
Ж	62	Са на млечна жлеза	11	Т- клетъчен лимфом
Ж	67	Са на УГТ, ендометриум	7	MALT- лимфом
Ж	69	Са на млечна жлеза	2	фоликуларен лимфом

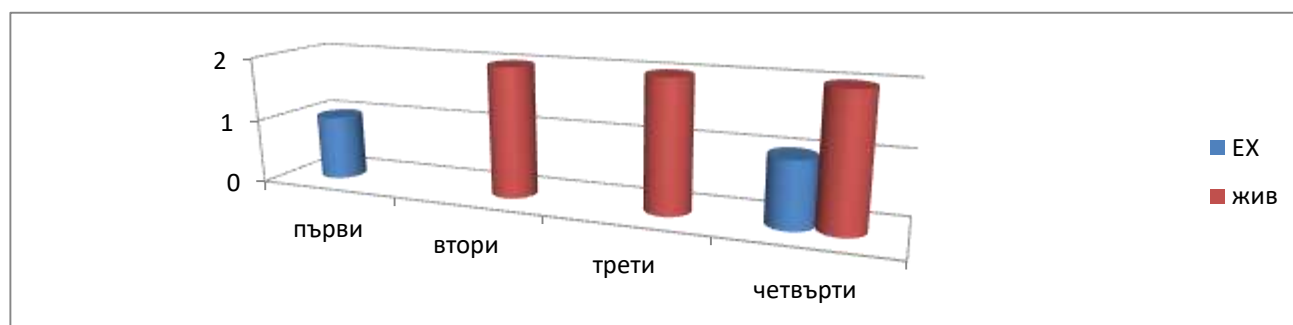
Ж	69	Са на УГТ, бъбрек	15	фоликуларен лимфом
Ж	77	Са на млечна жлеза	9	DLBCL

**Табл. 11** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза за лимфопрولیферативен СМПЗЗ след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

- При всички 8 пациенти последващата злокачествена неоплазма протича метакронно.
- От детектираните последващи лимфопрولیферативни заболявания всички са неходжкинови лимфоми.

### **Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:**

- При шестима пациенти (n=6) е отчетен пълен отговор от рестадиращия PET/CT по отношение и на двете малигнени заболявания. Петима от пациентите са провели повече от едно PET/CT изследване. Една пациентка с карцином на млечна жлеза и НХЛ с начало от слюнчена жлеза, и двете в ранен стадий, е починала в хода на проследяването.
- Един пациентка с метакронно протичащ карцином на ендометриум и неходжкинов лимфом е със стабилно заболяване.
- Една пациентка с напреднало лимфопрولیферативно заболяване и карцином на млечна жлеза е починала в хода на терапията - **Фиг. 51**.



**Фиг. 51** Разпределение на пациентите със лимфопрولیферативни СМПЗЗ според стадия на заболяването и статуса на пациента

### **Анализ на метаболитните характеристики:**

- При последващите неоплазми, са с надфонов до интензивно повишена фиксация, като най-много случаи демонстрират умерено повишена.

### **Анализ на групата на пациентите с първични лимфопрولیферативни заболявания в нашето изследване, развили последваща неоплазма:**

За пълнота на нашето изследване разгледахме групата на пациентите с първични лимфопрولیферативни заболявания в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме двама пациенти с последващ карцином на ГИТ (n=2), по един с карцином на УГТ, глава и шия и бял дроб (n=3).

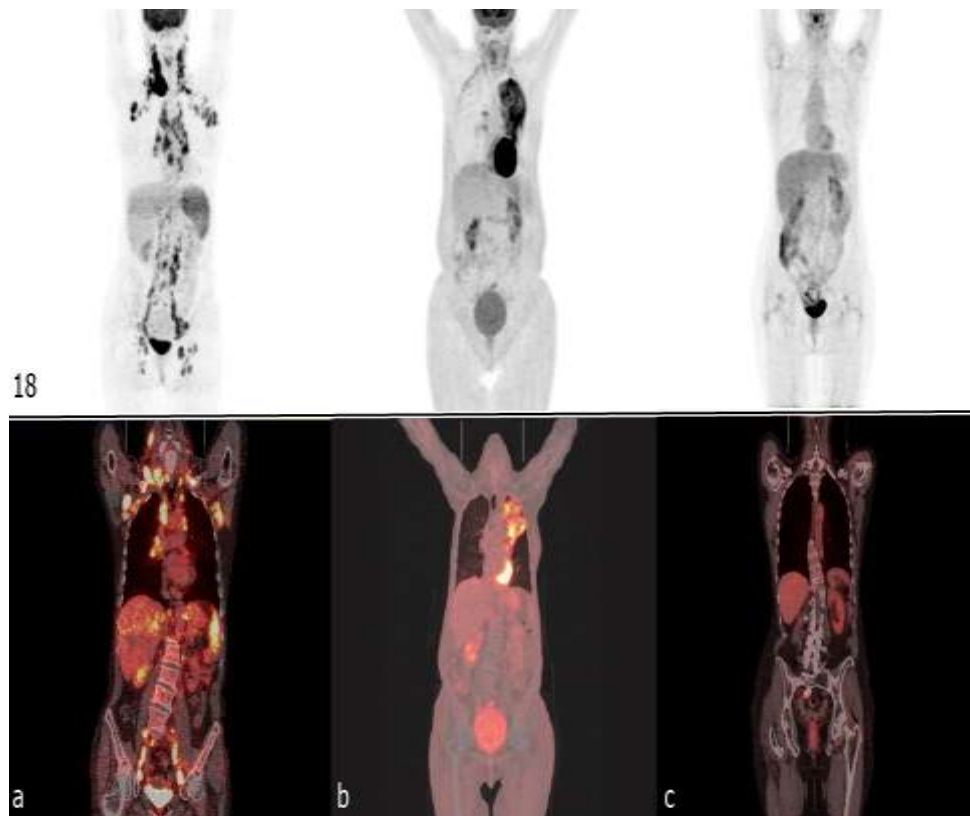
### **Клиничен случай 18**

PET-CT при 56-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия.

РЕТ-СТ изображенията (а), показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в множество лимфни възли над и под диафрагмата, суспектна за метакхронен лимфопролиферативен процес. Липсват данни за рецидив от основното заболяване.

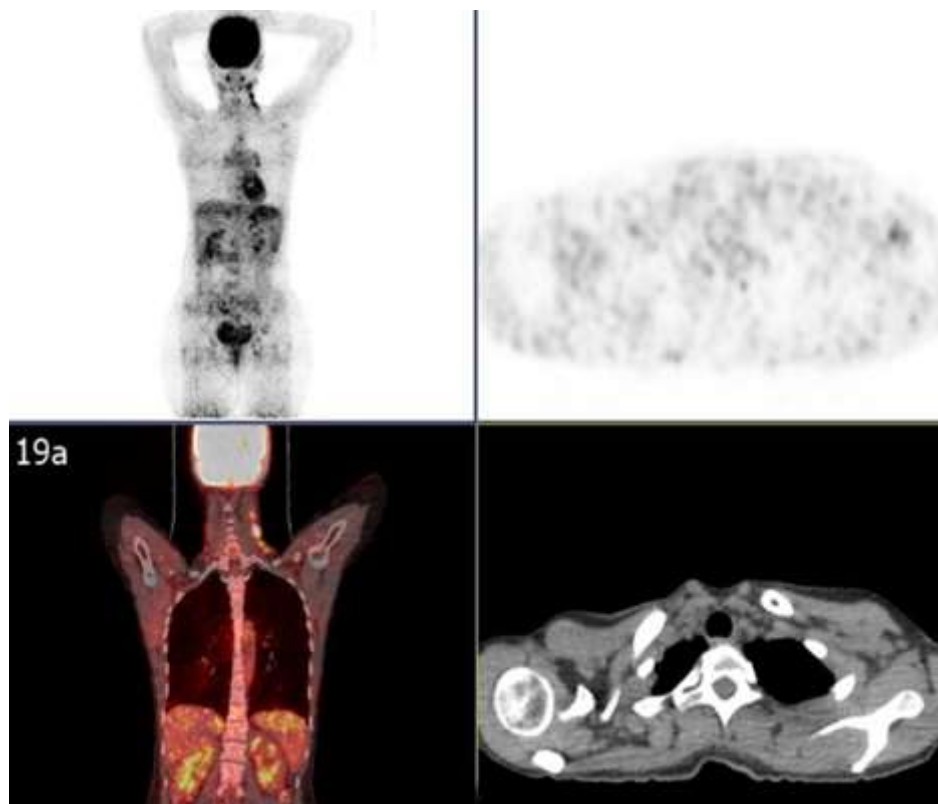
(б) След проведен пълен курс химиотерапия РЕТ-СТ изображенията отчитат обратно развитие на лимфаденопатията, но поява на пневмоничен инфилтрат в ляв бял дроб.

(с) Съст. след антибиотично лечение, липсва рецидив на лимфопролиферативното заболяване, обратно развитие на възпалителните огнища в белия дроб - Фиг 52.



### Клиничен случай 19

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (РЕТ-СТ) при 56-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. РЕТ-СТ изображенията показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в множество лимфни възли шийно и аксиларно, суспектна за метакхронен лимфопролиферативен процес. Липсват данни за рецидив от основното заболяване - Фиг. 53.





Същата пациентка след проведена химиотерапия. Пълен отговор по отношение на лимфопролиферативното заболяване. Липсват данни за рецидив на малигнения процес в млечна жлеза - **Фиг. 54**



## 7 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес с вариабилна/ниска утилизация на FDG.

От изследваните 180 пациенти с известна първична туморна локализация, 14 (7,8%) от тях са с високо суспектни PET/CT данни за последваща такава, обичайни ниска/вариабилна фиксация на маркираната глюкоза. Хистологична верификация имат 13 от тях. При един пациент не е осъществена, поради авансирал процес и летален изход.

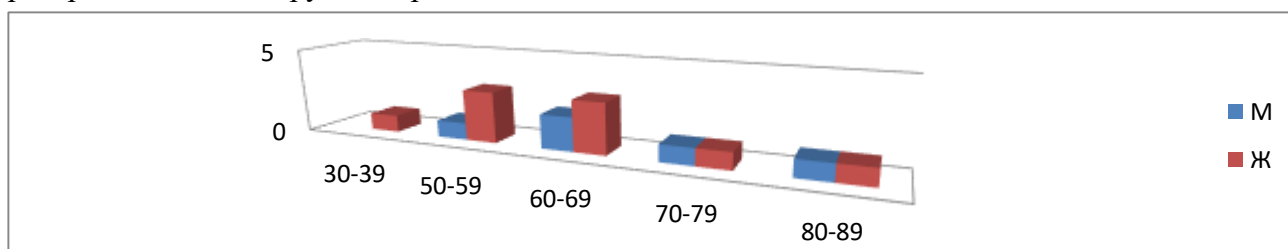
### Анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики:

От групата от 14 пациенти, 5-ма (36%) са мъже и 9 (64%) са жени. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 40 и 84 години, като средната възраст е 63,2 години - **Табл. 12.**

Пол	Брой	Възраст	Средна възраст
мъже	5	50-84 г.	66,2 г.
жени	9	40-80 г.	61,6 г.

**Табл. 12** Разпределение на пациентите по пол и възраст на пациентите със суспектни СМПЗЗ с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метакронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 55:**

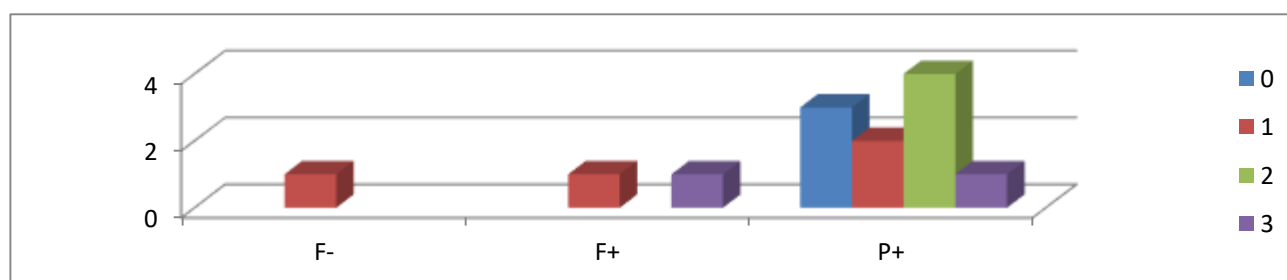


**Фиг. 55** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми, по десетилетия

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на гастроинтестиналния тракт (n=5), карциноми на млечна жлеза (n=4), урогенитални тумори (n=3), двама пациенти са с малигнен меланом (n=2).

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- Броят на правилно позитивните е 10 (P+), на фалшиво позитивните е 2 (F+), а на фалшиво негативните е 1 (F-). При правилно позитивните резултати се установява, че последващите неоплазми са с липсваща до интензивно повишена фиксация, а туморите в групата на фалшиво негативните и фалшиво позитивните резултати, демонстрират леко повишена метаболитна активност - **Фиг. 56**.

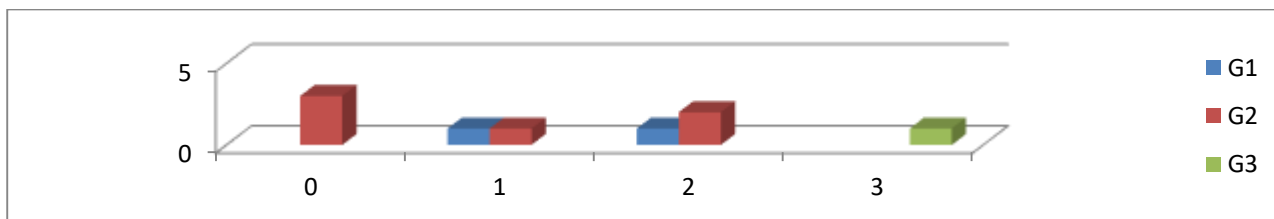


**Фиг. 56** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки суспектни за СМПЗЗ с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми

Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория тумор
Ж	40	Са на млечна жлеза	9	Са на ЩЖ
Ж	56	Са на УГТ, яйчник	14	НЕТ, бял дроб
Ж	56	Са на млечна жлеза	1	НЕТ, цекум
М	60	Са на ГИТ, стомах	4	Са на ЩЖ
М	62	Са на ГИТ, ректум	0.4166	Са на простата
Ж	63	Са на млечна жлеза	7	НЕТ, бял дроб
Ж	63	Са на УГТ,ендометриум	2	Са на ЩЖ
М	75	Са на ГИТ, колон	0,1666	Са на простата
Ж	80	Са на млечна жлеза	6	Сарком на гръдна стена
М	84	Са на ГИТ, ректум	0.25	Са на простата

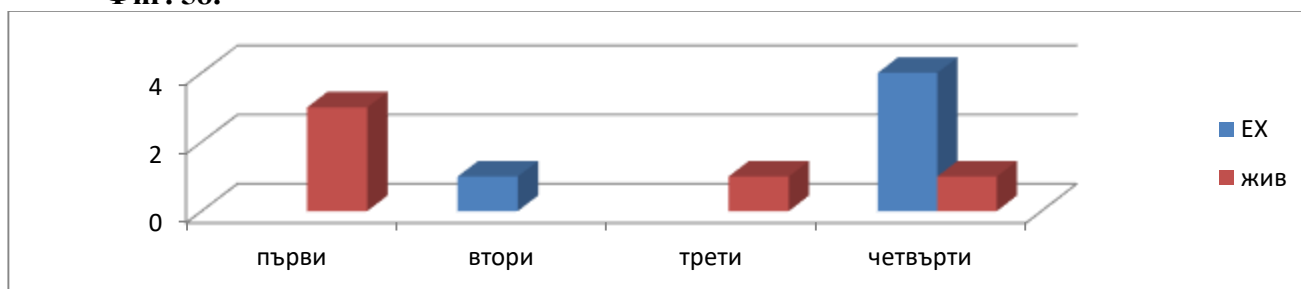
**Табл. 13** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

- При 7 от 10 пациенти последващата злокачествена неоплазма протича метакронно.
- От детектираните последващи неоплазми невроендокринните тумори са три (n=3), карциномите на щитовидната жлеза са три (n=3), на простата (n=3) и един сарком на гръдна стена (n=1) - **Табл. 13**.



**Фиг. 57.** Разпределение на СМПЗЗ с ниска утилизация по степен на диференциация и метаболитни х-ки

- Сравнявайки метаболитните х-ки на тумори и тяхната степен на диференциация, прави впечатление, че туморите с интензивно повишена фиксация са нискодиференцирани - **Фиг. 57.**
- По отношение на разпространението на детектираното заболяване, 4-ма пациенти са диагностицирани в ранен стадий (1-ри и 2-ри), а останалите в напреднал (3-ти и 4-ти) - **Фиг. 58.**

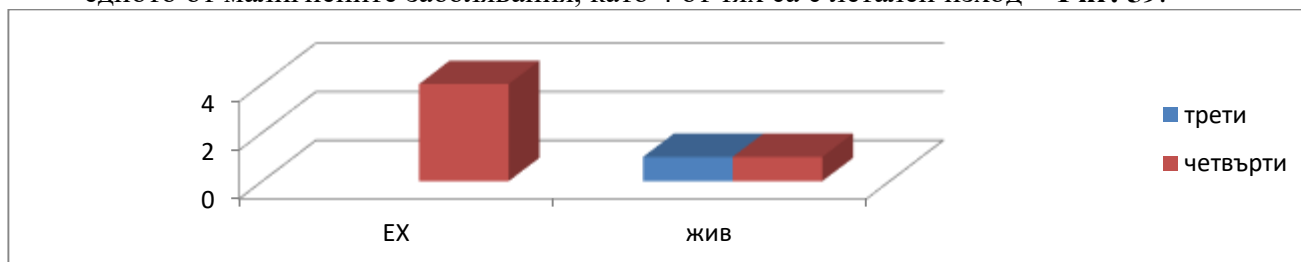


**Фиг. 58** Разпределение на СМПЗЗ с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми според стадия на заболяването и статуса на пациента

- Прави впечатление, че всички пациенти с диагностициран простатен карцином, са с костна дисеминация, без метаболитна активност.
- 9 от 10 пациенти имат поне две проведени PET/CT изследвания. Изключение прави пациент с напреднал карцином на колона и метастатичен простатен карцином.

### Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:

- При трима пациенти (n=3) е отчетен пълен отговор от рестадиращия PET/CT по отношение и на двете малигнени заболявания. Всички пациенти в тази група са провели две PET/CT изследвания и са живи.
- Една пациентка с метахронно протичащ карцином на гърда и сарком на гръдна стена в същата област е със стабилно заболяване.
- Останалите пациенти са в напреднал стадий и е отчетен прогресивен ход поне на едното от малигнените заболявания, като 4 от тях са с летален изход - **Фиг. 59.**



**Фиг. 59.** Разпределение на СМПЗЗ с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми млечна жлеза според стадия на заболяването и статуса на пациента.

### Анализ на метаболитните характеристики:

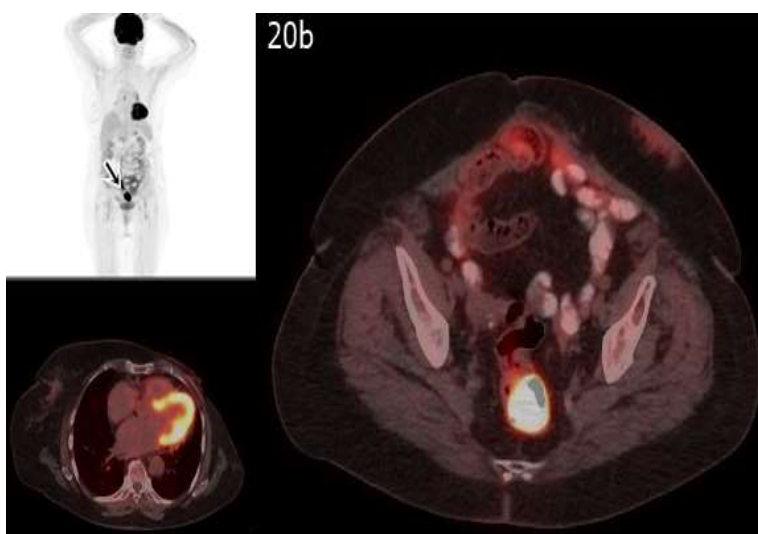
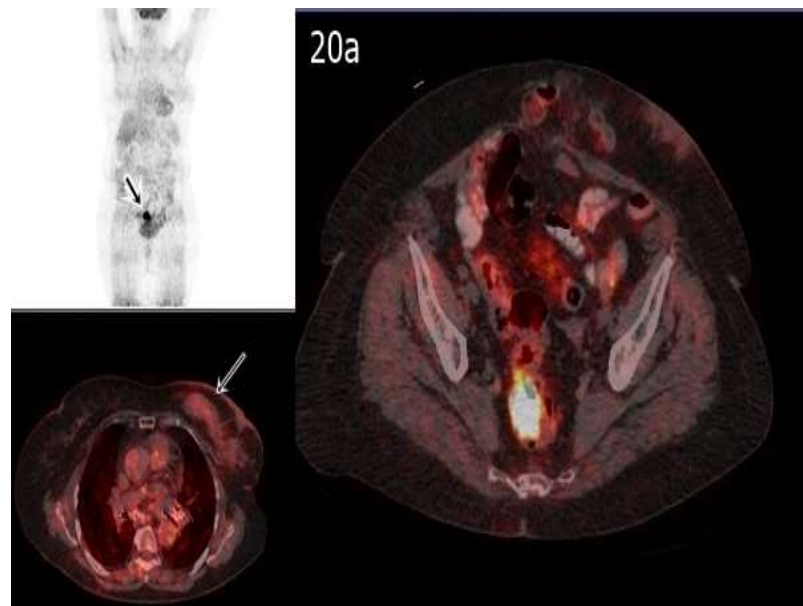
- Последващите неоплазми са с липсваща до интензивно повишена фиксация, като най-много случаи демонстрират умерено повишена метаболитна активност.

### Анализ на групата на пациентите с първични тумори с ниска/вариабилна утилизация на FDG в нашето изследване, развили последваща неоплазма:

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първи тумори с ниска/вариабилна утилизация на FDG и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме по двама пациенти с последващ на карцином на ГИТ (n=2) и бял дроб (n=2) и един с карцином на УГТ (n=1).

#### Клиничен случай 20

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 80-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. Аксиалните PET-CT изображения показват формация с несигнификантна повишена метаболитна активност в гръдната стена от същата страна, суспектна за малигнен процес с ниска утилизация на РФ. Допълнително се установява метаболитно активна нодуларна лезия в ректум, суспектна за малигнена – Фиг. 60.

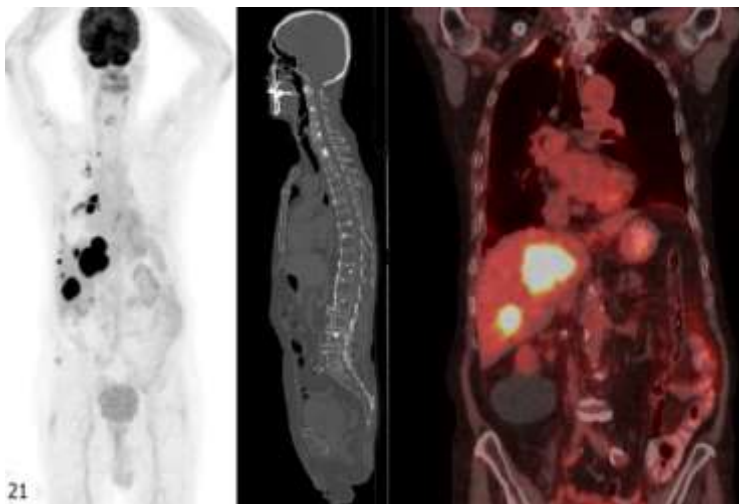


Същата пациентка след оперативно лечение на описаната формация с хистологичен резултат - сарком. Описаната находка в ректума е с бенигнен х-р, полип с големи размери-Ф+ резултат – Фиг. 61.

Фиг. 61

### Клиничен случай 21

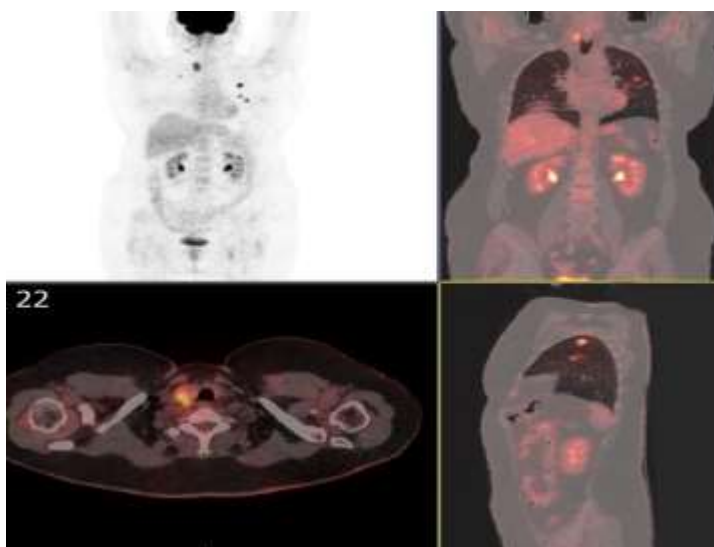
Позитронно-емисионна томография/компютърна томография (PET-CT) при 85-годишен мъж с карцином на ректум - след оперативно лечение. PET-CT изображенията показват метаболитно активни чернодробни лезии, във връзка с ректалния карцином, и множество склеротични костни лезии без фиксация на РФ, суспектни за метастатични от простатен карцином. Простатната биопсия доказва малигнения процес на това ниво – Фиг. 62.



Фиг. 62

### Клиничен случай 22

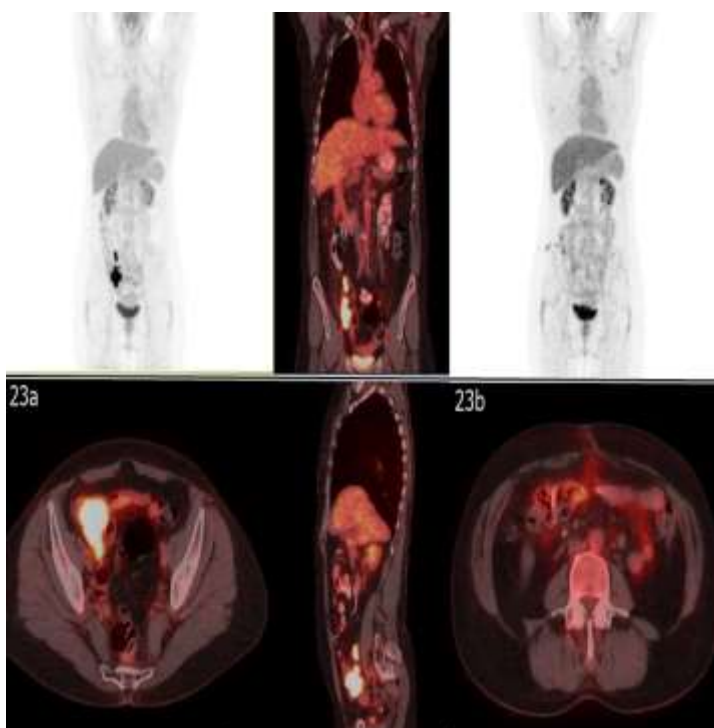
Позитронно-емисионна томография/компютърна томография (PET-CT) при 55-годишна жена с карцином на ректум - след оперативно лечение. PET-CT изображенията, показват метаболитно активна лезии в щитовидна жлеза и множество лезии в белия дроб, суспектни за карцином на щитовидна жлеза с белодробна дисеминация. Биопсия доказва малигнения процес на това ниво – Фиг. 63.



Фиг. 63

### Клиничен случай 23

Позитронно-емисионна томография/компютърна томография (PET-CT) при 56-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. (а) PET-CT изображенията показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в областта на цекума, суспектна за метахронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното заболяване. (b) Съст. след оперативно лечение по повод нискодиференциран НЕТ на цекума. Липсват данни за рецидив и дисеминация по отношение на двете малигнени заболявания – Фиг. 64.



Фиг. 64

## 8 Обобщена сравнителна оценка на резултатите от 18F-FDG PET/CT при пациенти с при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метахронно протичащ малигнен процес.

В изследователския материал бяха включени общо 180 пациенти с малигнено заболяване и суспектни данни от проведеното PET/CT изследване за наличие на синхронно или метахронно протичащ малигнен процес, при които беше реализирана сравнителна оценка на следните основни признаци и прогностични фактори.

### Анализ на демографските характеристики на пациентите с първични неоплазми и суспектни СМПЗЗ в изследването:

Прави впечатление доминацията на женския пол в групата, 63% спрямо мъжкия (37%) – **Табл. 14.**

Пол	N	%
Мъже	66	36,7
Жени	114	63,3
Общо	180	100,0

**Табл. 14.** Разпределение по пол в групата

Карцином	Пол	N	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
1-ви карцином	Мъже	66	63,32	11,72	21,00	84,00
	Жени	114	58,05	12,94	22,00	86,00
	Общ	180	59,98	12,73	21,00	86,00
2-ри карцином	Мъже	66	67,00	10,07	25,00	84,00
	Жени	114	63,07	11,54	37,00	87,00
	Общо	180	64,51	11,16	25,00	87,00

**Табл. 15** Разпределение на пациентите по пол и възраст за двата малигнени процеса

Възrastовият диапазон на разглежданите пациенти от мъжки пол е между 21 и 84 години, по отношение на предхождащия малигнен процес (средната възраст е 63,3 години), а по отношение на суспектната метахронна или синхронна неоплазма, е между 25 и 84 години (средна възраст от 67 години) - **Табл. 15.**

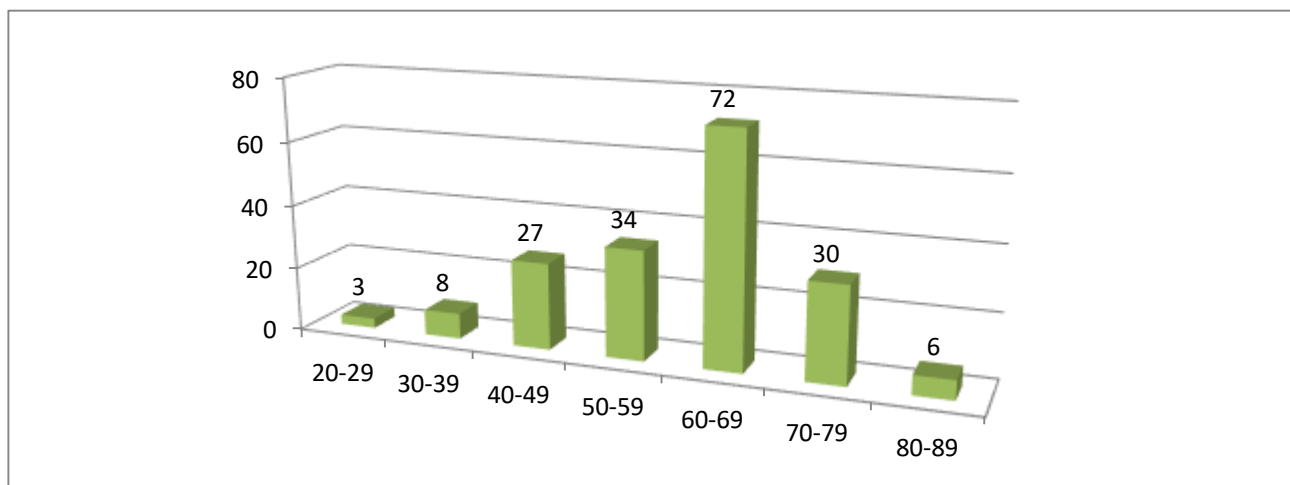
При жените възрастният диапазон за първия малигнен процес е между 22 и 86 години (средна възраст от 58,5), а за суспектната втора е между 37 и 87 години (средна възраст 63,07 години) - **Табл. 15.**

Общо за двата пола възрастният диапазон за **първия малигнен процес** е между 21 и 86 години (средна възраст от 59,98), а за **суспектния втори** е между 25 и 87 години (средна възраст 64,5 години) - **Табл. 15.**

По отношение на възрастта на детекция на **познатата неоплазма**, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 65:**

- На възраст между 20 и 29 години има 3 пациента (1,7%)
- На възраст между 30 и 39 години са 8 пациенти (4,4%);
- На възраст между 40 и 49 години са 27 пациенти (15,0%);
- На възраст между 50 и 59 години са 34-ма пациенти (18,9%);
- Във възрастният диапазон 60 и 69 години са включени 72 пациенти (40%), което е и най-голямата група;

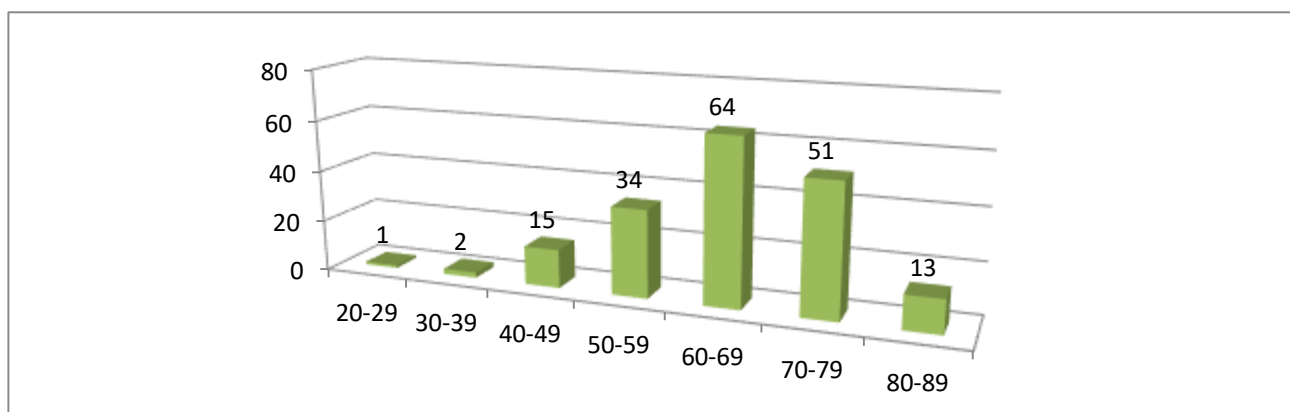
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 30 пациенти (16,7%);
- На възраст над 80 години са 6-ма пациенти (3,3%);



**Фиг. 65.** Възрастово разпределение за първата неоплазма на пациентите по десетилетия

По отношение на **възрастта на детекция на суспектна синхронната или метакронната неоплазма**, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 66:**

- На възраст между 20 и 29 години има 1 пациент (0,6%)
- На възраст между 30 и 39 години са 2-ма пациенти (1,1%);
- На възраст между 40 и 49 години са 15 пациенти (8,3%);
- На възраст между 50 и 59 години са 34-ма пациенти (18,9%);
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 64 пациенти (35,6%), което е и най-голямата група;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 51 пациенти (28,3%);
- На възраст над 80 години са 13 пациенти (7,2%);

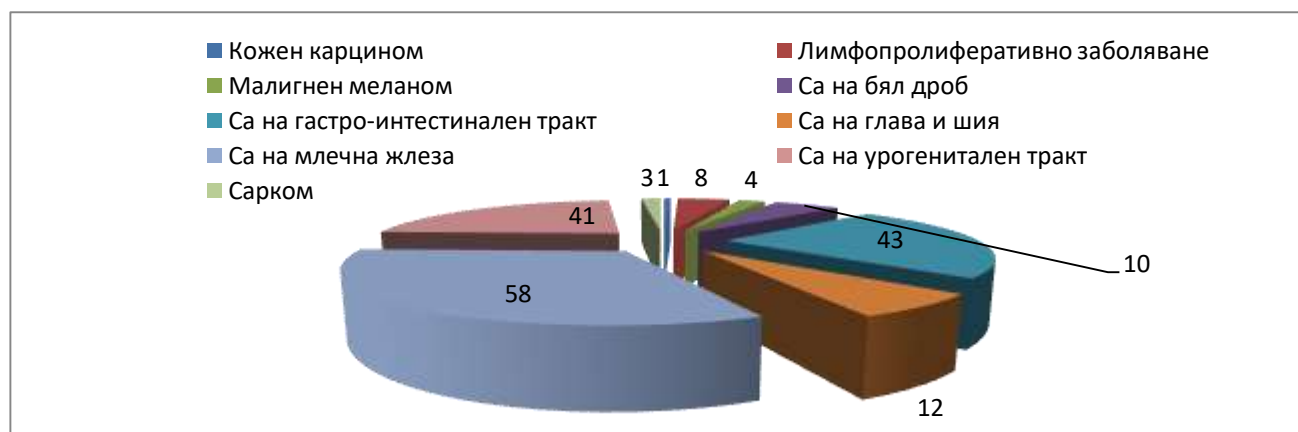


**Фиг. 66.** Възрастово разпределение на пациентите по десетилетия за суспектната СМПЗЗ

**Анализ на клинично-патологичните характеристики на пациентите с първични неоплазми в изследването:**

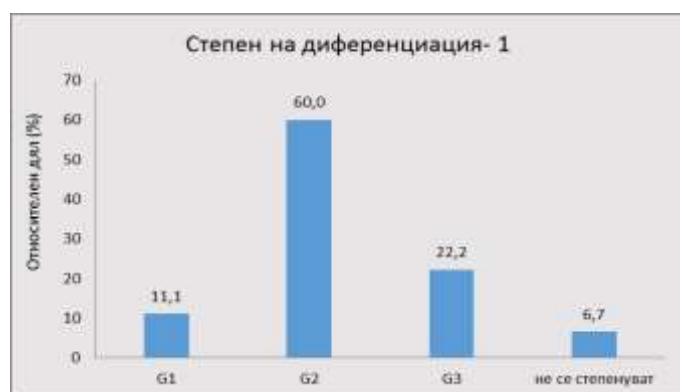
По отношение на **първичните** малигнени заболявания най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (n=58, 32,2%), на гастроинтестиналния тракт (n=43, 23,9%), на урогениталния тракт (n=41, 22,8%), следвани от малигнените тумори на глава и шия (n= 12, 6,7%), на бял дроб (n=10, 5,6%), най-малък брой са пациентите с лимфопролиферативни

заболявания (n=8, 4,4%), първичните кожни тумори (n=5,2,8%) и саркомите и туморите с ниска/вариабилна утилизация (n=3, 1,7%) - **Фиг. 67.**



**Фиг. 67.** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите в групата

По отношение на степента на диференциация, преобладават умеренодиференцираните карциноми (n=108, 60,0%), следвани от нискодиференцираните (n=40, 22,2%) и вискодиференцираните (n= 20, 11,1%). При 12 пациенти с малигнен меланом и лимфопролиферативни заболявания (или 6,7% от групата) не е приложимо това разделение - **Фиг. 68.**



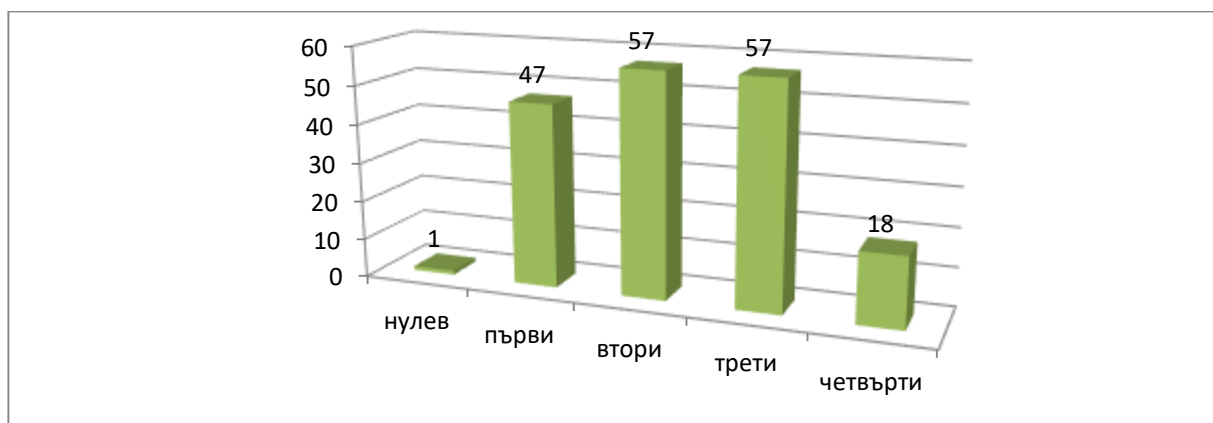
**Фиг. 68.** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване, по степен на диференциация

Разгледани бяха **хистологичните варианти** в шест основни категории: аденокарцином (74,4%), плоскоклетъчен карцином (15,6%), мезенхимни тумори (2,2%), малигнен меланом (2,2%), Т- и В- клетъчени лимфони (4,4%) и други по-редки видове (1,1%).

Хистология- 1	N	%
аденокарцином	134	74,4
спино/базоцелуларен	28	15,6
мезенхимни	4	2,2
малигнен меланом	4	2,2
Б- и Т- клетъчен	8	4,4
други	2	1,1
Общо	180	100,0

**Табл. 16.** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване по хистология

От таблицата се вижда ясно доминацията на аденокарциномите в групата на познатите малигнени заболявания - **Табл. 16.**



**Фиг. 69.** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване по стадий

По отношение на **разпространението на познатите малигнени заболявания**, преобладават тези в ранен стадий- in situ (0,6%), първи стадий (26,1%), втори стадий (31,7%), общо 58,4%, с напреднало заболяване - трети стадий (31,7%) и четвърти (10%) - **Фиг. 69**.

**Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия при познатата неоплазма:**

По отношение на провежданата терапия, за познатата неоплазма, доминира оперативното лечение (n=163, 90,6%), следвано от химиотерапията (n=100, 55,6%), лъчетерапията (n=75, 41,7%) и друго лечение (n=52, 28,9%) - **Табл. 17**.

друга терапия- 1	N	%
Не	128	71,1
Ендокринна	26	14,4
Таргетна	18	10,0
Имуно	3	1,7
ЕТ+ТТ	5	2,8
Общо	180	100,0

**Табл. 17.** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване по проведена терапия

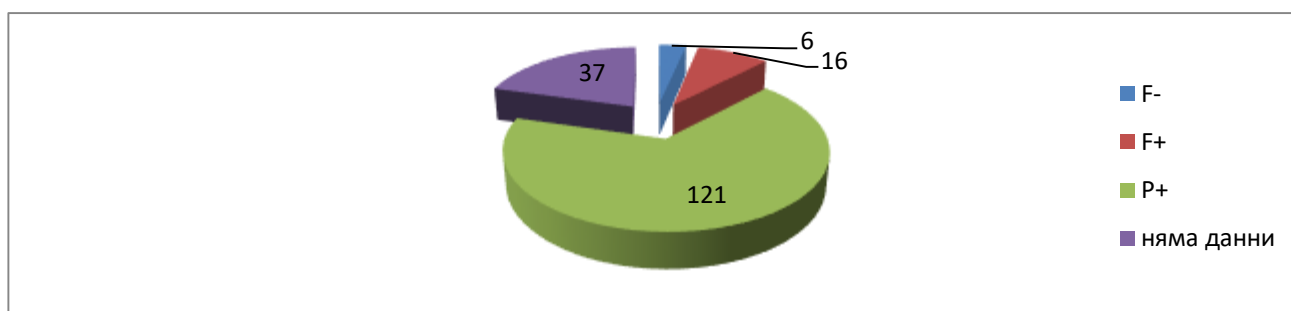
При 124 (69%) от пациентите е проведено комбинирано лечение по отношение на първото малигнено заболяване. От останалите 56 пациенти (31%), 47 (26,1%) са провели само оперативно лечение, 8 са провели само химиотерапия (4,4%) и един пациент е провел единствено хормонална терапия (0,5%).

**Анализ на клиничко-патологичните характеристики на пациентите със суспектни СМПЗЗ в изследването:**

По отношение на получените резултати от PET/CT изследването и хистопатологичното изследване, групата беше разделена на:

- „правилно положителни“, когато предполагаемата за последващ злокачествен процес от PET/CT е потвърдена чрез патоморфологично изследване - 121 пациента от групата (67,2%);
- „фалшиво положителни“ - когато PET находка, преценена като СМПЗЗ не беше потвърдена като такава чрез последващия хистопатологичен анализ или в хода на проследяването, а се е оказала с бенигнен х-р или метастаза от първичното заболяване - 16 пациента от групата (8,9%);

- „фалшиво негативни“ са тези, при които PET/CT не е успяло да открие първичен туморен процес, но такъв е доказан на следващ етап чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване - 6 пациента (3,3%);
- „правилно положителни“ - след PET/CT е констатирано бенигнено заболяване или метастаза от първия тумор и това е потвърдено след патоморфологично изследване - 20 пациента (10%).
- при останалите 37 пациенти (20,6%) нямаме данни за провеждана хистологична верификация или последваща терапия, поради авансирал процес/летален изход (n=20) или последващо лечение и проследяване в друго лечебно заведение (n=17). Липсва допълнителна информация за последващи неоплазми и в Раковия регистър - **Фиг. 70.**



**Фиг. 70.** Разпределение на пациентите със suspectно СМІРЗЗ по получен резултат от нашето изследване

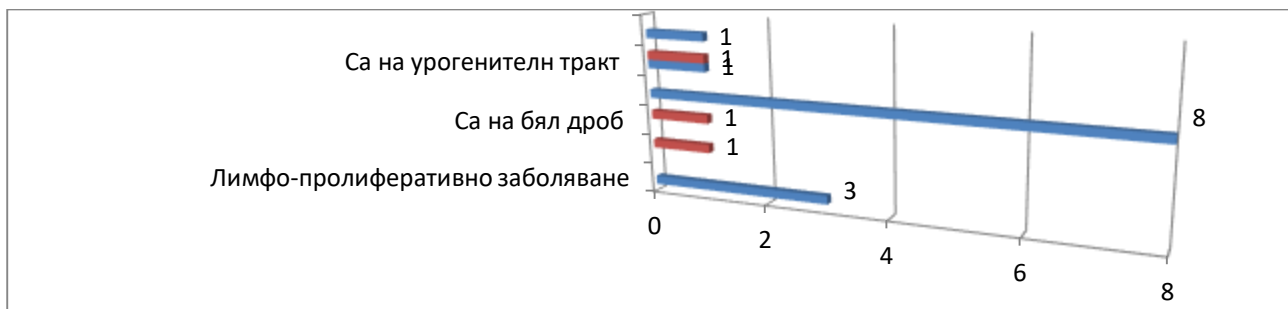
Пациентите в групата на „фалшиво положителните“ са със suspectни данни за синхронна и метакронна неоплазма със следните локализации, като находките са се оказали бенигнени след хистологична верификация - **Фиг. 71:**

- гастроинтестинален тракт, с наличие на 8 бенигнени находки по хода на колона;
- лимфо-жлезен х-р, с наличие на 3 случая лимфаденопатия с възпалителен/реактивен х-р;
- мускулно-скелетна система, с наличие на бенигнен ангиофибром на бедрото;
- урогенитална система, с наличие на една бенигнена находка в ендометриума;

Пациентите в групата на „фалшиво положителните“ са със suspectни данни за синхронна и метакронна неоплазма със следните локализации, като в резултат находката се е оказала метастаза от първичното заболяване :

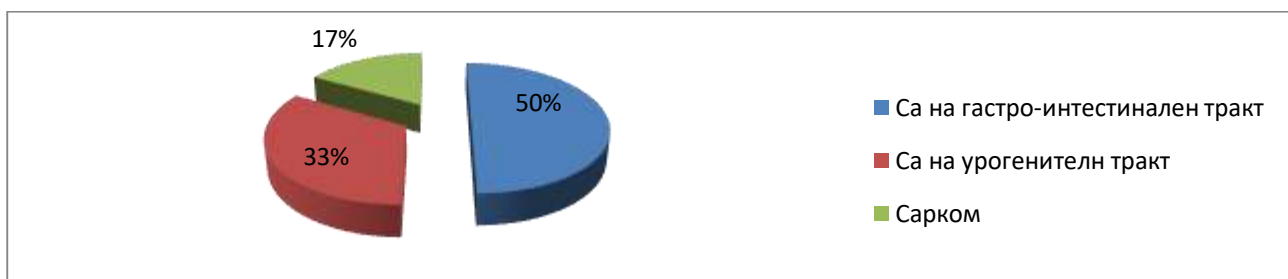
- случай с метастатична лезия в яйчник от първичен тумор на млечна жлеза;
- бял дроб, с наличие на метастаза контралатерално от първичен белодробен карцином, който е бил терапевтично повлиян според предходни изследвания и е отчетен 3-годишен период на ремисия;
- надбъбрек, с наличие на метастаза от малигнен меланом, също в ремисия от две години според предходни изследвания.

Двама пациенти с метастатично заболяване и един пациент с напреднал карцином на ректум/сигма и бенигнена находка в колона, са починали, поради авансиралите си заболявания.



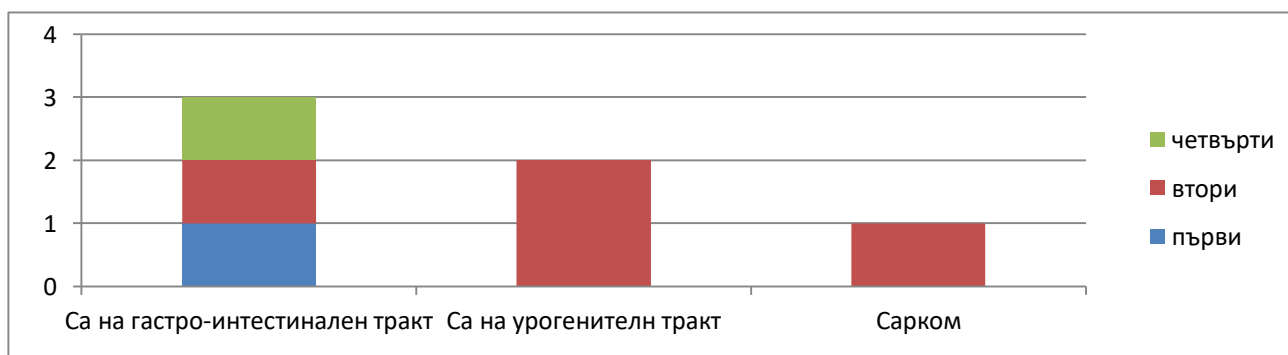
**Фиг. 71.** Локализация на процеса при фалшиво положителните резултати от нашето изследване

При пациентите в групата на „фалшиво негативните“, в следствие са се доказали чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване, синхронни и метакронни неоплазми, със следните локализации - **Фиг. 72:**



**Фиг. 72.** Разпределение на пациентите със фалшиво негативен резултат от нашето изследване

- карцином на гастро-езофагеалната връзка в първи стадий при пациент със синхронно протичащ първичен малигнен процес в бъбрек;
- карцином на панкреаса във втори стадий при пациентка с метакронен първичен малигнен процес в млечна жлеза;
- карцином на ректума в четвърти стадий при пациент с метакронно първично лимфо-пролиферативно заболяване;
- тумор на бъбрека във втори стадий при пациентка с метакронен първичен малигнен процес в млечна жлеза;
- малигнен процес в областта на яйчниците във втори стадий при пациентка с първичен метакронен малигнен процес в млечна жлеза;
- сарком на бедро във втори стадий при пациентка с първичен метакронен малигнен меланом - **Фиг. 73.**



**Фиг. 73.** Разпределение по стадий на пациентите със фалшиво негативен резултат от нашето изследване

Пациентите в групата на „правилно положителните“ са оценени като бенигнени или метастаза от първия тумор и това е потвърдено след хистологична верификация - **Табл. 18:**

Бенигнени локализации:

- гастроинтестинален тракт, с наличие на 5 бенигнени находки по хода на колона и 1 в панкреаса;
- лимфо-жлезен х-р, с наличие на 1 случай лимфаденопатия с възпалителен/реактивен х-р;
- урогенитална система, с наличие на 3 случая на бенигнена находки в аднекси;
- ендокринна система с наличие на 4 случая на бенигнени находки в щитовидна жлеза;
- млечна жлеза с наличие на 3 случая на бенигнени находки в паренхима.

Метастаза от първия тумор:

- случай с метастатична лезия в яйчник от първичен тумор на млечна жлеза;
- два случая с метастази в белия дроб от първичния туморен процес.

Локализация и х-ки	ГИТ	Лимфо-жлезен х-р	УГТ	Щитовидна жлеза	Млечна жлеза	Бял дроб
Бенигнени- неактивни или с леко повишена/активни	1/5	1/0	3/0	2/2	3/0	0
Малигнени- неактивни или с леко повишена/активни	0	0	0/1	0	0	0/2

**Табл. 18.** Разпределение на пациентите със фалшиво негативен резултат от нашето изследване

### Анализ на метаболитните характеристики на пациентите със суспектен СМПЗЗ в изследването:

От данните по-долу са видни метаболитните характеристики на суспектните за последващи неоплазми находки, като преобладават тези с умерено повишена фиксация на РФ (n=85, 47,2%) - **Табл. 19.**

Метаболитни х-ки	N	%
без метаболитна активност	4	2,2
надфонова до леко повишена	35	19,5
умерено повишена	85	47,2
интензивно повишена	56	31,1
Общо	180	100,0

**Табл. 19.** Разпределение на пациентите по метаболитни х-ки на суспектния СМПЗЗ

Тестът на Fisher, проведен в нашето проучване, установи връзка между метаболитните х-ки и локализацията на втория тумор, тоест че при тумори с дадена локализация се срещат определени метаболитни х-ки. Установихме, че например малигномите на млечна жлеза са демонстрирали надфонова, до леко повишена метаболитна активност, карциномите на глава и шия, бял дроб и ГИТ с преобладаваща умерено до интензивно повишена, а при останалите локализация (ЛПЗ, УГТ, саркоми и тумори с обичайно ниска фиксация) е налице вариабилност - **Табл. 20.**

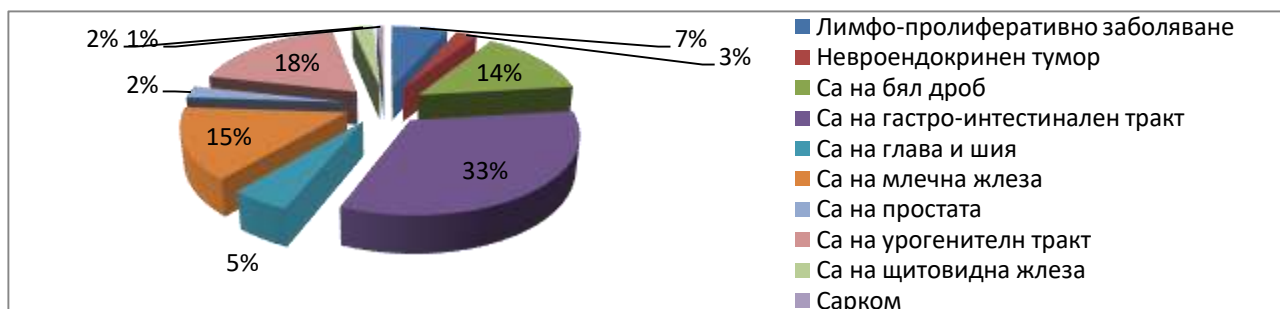
Втори тумор-локализация по система	N	Метаболитни х-ки		Общо	p
		надфонова до леко повишена	умерено и интензивно повишена		
Са на глава и шия	N	0	6	6	<0,001

	%	0,0%	4,3%	3,3%
Са на гърда	N	15	9	24
	%	36,6%	6,5%	13,3%
Са на бял дроб	N	2	22	24
	%	4,9%	15,8%	13,3%
Са на гастроинтестинален тракт	N	5	61	66
	%	12,2%	43,9%	36,7%
Са на урогенитален тракт	N	10	25	35
	%	24,4%	18,0%	19,4%
Лимфопролиферативни заболявания	N	2	9	11
	%	4,9%	6,5%	6,1%
Саркоми и тумори с ниска утилизация	N	7	7	14
	%	17,1%	5,0%	7,8%
Общо	N	41	139	180
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Табл. 20. Връзка между метаболитни х-ки на суспектния СМПЗЗ с локализацията

### Анализ на клинично-патологичните характеристики на пациентите със хистологично верифицирани СМПЗЗ в изследването:

В групата на „правилно положителни“ вторични малигнени заболявания най-много са пациентите с първични карциноми на гастроинтестиналния (n=40, 33,1%) и урогениталния тракт (n=22, 18,1%), следвани от малигнените тумори на млечна жлеза (n=18, 14,9%), на бял дроб (n=17, 14,0%), саркомите и туморите с ниска/вариабилна утилизация (n=10, 8,3%), най-малък брой са пациентите с лимфопрولیферативни заболявания (n=8, 6,6%) и карциномите на глава и шия (n=6,5,0)- **Фиг. 74.**



Фиг. 74. Локализация на диагностицираните СМПЗЗ

По отношение на най-често срещаните комбинации от първичен малигнен процес и последващата го неоплазма, без значение от последователността им, най-висок процент са следните: карцином на гърда- карцином на урогенитален тракт (n=23, 17,7%); карцином на гърда- карцином на гастроинтестинален тракт (n=18, 13,8%); карцином на гастроинтестинален тракт- карцином на бял дроб (n=11; 8,5%); карцином на гастроинтестинален тракт- карцином на урогенитален тракт (n= 9, 6,9%); карциноми на гастроинтестинален тракт (n= 9, 6,9%).

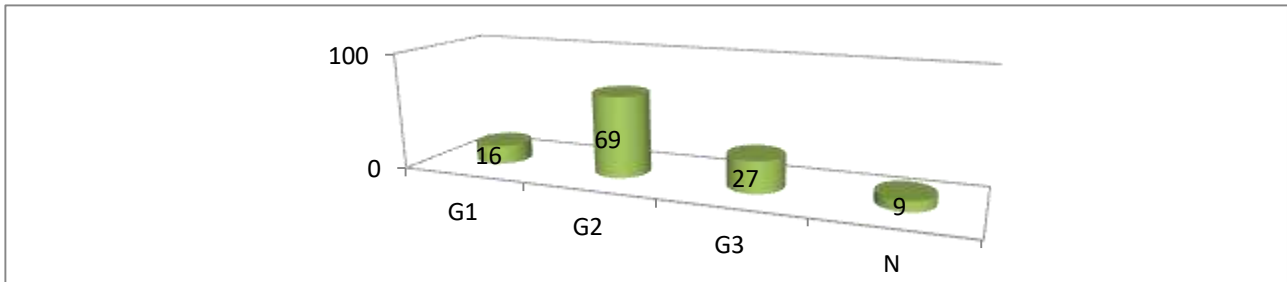
По отношение на времевия интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната с РЕТ/СТ неоплазма, групата е разделена на синхронно протичащи (по-малко от шест месеца) и метакронно протичащи (повече от 6 месеца) злокачествени заболявания. Средният времеви интервал е 4,81 години - **Табл. 21.**

Син/Мета	N	%
Синхронен	24	19,8
Метахронен	97	80,2

Общо	121	100,0
------	-----	-------

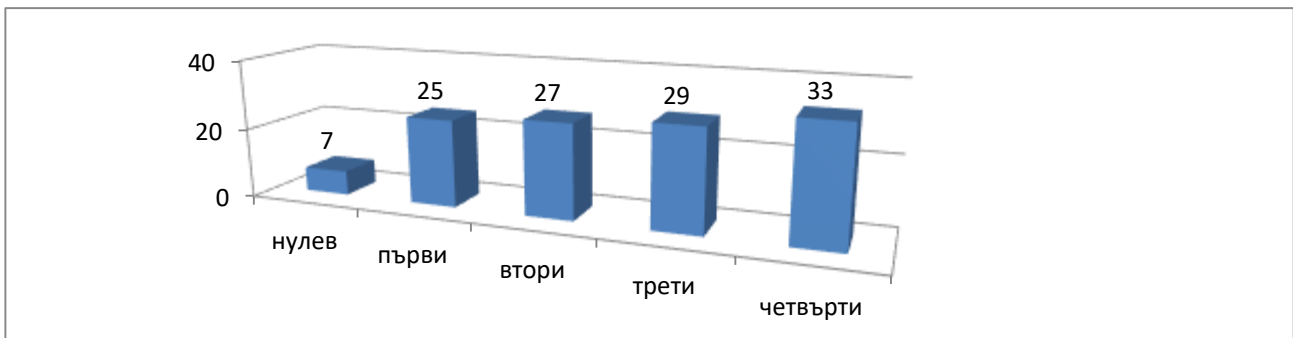
**Табл. 21.** Вид на диагностицираните СМПЗЗ

По отношение на **степеня на диференциация**, преобладават умеренодиференцираните карциноми (n=69, 57%), следвани от нискодиференцираните (n=27, 22,3%) и високодиференцираните (n= 16, 13,2%). При 9 пациенти с малигнен меланом и лимфопрлиферативни заболявания (или 7,4% от групата), не е приложимо това разделение - **Фиг. 75.**



**Фиг. 75.** Разпределение по степен на диференциация на диагностицираните СМПЗЗ

По отношение на **разпространението на новодиагностицираното** с РЕТ/СТ малигнено заболяване, преобладават тези с авансирало заболяване- in situ (5,8%), първи стадий (20,7%), втори стадий (22,3%), общо 48,8%, с напреднало заболяване - трети стадий (24%) и четвърти (27%) - **Фиг. 76.**



**Фиг. 76.** Разпределение по стадий на диагностицираните СМПЗЗ

Разгледани бяха **хистологичните варианти** в шест основни категории: аденокарцином (77%), плоскоклетъчен карцином (11,6%), Т- и В- клетъчени лимфоми (6,7%), невроендокринни тумори (2,5%), мезенхимни тумори (0,8%) и други по-редки видове (1,6%) - **Табл. 22.**

Хистология- 2	N	%
аденокарцином	93	77,0
спино/базоцелуларен	14	11,6
мезенхимни	1	0,8
Б- и Т- клетъчен	8	6,7
други	2	1,6
НЕТ	3	2,5
Общо	121	100,0

**Табл. 22.** Разпределение по стадий на диагностицираните СМПЗЗ по хистологични варианти

От таблицата се вижда ясно доминацията на аденокарциномите в групата на познатите малигнени заболявания.

**Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия при новодиагностицираното СМПЗЗ:**

По отношение на провежданата терапия за новодиагностицирания малигнен процес, доминира оперативното лечение (n=83, 68,6%), следвано от химиотерапията (n=65, 53,7%), лъчетерапията (n=18, 14,8%) и друго лечение (n=18, 14,8%) - **Табл. 23.**

Друго-2	N	%
Не	103	85,1
Ендокринна	8	6,6
Таргетна	7	5,8
Имуно	2	1,7
ТТ+ИТ	1	0,8
Общо	121	100,0

**Табл. 23.** Разпределение по проведена друга терапия на диагностицираните СМПЗЗ

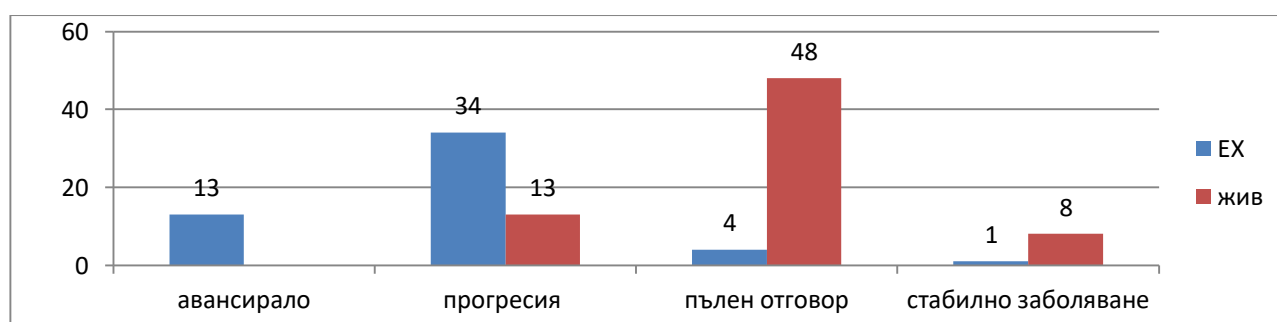
При едва 44 (36,4%) от пациентите е проведено комбинирано лечение по отношение на първото малигнено заболяване. От останалите 76 пациенти (62,8%), 45 (37,1%) са провели само оперативно лечение, 27 са провели само химиотерапия (22,3%), 2 са провели лъчетерапия (1,7%), други 2 са провели хормонална терапия (1,7%), а един е отказал по-нататъчна терапия (0,8%).

Проследявайки новодиагностицираните туморни процеси с PET/CT се установи, че при 52 (43%) пълен отговор по отношение на двете малигнени заболявания, при 47 (38,8%) прогресия на поне едната от неоплазмите, при 13 пациенти се отчете авансирал малигнен процес (10,7%), а при останалите 9 (7,4 %) - стабилно заболяване - **Табл. 24.**

Проследяване	N	%
пълен отговор и на двете	52	43,0
прогресия на първо, второ или и двете	47	38,8
авансирало	13	10,7
стабилна болест	9	7,4
Общо	121	100,0

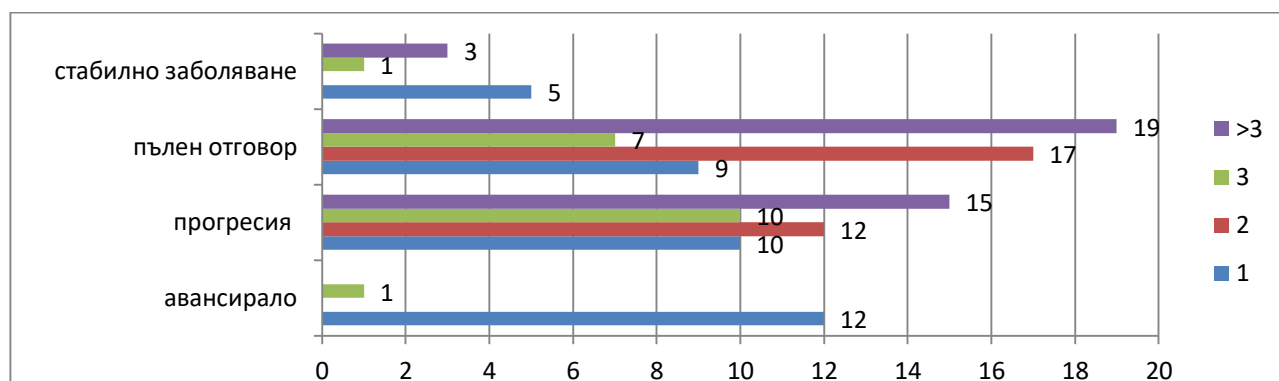
**Табл. 24.** Разпределение по стадий на диагностицираните СМПЗЗ по резултат от проследяването

Сравнявайки резултати от проследяването, се установи, че всички пациенти с авансирало заболяване, са завършили летално в периода на проследяване. При пациентите, при които е отчетена прогресия на поне едното от малигнените заболявания, се установява 38% смъртност. В групата на пациентите, при които е отчетен пълен отговор на проведеното лечение или стабилна болест по отношение на синхронните и метахронните неоплазми, се установява ниска смъртност (11%) - **Фиг. 77.**



**Фиг. 77.** Разпределение по резултат от проследяването на диагностицираните СМПЗЗ

Пациентите, които са провели едно ПЕТ/СТ изследване са 36 (29,8%), с две са 29 пациенти (24%), с три са 19 (15,7%), а най-голяма е групата, която е провела над три изследвания (n=37; 30,5%) - **Фиг. 78**.



**Фиг. 78.** Разпределение по резултат от проследяването и брой проведени ПЕТ/СТ изследвания на диагностицираните СМПЗЗ

Най-много изследвания са провели пациентите, при които е отчетен пълен терапевтичен отговор.

Беше изследвана връзката между проведеното лечение на първия тумор и появата на втория, когато групата беше разделена на новопоявили синхронни тумори, ранни метакронни тумори (интервал от 6-ия месец до 36 месеца) и късни метакронни тумори (с интервал повече от 36 месеца), като не се установи статистически значима разлика между групите.

#### **Група пациенти с повече от две малигнени заболявания:**

Беше разгледана групата на пациентите с повече от две малигнени заболявания. При 21 пациенти са били доказани три, а от тях четирима са с четири:

- най-голям е броят на жените с карцином на млечна жлеза (n=10);
- тумори на уrogenитален тракт (n=8) - три карцинома на простата, три на пикочен мехур, две пациентки с яйчникова неоплазия;
- следвани от карциноми на колона (n=3);
- кожни тумори (n=2);
- лимфопролиферативни заболявания (n=2).

При двама от пациентите ПЕТ/СТ изследването допълнително е детектирало:

- третата и четвъртата първична неоплазма (карцином на млечна жлеза и пикочен мехур) при пациента с карцином на другата гърда и белодробно злокачествено заболяване;
- четвъртата първична неоплазма (карцином на колон асценденс) при пациентка с карцином на яйчник, сигма и млечна жлеза.

При една пациентка с карцином на гърда и доказан от ПЕТ/СТ сарком на гръдна стена при проследяващите изследвания се верифицира фалшиво положителна находка в ректума.

При по-голямата част от тях с ПЕТ/СТ е отчетена ремисия за малигномите им (13/21), като само един пациент от тях е починал. Един пациент с карцином бял дроб, колон и простата е със стабилно заболяване и продължава терапия. При останалите 7 е отчетен прогресивен ход или авансирало заболяване и петима са завършили летално.

#### **Показатели за диагностична стойност на FDG ПЕТ/СТ в групата (чувствителност, специфичност, точност, ППС и ПНС):**

Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал, на базата на интерпретацията на изображенията, в резултат на комбинацията от визуален и полуколичествен анализ на повишеното включване на 18F FDG, без използване на строго дефинирани гранични стойности на SUVmax., както и редица други други критерии: наличие на зони с фокално повишената метаболитна активност в различните структури и органи; различна стандартна стойност на поглъщане (SUV) на лезиите при PET-CT; атипично метастатично разпространение на първичен тумор при стадиране или при проследяване; новопоявило се метастатично разпространение или единична метастатична лезия няколко години след първична онкологична диагноза, особено когато е била в ранен; суспектни клинични или анамнестични данни за малигнен процес при нормални туморни маркери; експозиция на епидемиологични канцерогени или след провеждана химиотерапия или радиотерапия, особено ако новата находка е в областта на облъчваното поле; генетични синдроми; често срещани туморни комбинации; случайна находка в диагностичния алгоритъм на първичния малигнен процес или при наличие на находки, описани от другите образни методи - **Табл. 25.**

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	95.38%	90.22% to 98.29%
Specificity	55.56%	38.10% to 72.06%
Positive Predictive Value (*)	88.57%	84.30% to 91.80%
Negative Predictive Value (*)	76.92%	59.14% to 88.48%
Accuracy (*)	86.75%	80.62% to 91.50%

**Табл. 25.** Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС

Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал, изчислени на базата на интерпретацията на изображенията в резултат визуален анализ на повишеното включване на 18F FDG (находки без или с леко повишена метаболитна активност; находки с умерено и интензивно повишена метаболитна активност), без използване на строго дефинирани гранични стойности на SUVmax и без да се включват по-горе описаните критерии - **Табл. 26.**

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	79.70%	71.86% to 86.17%
Specificity	39.39%	22.91% to 57.86%
Positive Predictive Value (*)	84.13%	79.89% to 87.61%
Negative Predictive Value (*)	32.50%	21.90% to 45.26%
Accuracy (*)	71.69%	64.18% to 78.40%

**Табл. 26.** Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС

### **Обща преживяемост и влиянието на прогностични фактори върху този показател:**

Преживяемостта на пациентите е проследена за целия период от 2018 до месец януари 2022г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на

пациентите в разглеждания материал е 17,342 месеца при 95% доверителен интервал 13,690 - 20,993 месеца.

Изследвани бяха редица фактори за тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите в групата, както следва: пол, възраст, локализация на първия тумор, стадий и степента на диференциация на първата и последващата неоплазма, проведена терапия, проследяване и броя проведени изследвания. За да се оцени статистическото влияние на тези фактори върху преживяемостта, се използва метода на Mantel-Cox.

По отношение на **пола** на пациентите, се наблюдава статистически значима разлика, където средната преживяемост за мъжете е 11,580 месеца, докато при женския пол е 18,469 месеца ( $p < 0.001$ ).

**Възрастта** на пациентите (разделена на пет възрастови категории) е статистически значим показател в групата. По-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост, съответно: за тези във възрастова категория под 40 г., средната преживяемост е 22,00 месеца; между 40-49 г. е 21,363 месеца; между 50-59 г. е 15,325 месеца; между 60-69 г. е 12,817 месеца, докато над 70 г. е 7,278 месеца ( $p = 0.001$ ).

**Локализацията на познатия малигнен процес** при пациентите (разделена на осем категории) е статистически значим показател в групата. Най-висока преживяемост имат пациентите с първичен карцином на бял дроб - 26,991 месеца, следвани от пациентите с първичен карцином на млечна жлеза - 17,196 месеца докато най-ниска е при пациентите с лимфопролиферативни заболявания и саркоми и тумори с ниска утилизация, съответно 5,841 месеца и 6,430 месеца ( $p = 0.009$ ).

Средната обща преживяемост на пациентите със **синхронни тумори** е 29,375 месеца, на пациентите с **ранни метакхронни тумори** - 15,169 месеца, а в групата на **късните метакхронни тумори** - 18,782 месеца. Разликата е статистически значима,  $p < 0.001$ .

**Стадият на познатото малигнено заболяване** беше анализиран като фактор на преживяемостта, като най-ниска е средната преживяемост при пациентите в четвърти стадий - 6,412 месеца (95%ДИ 4,381-8,443 месеца), а при тези във втори стадий е най-висока - 19,214 месеца (95%ДИ 13,433-24,995 месеца). Приложеният тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ( $p = 0.018$ ).

**Стадият на новодиагностицираното малигнено заболяване** беше анализиран като фактор на преживяемостта. Приложеният тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ( $p = 0.024$ ). Най-ниска е средната преживяемост при пациентите, когато е налична метастатична болест от познатото малигнено заболяване (не е диагностицирано СМПЗЗ) или в четвърти стадий съответно - 9,290 месеца (95%ДИ 6,541- 12,039 месеца) и 10,114 месеца (95%ДИ 6,311-13,917 месеца), а при тези в трети стадий е най-висока - 18,048 месеца (95%ДИ 11,415-24,682 месеца).

**Проследяване на малигнените заболявания чрез PET/CT** е друг статистически значим показател за преживяемостта ( $p < 0.001$ ). Средната преживяемост при пациентите, при които е отчетено стабилно заболяване е най-висока в групата - 34,583 месеца, следвана от пациентите, при които последният PET/CT е отчетел пълен отговор по отношение и на двете малигнени заболявания - 32,736 месеца. Най-ниска тя е при пациентите с авансирал малигнен процес - 6,054 месеца, и когато е установена прогресия по отношение на поне едното от малигнените заболявания - 8,374 месеца.

По **брой на проведените PET/CT изследвания** пациентите в групата бяха разделена на четири. Средната преживяемост на пациентите с повече от три проведени изследвания е най-висока - 20,047 месеца (95%ДИ 14,281 - 25,814 месеца). При пациенти само с едно проведено изследване, средната преживяемост е 12,570 месеца (95%ДИ 8,370 - 16,771 месеца). Тестът на Mantel-Cox показва, че има статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от броя на изследванията ( $p = 0.014$ ).

При пациентите провели **оперативно лечение за първото** си малигнено заболяване средната преживяемост е 16,493 месеца (95%ДИ 12,247-20,740 месеца), а тези, при които не е осъществено - 5,070 месеца (95%ДИ 3,599-6,41 месеца). Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието на проведеното оперативно лечение за първия тумор на преживяемостта е сигнификантен ( $p < 0.001$ ).

При пациентите, провели **оперативно лечение за новодиагностицирания** злокачествен процес, средната преживяемост е 19,016 месеца (95%ДИ 13,500-24,532 месеца), а тези при които не е осъществено - 10,521 месеца (95%ДИ 7,484-13,558 месеца), като разликата е статистически значима,  $p = 0.003$ .

**Проведените лъче- и химиотерапия, по отношения на познатия малигнен процес, не се оказаха** статистически значими прогностични фактори за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. Средната преживяемост е съответно 12,159 месеца (95%ДИ 8,594-15,725 месеца) и 13,235 месеца (95%ДИ 8,911-17,558 месеца). Прави впечатление по-високата преживяемост на пациентите, които не са провели посоченото лечение, съответно 18,325 месеца и 15,413 месеца, въпреки че тази разлика не е статистически значима ( $p > 0,05$ ).

**Проведените лъче- и химиотерапия по отношения на новодиагностицирания малигнен процес, също не се оказа** статистически значим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. При пациентите провели химио- или лъчелечение за последващото си малигнено заболяване, средната преживяемост съответно е 14,820 месеца (95%ДИ 10,531-19,109 месеца) и 12,097 месеца (95%ДИ 8,184-16,010 месеца). Прави впечатление по-ниската преживяемост на пациентите, които не са провели химиотерапия, 13,466 месеца, и по-високата на пациентите, които не са провели лъчелечение, 15,639 месеца, въпреки че тази разлика не е статистически значима и в двете групи ( $p > 0,05$ ).

Не се установява значима разлика в преживяемостта по отношение **степената на диференциация, както на познатия, така и на новодиагностицирания малигнен процес** - и двете  $p$ - стойности са по-големи от 0,05.

Не се установява значима разлика в преживяемостта по отношение на **метаболитните х-ки на втория тумор**, когато е разделен на две групи - тумори без метаболическа активност и леко повишена такава; тумори с умерено до интензивно повишена фиксация на РФ,  $p = 0,907$ .

Беше използван еднофакторен регресионен модел за количествена оценка на факторната зависимост на преживяемост и различни променливи. Получената статистика – отношение на риска (Hazard Ratio – HR) показва влиянието на факторите върху времето на преживяемост. Установи се значителни асоциации на преживяемостта с: пола (с HR- 2,6 при мъжете), възрастта (60-69 години с HR- 2,6; възрастта  $> 70$  години с HR- 3,6), локализацията на първия тумор в гърда (с HR- 0,27), бял дроб (с HR- 0,196) и урогенитален тракт (с HR- 0,32), стадия на познатото малигнено заболяване (с HR- 2,23 за 4-ти стадий), проведеното оперативно лечение за първото и второто малигнено заболяване (съответно с HR- 0,26 и HR- 0,46), резултатът от проследяването с PET/CT (прогресия или авансирало заболяване съответно с HR 13,8 и 23,0) и интервалът за развитие на малигнените заболявания (метахронен от 6-36 месеца и над 36 месеца съответно с HR 0,666 и HR 0,294) - **Табл. 27**.

Показател		B	SE	HR	95% CI		p
Пол (мъже)		0,964	0,229	2,621	1,673	4,107	<b>&lt;0,001</b>
Възрастова група	<40 (Reference)			1,000			
	40-49	-0,078	0,548	0,925	0,316	2,709	0,886
	50-59	0,258	0,543	1,294	0,446	3,751	0,635
	60-69	0,966	0,488	2,628	1,010	6,842	<b>0,048</b>
	$\geq 70$	1,282	0,526	3,604	1,285	10,102	<b>0,015</b>
Първи тумор-локализация	Са на глава и шия (Reference)			1,000			

	Са на гърда	-1,314	0,405	0,269	0,122	0,594	0,001
	Са на бял дроб	-1,632	0,673	0,196	0,052	0,732	0,015
	Са на гастроинтестинален тракт	-0,559	0,401	0,572	0,261	1,254	0,163
	Са на урогенитален тракт	-1,130	0,419	0,323	0,142	0,735	0,007
	Лимфопролиферативни заболявания	-0,205	0,562	0,814	0,271	2,451	0,715
	Първични кожни тумори	-0,675	0,785	0,509	0,109	2,369	0,389
	Саркоми и тумори с ниска утилизация	-0,881	1,058	0,415	0,052	3,295	0,405
Стадий 1	Първи (Reference)			1,000			
	Втори	-0,274	0,322	0,760	0,404	1,428	0,394
	Трети	0,338	0,307	1,403	0,768	2,561	0,271
	Четвърти	0,804	0,386	2,234	1,049	4,760	0,037
ОЛ- 1		-1,356	0,379	0,258	0,123	0,541	<0,001
ОЛ- 2		-0,776	0,268	0,460	0,272	0,779	0,004
Проследяван е	пълен отговор и на двете (Reference)			1,000			
	пълен отговор на първото	1,079	0,764	2,942	0,658	13,158	0,158
	прогресия на първо, второ или и двете	2,626	0,524	13,822	4,952	38,582	<0,001
	авансирало	3,138	0,538	23,047	8,026	66,180	<0,001
	стабилна болест	-0,009	1,119	0,991	0,111	8,884	0,994
Групи (продължителност на лечението 1-ви тумор)	Синхронен (Reference)			1,000			
	Метахронен (6-36 мес.)	-0,407	0,368	0,666	0,323	1,369	0,269
	Метахронен (над 36 мес.)	-1,223	0,359	0,294	0,146	0,594	0,001

**Табл. 27.** Еднофакторен регресионен модел за количествена оценка на факторната зависимост на преживяемост и различни променливи

С цел да се изследва влиянието на комбинациите от факторите, които имат статистически значимо влияние върху прогностичния резултат, се проведе допълнително многофакторен анализ, като се включват всички значими фактори от еднофакторните модели. Установява се, че значимо влияние върху прогностичния резултат все още показват показателите възрастова група >70 години (HR 2.48), последен стадий на първото малигнено заболяване (HR 3,18), прогресия или авансирало заболяване при резултатите от проследяването с PET/CT (HR 13,0 и 25,5) и интервалът за развитие на малигнените заболявания (метахронен от 6-36 месеца и над 36 месеца (HR 0,090 и HR 0,018) - **Табл 28.**

Показател		B	SE	HR	95% CI		p
Възрастова група	<40 (Reference)			1,000			
	40-49	-0,476	0,573	0,621	0,202	1,910	0,406
	50-59	-0,215	0,559	0,807	0,270	2,414	0,701
	60-69	0,505	0,506	1,658	0,615	4,470	0,318
	>=70	0,908	0,542	2,480	0,857	7,179	0,044
Стадий 1	Първи (Reference)			1,000			
	Втори	-0,611	0,342	0,543	0,278	1,061	0,074
	Трети	0,392	0,320	1,480	0,790	2,772	0,221
	Четвърти	1,159	0,402	3,187	1,450	7,005	0,004
Проследяване	пълен отговор и на двете			1,000			

	(Reference)						
	пълен отговор на първото	0,573	0,774	1,774	0,389	8,080	0,459
	прогресия на първо, второ или и двете	2,570	0,524	13,060	4,672	36,508	<0,001
	авансирало	3,239	0,554	25,511	8,609	75,594	<0,001
	стабилна болест	-0,233	1,129	0,792	0,087	7,243	0,837
Групи (продължителност на лечението 1-ви тумор)	Синхронен (Reference)			1,000			
	Метахронен (6-36 мес.)	-2,410	0,537	0,090	0,031	0,257	<0,001
	Метахронен (над 36 мес.)	-4,023	0,620	0,018	0,005	0,060	<0,001

**Табл. 28.** Многофакторен анализ, в които се включват всички значими фактори от еднофакторните модели

### Смъртност и влиянието на прогностични фактори върху този показател.

Изчислена беше **смъртността** в групата и бяха изследвани редица фактори, които биха оказали влияние върху нея - пол, възраст, локализацията на първия и втория тумор, стадий, хистология и степен на диференциация на първия и втория тумор, интервал между двата тумора, метаболитни х-ки на втория тумор, проведена терапия и резултатът от проследяването.

По отношение на **пола** на пациентите, се наблюдава статистически значима разлика ( $p < 0,001$ ).

По отношение на **проведената терапия**, единствено оперативното лечение и химиотерапията за втория тумор са статистически значим показател за смъртност. Проведеното лечение по отношение на познатото малигнено, без значение от вида му, както и лъчетерапията в групата с новодиагностицираните малигноми, не са значими показатели за смъртност. По отношение на **проследяването на пациентите** и оценката на терапевтичния ефект, осъществена с PET/CT, се наблюдава статистически значима разлика ( $p < 0,001$ ). **Възрастта на пациентите за детекция на първия и втория тумор** не са статистически значим показател за смъртността. Същото се отнася и за **локализацията на първия и втория тумор, стадия, хистологията и степента на диференциация на двата тумора, интервал между двата тумора и метаболитните х-ки на новодиагностицирания тумор** ( $p > 0,001$ ).

Беше използвана еднофакторна бинарна логистична регресия за количествена оценка на факторната зависимост на смъртността и различни променливи. Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху променливата - **Табл. 29.**

Фактор	B	SE	OR	95% CI		p
Пол (мъже)	1,164	0,322	3,202	1,704	6,014	<0,001
ОЛ- 2	-1,391	0,390	0,249	0,116	0,534	<0,001
ХТ- 2	1,179	0,365	3,250	1,589	6,647	0,001
Проследяване пълен отговор и на двете						
пълен отговор на първото	1,099	0,816	3,000	0,606	14,864	0,178
прогресия на първо, второ или и двете	3,697	0,594	40,312	12,593	129,050	<0,001
авансирало	5,966	1,142	390,000	41,556	3660,126	<0,001
стабилна болест	0,310	1,165	1,364	0,139	13,381	0,790

**Табл. 29.** Количествена оценка на факторната зависимост на смъртността и различни променливи

Установява се, че мъжкият пол и проведената химиотерапия по отношение на СМПЗЗ, се асоциират с над три пъти по-висока смъртност, а оценката на терапевтичния ефект и проследяването на пациентите и с PET/CT, при които е отчетена прогресия или авансирало заболяване, се асоциират с десетки и стотици пъти по-висока смъртност. Единствено, по отношение на оперативното лечение, проведено за СМПЗЗ, се установява обратнопропорционална зависимост.

## V Обсъждане

### 1 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на глава и шия (ТГШ) и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица:

Демографският анализ на случаите със suspekten метакронен или синхронен тумор на глава и шия, по наши данни, показва значителен превес в полза на мъжкия пол. Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е между 42 и 72 години, като средната възраст е 60,3 години. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че обикновено средната възраст за появата на карцином на глава и шия е след 60-тата година.

По литературни данни, ТГШ са предимно плоскоклетъчни и хиперметаболични, както е и по наши данни. При всички пациенти в групата, доказаните неоплазми в глава и шия са с умерено до интензивно повишена метаболитна активност. Наблюдава се ниска преживяемост сред нашите пациенти, което съответства с данните от литературата, че стойността на SUVmax може да се използва като самостоятелен прогностичен белег и да послужи за оценка на прогнозата. Доказаните неоплазми в нашето изследване са диагностицирани в напреднал стадий. Това, до голяма степен, обяснава и липсата фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати в групата, които биха могли да затруднят интерпретацията на находките. Suspektnoto първично туморно огнище се визуализира ясно, въпреки че FDG PET/CT може много успешно да се приложи при търсене на първична туморната локализация без клинична изява, но с шийна лимфаденопатия.

**Новодиагностицираните малигноми на глава и шия** в нашето проучване са 3,3% от групата, като най-честите „първи“ тумори са в белите дробове (33%) или гастроинтестинален тракт (33%), което корелира с данните от литературата. Един пациент с лимфопролиферативно заболяване развива последваща метакронна неоплазма на ларинкса (интервал от 12 месеца), без да е провеждана радиотерапия по отношение на познатата неоплазма.

При всички пациенти изследването би допринесло за промяна на терапевтичния подход. При пет от тях протичащият „първи“ малигнен процес е активен или са налице данни за рецидив. Отчетен е прогресивен ход поне на едно от двете злокачествени заболявания и те са завършили летално. Изключение е един пациент с карцином на бял дроб в ремисия и неоплазма на орофаринкс, който продължава лечението си за новооткритото заболяване.

Изследвайки групата на пациентите с **познати неоплазми на глава и шия** в нашето изследване, прави впечатление, че 33,3% от последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT, са на бял дроб, 33,3% са доказаните урогенитални карциноми, на гастроинтестиналния тракт (22,2%) и на глава и шия (11,1%), което не корелира напълно с данните от проучванията. За две suspektnи авансирани неоплазми на бял дроб и колон няма данни за хистологична верификация. Налице е и един фалшиво положителен случай при пациент с карцином на езика и suspektnи данни за малигнен процес в сигма- доказан бенигнен

х-р след хистологична верификация. Също така, пациентите са детектирани в напреднал стадий и почти всички са завършили летално.

Смята се, че при пациентите с „първи“ тумор областта на главата и шията, FDG PET/CT може да бъде много полезен метод за детекция и оценка на синхронни или метахронно протичащи патологични промени в белия дроб, съответно с чувствителност до 100%. Трудно е ограничаването на метастатична болест в белия дроб и първичен белодробен карцином (особено когато говорим за плоскоклетъчен карцином), но е от изключителна важност за определяне на терапевтични подход. В нашето изследване са налични пет комбинации на карцином на глава и шия и бял дроб, без значение от последователността. За правилната интерпретация на образите, сме взели под внимание стадия на първичното онкологично заболяване, периода на ремисия, локализацията на метастатичните лезии и разликите в натрупването на маркираната глюкоза при синхронните заболявания и метахронните тумори, когато са активни едновременно. Налице са пет правилно позитивни резултати и един пациент с карцином на орофаринкса в ремисия и метаболитно активна формация в ляв бял дроб, суспектна за метахронна неоплазма, за когото нямаме данни хистологична верификация и който е починал няколко месеца след проведеното изследване.

При тази нозологична единица трябва да се споменат и някои недостатъци на нашето изследване, липсват данни за алкохолна и никотинова консумация и HPV статус.

В резултат на гореизложените факти от приложението на 18F-FDG, при пациенти с предхождащи или новодиагностицирани карциноми на глава и шия в нашето проучване, може да се направят следните обобщения: 18F-FDG PET/CT би могъл да модифицира терапевтичния подход при всички описани случаи след детекция на синхронната или метахронната неоплазма; подпомага терапевтичния подход по отношение и на познатото малигнено заболяване; въпреки това почти при всички пациенти е детектирана прогресия или авансирало заболяване и смъртността и в двете групи е много висока. В допълнение, може да се каже, че почти всички пациенти са от мъжки пол. Резултатите биха могли да се обяснят с negliжиране на състоянието, липсващата промяна в поведението на пациентите с вече едно доказано малигнено заболяване, с липсата на категорични препоръки за целотелесни изследвания при стадирането и проследяването на тези пациенти или комбинация от тези фактори.

## 2 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на бял дроб и на синхронно и метахронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица.

Демографският анализ на случаите със суспектен метахронен или синхронен тумор на бял дроб по наши данни показва честотно разпределение 54% при мъжете и 46% при жените жени, което е в корелация с наличните литературни данни за сходна заболеваемост в двата пола, с лек превес на мъжете. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 84 години, като средната възраст е 63,9 години. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че обикновено средната възраст за появата на белодробния карцином е около 70 години. Хистологична верификация имат 75% от пациентите със суспектен синхронен или метахронен малигнен процес на белия дроб, като е налице само един фалшиво положителен резултат при пациент с карцином на ляв бял дроб в ремисия, като находката в контралатералния бял дроб погрешно е преценена като нов малигнен процес.

**Новодиагностицираните белодробни тумори** в нашето изследване са 14% от извадката, като случаите на метахронните неоплазии преобладават в тази група - 72%, а синхронните са 28% със среден интервал от 4,65 години.

Предхождащите неоплазми в най-голям процент са на гастроинтестиналния и урогениталния тракт, съответно 35% и 23,5%. По-рядко се установяват малигномите на глава и шия и гърда, по 17,6%.

РЕТ/СТ намира приложение за разграничаване на белодробна метастаза/първичен тумор от бенигнен белодробен нодул при пациенти с познато малигнено заболяване. Смята се, че стойността на SUV на лезиите е по-висока при пациенти със втора неоплазия, отколкото с метастатично белодробно заболяване. Това заключение се използва и в нашето проучване, особено при синхронните неоплазми и в случаите на метахронни неоплазми, когато предхождащата все още е активна. Допълнителен критерий използван от нас, е стадият на първичния малигнен процес, характерът и локализацията на установените находки от РЕТ/СТ изследването. Друга характерна особеност на натрупването на маркираната глюкоза, която би била от полза за разграничаване на метастатична белодробна болест от втора малигнена неоплазия в белия дроб, е различната стойност на SUVmax при различните хистологични варианти, например значително по-ниската фиксация при бронхо-алвеоларния карцином. В нашето изследване преобладават аденокарциномите, и то умеренодиференцираните, като двама пациенти са с муцинозен аденокарцином, единият с леко повишена метаболитна активност, а другият - с умерено повишена фиксация на РФ. В останалите случаи новодиагностицираните карциноми са с умерено до интензивно натрупване на маркираната глюкоза. Резултатите от нашето проучване демонстрират превес на плоскоклетъчния карцином в групата на пациентите с първичен белодробен карцином, докато доминантният хистологичен вариант на новодиагностицирания белодробен карцином е аденокарцинома. Тези данни кореспондират с проучването на Kurushima.

Нашите резултати показват, че 59% от случаите са с напреднало заболяване и не кореспондират с резултатите на В. Dijkman и сътрудници отделили 37 подходящи пациенти от групата, като 12 от тях (75%) били в ранен стадий (I–IIIА) и са били потенциално лечими. Поради трудния достъп на част от находките и наличието на предхождащо малигнено заболяване, се наблюдава един изчаквателен подход при част от случаите, което вероятно води до по-малкия брой пациенти в ранен стадий (41%).

Пациентите с **първичен белодробен карцином, които са развили синхронни и метахронни тумори** в нашето изследване са 5,8%. Подобно на Kurushima и сътрудници и Feng Li и тук преобладават туморите на ГИТ и на горните отдели на дихателната система. В нашето проучване са детектирани пет карцином на колона (четири от тях в ранен стадий) и два на глава и шия (в трети стадий). За две суспектни неоплазми на панкреас и флексура лиеналис (авансирани) няма данни за хистологична верификация.

При тази нозологична единица трябва да се споменат и някои недостатъци на нашето изследване, липсват данни за алкохолна и никотинова консумация и професионални заболявания.

В резултат на гореизложените факти от приложението на 18F-FDG при пациенти с предхождащи или новодиагностицирани карциноми на бял дроб в нашето проучване, може да се направят следните обобщения: 18F-FDG РЕТ/СТ би могъл да отграничи метастатичен процес (от друго малигнено огнище) от първичен белодробен тумор и да насочи за мястото на биопсия на базата на метаболитните х-ки на находките, особено когато два процеса протичат синхронно или са активни по едно и също време; да модифицира терапевтичния подход при всички пациенти след детекция на синхронната или метахронната неоплазма; да спомага за детекция на други малигнени процес при пациенти с първичен белодробен карцином, поради изразената асоциация с ГИТ и тумори на глава и шия. В допълнение, може да се каже, че при пациентите с белодробен карцином като първа неоплазма се забелязва по-големия брой хистологично верифицирани случаи, по-доброто им терапевтично повлияване и по-ниската смъртност в сравнение с тези, при които има суспектни данни за такава от РЕТ/СТ изследването. Тези заключения биха се обяснили със затруднения достъп на част от находките и нуждата от провеждане на инвазивна процедура (VATS), поради което се наблюдава един изчаквателен подход. Смятаме, че при тези случаи трябва да се подхожда агресивно, въпреки риска от повишаване на броя на фалшиво позитивните резултати и броя на извършваните

процедури, тъй като детекцията на нова неоплазма променя прогнозата и терапевтичния подход значително.

### 3 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на гърдата (КМЖ) и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица.

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на млечна жлеза по наши данни, показва значителен превес в полза на женския пол. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 77 години, като средната възраст е 61,2 години. Преобладават пациентите между 60 – 69 г.

Хистологична верификация имат 67% от пациентите. При останалите 33%, последваща терапия и проследяване в друго лечебно заведение (11,5%) или поради прогресивен ход/авансирал процес и летален изход (11,5%) няма информация за хистологична верификация. С новодиагностициран малигном на млечна жлеза са 14,9% от пациентите в нашето проучване. Преобладават метакронните неоплазми, като средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната неоплазма е 6,29 години.

Карциномите на гърдата не винаги демонстрират висока утилизация на маркираната глюкоза, което е видно и от нашето проучване. Не се установяват фалшиво негативни резултати, вероятно поради липсата на високо диференцирани карциноми, както и доминацията на дукталните. Преобладават пациентите, детектирани в ранен стадий, тоест с малки размери на първичния тумор, които с голяма вероятност биха били пропуснати при целотелесно СТ скениране.

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични урогенитални тумори (55,6%), карциномите на млечна жлеза (22,2%) и карциноми на гастроинтестиналния тракт (16,7%). Налице е и една пациентка със синхронно протичащ малигнен меланом в ранен стадий и карцином на гърдата (5,5%).

Редица проучвания потвърждават факта, че най-честата локализация на множествените неоплазми при пациентите с карцином на гърдата, са карциномите на контралатералната млечна жлеза. Например в изследването на Manthri и сътрудници, 53.3% от хистологично доказаните неоплазми били на контралатералната млечна жлеза. В нашето проучване доказаните неоплазми на контралатералната гърда са дуктални, предимно в ранен стадий. Най-висока е честотата на първичните генитални тумори- 50%, от които най-голям процент са карциномите на маточна шийка, следвани от яйчниковите тумори, което корелира с данните от литературата за свързаност между тези онкологични заболявания. Допълнително е установена връзка между карциномите на яйчниците и гърдата при мутациите на BRCA1 и BRCA2 гените. Откриването на такава мутация при пациент с вече доказано онкологично заболяване, значително увеличава риска за поява на друго в бъдеще. В нашето изследване са налични данни за мутация на BRCA1 гена при две сестри с карцином с първичен карцином на гърда и яйчник, при които в хода на проследяването с FDG PET/CT са диагностицирани последващи метакронни неоплазми, съответно на яйчник и гърда.

В нашите резултати прави впечатление високият брой на пациенти с „първи“ **карцином на млечна жлеза**, вероятно поради широкото му разпространение и значимата роля на метода при тази нозологична единица. Като последваща неоплазия преобладават малигнените заболявания на гастроинтестиналния и урогениталния тракт, съответно 35% и 25%. По-рядко срещани са лимфопролиферативните заболявания (12,5%), карциномите на контралатералната жлеза и туморите с вариабилна фиксация (по 10%), както и тези на бял дроб (7,5%). Три са фалшиво негативните резултати в тази група- един карцином на ГИТ и два на УГТ, а пет са фалшиво позитивните резултати, като четири са бенигнени, а един е малигнен. За десет суспектни неоплазми (пет на ГИТ, две на УГТ, две на бял дроб и една на контралатерална

гърда) няма данни за хистологична верификация, като само трима пациенти са починали скоро след PET/CT изследването.

В заключение можем да кажем, че зони с фокално повишена метаболитна активност в гърдата, открита по време на PET/CT с 18F-FDG, е свързана с най-голяма степен с малигнено огнище. Следователно, всяко подозрителна находка трябва да бъде хистологично верифицирана. Тъй като ракът на гърдата е преобладаващият карцином при жени, нашите и препоръките в литературата са, че третирането на такива пациенти трябва да включва същата агресивна скрининг програма, както по отношение на контралатералната жлеза, така и по отношение на ГИТ (и особено колона) и женските полови органи.

#### 4 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на ГИТ и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица.

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на гастроинтестинален тракт, по наши данни показва почти еднакво честотно разпределение между двата пола. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 25 и 87 години, като средната възраст е 67,8 години. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че обикновено средната възраст за появата на гастроинтестиналния карцином е около 70 години, което ги прави рядкост в млада възраст.

Пациентите със **суспектни данни за синхронно или метакронно протичащо малигнено заболяване в гастроинтестиналния тракт** представляват най-голямата група в нашето проучване, което съответства с данните от няколко изследвания. Хистологична верификация в групата е осъществена при 77,4% от тях, такава не е извършена при 13,6% поради авансирал малигнен процес, а при 9%, които са живи, липсват данни за уточняване на находките и последваща терапия.

В групата на фалшиво позитивните резултати се установяват само коло/ректални находки, като разпределението по пол е еднакво и средната възраст за детекция на бенигнените находки при мъжете и жените е приблизително равно (съответно 69,7 години и 69,3 години). Предвид получените резултати и данните от литературата, че са необходими около 10 години за развитие на карцином от полип (въпреки че естрогенът намалява риска от колоректален рак като забавя нарастването на малки полипи), препоръчване провеждане на колоноскопско уточнение на всички находки с фокално повишена метаболитна активност по хода на дебелото черво.

Всички описани находки в групата на правилно позитивните и на фалшиво позитивните, са с умерено до интензивно повишена фиксация, което потвърждава заключенията, че стойността на SUVmax не може да се използва за разграничаване на доброкачествени от злокачествени промени, особено по отношение на колона. Допълнително, в хода на проследяването при пациентка с карцином на яйчник, сигма и млечна жлеза, беше детектирана четвърта първична неоплазма в колон асценденс. Прави впечатление, че в групата на фалшиво негативните резултати преобладават тези в ранен стадий и с леко повишена метаболитна активност на нивото на първичния тумор, което се обяснява с ниската чувствителност на метода при оценка на локален статус и зависимостта му от T-стадия. Въпреки това, поради забавеното поставяне на диагнозата, двама пациенти са прогресирали по отношение на последващата неоплазма и са завършили летално.

Нашите резултати са в пълно съответствие със съвременните литературни данни, като случаите на метакронните неоплазии преобладават в тази група - 70%, а синхронните са 30%, средният интервал е от 4,57 години.

Най-често срещаните локализации на „втория“ тумор са в областта на колона (75%), като преобладаващ е карцинома на ректум/сигма, 35% от случаите с ГИТ. Колоректалните тумори

са ин ситу, първи или втори стадий в 70% от групата, което определя и ниската смъртност сред тях. Останалите органи локализации са карцином на стомах (7,5%), панкреас (7,5%), първичен чернодробен (5%) и хранопровод и дуоденум (по 2,5%), като прави впечатление детекцията им в напреднал стадий на почти всички пациенти и високата смъртност в тази част от групата.

Трите водещи онкологични диагнози в литературата, които се свързват с **карцином на хранопровода**, са карцином на стомаха, на глава и шия и бял дроб. В нашето изследване има само един пациент с карцином на хранопровода, при пациент със синхронно протичащ карцином на орофаринкс.

**Панкреасният** карцином се асоциира с редица първични злокачествените заболявания, свързани с рискови фактори (алкохолна консумация и тютюнопушене), генетични синдроми или зависими от възрастта на пациента. Необходимо е проследяване на пациентите панкреасни тумори, поради липсата на достатъчно проучвания за отражението на генетичните и външните фактори и ролята им за поява на други първични тумори. В нашето изследване са детектирани само три метакронни карцинома на панкреаса при пациенти над 65-годишна възраст, както следва - с първичен карцином на млечна жлеза, назофаринкс и ретроперитонеален сарком. При последния случай е осъществен радикален терапевтичен подход по отношение на новооткрития тумор, останалите два случая са били метастатични при поставяне на диагнозата.

По отношение на познатите първични неоплазми, се установява превес на карциномите на млечната жлеза (31%), което корелира и с редица проучвания. Следващите по честота са първичните гастроинтестинални тумори (21,5%). Множествените първични колоректални тумори се срещат по-често при мъжкия пол и честотата им в повечето проучвания варира от 2% до 5%. В нашето проучване тези случаи са 7,8%, като съотношението между двата пола е еднакво и преобладават синхронните неоплазми. Първичните урогенитални тумори в групата са 15,7%, като не се установяват карциноми на бъбрека с последващо развитие на КРК и не могат да се извърши сравнение с резултатите на Rabbani и сътр., които установяват повишена честота на ректален рак 10 и повече години след диагнозата на злокачествен бъбречен тумор.

В нашето проучване 23,1% от пациентите, при които са детектирани синхронни и метакронни тумори, са с **първичен карцином на гастроинтестинален тракт**. И тук преобладават колоректалните тумори (89%), следвани от два случая на пациенти с първичен стомашен карцином и един - с хепатоцелуларен карцином. Вероятно това е в резултат на обичайно по-благоприятната прогноза и по-голямата преживяемост на пациентите с коло/ректалните тумори, в сравнение с останалите локализации по хода на ГИТ.

Според проучвания, предимно от югоизточна Азия, се наблюдава честа асоциация на КРК със стомашен карцином. В нашето изследване се установяват четири случая на стомашен карцином. Като „първа“ неоплазия е последван от синхронно протичащ карцином на бял дроб и метакронна неоплазия на щитовидна жлеза. При двама пациенти с първичен карцином на колона в последствие е детектиран авансирал карцином на стомаха.

РЕТ/СТ не се използва за скрининг на дебелочревния карцином, но неоплазми в колона се явяват като случайни находки при РЕТ/СТ сканиране по други показания. В повечето изследвания, детектиращи СМПЗЗ с FDG РЕТ/СТ, находките в колона са най-често срещаните. Ora Israel и сътр., при изследване на над 4000 пациент с FDG РЕТ/СТ, установили 28 зони на повишена фиксация по хода на колона, като от тях доказани като карциноми след биопсия били 4, като диспластични полипи - 9, а като метастази от първичния тумор - 2.

Конвенционалният скенер може да пропусне ранни малигнени лезии, освен поради факта, че оценява само морфологични промени, но и поради мобилност на структурите и нормални вариации. Фокалното натрупване на РФ в ГИТ при провеждане на FDG РЕТ/СТ изследвания, се смята за суспектно за малигнитет или преканцероза, като не са изключени и фалшиво позитивни находки, особено в областта на колона. Въпреки това се препоръчва уточняването на тези находки, особено когато са в кухите храносмилателни органи, поради

лесната им достъпност с ендоскопски изследвания. В нашата практика се идентифицират значителен брой подобни находки в ГИТ вероятно поради ниското ниво на профилактика и превенция, дори и при значителна част от пациентите с предхождащ карцином на храносмилателната система.

## 5 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на УГТ и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица.

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на урогенитален тракт, по наши данни показва следното честотно разпределение - 23% са мъже и 77%. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 37 и 83 години, като средната възраст е 63,7 години. Пациентите със суспектни данни за синхронно или метакронно протичащо малигнено заболяване в урогениталния тракт представляват следващата по големина група в нашето проучване.

Хистологична верификация в групата е осъществена при 74,2% от тях, такава не е извършена при 11,4% поради авансирал малигнен процес, а при 14,3%, които са живи, липсват данни за уточняване на находките и последваща терапия.

При правилно позитивните резултати, по-голяма част от детектираните находки в урогениталния тракт, са с умерено до интензивно повишена метаболитна активност. Изключение правят три карцином на бъбрека с леко повишена фиксация и карцином на маточна шийка в T1 стадий. Преобладават метакронните неоплазми, като средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната неоплазма е 5,02 години.

В групата на фалшиво положителните се включват две пациенти с карцином на млечна жлеза и находки с умерено повишена метаболитна активност, суспектна за СМПЗ3 в областта на ендометриума и яйчника, като след хистологична верификация едната съответно е бенигнена, а другата е метастаза от основното заболяване.

В групата са налице и два фалшиво негативни резултати на две пациенти с карцином на млечна жлеза и находки с леко повишена метаболитна активност в областта на бъбрек и яйчник, пропуснати да бъдат отчетени като суспектни за метакронно протичащи неоплазми. Вероятна причина е ниската активност на находките на фона на физиологична на тези нива. При последната пациентка е отчетен и прогресивен ход на заболяване след последното PET/CT изследване.

Значително преобладават метакронните неоплазми - 90,9%, синхронните са само 9,1%, като средния интервал е 5,02 години.

От детектираните последващи неоплазми, преобладават гениталните тумори, 55% (27% на яйчник, 13,6% на ендометриум и 13,6% на шийка на матка), следвани от малигномите на отделителната система - с диагностициран бъбречен карцином (31,8%) и карцином на пикочен мехур (13,6%).

Приложението на PET/CT в първичната диагностика на **овариални тумори** е ограничено предимно поради физиологични вариации в овариалната активност при млади жени, както и поради възможност за фалшиво негативни резултати при някои хистологични типове (муцинозни варианти, тумори с ниска клетъчна маса, високодиференциран аденокарцином). Всички детектирани находки от нашата група в областта на яйчниците се представят с умерено до интензивно повишена метаболитна активност, вкл. и тези с муцинозна компонента (при двама пациенти). Допълнително трябва да се отбележи, че всички пациенти са на възраст над 55 години (вероятно постменопаузални) и активност в тази област е силно суспектна за неопластичен процес. Изключение прави млада жена с карцином на гърдата и генетична

мутация (BRCA1 позитивна), която в резултат на стриктно проследяване е диагностицирана в ранен стадий и е отчетена ремисия. Допълнително при още две пациенти е отчетен пълен отговор по отношение на двете заболявания- случаи със синхронно протичащи карцином маточна шийка и яйчник и метахронно протичащи ректален тумор и карцином на яйчник. При останалите три е отчетен прогрес по отношение на поне едното от заболяванията и летален изход.

И трите пациентки, при които е детектиран карцином на **шийката на матката** са на възраст под 45 години и са с предхождащ карцином на млечна жлеза в ранен стадий (в два от случаите билатерален). При пациентката, при която заболяванията протичат синхронно е отчетен пълен отговор, една е със стабилно заболяване и една е починала поради прогресия на новодиагностицираното заболяване.

Детектираните метахронни **карциноми на ендометриума** при три жени на възраст над 57 години, се представят с умерено до интензивно повишена метаболитна активност и са установени в ранен стадий. При две от пациентите е отчетен пълен терапевтичен отговор по отношение и на двете малигнени заболявания (НХЛ- ендометриум и карцином на млечна жлеза-ендометриум). При една пациентка с четири първични неоплазми - карцином на сигма, пикочен мехур, гърда и ендометриум, е отчетена прогресия и е завършила летално.

РЕТ/СТ има ограничена роля за оценка на **реналните формации** поради физиологичното включване в бъбреците, което може да маскира промените, особено при безконтрастното СТ. Понякога, тези находки се явяват инцидентно при РЕТ/СТ изследванията и чувствителността зависи от размера и локализацията на лезиите и е около 60%. При трима пациенти в нашата група суспектната неоплазма в бъбрека е с леко повишена фиксация и би могла да създаде диагностична трудност. При жена с първичен ректален карцином се диагностицира метахронен бъбречноклетъчен тумор в първи стадий в условията на венозно контрастиране. При пациент с карцином на бъбрека се установи последваща метахронна неоплазма в контралатералния поради повишеното внимание и насоченост към единствения бъбрек. В третия случай, при пациентка с карцином на ендометриум, новодиагностицираното заболяване беше авансирало. Тъй като позитивният РЕТ/СТ е високо специфичен за малигнен процес, в останалите четири случая, където находките се представя с умерено и интензивно повишена метаболитна активност, не се установиха трудности при поставяне на диагнозата. Като резултат от провежданите изследвания и проследяването са налице петима пациенти с прогресия или авансирало заболяване, като четирима от тях са починали, а един пациент с локален рецидив на бъбречния карцином е стартирал лечение.

Детекцията и оценката на локалния статус с РЕТ/СТ **при туморите на пикочния мехур** е затруднена, поради екскрецията на FDG. В нашето изследване и трите новодиагностицирани карциноми на пикочния мехур са демонстрирали морфологичен субстрат и метаболитна активност над фоновата. Чувствителността зависи от размера и локализацията на лезиите, като находките се явяват инцидентно при РЕТ/СТ изследванията, както е и в нашето проучване. При една пациентка с локално-авансирал първичен карцином на ларинкса и последващ карцином на мехура в ранен стадий, е отчетен пълен отговор по отношение и на двете заболявания. При другите двама е налице прогресия поне по отношение на едното от заболяванията (ректален карцином и млечна жлеза) и са завършили летално.

По отношение на познатите първични неоплазми, се установява превес на карциномите на млечната жлеза (50%), което корелира и с редица проучвания. Следващите по честота са първичните гастроинтестинални и урогенитални тумори (по 16,7%). Най-малко са туморите на глава и шия (12,5%) и лимфопролиферативните заболявания (4,1%).

В нашето проучване 24,8% от пациентите, при които са детектирани синхронни и метахронни тумори, са с „**първи**“ карцином на урогенитален тракт. И тук преобладават женските генитални тумори (60%). От тях предимно са карциномите на маточна шийка, диагностицирани в по-млада възраст (48,3 години), асоциирани предимно с последващи

карциноми на млечна жлеза. Последващите суспектни неоплазми в ГИТ след верификация са се оказали бенигнени.

Налични са осем комбинации от първични карциноми шийка на матка - гърда, без значение на поредността им, само в един случай протичащи синхронно. Според литературните данни, 5,6% от жените с карцином на маточна шийка, са асоциирани със синхронна и метакронна неоплазия, свързана с тютюнопушенето, с карцином на гърдата или карцином в зоната на облъчване.

Налични са седем комбинации от първични карциноми яйчник- гърда и три с първични неоплазми на гърда- ендометриум, без значение на поредността, всички с метакронен х-р. При половината от тях е отчетен пълен терапевтичен отговор за двете заболявания. При останалите е налице прогресия или авансирало заболяване и са завършили летално.

Установено е, че 5–10% от епителните овариални тумори имат генетична етиология, като най-голяма роля играят мутациите в гените BRCA2 и BRCA1. Около 90% от комбинациите карцином на гърда- яйчник са свързани с тези генетични дефекти. В нашето изследване две от посочените комбинации са свързани с BRCA1 мутация (упоменати по-горе). При четири от тези комбинации, първи карцином е този на млечна жлеза, като две пациенти са диагностицирани с карцином на млечна жлеза преди 50- годишна възраст. В повечето случаи описани в литературата, при комбинация яйчник - гърда първичният тумор е на млечната жлеза. Suris-Swartz и сътр. и Fishman и екипът му, установили че пациентите с карцином на гърдата с изява преди 50-годишна възраст е по-вероятно да развият втора неоплазия на яйчника (около 4,3 пъти), в сравнение с тези, диагностицирани с карцином на млечна жлеза след 50-годишната си възраст.

Според шведско проучване на пациенти с бъбречен карцином, 8,4 % от тях (включително и тези с карцином на контралатералния бъбрек), развили друг малигнен процес. В нашето изследване са установени карцином на контралатералния бъбрек (описан по-горе) и НХЛ-фоликуларен вариант, като и в двата случая е провеждано само оперативно лечение по отношение на първичния тумор.

Карциномите на тестисите са най-често срещани в младата възраст (между 15 и 40 години). Въпреки успешния терапевтичен изход (95% преживяемост до 10 години), тези пациенти могат да изпитат негативите на терапията и да развият втора. В нашата група има само един пациент с първичен злокачествен процес на тестис на 48 години, провел само оперативно лечение, като в следствие е развил лимфопротиферативно заболяване.

В нашето проучване са установени петима пациенти с карцином на пикочен мехур, при които в следствие са уснвени три колоректални карцинома (един от които авансирал), един карцином на млечна жлеза и един белодробен карцином. При жените най-често пикочния мехур се явява метакронна неоплазия след терапия на карцином на гърдата или шийка на матка. В нашето проучване тези случаи са три (два билатерални) и карцинома се явява като „втора“ или „трета“ неоплазма хронологично.

В заключение, можем да кажем, че начинът на натрупване на маркираната глюкоза в женската репродуктивна система трябва да бъде корелиран с менопаузалния статус и менструалния цикъл. Метаболитна активност в областта на аднексите и маточното тяло при жени в менопауза се нуждае от допълнителна оценка за изключване на малигнен процес. По отношение на находките с несигнификантна метаболитна активност в областта на бъбреците и пикочен мехур, препоръките са, да се извърши допълнителна оценка поради вероятността за наличие на бъбречен карцином. Повишената фиксация на РФ на тези нива е силно суспектна за друг малигнен процес.

## 6 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични лимфопрولیферативни заболявания и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица.

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен лимфопрولیферативен процес тракт, по наши данни, показва значителен превес по отношение на женския пол - 18% са мъже и 82% са жени. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 41 и 77 години, като средната възраст е 59,6 години.

Пациентите със суспектни данни за **синхронно или метакронно лимфопрولیферативно заболяване**, са 7,8% от извадката. Хистологична верификация в групата е осъществена при всички пациенти.

Във групата на фалшиво позитивните не се установяват находки с интензивно повишена метаболитна активност. Налице са трима пациенти с първични малигноми на млечни жлези и колон и лимфаденопатия на най-малко две лимфни групи от PET/CT изследването. След хистологична верификация е установен възпалителен/реактивен характер.

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (50%), следвани от карциномите на урогениталния тракт (37,5%) и гастроинтестиналния тракт (12,5%). При две пациенти е налице и предхождаща друга първична неоплазма, карцином на млечна жлеза с проведена мултимодална терапия.

Рискът за развитие на онколимфопрولیферативни заболявания по литературни данни (и по-специално за НХЛ), съществува след терапия на други онкологични заболявания, и е бил изчислен като най-висок след петата година след края на терапията и персистира повече от три десетилетия. Въпреки, че специфични субтипове не били дефинирани, заключението било, че преобладавали агресивните В-клетъчни типове с екстранодално ангажиране на ГИТ и централната нервна система. Това обуславя дългосрочното проследяване на тези пациенти. Нашите резултати са в пълно съответствие със съвременните литературни данни, като случаите са само на метакронните неоплазии със среден интервал от 8,25 години, като всички новодиагностицирали лимфоми са Неходжкинови и преобладават трети и четвърти клиничен стадий. Въпреки това, в хода на проследяването, при 7 от 8 пациенти е отчетен пълен терапевтичен отговор или стабилно заболяване. Една пациентка с авансирал лимфопрولیгеративен процес и карцином на гърда в миналото е починала в хода на проследяването.

В нашето проучване, 4,1% от пациентите с детектирани синхронни и метакронни тумори, са с **предхождащо лимфопрولیферативно заболяване**, като преобладават Неходжкиновите лимфоми.

Един пациент с индолентен НХЛ и детектиран от PET/CT синхронно протичащ карцином на бял дроб в миналото, е бил лекуван за агресивен Неходжкинов лимфом. Основно предимство на FDG-PET/CT, което се установява и в конкретния случай е, че изследването е целотелесно и може да насочи биопсията към най-метаболитно активните и лесно достъпни зони и също така, методът може да разграничи два два тумора по различна степен на натрупване на маркираната глюкоза.

Като последващи неоплазми ние установяваме карциноми на колона (40%) и урогенитален тракт (20%) в ранен стадий и авансирани карцином на глава и шия (20%) и бял дроб (20%).

В изследването на Toma's Parajik при пациенти с новодиагностициран НХЛ с FDG PET/CT, са установени сходни резултати. Били диагностицирани синхронно протичащи неоплазми в колон/ректум, хранопровода, млечна жлеза, щитовидна жлеза и бял дроб, като повечето били безсимптомни и се явили като случайна находка на стадиращото изследване.

Друго проучване изказва предположението, че не провежданата терапия за лимфопролиферативното заболяване, а стадият му са от по-голямо значение за развитието на синхронни и метакронни неоплазии. В нашето проучване почти всички пациенти са в трети и четвърти клинични стадий. Изключение прави една при пациентка с фоликуларен НХЛ във втори стадий и метакронна неоплазия на цекум, но с няколко рецидива на лимфопролиферативното си заболяване.

Проучването заключава, че преживяемостта е по-ниска при пациент с НХЛ, които по-късно са диагностицирани със солиден тумор, отколкото пациенти, при които злокачествените заболявания са синхронни или развиват лимфопролиферативно заболяване след солиден тумор. Тези заключения се потвърждават и от нашите данни, като смъртността на пациентите с предхождаща първична лимфопролиферативна неоплазма е 60%, а при новодиагностицираните лимфоми е 25%.

Рискът за развитие на последващи малигноми остава повишен след диагностициране на „второ“ злокачествено заболяване. Поради предишното лечение на лимфомите и вторият малигном, възможностите за лечение на третото злокачествено заболяване могат да станат много ограничени, което може да повлияе драстично на прогнозата. Следователно, откриването на последващи злокачествени заболявания в ранен стадий е особено важно за подобряване на възможностите за лечение.

## 7 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични кожни малигноми и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологични единици.

В нашето проучване не се установяват новодиагностицирани първични кожни карциноми.

Пациентите с първични кожни карциноми, при които са детектирани синхронни и метакронни тумори от PET/CT, са 2,5% от групата.

Предимство на целотелесната PET/CT процедура, при проследяване на болестта, е и възможността за детекция и на синхронни първични тумори, които са наблюдавани при около 2% от случаите по литературни данни. Подобно проучване провели Cohen и екипът ѝ, като детектирали 10 пациента със синхронни и метакронни неоплазии (9,3%) с PET/CT - в бял дроб, гърда, колон, щитовидна жлеза и адренална жлеза. В нашето проучване, при един пациент с малигнен меланом и отчетена 2-годишна ремисия от предходни изследвания, се установява метаболитно активна лезия в надбъбрек, приета за нов първичен туморен процес. След хистологична верификация е установена метастаза от основното заболяване. Една пациентка с малигнен меланом на дясна ръка е диагностицирана със синхронен карцином на дясна гърда и след проведено лечение е отчетен пълен терапевтичен отговор. При пациентка с ретробулбарен меланом не е диагностициран метакронен сарком на бедро във втори стадий, който се е представял с несигнификантна метаболитна активност. Заключениеето на групата е, че немеланомните малигноми не са рядкост при пациентите с ММ, трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза и при наличие на туморни маси е редно да се проведе хистологична верификация.

При двама пациенти с **първичен малигнен меланом и кожен карцином** са детектирани тумори на ГИТ в напреднал стадий, които са починали в хода на терапията. Обичайно, плоскоклетъчните кожни неоплазми - базоцелуларен и спиноцелуларен карцином, се откриват в ранен етап и се лекуват локално. Кожните карциноми не са включени в повечето национални ракови регистри. По тази причина, значението им за популационно-базираните анализи е ограничено, в сравнение с другите неоплазии. Въпреки това, съществуват проучвания, в които се съобщава честотата на възникналите неоплазии след спиноцелуларен карцином и рискът за развитие на малигноми с определени локализации е значително по-висок. Chattopadhyay и

екипът му отчетели повишен риск за развитие на тумори на горен отдел на дихателна и храносмилателна система и малигнен меланом при пациенти със спиноцелуларен карцином.

В заключение, можем да кажем, че поради спецификите при дисеминацията на малигнения меланом и рискът от поява на сателитни лезии и последващи кожни карциноми, диференциацията с последващите първични тумори е затруднена и несигурна. Поради агресивния ход на протичане на малигнения меланом, смятаме че е удачно провеждането на хистологична верификация на визуализираните метаболитно активни находки, суспектни на СМПЗЗ от PET/CT изследването.

## 8 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични тумори с ниска/вариабилна утилизация на FDG, вкл. и мезенхимни тумори и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологични единици.

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор с ниска/вариабилна утилизация на FDG, вкл. и мезенхимни тумори, по наши данни показва значителен превес в полза на женския пол - 64%, като мъжете са 36%. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 40 и 84 години, като средната възраст е 63,2 години. И тук преобладават пациентите между 60 – 69г.

При 7,8% от пациентите в групата са налице високо суспектни PET/CT данни за последваща **неоплазма с ниска/вариабилна фиксация на маркираната глюкоза**. Хистологична верификация в групата е осъществена при 92,9% от тях, такава не е извършена при 7,1%, поради авансирал малигнен процес. Преобладават метакронните неоплазми, като средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната неоплазма е 5,13 години.

При правилно позитивните резултати половината от детектираните находки очаквано са с липсваща, до леко повишена фиксация, а другата половина, с умерено до интензивно повишена фиксация.

Фалшиво позитивните случаи са два - описаният по-горе пациент с малигнен меланом и с метастатична лезия в надбъбрек и пациентка с карцином на ректум и находка, суспектна за мезенхимен тумор, която след хистологична верификация е доказана като бенигна.

Налице е един фалшиво негативен случай, при пациентка с ретробулбарен меланом, като PET/CT изследването е пропуснало да диагностицира метакронен сарком на бедро във втори стадий, който се е представял с несигнификантна метаболитна активност (също описан по-горе).

От детектираните последващи неоплазми, са налице невроендокринните тумори (30%), карциноми на щитовидната жлеза, 30%, на простата (30%) и сарком на гръдна стена (10%).

Два от детектираните **невроендокринни тумори** са метакронни карциноиди на бял дроб и се представят с умерено повишена фиксация. Първичните неоплазми в тези случаи на пациенти, съответно с карцином на гърда и яйчник. Открити са в ранен стадий, предприет е радикален оперативен подход и е постигната ремисия. Третият невроендокринен тумор е карцином в областта на колон асценденс при пациентка с предхождаща неоплазма на гърда. В случая, при последното PET/CT изследване е отчетена прогресия. Според литературните данни, пациентите с NET на белия дроб демонстрирали повишен риск за развитие на синхронни и метакронни тумори на храносмилателна и дихателна система. Друг екип е изследвал връзката между невроендокринните тумори на стомашно-чревния тракт и панкреас (GEP-NET) и други първични злокачествени заболявания и била установена връзка с неоплазиите на гърдата, колоректален рак, меланом и рак на простатата.

Около 80% от **простатните карциноми** не каптират маркираната глюкоза според данните в литературата. Трите детектирани простатни карцинома в групата са в четвърти стадий, когато е налице костна дисеминация със склеротичен х-р, която не акумулира маркираната глюкоза. В областта на жлезата също не се установява повишена метаболитна активност. Тъй като се появяват синхронно с познатите неоплазми (колоректални тумори), е възможно поставянето на правилната диагноза поради разликите в натрупването в различните видове тумори. И при тримата е отчетена прогресия по отношение на поне едното от малигнените заболявания и летален изход. Прави впечателни, че трите предхождащи неоплазми са колоректални карциноми. При всички е проведено оперативно лечение и химиотерапия, а при един от тях е проведено и лъчелечение. Според данни от проучванията мъжете, които били лекувани с радиотерапия по отношение на простатния карцином, демонстрирали по-голям риск за развитие за карцином на ректума и пикочния мехур.

Новооткритите метахронни **щитовидни карциноми** се представят с леко до умерено повишена метаболитна активност, като два от тях са детектирани в четвърти стадий. За съжаление, степента на натрупване на маркирана глюкоза не може да се използва за разграничаване на малигнени от бенигнени лезии, тъй като в повечето проучвания е установена голяма вариабилност (от SUV max 2,0 до 8,5). При интерпретациите на находките се отчитат и техните морфологични х-ки, виско-плътности находки, значима асиметрия и др. Две от предхождащите ги неоплазми също са в напреднал стадий, съответно мъж с метастатичен карцином на стомаха и пациентка с ендометриален тумор в трети стадий. Според Ronckers и сътр. 5-те най-често срещани първични малигнени локализации, след които се развивал карцином на щитовидна жлеза, включвали млечна жлеза при жените, простата, дебело черво, меланом и бели дробове.

Диагностициран е **ангиосарком** на гръдна стена, с леко повишена метаболитна активност, при пациентка с карцином на млечна жлеза от същата страна. Познатото малигнено заболяване е било дуктална неоплазия във втори стадий, след проведена терапия (вкл. и лъчелечение), като интервалът между двете заболявания е 6 години. В резултат на тази комплексна оценка, находката е определена като втори малигнен процес, който е доказан хистологично. В хода на проследяването е отчетено стабилно заболяване.

В групата на **познатите** малигнени неоплазми установяваме двама пациенти с **мезенхимни тумори**, както следва: ретроперитонеален липосарком и развитие на метахронна неоплазма в опашката на панкреаса, с интензивно повишена метаболитна активност; и друг - малигнен фиброзиращ хистиоцитом на гръдна стена с детекция на ректален карцином в ранен стадий. Nauben EI и сътрудници установили, че рискът за развитие на синхронен или метахронен тумор се различава значително при различните хистологични варианти на мезенхимните тумори. Най-висок е при пациенти с малигнен фиброзиращ хистиоцитом, следвани от пациентите с лейомиосарком и липосарком. Малигнените заболявания, придружаващи мезенхимните тумори били най-често на колона и стомаха при мъжете (възможна асоциация с ГИТ), следвани от туморите на глава и шия, а при жените - карцином на гърдата.

Налице са **трима пациенти с „първи“ карцинома на простатата** в нашето изследване, които в последствие сме диагностицирали с карцином на бял дроб (при двама) и един с карцином на бъбрек с умерено повишена метаболитна активност. Пациентите са детектирани в напреднал стадий, двама от тях са починали, а при един е отчетена прогресия в хода на проследяването. Възможна хипотеза за развитие на урологични тумори е споделена етиология, сходни канцерогенни пътища свързани с уростаза, хронично възпаление и генетични мутации.

В заключение, можем да кажем, че ролята на метода при тези нозологични единици е несигурна и е зависима от много фактори, например начинът на натрупване на маркираната глюкоза, в комбинация с морфологичния образ. От значение е и опитът на изследващия, както и пълнотата на анамнезата и клиничната документация на пациента.

## 9 Обобщено обсъждане на ролята на 18F-FDG PET/CT при пациентите със синхронни и метакронни първични неоплазми.

Преди да се дискутират особеностите на първичните малигнени тумори и последващите ги неоплазми, е важно отново да се поясни, че туморите при съответния пациент са разпредени в отделни променливи – „първи тумор“, „втори тумор“ и т.н., само на хронологичен принцип.

Обобщеният демографски анализ на изследвания материал показва, че пикът на заболяемостта при пациентите със синхронни и метакронни неоплазми е след шестата декада от живота. Разликата в средната възраст и при двата пола е три години- мъже – 67,0 г.; жени – 63,7 г. Възрастовата граница на тези заболявания по наши данни е от 25 до 87 години. В групата най-често боледуващи са мъжете и жените във възрастовия диапазон 60 – 69 години, с честота 35,6%. Данните ни корелират с повечето проучвания, които докладват, че пациентите в напредналата възраст са по-често засегнати. Разпределението им по пол показва над 1,5 пъти повече жени в съотношение 1,72:1 спрямо мъжете, което е правопрпорционално с разпределението по пол на общия брой пациенти, преминали през отделението, за дадения период. Това е пряко свързано с вида на преобладаващите първи карциноми в групата - на млечната жлеза, 32,2% и уrogenиталните тумори, 22% и значението на метода при тези нозологични единици.

С навлизането на модерните хибридни методи, в частност PET/CT, се появяват и единични изследвания на малък брой пациенти, които демонстрират детектабилните способности на метода при тази нозологична единица. Изчислената честота за откриване на синхронни и метакронни злокачествени заболявания, които са доказани хистологично, най-често варира между 1,1% и 1,7%, като в част от тях достига до 4,7 %. Трябва да се отбележи, че суспектните от изследването находки за по-голям брой, но затруднената хистологична верификация, поради редица причини, значително я намалява. В нашето проучване предполагаемата честота е 2,0%, като хистологично потвърждение има при 1,54%, като резултатите са сходни с другите източници, оценяващи ролята на хибридният метод.

Случаите на пациенти с три и четири първични злокачествени тумора в нашето проучване са с честота, както следва от 0,23% и 0,04%, като резултатите са сходни с литературните данни. Преобладават пациентите, при които е отчетена ремисия, а само шест са завършили летално в тази група.

Счита се, че около 1-2% от всички онкологични заболявания са свързани с наследствени онкологични, много от тях са автозомно-доминантни. Откриването на такава мутация при пациент с вече доказано онкологично заболяване, значително увеличава риска за поява на друго в бъдеще. В нашето изследване са налични данни за мутация на BRCA1 гена при две сестри с карцином с първичен карцином на гърда и яйчник (2% от доказаните), при които в хода на проследяването с FDG PET/CT са диагностицирани последващи метакронни неоплазми, съответно на яйчник и гърда. В конкретния случай, методът е послужил за ранната детекция на тези неоплазми и е допринесъл за пълното терапевтично повлияване и на двете злокачествени заболявания.

18F-FDG PET/CT е метод на избор при злокачествени новообразувания, с доказано сигнификантно включване на 18F-FDG, като тумори на бял дроб, дебело черво, преходно клетъчни карциноми. От друга страна, е важно да се познават видовете малигнени тумори, които демонстрират относително ниска или липсваща фиксация на FDG. В някой случай, това би могло да окаже негативно влияние върху чувствителността на хибридната методика, но в други, би било от помощ за разграничаването на две или повече малигнени заболявания с различна степен на натрупване на маркираната глюкоза. Изследването има и редица ограничения, често водещи до невъзможност за поставяне на диагнозата и/или наличие на

фалшиво позитивни/негативни резултати. При пациенти с известно малигнено заболяване, основният фокус е върху него и може да се пропусне случайно съвместно съществуване на друга първична злокачествена лезия. Въпреки относително високата цена, някои доклади показват също, че целотелесния протокол на 18F-FDG PET е потенциален метод за откриване на втори злокачествени заболявания, променяйки значително терапевтичния подход. Също така, F-FDG PET/CT играе важна роля в стадирането, избора на лечение и проследяването на познатото малигнено заболяване. Дисеминацията от познатото злокачествено заболяване може да бъде нетипична и отграничаването ѝ от синхронен или метахронен първичен малигнен процес често се оказва предизвикателство. В нашето проучване използвахме няколко клинични ситуации, спомагащи в тази насока, както следва: диференциалната стандартна стойност на поглъщане (SUV) на предполагаеми лезии при PET-CT (напр. лезии с много високо SUV и лезии с ниска или нормален SUV); атипично метастатично разпространение на първичен тумор при стадиране или при проследяване (например, рентгенологично склеротични костни метастази при рак на ректума); новопоявило се метастатично разпространение или единична метастатична лезия няколко години след първична онкологична диагноза, особено когато е била в ранен стадий (напр. увеличени цервикални и надключични лимфни възли); суспектни клинични или анамнестични данни за малигнен процес при нормални туморни маркери (например, увеличени лимфни възли с ниски нива на туморен маркер при рак на гърдата). Други клинични ситуации, които трябва да се вземат под внимание, са например при пациенти с експозиция на епидемиологични канцерогени (начин на живот или фактори на гостоприемника); след провеждана химиотерапия (например етопозид, антрациклини) или радиотерапия, особено ако новата находка е в областта на облъчваното поле. Малигнените заболявания, протичащи синхронно и метахронно, могат да бъдат детектирани с комбинираната позитронно-емисионна томография с 18F-флуоро-2-дезоксиглюкоза (FDG PET)/компютърна томография (CT) и като случайна находка в диагностичния алгоритъм на първичния малигнен процес или при наличие на находки, описани от другите образни методи.

В обобщение, правилната интерпретация на FDG-PET/CT образа представлява комплексна съвкупност от редица фактори: дългогодишен опит и задълбочени познания от страна на оператора върху физиологичните варианти на повишен глюкозен метаболизъм и необичайни модели на усвояване на FDG, особено в сложни за анатомична и метаболитна оценка области; местоположение на първичната лезия в зони с физиологично висока метаболитна активност; много малък размер на тумора или повърхностно разположение; познание върху очакваната степен на повишена акумулация на FDG в зависимост от хистологичната принадлежност. От друга страна, FDG не е тумор-специфичен трейсър и може да се натрупва в различни доброкачествени процеси, включително доброкачествени тумори, възпалителни, посттравматични и ятрогенни състояния. Следователно, получената информация от PET/CT трябва да бъде интерпретирана в тясна връзка с клиничната картина и анамнеза, като зоните с патологичен модел на повишен глюкозен метаболизъм следва да бъдат верифицирани хистологично и/или чрез проследяване на тяхната динамика.

По отношение на първичните малигнени заболявания в нашата група се наблюдават най-много пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (32,2%), на гастроинтестиналния тракт (23,9%), на уrogenиталния тракт (22,8%), следвани от малигнените тумори на глава и шия (6,7%), на бял дроб (5,6%), най-малък брой са пациентите с лимфопролиферативни заболявания (4,4%), първичните кожни тумори (2,8%) и саркомите и туморите с ниска/вариабилна утилизация (1,7%).

По отношение на най-често срещаните комбинации от първичен малигнен процес и последващата го неоплазма, без значение от последователността им, в литературата превалят асоциираните с ГИТ тумори. В нашето проучване най-висок процент са следните: карцином на гърда - карцином на уrogenитален тракт (n=23, 17,7%); карцином на гърда - карцином на гастроинтестинален тракт (n=18, 13,8%); карцином на гастроинтестинален тракт -

карцином на бял дроб (n=11; 8,5%); карцином на гастроинтестинален тракт - карцином на урогенитален тракт (n= 9, 6,9%); карциноми на гастроинтестинален тракт (n= 9, 6,9%).

По отношение на времеви интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната с PET/CT неоплазма, групата е разделена на синхронно протичащи (по-малко от шест месеца) и метахронно протичащи (повече от 6 месеца) злокачествени заболявания. Средния времеви интервал е 4,81 години, като метахронните преобладават, както е и по литературни данни.

Според данните от 10-годишното ретроспективно проучване на Ali Goker и сътр, включващо 180 случая на първични множествени неоплазии, е установено, че аденокарциномът (73,5%) е най-честият хистологичен вариант на първичното злокачествено заболяване, следван от плоскоклетъчен карцином (24%), докато 2,5% са били с друга хистология. По отношение на последващата неоплазма, делът на аденокарциномите леко се увеличава (77,6%), за сметка на спиноцелуларните тумори - 21,4%. Тези данни корелират относително добре с нашия материал, където преобладават също аденокарциномите (74,4% за първото малигнено заболяване; 77% за новодиагностицираното), следвани от плоскоклетъчните неоплазии, където също се отчита спад в честотата им при последващите тумори (при първичните неоплазии - 15,6%; при последващите - 11,6). По отношение на останалите хистологични варианти, не се отчита значима промяна в честотата.

По отношение на степента на диференцираност на лезиите, резултатите показват, че в категорията „степен на диференциация“ на „първи тумор“ преобладават умеренодиференцираните тумори (60,0%), следвани от нискодиференцираните (22,2%) и вискодиференцираните (11,1%), като при „вторите тумори“ съотношението се запазва без значими разлики в абсолютните стойности (умеренодиференцираните, 57%; нискодиференцираните, 22,3% и вискодиференцираните, 13,2%). Данните са съвместими с метаболитните х-ки на СМПЗЗ, където преобладават тези с умерено повишена метаболитна активност.

От данните са видни метаболитните характеристики на suspectните за последващи неоплазии находки, като преобладават тези с умерено повишена фиксация на РФ (47,2%). Установихме, че например малигномите на млечна жлеза са демонстрирали надфонова до леко повишена метаболитна активност, карциномите на глава и шия, бял дроб и ГИТ с преобладаваща умерено до интензивно повишена, а при останалите локализация (ЛПЗ, УГТ, саркоми и тумори с обичайно ниска фиксация) е налице вариабилност.

По отношение на разпространението на познатите малигнени заболявания в нашето изследване, преобладават тези във 2-ри и 3-ти стадий (по 31,7%), като 58,4% от всички пациенти в групата са в ранен стадий. В групата на новодиагностицираните малигнени заболявания преобладават пациентите с напреднало заболяване (51%), главно за сметка на диагностицираните пациенти в четвърти стадий (27%; при първи тумор - 10%). Тези резултати не корелират с данните от литературата, където се установява, че последващите неоплазии се диагностицират в ранен стадий и са потенциално лечими, вкл. и когато са диагностицирани с новите хибридни техники. Прави впечатление, че при мъжкия пол новодиагностицираните синхронни и метахронни тумори са предимно в трети и четвърти стадий, 69%, за разлика от женския пол, 38%. Вероятна причина за това несъответствие може да се търси в различните локализации на онкологичните заболявания при двата пола, ниското ниво на профилактика при проследяването им или тенденцията за пренебрегване на симптомите в тази група.

Лечението на пациенти с множество първични злокачествени заболявания е предизвикателство и трябва да се обсъжда от мултидисциплинарен екип (MDT), особено в случаите със синхронни първични тумори и метахронни злокачествени заболявания, когато първата неоплазма е все още активна/напреднала. Обичайно препоръките са, че приоритетно трябва да се лекува това малигненото заболяване, което е по-скоро може да доведе до летален изход или значително намаляване на качеството на живота на пациента. При локализирано

заболяване, стратегията за лечение може да обхваща и двете злокачествени заболявания, като се използва радикална хирургия или лъче/химиотерапия. В ситуацията на напреднало заболяване, често е необходимо да се адаптира терапевтичен подход и прогнозата е несигурна.

В резултат на PET/CT изследването и детекцията на синхронната и метахронната неоплазма, очаквано терапевтичният план на всичките пациенти трябва да бъде модифициран, въпреки че двама са отказали по-нататъшно лечение и са починали в рамките на няколко месеца.

По отношение на провежданата терапия за познатата и новодиагностицираната неоплазма, и в двете групи доминира оперативният подход, съответно 91% и 68%, като прави впечатление, че възможните терапевтични варианти намаляват процентно във втората група (изключение прави химиотерапията, където процентът се запазва). Това съответно рефлектира и върху мултимодалния подход, който при новодиагностицираните тумори спада от 69% до 36%. Тези резултати вероятно се дължат на няколко фактора - по-напреднала възраст на пациентите във втората група и съответно, повечето придружаващи заболявания, изчерпване на част от терапевтичните възможности при лечението на първото малигнено заболяване и по-напредналия стадий (специално при мъжкия пол). Тези фактори значително повишава процента на пациентите, които са провели химиотерапия в нашето изследване (от 4,4% в първата група до 22,3% във втората), като единствен терапевтичен вариант. Подобна тенденция се наблюдава и в проучването на Goeker, където значително нараства процента на пациентите, провеждащи палиативни грижи (от 16% на 36%).

Проследявайки новодиагностицираните туморни процеси с PET/CT се установи, че при 43% отчетен пълен отговор по отношение на двете малигнени заболявания, при 38,8% - прогресия на поне едната от неоплазмите, при 10,7%, авансирал малигнен процес, а при останалите 7,4% - стабилно заболяване. Тези данни напълно корелират със смъртността в групата, като тя е едва 11% при пациентите, при които е отчетен пълен отговор на проведеното лечение или стабилна болест по отношение на синхронните и метахронните неоплазми. Сравнявайки резултати от проследяването, се установи, че всички пациенти с авансирало заболяване са завършили летално в периода на проследяване. При пациентите, при които е отчетена прогресия на поне едното от малигнените заболявания, се установява 38% смъртност. Пациентите, които са провели над три PET/CT изследвания, са 30,5%, като над половината от тях са от групата, където е отчетен пълен терапевтичен отговор.

В изследвания материал се наблюдава значително висок процент на пациентите с FDG-положителни находки с умерено до интензивно повишена фиксация на РФ (78,3%), които са високо суспектни за малигнени. FDG- находките без фиксация или леко повишена такава, бяха 21,7%, обичайно свързвани с доброкачествен или вероятно доброкачествен характер. На базата на интерпретацията на изображенията в резултат на визуален анализ на повишеното включване на 18F FDG, без използване на строго дефинирани гранични стойности на SUVmax., бяха изчислени показателите чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал, съответно- **79.70%** (95%CI 71.86%- 86.17%), **39.39%** (95%CI 22.91% - 57.86%), **71.69%** (95%CI 64.18% - 78.40%), **84.13%** (95%CI 79.89% - 87.61%), **32.50%** (95%CI 21.90% - 45.26%).

Изчислявайки същите тези показатели на базата на един комплексен анализ, включващ комбинацията от метаболитните x-ки на находките и редица други фактори, описани по-горе в дискусиата (например локализацията на находките, вида и стадия на познатата неоплазма, периода на ремисия и т.н), доказахме чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал, съответно: **95.38%** (95%CI 90.22%- 98.29%), **55.56%** (95%CI 38.10% to 72.06%), **86.75%** (95%CI 80.03%- 91.81%), **88.57%** (95%CI 80.62% - 91.50%), **76.92%** (95%CI 59.14%-88.48%).

Съпоставяйки двата анализа, се установява значително подобрене във всички показатели, което е доказателство, че комплексен анализ, който използваме в нашето

проучване и който не се базира само на „биологичните“ х-ки на туморите е по-подходящ при търсенето на суспектни синхронни и метакхронни малигноми, особено при такава разнородна група от злокачествени заболявания. Ниската стойност на специфичността, се обяснява с изначално малкия брой правилно негативни резултати, тъй като приетите за бенигнени не подлежат на стриктно проследяване или хистологична верификация (с изключение на находките в кухите органи на храносмилателната система), а тези приети за метастаза от основното заболяване, се оценяват като такива, при определяне на терапевтичния отговор. Ако в последствие се окажат като синхронно или метакхронно протичащи злокачествени заболявания, се причисляват към групата на фалшиво позитивните, според нашия анализ.

За съжаление, в литературата се намират единствено единични литературни източници, които да изчисляват тези показатели за метода, при детекция на синхронни и метакхронни неоплазми. В проучването на Sun и сътрудници за детекция на множествени първични неоплазми на горен гастроинтестинален тракт, са изчислени чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС, както следва: 90.9%, 85.7%, 89.4%, 80% и 93.7%. В изследването на Chen и сътрудници, доказаната чувствителност на метода за детекция на МПН била 88.2%, значително по-висока от тази на конвенционалните образни методи, 52.9%. Въпреки това, тези проучвания са ограничени в обсъждането на множество първични злокачествени тумори в горната част на стомашно-чревния тракт. В своите проучвания, включващи разнообразни метакхронни и синхронни злокачествени заболявания, Pang и Ali съобщават сходни стойности на част от проследяваните параметри, като чувствителност и ППС, съответно 91% и 69% и 89% и 56%.

В заключение, смятаме че тези показатели е коректно да се изчисляват в групите на отделните туморни локализации, при налични достатъчен брой пациенти.

В проведеното от нас проучване, средната преживяемост на пациентите в групата материал е 17,342 месеца при 95% доверителен интервал 13,690-20,993 месеца, а смъртността е изчислена 42,8%.

**Полът** на пациентите е статистически значим показател, като средната преживяемост при двата пола е съответно: за мъжете - 11,580 месеца, при жените - 18,469 месеца, ( $p < 0.001$ ).

По литературни данни, по-високата **възраст** корелира с по-неблагоприятна прогноза. Това се потвърждава, в голяма степен, и от нашата извадка, където възрастта на пациентите е статистически значим показател, като по-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост - над 70 г. е 7,278 месеца ( $p = 0.001$ ).

Данните от нашето проучване сочат, че преживяемостта е най-ниската при пациентите с **ранни метакхронни тумори** – 15,169 месеца (интервал от бмесеца до три години между малигнените заболявания), следваната от тази на пациентите в групата на късните метакхронни тумори - 18,782 месеца. Най-голяма е преживяемостта на пациентите със синхронни тумори - 29,375 месеца, като разликата е статистически значима,  $p < 0.001$ . Налице е напълно съответствие с данните от литературата, където е установено, че синхронните карциноми нямат непременно негативен ефект върху общата прогноза, особено ако се открият и лекуват навреме. В случай че бъдат пропуснати, впоследствие последните могат да се проявяват като ранен метакхронен тумор в напреднал стадий, което вероятно води до ниската преживяемост в тази група.

Данните от нашето проучване показват, че **локализацията на познатото малигнено заболяване** е статистически значим показател, като най-висока преживяемост имат пациентите с първичен карцином на бял дроб- 26,991 месеца, следвани от пациентите с първичен карцином на млечна жлеза - 17,196 и урогенитални тумори - 16,229, докато най-ниска е при пациентите с лимфопрлиферативни заболявания, саркоми и тумори с ниска утилизация и тумори на глава и шия, съответно 5,841, 6,430 и 6,679 месеца ( $p = 0.009$ ). Съществуват единични проучвания, оценяващи влиянието на локализацията на първичния тумор върху прогнозата на пациента, които съобщават, че дадени малигноми са свързани с по-

лоша прогноза. В едно от тези съобщения средната преживяемост при първични туморни локализации - гърда, бял дроб, колон, ларинкс, панкреас и хранопровод, била изчислена съответно 86.2, 22.2, 22.1, 19.3, 6.6, и 3.9 месеца. Сравнението между изследванията е затруднено поради различните начини на представяне на данните - групирани по системи или като отделни органи локализации, но прави впечатление, че първите две локализации с най-висока преживяемост са едни и същи и в двете изследвания.

Осъществена беше оценка за влиянието на **метаболитната активност** на диагностицираните находки в две групи (тумори без метаболитна активност и леко повишена така; тумори с умерено до интензивно повишена фиксация на РФ). Тестът на Mantel-Cox показва, че няма статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от стойността на параметъра метаболитна активност ( $p=0,907$ ). Получените данни е възможно да бъдат свързани със сравнително по-малък брой индивиди в категорията с липсваща и леко повишена метаболитна активност, хетерогенност на популацията, както и детекцията на тумори с ниска утилизация на глюкоза в метастатичен стадий, което е възможно да окаже негативно влияние върху добиването на статистически валиден резултат. Според литературните данни се счита, че изходният SUVmax е прогностичен фактор за преживяемост.

**Стадият на познатото и стадият на новодиагностицираното** малигнено заболяване бяха анализирани като фактори на преживяемостта. Преживяемостта закономерно намалява съответно на покачването на стадия. Логично най-ниската средната преживяемост в двете групи беше установена при пациентите в четвърти стадий, съответно 6,412 месеца (95%ДИ 4,381-8,443 месеца). Приложеният тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ( $p=0.018$  и  $p=0.024$ ).

Не се установява значима разлика в преживяемостта **по отношение степента на диференциация**, както на познатия, така и на новодиагностицирания малигнен процес - и двете  $p$ -стойности са по-големи от 0,05.

Проведеното **оперативно лечение по отношение на първичния и новодиагностицирания тумор**, са други статистически значими показатели за преживяемост, като средната преживяемост съответно е 16,493 месеца (95%ДИ 12,247-20,740 месеца) и 19,016 месеца (95%ДИ 13,500-24,532 месеца). При пациентите, при които не е осъществено, се установява по-ниска преживяемост и в двете групи. Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието върху преживяемостта на проведеното оперативно лечение за първия тумор и за последващия, е сигнификантен ( $p<0.001$  и  $p=0,003$ ). Тези данни корелират с литературните и вероятно са свързани с това, че с оперативното лечение почти винаги се цели радикален подход и се предпочита при локализираните заболявания.

**Проведените лъче- и химиотерапия по отношения на познатия малигнен процес** не се оказа статистически значим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите в нашето проучване.

**Проведените лъче- и химиотерапия по отношения на новодиагностицирания малигнен процес** също не се оказа статистически значим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. Прави впечатление по-ниската преживяемост на пациентите, които не са провели химиотерапия, и по-високата на пациентите, които не а провели лъчелечение, въпреки че тази разлика не е статистически значима и в двете групи ( $p>0,05$ ).

Друг статистически значим показател за преживяемостта е **резултатът от проследяването на малигненото заболяване чрез PET/CT** ( $p<0.001$ ). Средната преживяемост при пациентите, при които е отчетено стабилно заболяване е най-висока в групата - 34,583 месеца, следвана от пациентите, при които последния PET/CT е отчетел пълен отговор по отношение и на двете малигнени заболявания - 32,736 месеца. Най-ниска тя е при пациентите с авансирал малигнен процес - 6,054 месеца, и когато е установена прогресия по отношение на поне едното от малигнените заболявания - 8,374 месеца. Тези заключения са в

полза на факта, че изследването правилно стадира, рестадира и определя ефекта от терапията не само за новодиагностицираното заболяване.

Определихме и преживяемостта на пациентите в групата в зависимост **от броя на проведените PET/CT изследвания**, като групата беше разделена на четири. Средната преживяемост на пациентите с повече от три проведени изследвания е най-висока - 20, 047 месеца (95%ДИ 14,281 – 25,814 месеца). Тестът на Mantel-Cox показва, че има статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от стойността на параметъра, SUV  $p=0.014$ .

Беше използван еднофакторен регресионен модел за количествена оценка на факторната зависимост на преживяемост и различни променливи. Получената статистика – отношение на риска (Hazard Ratio – HR) показва влиянието на факторите върху времето на преживяемост. С цел да се изследва влиянието на комбинациите от факторите, които имат статистически значимо влияние върху прогностичния резултат, се провежда допълнително многофакторен анализ, като се включват всички значими фактори от еднофакторните модели. Установява се, че значимо влияние върху прогностичния резултат оказват единствено **при показателите възрастова група, стадий на първото малигнено заболяване, резултатите от проследяването с PET/CT и интервалът за развитие на малигнените заболявания**.

Изчислена беше смъртността в групата и бяха изследвани редица фактори, които биха оказали влияние върху нея. Като потенциални такива в нашето изследване бяха установени **полът, стадият на новодиагностицираната неоплазма, проведеното оперативно и лъчелечение за нея, броят на проведените изследвания и резултатите от нашето проследяване**.

Беше използвана еднофакторна бинарна логистична регресия за количествена оценка на факторната зависимост на смъртността и различни променливи. Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху променливата. Установява се, че мъжкият пол и проведената химиотерапия по отношение на СМПЗЗ, се асоциират с над три пъти по-висока смъртност, а оценката на терапевтичния ефект и проследяването на пациентите и с PET/CT, при които е отчетена прогресия или авансирало заболяване, се асоциират с десетки и стотици пъти по-висока смъртност. Единствено, по отношение на оперативното лечение, проведено за СМПЗЗ, се установява обратнопропорционална зависимост.

Трябва да отбележим, че голяма част от сравненията в нашето изследване (например преживяемост, смъртност и значими фактори, които ги определят), са направени с проучвания за синхронни и метакронни неоплазми от онкологична гледна точка. Липсва специализирана литература по отношение на диагностичните методи при тази нозологична единица, и по-специално за FDG PET/CT. Следователно, осъществяването на пълноценна сравнителна оценка на нашите данни спрямо чуждестранната литература, е затруднено поради липсата на достатъчно изчерпателни клинични проучвания в световната литература, които да акцентират върху приложението на FDG PET/CT за диагностика на синхронни и метакронни първични злокачествени заболявания.

В нашия материал 18F-FDG PET/CT беше основен метод за целотелесно изобразяване и проследяване на голяма част от пациентите. Това може да се обясни, както с ниското ниво на профилактика на онкологичните заболявания в страната, така и поради достъпността на метода и факта, че разходите за провеждането му се поемат от държавата. Независимо от това, ролята на 18F-FDG PET/CT като първа линия на образна диагностика при пациенти със СМПЗЗ, е спорна и вероятно ще бъде установена и статистически доказана чрез клинични проучвания с голям брой пациенти и унифицирани критерии. От друга страна, неоспорими са предимствата на целотелесното изображение, което определя терапевтичния подход на познатото малигнено заболяване и в допълнение насочва към евентуална идентификация на последващия тумор, като по този начин предотвратява забавянето на подходящо лечение.

Независимо от изброените факти, по наши данни, това е първото по рода си по-голямо проучване за България, включващо над 120 пациенти със СМПЗЗ, при което е проведен изчерпателен анализ, с цел да се дадат препоръки за мястото на 18F-FDG PET/CT в диагностичния алгоритъм на тези пациенти. Изглежда обаче, че липсата на хомогенни кохортни широко мащабни проспективни проучвания, валидиращи употребата на 18F-FDG PET/CT и неговата рентабилност при пациенти с МНП, е попречила на рутинното прилагане на хибридната технология като част от стандартната диагностика в светлината на тази специфична нозологична единица. Също така, 18F-FDG PET/CT процедурата е свързана със значително по-високи разходи, по-дълго технологично време и много по-ограничена наличност във всички болници, което може допълнително да възпрепятства нейната употреба за първоначален образен метод.

## 10 Недостатъци и ограничения на настоящото проучване върху ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти със синхронни и метакронни първични злокачествени заболявания.

В нашето проучване се наблюдават няколко вида лимитиращи фактори, които могат да оказват негативно влияние върху получените резултати.

Първо, ретроспективно проследяване на част от пациентите в популацията по отношение на демографски данни, анамнеза, статус, данни от лабораторни и образни изследвания, хистологична верификация, вид на проведената терапия и др. Липса на данни за рискови фактори на средата - алкохолна консумация, тютюнопушене, професионални заболявания.

Канцерогенният потенциал след химио- и лъчетерапия не беше изследван, поради липсата на контролна група пациенти, които не са развили СМПЗЗ. Недостатъчни данни за провеждани генетични изследвания и синдроми, както и фамилен анамнеза за онкологични заболявания. Преживяемостта е проследена според официалните данни от Националния раков регистър или чрез осъществени контролни PET/CT изследвания.

Второ, трудности при проследяването на голяма част от болните. В нашето проучване, ние сме използвали хистологично потвърждение на суспектните от PET/CT последващи тумори като основен стандарт, но в някои случаи те са били неналични, поради фактори от различно естество (тежка коморбидност и контраиндикации за провеждане на инвазивни процедури, напреднал дисеминационен процес и палиативни грижи, отказ на пациента и др. или последващо проследяване и лечение в друго лечебно заведение и респективно друг PET/CT център). Липсва на единна информационна система в здравеопазването и системно неподаване на данни към Националния раков регистър.

Трето, разнообразни групи от злокачествени заболявания и значителна вариация на броя на пациентите в тях - 6 (тумори на глава и шия) до 66 (тумори на гастроинтестиналния тракт), като при първичните кожни тумори не сме детектирали пациенти със синхронни и метакронни малигнени заболявания.

Четвърто, някои нозологични единици злокачествени заболявания, включващи се в СМПЗЗ от онкологична гледна точка, не са включени в нашето изследване, поради ниската диагностична стойност на метода FDG PET/CT - например левкемии, мозъчни тумори, преобладаващата част от простатните карциноми, НЕТ и карциномите на щитовидната жлеза.

Пето, различният подход за проследяване на онкоболните пациенти и доказването на суспектни метакронни и синхронни злокачествени заболявания от клиницистите. Специално внимание представлява правилният избор за приложението на FDG PET/CT, при който ползата от нея е най-висока. Този ключов момент представлява персистиращ дебат в съвременна литература и може да бъде разгледан по следния начин: от една страна, назначаването на многобройни PET/CT изследвания с оглед проследяване на определено онкологично заболяване, което увеличава възможността за фалшиво позитивни резултати, странични

реакции от проведените инвазивни процедури и значително нарастване на здравните разходи; от друга, предприемане на един изчаквателен подход по отношение на описаните от PET/CT изследването находки, поради наличието на познато малигнено заболяване и оценка на терапевтичния подход; и не на последно място, приложението на PET/CT на по-късен етап, когато е налице напреднало метастатично заболяване и способността на хибридният метод правилно да определи наличието на синхронна и метахронна неоплазма, е значително затруднено.

Следователно, се очертава явна необходимост от определяне на мястото на метода, така че да предостави пълноценна информация за целите на адекватно терапевтично поведение при СМПЗЗ. Според данните от нашето проучване, 18F-FDG PET/CT показва обещаващи резултати в това отношение.

Тази потенциална възможност за промяна на диагностичния алгоритъм и инкорпориране на FDG PET/CT в правилния момент, следва да бъде валидирана чрез обширно проспективно рандомизирано проучване, с унифицирани критерии.

**В ЗАКЛЮЧЕНИЕ**, можем да отбележим, че с нарастващото използване на модерните техники като PET/CT, при много онкологични пациенти се откриват нови суспектни лезии например в дебелото черво, млечната жлеза, главата и шията, щитовидната жлеза, белия дроб, които лесно биха могли да се пропуснат от другите образни изследвания, които не са целотелесни. С голямо значение, корелиращо и с малък брой проучвания, е наличието на зони с фокално повишената метаболитна активност в различните структури и органи на тялото (за разлика от дифузното натрупване, което често е неразлично от физиологичното).

Таргетната група пациенти се намират между 60 – 70 години, като част от случаите са със средна преживяемост около 17 месеца.

В резултат на гореизложените факти, може да се направи предположение, че диагностичната стойност на 18F-FDG PET/CT зависи от редица фактори: вида и характера на патологичните промени; данните от документацията (хистологичният вариант, стадия на първичния малигнен процес, сравнението с другите образни методи); от опита на разчитания изследването и др.

Синхронно или метахронно протичащ неопластичен процес трябва да се подозира винаги при късна или нетипична дисеминация на основното заболяване, несъответствие с туморните маркери, изолирана нова лезия, продължаващо излагане на токсична нокса, анамнеза за провеждана химиотерапия (например с антрациклини) или радиотерапия на определена област. След хистологична верификация на последващата неоплазия, решението за провеждането на терапия се усложнява, особено при напреднало заболяване. Тази нозологична единица представлява предизвикателство за диагностици и клиницисти. Все още няма гайдлайни, базирани на доказателства, при такива пациенти. Решенията, как да се подхожда към тях, трябва да се дискутират от мултидисциплинарен екип, включващ близка комуникация между водещите квалифицирани звена, които са ангажирани с управлението на тези пациенти – рентгенолози, хирурзи, патолози, лъчетерапевти и онколози, и да са индивидуализирани. От първостепенно значение е предприемането на обоснован и поэтапен диагностичен подход, който да бъде ръководен от вида на конкретната клинично-патологична ситуация.

Познанието за способностите за детекция на метода при различните нозологични единици и хистологични варианти, както и разграничаването на фалшиво позитивните и фалшиво негативните находки, значително би повишило детектабилните способности на хибридната диагностика, като целта е постигане на баланс между извличането на диагностична и терапевтична полза за пациента при избягване на „сврхдиагностика“, което да доведе до ранна диагностика и удължаване преживяемостта при тази група пациенти .

## VI ИЗВОДИ

Изводи от демографските и клиничко-патологичните характеристики:

- Честота на синхронните и метакхронните първични злокачествени заболявания нараства през последните десетилетия, а от там и социалната им значимост. Целотелесният протокол на 18F-FDG PET/CT е потенциален метод за откриване на последващи злокачествени заболявания, променяйки значително терапевтичния подход. Детектабилната стойност на хистологично верифицираните СМПЗЗ с FDG PET/CT в нашето проучване е 1,54% (предполагаемата честота е 2,0%), като резултатите са сходни с другите източници, оценяващи ролята на хибридният метод.
- Тази нозологична единица се характеризира с разнообразна клинична картина, която често пъти поставя значителни затруднения пред клиницистите. Подходът трябва да бъде индивидуализиран и зависи от редица фактори. В нашето проучване установихме, че пациентите в напредналата възраст са по-често засегнати, преобладават метакхронните тумори (както и в литературните данни), като най-много са пациентите с новодиагностицирани първични карциноми на гастроинтестиналния (33,1%) и урогениталния тракт (18,1%), следвани от малигнените тумори на млечна жлеза (14,9%) и на бял дроб (14,0%).
- Доминацията на женския пол в групата е свързана с големия брой „първи“ карциноми на млечни жлези и генитални тумори и значимата роля на FDG PET/CT при тези заболявания, което корелира правопрпорционално и с половото разпределение на общия брой пациенти, преминали през отделението за дадения период;
- Най-честият хистологичен вариант на детектираното от PET/CT малигнено заболяване в проучването е аденокарциномът, като неговата честота е малко по-висока в сравнение с тази при първите тумори (за сметка на спад в честотата на плоскоклетъчните);
- Болшинството от новодиагностицираните тумори са с умерено повишена каптация на маркираната глюкоза, което корелира със степента на диференцираност на неоплазмите-нашите резултати показват превес на умеренодиференцираните СМПЗЗ.

Изводи за възможностите и ограниченията на FDG PET/CT:

- Стана ясно, че за дадени локализации могат да се очакват определени метаболитни х-ки, например малигномите на млечна жлеза демонстрират надфонов до леко повишена метаболитна активност, карциномите на глава и шия, бял дроб и ГИТ с преобладаваща умерено до интензивно повишена, а при останалите локализация (ЛПЗ, УГТ, саркоми и тумори с обичайно ниска фиксация) е налице вариабилност.
- Въз основа на нашите резултати и наблюдения ние считаме, че възможностите на PET/CT за детекция на последващ първичен туморен процес значително се подобрява чрез използване на следните критерии:
  - ✓ наличие на зони с фокално повишената метаболитна активност в различните структури и органи;
  - ✓ различна стандартна стойност на поглъщане (SUV) на лезиите при PET-CT;
  - ✓ атипично метастатично разпространение на първичен тумор при стадиране или при проследяване;
  - ✓ новопоявило се метастатично разпространение или единична метастатична лезия няколко години след първична онкологична диагноза, особено когато е била в ранен стадий ;
  - ✓ суспектни клинични или анамнестични данни за малигнен процес при нормални туморни маркери;
  - ✓ експозиция на епидемиологични канцерогени или след провеждана химиотерапия или радиотерапия, особено ако новата находка е в областта на облъчваното поле;
  - ✓ генетични синдроми;

- ✓ често срещани туморни комбинации;
- ✓ случайна находка в диагностичния алгоритъм на първичния малигнен процес или при наличие на находки, описани от другите образни методи.
- Установихме, че FDG PET/CT притежава висока диагностична стойност при отдиференцирането на първичните малигнени заболявания от новодиагностицираните такива благодарение, както на метаболитните х-ки на тумори и целотелесния си протокол, така и в резултат на комплексен анализ, включващ редица други показатели, описани по-горе, с чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT, съответно: 95.38%, 55.56%, 86.75%, 88.57%, 76.92%.
- Ограничено приложение, свързано с възможността за по-висок процент на фалшиво негативни резултати от 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни синхронни и метахронни неоплазми, може да се очаква в следните клинични ситуации:
  - ✓ мъже с високодиференцирани простатни карциноми в ранен стадий.
  - ✓ пациенти с високодиференцирани невроендокринни тумори или хепатоцелуларни карциноми, особено в ранен стадий;
  - ✓ при някои хистологични варианти, особено в ранен стадий – пръстеновиден клетъчен карцином, муцинозен аденокарцином, слабо диференциран карцином с дифузен инфилтративен растеж, дифузен не-интестинален тип аденокарцином.
  - ✓ за детекция на карциноми на пикочен мехур и бъбрек, особено когато са с малкия размери поради вариабилната акумулация на FDG и затруднена оценка вследствие на нормалната екскреция на радиофармацевтика и присъствие на висок физиологичен фон.
- Ограничено приложение, свързано с възможността за по-висок процент на фалшиво позитивни резултати от 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни синхронни и метахронни неоплазми, може да се очаква в следните клинични ситуации:
  - ✓ пациенти с лимфаденопатия с възпалителен/реактивен х-р;
  - ✓ пациенти със зони на повишена метаболитна активност от физиологичен х-р в малкия таз;
  - ✓ пациенти със зони на фокално повишена метаболитна активност по хода на колона;
  - ✓ пациенти с възпалителни/реактивни промени или вторични промени в белодробния паренхим.

Изводи с клинична насоченост относно приложението на FDG PET/CT:

- Установихме най-честите комбинации от „първи“ и „втори“ тумори, както следва: карцином на гърда/карцином на урогенитален тракт; карцином на гърда/карцином на гастроинтестинален тракт; карцином на гастроинтестинален тракт/карцином на бял дроб; карцином на гастроинтестинален тракт/карцином на урогенитален тракт; карциноми на гастроинтестинален тракт, което би могло да се използва за подбор и ранна индивидуализирана профилактика при пациенти с малигнени заболявания.
- Въпреки малкият брой пациенти в групата с генетични синдроми и повече от две първични малигнени заболявания, смятаме че FDG PET/CT може да бъде част от диагностичния алгоритъм при такива болни поради риск от поява на СМПЗЗ и доброто терапевтично повлияване, отчетено при тях.
- FDG PET/CT е ценен метод за точно определяне на разпространението на новодиагностицираните малигнени заболявания, като в нашето проучване над 60% от вторите тумори при женския пол са детектирани в ранен стадий (при мъжете този процент е двойно по-нисък).
- Резултатите от проведеното FDG PET/CT изследване водят до промяна на планирания терапевтичния подход при всички пациенти в групата след детекция на последващия малигнен

процес и могат да улеснят вземането на биопсичен материал чрез онагледяване на малигненни лезии, подходящи за провеждане на минимално инвазивни процедури.

- Получената информация, в резултат на проведеното FDG PET/CT изследване, е оказала сигнификантно влияние и е довела до процентно намаление на мултимодалния терапевтичен подход при вторите тумори (от 69% до 36%) за сметка на самостоятелните методи на лечение, възможно поради детекцията на някои заболявания в ранен стадий (възможност за радикалност) или поради напреднала възраст, авансирало заболяване и изчерпване на терапевтичните възможности.
- Благодарение на получената информация от FDG PET/CT в резултат на проследяването и оценката на терапевтичния отговор на пациентите в нашето проучване, при малко повече от половината от пациентите е отчетен пълен отговор по отношение на малигнените заболявания или стабилно заболяване, а при останалите е отчетена прогресия на поне едната от неоплазмите или авансирал малигнен процес. Тези данни напълно корелират със преживяемостта и смъртността в групата.
- На базата на проведеното от нас проучване установихме, че значими фактори за преживяемостта са: възраст, стадий на първото малигнено заболяване, резултатите от проследяването с PET/CT и интервалът за развитие на малигнените заболявания.
- На базата на проведеното от нас проучване установихме, че значими фактори за смъртността са: пола, проведеното оперативно лечение и химиотерапията по отношение на втория тумор, както и резултатите от проследяването с PET/CT.

## VII ПРИНОСИ

1. Дисертационният труд е първото цялостно и задълбочено проучване у нас върху възможностите на PET/CT за диагностика на синхронни и метакронни първични злокачествени заболявания, като е обоснована ролята на метода при тази нозологична единица.
2. Доказана е високата диагностична точност на PET/CT при отдиференцирането на първи от втори тумор или от последващи неоплазми.
3. Проучени са най-често срещаните източници за фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати от PET/CT, които биха могли да окажат негативно влияние върху успеваемостта на методиката и компрометирането на резултатите в клиничната практика.
4. Отбелязани са проблемите, свързани с диагностиката, стадирането и планирането на индивидуален терапевтичен подход при пациентите със синхронен и метакронен първичен тумор в отделните групи.
5. Доказана е добавената стойност на PET/CT за постигане на цялостна и адекватна оценка на разпространението не само на новодиагностицираното малигнено заболяване, но и на познатото на базата на метаболитните х-ки на туморите и благодарение на целотелесния х-р на изследването.
6. Анализирани са и е доказано значението на факторите: възраст, пол, локализация на познатата и последващата неоплазма, хистологичния им вид, стадия, проследяването с PET/CT, броя на проведените изследвания и метаболитните х-ки на детектираната неоплазма.
7. Въз основа на нашите резултати и наблюдения са предложени критерии за диагностика на пациентите с синхронни и метакронни злокачествени заболявания тумори с помощта на FDG PET/CT.
8. Дадени са препоръки за мястото на метода в диагностичния алгоритъм при тази нозологична единица и за ролята му при подбор и ранна индивидуализирана профилактика при пациенти с онкологични заболявания.

## VIII НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### Реални публикации във връзка с дисертационния труд:

1. Ilcheva, Mihaela & Nikolova, Petya & Hadzhiyska, Valeria & Mladenov, Kiril. (2022). Impact of FDG PET/CT on detection of synchronous and metachronous malignancies and clinical management in patients with multiple primary cancers. Neoplasma, 4-2022, Vol.69. 10.4149/neo\_2022\_220203N135.
2. M. Ilcheva, V. Hadjiyska, S.Veneva, P. Nikolova, S. Dineva, V. A. Malla Houech. The role of PET/CT in detection and management of patients with multiple primary cancers. European Congress of Radiology, 27 Feb - 3rd March 2019, Vienna, Austria, DOI-link: <http://dx.doi.org/10.26044/ecr2019/C-1487>
3. M. Ilcheva, V. Hadzhiyska. Synchronous or metachronous multiple primary malignancies – clinical application of PET / CT for diagnosis, staging, restaging and monitoring the effect of therapy. Review- First part. Рентгенология и Радиология, XX:XX-XX. Epub ahead of print.

### Научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

1. M. Ilcheva, V. Hadjiyska, P.Nikolova, K.Mladenov, S.Veneva. The impact of PET/CT in detection and management of patients with synchronous/metachronous tumors. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 13 Oct - 17 Oct 2018, Dusseldorf, Germany, EP-0381
2. Илчева М., Николова П., Венева С., Хаджийска В., Младенов К., Грудева В. Ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на множествени първични тумори и определяне на терапевтичния подход. XVIII Конгрес на БАР - Варна 26-28.09.2019г.
3. М. Илчева, В. Хаджийска, П. Николова, К. Младенов, Е. Райчева, С. Венева. Ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на множествени първични неоплазии на уринарния тракт и определяне на терапевтичния подход. 27-ми Национален симпозиум по урология и ендоурология с международно участие - Сандански 9 – 11.06.2022