МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Д-р Петя Николаева Николова

Приложение на позитронно-емисионна томография и компютърна томография (PET/CT) при тумори с неясна първична локализация

ДИСЕРТАЦИЯ

София

2021 г.

Медицински университет – София
Катедра по нуклеарна медицина,
лъчелечение и медицинска онкология,
Клиника по нуклеарна медицина

Приложение на позитронно-емисионна томография и компютърна томография (PET/CT) при тумори с неясна първична локализация

д-р Петя Николаева Николова

Дисертационен труд за придобиване на образователна
и научна степен „Доктор“
по докторска програма „Нуклеарна медицина“

Научни ръководители:

Доц. д-р Валерия Х. Хаджийска, дм
Доц. д-р Тошко З. Петров, дм

Рецензенти:

Проф. д-р Ирена Д. Костадинова, дмн
Проф. д-р Донка П. Василева, дм

СОФИЯ

2021 г.

Съдържание

I. УВОД 1

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 2

1 Епидемиология и клинична презентация на туморите с неясен първичен произход 2

1.1 Дефиниция и обща характеристика на туморите с неясен първичен произход 2

1.2 Епидемиология на НПО с метастази в черен дроб или множествена дисеминация 4

1.3 Епидемиология на НПО с метастази в лимфни възли 4

1.3.1 Епидемиология на НПО с метастазиране в шийни лимфни възли 4

1.3.2 Епидемиология на НПО с изолирано метастазиране в аксиларни лимфни възли 5

1.3.3 Медиастинална и ретроперитонеална лимфогенна дисеминация 6

1.3.4 Епидемиология на НПО с метастазиране в ингвинални лимфни възли и солитарен малигнен процес 6

1.4 Епидемиология на НПО при пациенти с органни метастази 7

1.4.1 Епидемиология на НПО с метастазиране в перитонеална кухина при жени 7

1.4.2 Епидемиология на НПО с метастазиране в перитонеална кухина (не-папиларен серозен аденокарцином) 8

1.4.3 Епидемиология на НПО с метастазиране в бели дробове (белодробни нодули) 8

1.4.4 Епидемиология на НПО с изолиран малигнен плеврален излив 8

1.4.5 Епидемиология на НПО с метастазиране в кости 8

1.4.6 Епидемиология на НПО с метастазиране в мозък 9

1.4.7 Епидемиология на НПО с невроендокринен произход 9

2 Прогностични фактори при пациенти с НПО – благоприятни групи 10

2.1 Възраст 10

2.2 Пол 10

2.3 ECOG/WHO performance status (физически капацитет) 10

2.4 Брой на метастазите 11

2.5 Определени метастатични локализации 11

2.6 Определени хистологични видове 11

2.7 Туморни маркери 11

2.8 Други лабораторни показатели 12

3 Методи за диагноза 13

3.1 Клинико-лабораторни методи 13

3.1.1 Хистологични методи за диагноза 13

3.2 Образни методи за диагностика 17

3.2.1 Компютърна томография (CT) 17

3.2.2 Ултразвукова диагностика (УЗД) 19

3.2.3 Ядрено-магнитен резонанс (MRI) 20

4 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) за диагноза и стадиране на пациенти с НПО 22

5 Диагностични и терапевтични стратегии при благоприятна група пациенти с НПО 27

III. ОБОБЩЕНИЕ НА ЛИТЕРАТУРНИТЕ ДАННИ 30

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 31

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 32

1 Материал 32

2 Методи на изследване 33

2.1 Позитронно-емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (PET-CT) 33

2.1.1 Подготовка на пациентите 33

2.1.2 Използван радиофармацевтик 34

2.1.3 Използвана апаратура, протокол на изследване и регистрация 35

2.1.4 Анализ на данните 36

2.1.5 Използвани статистически методи 37

VI. РЕЗУЛТАТИ 39

1 Приложение на ^{18}F-FDG PET/CT при пациенти с метастази в лимфни възли от неизвестен първичен източник 39

1.1 Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с лимфогенни метастази от НПО 43

1.2 Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с лимфогенни метастази от НПО 55

2 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти с метастази в главен мозък от неизвестен първичен източник 61

2.1 Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с мозъчни метастази от НПО 65

2.1 Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с мозъчни метастази от НПО 67

2.2 Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с мозъчни метастази от окултен карцином 74

3.1 Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с органни и костни метастази от НПО 82

3.2 Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с органни и костни метастази от НПО 88

3.3 Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с органни и костни метастази от окултен карцином 97

4 Обобщена сравнителна оценка на резултатите от 18F-FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни, мозъчни, органни и костни метастази от неизвестен първичен тумор 114

VII. ОБСЪЖДАНЕ 121

1 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни метастази от неизвестен първичен произход 121

2 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с мозъчни метастази от неизвестен първичен произход 129

3 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с органни и костни метастази от неизвестен първичен произход 134

4 Обобщено обсъждане за прогностичната роля на 18F-FDG PET/CT при пациентите с метастази от неизвестен първичен тумор 143

5 Недостатъци и ограничения на настоящото проучване върху ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с неизвестно първично огнище 151

VIII. ИЗВОДИ 154

IX. ПРИНОСИ 157

X. БИБЛИОГРАФИЯ 158

XI. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 170

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

НПО – неясно първично огнище
ММ – мозъчни метастази
ЦНС- централната нервна система
ТГШ – тумор на глава и шия
ГКТ- герминативноклетъчен тумор
b-HCG – бета фракция на човешки хорионгонадотропин
AFP – алфа-фетопротеин
PSA – простатно-специфичен антиген
ADT- андрогендепривационна терапия
ГКТ- герминативно-клетъчни тумори
ЛДХ – лактатдехидрогеназа
АФ – алкална фосфатаза
PS – пърформанс статус
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
SRS – стереотактична радиохирургия
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
CECT – контраст-усилена компютърна томография
MRI – магнитно-резонансната томография
DCE – динамично контрастно-усилено изображение
DWI – дифузионна техника
Ro графия – рентгенография
УЗД – ултразвукова диагностика
КУЕ – контраст усилена 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
МСКМ – мускул стерноклейдомастоидеус
ROC – receiver operating characteristic curve
AUC – area under the curve
ИХХ- имунохистохимия
G – грейд
Ki 67% – пролиферативен индекс
ТАБ – тънкоиглена аспирационна биопсия
СК7 и 20 – цитокератин 7 и 20
ER – естрогенен рецептор
PR – прогестеронов рецептор
HPV – човешки папилома вирус
TTF-1 – Thyroid transcription factor-1
HER2 – human epidermal growth factor receptor 2
CD56 – neural cell adhesion molecule
CDX2 – caudal-type homeobox gene

I. УВОД

Туморите с неясна първична локализация (НПО) се нареждат сред десетте най-често срещани малигнени заболявания в световен мащаб, но тяхната уникална биология, агресивно поведение, непредсказуем модел на метастазиране, води до летален изход за сравнително кратък период от време. Това ги превръща в голям клиничен проблем за здравната система на всяка една страна, създавайки значителни затруднения и предизвикателства от страна на диагностичния и лечебния алгоритъм.

Ранната и прецизна диагностика на пациентите с метастази от неизвестен първичен произход е от изключителна важност за избора на терапевтичен подход, с оглед предотвратяване на ненужни, времеотнемащи, инвазивни диагностични процедури и инвалидизиращи операции.

До този момент в клиничната практика липсва ясно изграден алгоритъм за най-подходящата последователност на образните методи при пациенти с НПО. 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-CT) 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 с НПО остава спорно в световен мащаб.

В нашата литература липсват еднопосочни и обобщени данни за диагностичното значение на съвременните мултимодални нуклеарномедицински технологии (18F-FDGPET-CT), които да предоставят изчерпателна информация за очакваната диагностична стойност на хибридната методика при пациентите с метастатични лезии от неизвестен първичен източник, съобразено с водещата локализация на вторичните лезии. 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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1 Епидемиология и клинична презентация на туморите с неясен първичен произход

1.1 Дефиниция и обща характеристика на туморите с неясен първичен произход

Злокачествен тумор от неизвестно първично огнище (НПО) представлява хистологично верифициран метастатичен тумор, при който стандартната диагностична обработка не успява да установи произхода във времето на поставяне на диагнозата [51]. Според различни литературни данни от епидемиологични проучвания НПО представляват 3 – 5% от всички солидни тумори у човека, като заема седмо до осмо място сред най-често срещаните малигнени заболявания в света и четвърто място сред карцином-зависимите смъртни случаи, едновременно при мъже и жени. В световен мащаб възрастово стандартизираната честота на 100 000 индивиди на година се движи между 4 – 19 случая. Средната възраст на презентация е между 59 – 66 години за двата пола. Някои автори приемат, че няма предиспозиция към съответен пол, докато други твърдят, че мъжкият пол е по-често засегнат, въпреки че процентното съотношение не е голямо. Средната продължителност на живота варира от 11 седмици до 11 месеца, а петгодишната обща преживяемост е около 11% [154, 156].

През годините терминологията и точната дефиниция НПО е претърпяла множество промени, напр. неизвестен или окултен първичен тумор, карцином или аденокарцином от неизвестен произход, метастази от неизвестен произход и т.н. Към настоящия момент най-широко използван и всеобхватен термин е „карцином от неизвестен първичен произход“. В исторически аспект дефиницията за НПО е варирала в зависимост от използваните в дадения период включващи критерии и възможностите на диагностичните методики. Днес определението за НПО е значително разширено, като включва пациент с хистологично доказан метастатичен карцином, при който детайлната медицинска анамнеза, пълен физикален преглед, пълна кръвна картина и биохимия, уринен анализ, тест за окултно кървене, хистопатологичен анализ на биопсична проба съчетана с имунохистохимични методи и различните видове образна диагностика не успяват да определят първичното огнище [154].

Става ясно, че един от нерешените проблеми при тези пациенти е, че няма точно определен минимум от изследвания, според който да се приеме, че основният диагностичен алгоритъм е изпълнен. Друг спорен аспект, засягащ тази уникална нозологична група, е разбирането, коректното интерпретиране и използване на дефиницията НПО. По-голяма част от авторите са на мнение, че злокачествените лезии с не-епителен произход, като лимфоми и саркоми, не трябва да бъдат категоризирани като НПО, което означава, че НПО обикновено се отнася до тумори с епителна генеза. От друга страна, недиференцирани тумори с неизвестна първична локализация и без признаци на каквато и да е диференциация са съвместими с дефиницията за НПО. Съществува и малък процент автори, които разширяват термина НПО, като приемат поставянето на тази диагноза единствено въз основа на клинични заключения, но без хистологична верификация – [154, 104, 110, 120].

Независимо от тяхната хетерогенност НПО споделят някои общи биологични характеристики: ранна дисеминация при клинично отсъствие на първичен тумор, непредсказуем метастатичен модел, агресивна биология и клинично поведение. Ранната дисеминация се характеризира с липса на клинични симптоми, свързани с първичния тумор. Непредсказуемият модел на дисеминация се отнася до различната честота в място на метастазиране при известен първичен карцином в сравнение с клиничната презентация под формата на НПО. Като пример може да се представи белодробен

карцином с клинична презентация НПО, който ангажира костите само в 4% от случаите, докато при първичен белодробен карцином процентите достигат 30 – 50% [156, 141]. По сходен начин карциномът на панкреаса има 4-кратно по-висок афинитет към костите, когато се представя под клиничната картина на НПО. Обратно, при рак на простата, с клинична картина на НПО се наблюдава 3-кратно по-ниска честота на костно ангажиране в сравнение с познатия първичен карцином [154, 156].

Агресивният характер на тази нозологична единица се подкрепя от факта, че в повече от 50% от пациентите с НПО е налице мултиорганна метастатична болест, докато останалата част имат солитарно ангажиране, с най-чести локализации: черен дроб, кости, бял дроб и лимфни възли. Туморите с неясна първична локализация могат да бъдат разделени на няколко основни групи в зависимост от морфологичните характеристики и хистологичен тип: добре и умерено диференцирани аденокарциноми; плоскоклетъчни карциноми; карциноми с невроендокринна диференциация; слабо диференцирани карциноми (включително слабо диференцирани аденокарциноми); недиференцирани неоплазми. Според литературни данни повече от половината пациенти са диагностицирани с метастатичен аденокарцином, 30% недиференциран или слабо диференциран карцином, 15% са със сквамозоклетъчен карцином и оставащите 5% представляват тези с недиференцирани неоплазми **[**51, 65].

Базирайки се на броя, локализацията и хистологичния вариант на метастазите, пациентите с НПО могат да бъдат категоризирани в две подгрупи, съответно с „благоприятна“ и „неблагоприятна“ прогноза – **Табл. 1**. Разпознаването на т.нар. „благоприятни групи“ има основно клинично значение поради възможността за постигане на добър терапевтичен отговор след специфично лечение – [154].

Неблагоприятна група
▪ Метастатичен аденокарцином в черен дроб или друг орган
▪ Не-папиларен малигнен асцит (аденокарцином)
▪ Множествени мозъчни метастази (адено- или плоскоклетъчен карцином)
▪ Множествени белодробни/плеврални метастази (аденокарцином)
▪ Множествени костни метастази (аденокарцином)
Благоприятна група
• Слабо диференциран карцином със срединна дистрибуция (екстра-гонадаленгерминативно клетъчен синдром)
• Жени с папиларен аденокарцином на перитонеалната кухина
• Жени с аденокарцином ангажиращ само аксиларни лимфни възли
• Плоскоклетъчен карцином ангажиращ шийни лимфни възли
• Изолирана ингвинална аденопатия (плоскоклетъчен карцином)
• Слабо диференциран невроендокринен карцином
• Мъже с остеосклеротични метастази и повишен PSA (аденокарцином)
• Пациенти с единичен, малък и потенциално резектабилен тумор

***Табл. 1**. НПО – благоприятни и неблагоприятни подгрупи*

Трябва да се отбележи, че много малка част (15% – 20%) от пациентите с НПО принадлежат към клинико-патологичните подгрупи с по-благоприятна прогноза, които се характеризират с хемочувствителни и потенциално лечими тумори, с шанс за дългосрочен контрол на заболяването чрез подходящо мултидисциплинарно лечение. По-голямата част от пациентите (80% – 85%) не принадлежат към специфични подгрупи, чувствителността към терапията при тях е силно намалена, със средна обща преживяемост обикновено под 1 година (6 – 10 месеца) – [51, 57, 154, 156].

В резултат на посочените по-горе данни става ясно, че туморите с неясна първична локализация са сравнително често срещано малигнено заболяване с уникална биология, агресивно поведение и непредсказуем модел на метастазиране, които водят до летален изход в голям процент от случаите за кратък период от време (средно ≤ 1 г.). Това ги превръща в голям клиничен проблем за здравната система на всяка една страна, създавайки значителни затруднения и предизвикателства от страна на диагностичния и лечебния алгоритъм. Взимайки под внимание основните черти на тази онкологична единица, е от изключително значение да има структуриран подход към менажирането на тези пациенти, да се избягват дългите и безбройни диагностични процедури, а да се цели постигане на бързи решения спрямо конкретната ситуация и насочено да се търсят споменатите вече „благоприятни подгрупи“, които доказано се радват на по-добра прогноза и полза от лечението.

1.2 Епидемиология на НПО с метастази в черен дроб или множествена дисеминация

Пациентите, презентиращи с чернодробни метастази, са една от най-честите подгрупи, като представляват приблизително около 25% от всичките случаи с НПО. Най-често срещаните хистологични находки са аденокарцином (умерено до слабо диференциран или недиференциран карцином). Тази група обикновено е характеризирана от имунохистохимичните методики, като колоректален профил – CDX2+/CK20+/CK7-, което е типично за дебелочревните карциноми, но също така може да се срещне и при някои тънкочревни тумори. Освен предиспозицията към чернодробно ангажиране в голям процент (40 – 50%), метастатични лезии могат да бъдат наблюдавани и в други органи по време на диагнозата – лимфни възли (35%), бял дроб (31%), кости (28%) и мозък (15%). При този клиничен вариант фиброколоноскопията (ФКС) е препоръчителна процедура дори при липсата на позитивен тест за окултно кървене или симптоми от страна на пациента. За съжаление, прогнозата на тази подгрупа е лоша, със средна преживяемост, равняваща се на 6 – 9 месеца. Въпреки това трябва да се отбележи, че чернодробните метастази с невроендокринна диференциация имат по-добър отговор и по-дълга преживяемост, което се определя главно от техния хистологичен грейд (G) – [33, 104, 154, 155]. Тези данни са подкрепени и от екипа на Stoyianni в едно проучване върху 294 пациенти с диагноза НПО с невроендокринен профил, като авторите заключват, че няма разлика в биологията и изхода от заболяването независимо от вида на клинична презентация (известен първичен тумор или НПО) – [194].

1.3 Епидемиология на НПО с метастази в лимфни възли

1.3.1 Епидемиология на НПО с метастазиране в шийни лимфни възли

Около 5% от туморите с неизвестно първично огнище са плоскоклетъчни карциноми, с най-често предилекционно място за метастазиране в шийни лимфни възли. Значителен процент са мъже (80%) на средна възраст 60 години. Най-честите симптоми са болезнена и обикновено унилатерална туморна маса, разположена предимно в II-ро шийно ниво. Тази група би трябвало да се третира като карцином на глава и шия, което от своя страна означава прилагане на мултимодални агресивни терапии с лечебна цел. Докато множеството от тази група са с хистология за плоскоклетъчен карцином, при част от тях се срещат други хистологични видове, като недиференцирани карциноми или аденокарциноми (около 25%). В случай на супраклавикуларна дисеминация с хистология за плоскоклетъчен или недиференциран карцином, прогнозата е значително по-лоша. Съществуват различни мнения между авторите, според които някои приемат само плоскоклетъчния вид за

„благоприятна подгрупа“, докато други твърдят, че всички пациенти с изолирани шийни метастази могат да бъдат приемани за такива. Началният диагностичен процес трябва да включва CT на главата и шията, панендоскопия (ларингоскопия и назофарингоскопия) с многобройни случайни биопсии и двустранна тонзилектомия. PET/CT се е установила като неразделна част от визуализацията при тези пациенти, ако първичното огнище не може да бъде идентифицирано чрез CT или ендоскопия [104, 89]. В проспективно проучване, включващо 60 пациенти, FDG-PET открива първично огнище в 29% от случаите, което не е било визуализирано от другите образни модалности [89]. Хирургичната намеса трябва да включва двустранна тонзилектомия, тъй като това увеличава вероятността за откриване на окултни тонзиларни тумори (40%) в сравнение с биопсията на сливиците [214]. Пациентите с плоскоклетъчен карцином от неизвестен първичен произход с цервикални лимфогенни метастази трябва да се лекуват съгласно указанията за локално авансирал карцином на главата и шията [138, 67] – оперативно лечение (дисекция на лимфни възли) и лъчетерапия или химиотерапия [173]. В проучване [173] с 52 пациенти с метастатичен плоскоклетъчен карцином в шийни лимфни възли от неизвестен първичен произход 5-годишната преживяемост е била по-добра (61%) при пациенти с дисекция на шийни на лимфни възли и последващо облъчване в сравнение с тези, които са имали само лъчетерапия (37%). Освен това в това проучване туморният контрол в контралатералната страна е по-добър и детекцията на окултен карцином във времето е по-ниска при пациенти, които са получили радиотерапия едновременно на двете половини на шията [173]. При агресивна мултимодална терапия 5-годишен локо-регионален туморен контрол без рецидиви доближава 65%, а общата 5-годишна преживяемост варира от 50 до 70% [121, 102]. Прогнозата при тези пациенти е подобна на тази при пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия, като е тясно свързана с броя на ангажираните лимфни възли [121]. При тази конкретна подгрупа на шийни лимфни възли с хистология за плоскоклетъчен карцином, първичната локализация се установява в около 20% от случаите след дефинитивно лечение [121, 64].

1.3.2 Епидемиология на НПО с изолирано метастазиране в аксиларни лимфни възли

Въпреки че честотата на окултния рак на гърдата е по-малка от 0.5%, карциномът на млечната жлеза е най-честата причина за злокачествена аксиларна лимфаденопатия при жените [54, 211, 212]. Значителна част от пациентите, представящи се с изолирани лимфогенни метастази в аксиларна област, са на средна възраст 52 г. (с диапазон 21 – 80 г.). Пациентите с такава клинична презентация следва да бъдат менажирани по установените стандарти за диагноза на рак на гърдата и да преминат пълен физически преглед, мамография, ултразвук и ако те са отрицателни, на следващ етап да се извърши MRI на гърдата. Хистологичният резултат най-често открива инвазивен дуктален аденокарцином (G3) в близо 83% от случаите. Имунофенотипът на тази подгрупа обикновено е CK7-позитивен и CK20-отрицателен. Маркерите, специфични за рака на гърдата, включват мамаглобин, GCDFP15 и GATA3 [184], като тяхната чувствителност е съответно 26%, 14% и 86% [22]. Въпреки че оцветяването за естрогенен (ER), прогестеронов рецептор (PR) и HER2/neu могат да служат в подкрепа на диагнозата окултен рак на гърдата, както и да бъдат използвани в планирането на терапията, те имат ниска чувствителност и специфичност при използването им за диагностични цели [104].

Магнитно-резонансната томография (MRI) трябва да се извършва в допълнение към мамографията и ултразвука на гърдата поради по-висока чувствителност. При пациенти с клинично окултен рак на гърдата MRI открива мамографски окултен рак в 50% от случаите с аксиларни метастази независимо от плътността на жлезния паренхим [25]. Според данните от голямо систематизирано ревю [159] на общо 24 ретроспективни проучвания, включващи 689 пациенти,

нодалният статус е бил съответно N1 (48%) и N2-3 (52%), докато експресията на естрогенови и прогестеронови рецептори е била 43% и 41%. Голям процент от пациентите имат N1 болест (70%), а само 5% от случаите се представят с дисеминирано заболяване при поставянето на диагнозата. Средната обща 5-годишна преживяемост е била 72% (диапазон 59 – 88%), като броят на засегнатите аксиларни лимфни възли е най-важният прогностичен фактор. В своята цялост тези пациенти трябва да бъдат третирани в съответствие с лечебния алгоритъм за карцином на гърдата във II стадий (модифицирана радикална мастектомия с последващо лъчелечение), като много от тях имат продължителна преживяемост – [51, 104, 154, 156, 159]. При предприемане на мултимодален подход, включващ хирургична интервенция на гърдата (мастектомия или органосъхраняваща операция) с аксиларна лимфна дисекция (ALND), химиотерапия и радиотерапия, такива пациенти са потенциално лечими [181]. Високият процент на обща преживяемост при тези пациенти ги прави една от най-благоприятните подгрупи сред случаите с НПО.

1.3.3 Медиастинална и ретроперитонеална лимфогенна дисеминация

Пациентите с клинична картина на предилекционна медиастинална или ретроперитонеална метастатична лимфаденопатия от НПО са понякога назовавани с термина „синдром на екстрагонаден герминативноклетъчен тумор“. Тази група е била описана за първи път през 1979 г. и по-късно е характеризирана в детайли от Greco и сътрудници [66] – засегнати са главно млади мъже (предимно на възраст под 50 години), с характерно метастатично разпределение по срединна линия, обикновено с ангажиране на медиастинума и ретроперитонеални лимфни възли и/или белодробни лезии. Хистопатологично най-честата диагноза е недиференциран или слабо диференциран карцином. Препоръчително е изследването на серумния човешки хорионгонадотропин (b-HCG) или алфа-фетопротеин (AFP) поради повишени стойности при някои пациенти, както и провеждане на ултразвук на тестиси. Само част от пациентите притежават всички елементи на този синдром. Въпреки това наличието на която и да е от гореизброените характеристики потвърждават диагнозата на тази единица. Тези тумори са бързо прогресиращи, но голяма част от тях отговарят драстично на химиотерапия и често се радват на дълготрайна ремисия. Съществуват проучвания, които използват възможностите на ИХХ и доказват, че значителен брой от тези пациенти всъщност имат лимфом или друг добре лечим онкологичен процес, на което явно се дължи високият брой на пациентите с дългосрочна преживяемост сред пациентите с хистология за слабо диференциран тумор – [154, 104, 33, 66, 71, 72].

1.3.4 Епидемиология на НПО с метастазиране в ингвинални лимфни възли и солитарен малигнен процес

Това представлява една по-необичайна група, при която най-често срещаният хистологичен вариант е недиференциран (анапластичен) карцином. Други по-редки типове, които могат да срещнат, са: плоскоклетъчен карцином или смесен вариант плоскоклетъчен с аденокарцином. Вероятността за произход от гениталиите или аноректалната област е висока, което обуславя необходимостта от провеждането на следните основни изследвания: преглед на аноректалната област, щателен гинекологичен статус и по преценка цистоскопия. В диференциален диагностичен план трябва да бъдат отхвърлени следните заболявания: лимфоми или метастатичен меланом от неизвестна първична локализация [57, 154]. Само малка част от НПО-пациентите се представят с изолирано или олигометастатично заболяване. Приложими в тази група са стратегии с агресивен

терапевтичен подход: комбинация от системна химиотерапия и радикална локална терапия, използваща хирургична резекция и/или лъчетерапия, или съчетана химио- и радиотерапия, като се съобщава за дългосрочна преживяемост при тези пациенти [111]. Според данни от различни проучвания, включващи пациенти с НПО, броят на метастатичните находки е установен като значителен прогностичен фактор [35]. Една от основните предпоставки за успешен терапевтичен отговор е провеждането на изчерпателна образна диагностика, с цел прецизното изключване на отдалечени метастази, като позитронната емисионна томографията (PET) е с доказани ползи в това отношение. В ретроспективен анализ [171], включващ 42 пациенти с локализирано метастатично заболяване от окултен карцином, изследването с 18F-FDG-PET открива дисеминирано заболяване при 16 (38%) от пациентите.

При пациентите с изолиран метастатичен процес съществуват определени ситуации, които могат да създадат по-сериозни диагностични проблеми. Така напр. при изолиран кожен аденокарцином трябва да се обмисли възможността за необичайна първична апокринна неоплазма. Това са редки и индолентни тумори, които могат да бъдат третирани с широка локална резекция, и са свързани със средна преживяемост над 4 години [82]. Трудност представлява имунохистохимичното разграничаване на тези тумори от метастатичен карцином на гърдата и това се постига въз основа на клиничната картина и внимателния патологичен преглед [126, 179]. При изолирани чернодробни лезии холангиокарцинома винаги трябва да се има предвид в диференциалната диагноза. Патологията е неспецифична, въпреки че повечето от тях са аденокарциноми и експресират CK7. Терапевтичният подход зависи до голяма степен от резектабилността на тумора и наличието на отдалечени метастази. В рамките на тази подгрупа, характеризираща се с изолирана метастатична болест, трябва да се отбележи, че пациентите с мекотъканни и нодални лезии са с по-добра прогноза от тези с изолирани висцерални метастази, особено тези с метастази в мозъка и черния дроб.

1.4 Епидемиология на НПО при пациенти с органни метастази

1.4.1 Епидемиология на НПО с метастазиране в перитонеална кухина при жени

Това са обикновено пациентки на средна възраст около 60 г., чиято клинична картина най-често включва: болка, асцит, абдоминални маси или интестинална обструкция, в голяма част, без доказателство за тумор в областта на яйчниците. Тази клинична картина е известна също като синдром на „мултифокален екстраовариален серозен карцином“ или „перитонеален папиларен серозен карцином“. Най-често поставянето на диагнозата се извършва след провеждане на експлоративна лапаротомия и биопсия на перитонеалните депозити с основен хистопатологичен вид – серозен папиларен аденокарцином, с наличие или не на псамомни телца. При изследване на туморен маркер CA 125 неговите нива обикновено са повишени. Диференциална диагноза в случая включва: перитонеален мезотелиом, псевдомиксом на перитонеум, малигнен асцит в резултат на гастро-интестинални тумори. Отговорът на проведената химиотерапия и нивата на преживяемост са сравними с тази при карцином на яйчници в III–ти стадий – [57, 154, 155]. При жени с клинична картина на серозен папиларен перитонеален карцином, първичен перитонеален карцином трябва да бъде подозиран [97, 195]. Клиничните характеристики и изхода от лечението при пациенти с първични перитонеални серозни папиларни карциноми са подобни на тези при III – IV степен на папиларен серозен карцином на яйчниците [18]. Тези тумори трябва да бъдат различавани от перитонеалните мезотелиоми, които са отрицателни за Ber-EP4 и MOC-31 и са положителни за калетинин и D2-40 [144]. Комбинирането на оптимална циторедуктивна операция с химиотерапия на

базата на платина, подобна на тази при рак на яйчниците, е най-ефективното лечение. Средният интервал на свободна от прогресия преживяемост е около 15 месеца, а средната обща преживяемост е около 21 – 23 месеца, с 5-годишна преживяемост от 18%, което прави прогнозата по-благоприятна в сравнение с другите категории от т.нар. „неблагоприятна“ група [195, 18]. Степента на циторедукция е най-важният прогностичен показател за оцеляване при тези пациенти, като се наблюдава средна преживяемост от 20 месеца при остатъчен тумор, равен или по-голям от 2 cm, в сравнение с 24 месеца при остатъчен тумор по-малък от 2 cm [18, 164]. В своята цялост управлението на тази група пациенти трябва да следва насоките за терапия на III – IV стадий на овариален карцином, с приложение на хирургична циторедукция и химиотерапия (базирани на платина и таксани [108]).

1.4.2 Епидемиология на НПО с метастазиране в перитонеална кухина (не-папиларен серозен аденокарцином)

Пациентите от тази група е възможно да бъдат с еднаква вероятност както мъже, така и жени. Често при тях се срещат муцин продуциращи тумори, като част от тях съдържат клетки тип „пръстен с камък“, и на първо място следва да се подозира гастро-интестинален произход. Този вид тумори не отговарят на химиотерапията, както папиларните серозни карциноми и тяхната прогноза е по-лоша – [154].

1.4.3 Епидемиология на НПО с метастазиране в бели дробове (белодробни нодули)

Тези пациенти се представят с множествени двустранни лезии с хистологична диагноза на аденокарцином с различна степен на диференциация. Прогнозата на тази група е лоша за по-голямата част от пациентите. Внимание трябва да се обръща при млади мъже, с възможен произход от екстрагонаден герминативноклетъчен тумор [154].

1.4.4 Епидемиология на НПО с изолиран малигнен плеврален излив

Малигнения плеврален излив не е необикновена находка при пациентите с НПО. Въпреки това само в малък процент от случаите това може да бъде единствената ангажирана локализация. Първичният тумор остава неизвестен в близо 7% от всички случаи с метастатична плеврална карциноматоза. Основният хистологичен тип е аденокарцином. Първичните локализациите, които са най-често срещани и следва да бъдат изключени, са: бял дроб, гърда и яйчници. В диференциално диагностичен план трябва да се има предвид и мезотелиом [154, 57].

1.4.5 Епидемиология на НПО с метастазиране в кости

Приблизително ¼-та от пациентите се представят със симптоми от страна на скелетната система в резултат на малигнена дисеминация. Костните метастази са под формата на мултиплени лезии или солитарна находка. Най-честият хистологичен вид е аденокарцином. Двете основни

локализации, които следва да бъдат заподозрени, са простата и млечни жлези [154]. Остеобластните метастатични лезии се наблюдават предимно при рак на простатата, гърдата и белия дроб. Простатно-специфичният антиген (PSA) е гликопротеин, който се експресира както в нормалните, така и в неопластичните тъкани на простатата, и е високо чувствителен маркер за простатен карцином. Всички пациенти с известен простатен карцином и костни метастази имат повишаване на серумния PSA [31, 92]. Обратно, серумният PSA също има висока отрицателна прогностична стойност от 99,7% за метастатичен костен процес [31]. При мъже с остеобластни костни метастази трябва да се направи оценка на серумния PSA, както и да се извърши имунофенотипизиране на патологичната проба с маркери за простата като PSA и простеин [170]. Мъже с остеобластни костни лезии, повишен серумен PSA и патология, предполагаща рак на простатата, трябва да се третират като метастатичен рак на простатата с андрогендепривационна терапия (ADT) и впоследствие със системна химиотерапия при кастрационно-резистентен карцином [83, 85].

1.4.6 Епидемиология на НПО с метастазиране в мозък

Метастатичният карцином на централната нервна система (ЦНС) от тумор с неясна първична локализация бива диагностициран със солитарна или множествени метастази. Приблизително 15% от всички пациенти с мозъчни метастази нямат установено първично огнище въпреки обстойно изследване. Най-често тези пациенти се представят с неврологични симптоми – главоболие, гадене и/или повръщане, слабост и/или изтръпване на ръце или крака, промени в поведението, гърчове (припадъци) и т.н. Хистопатологично, интракраниалните вторични лезии са най-често аденокарцином или плоскоклетъчен карцином. Пациентите със солитарни лезии са подходящи кандидати за оперативно лечение и се отличават с по-добра дългосрочна прогноза [154, 57].

1.4.7 Епидемиология на НПО с невроендокринен произход

Невроендокринните тумори с неизвестна първична локализация обхващат широк спектър от малигнени заболявания. Според литературни данни се отличават три основни клиникопатологични подгрупи. Към първата подгрупа спадат високо диференцираните невроендокринни тумори, които най-често ангажират черен дроб и имат симптоми, свързани със секрецията на вазоактивни пептиди. Втората подгрупа включва дребноклетъчните анапластични карциноми, с хистологичен вид и клинично поведение, което е сходно с това на белодробен дребноклетъчен карцином или дребноклетъчен карцином с екстрабелодробен произход. Третата подгрупа е представена от ниско диференциран карцином или аденокарцином от неизвестен произход, като при тези тумори, невроендокринните характеристики са идентифицирани на базата на имунохистохимични изследвания за хромогранин и/или синаптофизин [154, 57]. Невроендокринните тумори представляват около 4% от всички НПО и обикновено се представят клинично с дифузни чернодробни или костни метастази [192]. Те са хетерогенни тумори, чиято клинична картина, лечение и прогноза зависят в голяма степента на диференциация. Новата класификация на Световната здравна организация ги категоризира в добре диференцирана група, съставена от високо и умерено диференцирани тумори, и слабо диференцирана група, съставена от ниско диференцирани тумори [12]. Имунохистохимичните маркери, които са с утвърдени ползи при диагностицирането на тези тумори, включват CD56, хромогранин и синаптофизин [131]. Добре диференцираните невроендокринни тумори са индолентни и трябва да бъдат менажирани въз основа на същите

принципи както при лечението на напреднали карциноидни тумори. При пациенти с ограничено заболяване терапевтичният подход включва хирургична намеса, радиоактивна аблация или емболизация на чернодробна артерия. При напреднало заболяване, когато е невъзможно приложението на локални методи, може да се използва системна терапия, която включва соматостатинови аналози, като октреотид, таргетни терапии, като сунитиниб и еверолимус, и цитотоксична химиотерапия, като темозоломид и капецитабин. Слабо диференцираните невроендокринни тумори независимо от своята първична локализация трябва да се управляват съгласно препоръките за дребноклетъчен рак на белия дроб с цитотоксична химиотерапия, включваща платинови агенти, етопозид, иринотекан и топотекан [138].

2 Прогностични фактори при пациенти с НПО – благоприятни групи

Известно е, че съществуват редица фактори при пациентите с НПО, които в определена степен са доказали своето значение за прогнозата на тази специфична нозологична единица – възраст, пол, физически капацитет (ECOG/WHO performance status), брой на метастатичните лезии, определени метастатични локализации и хистологични видове, туморни маркери и лабораторни показатели.

2.1 Възраст

Спрямо данните от различни проучвания по-високата възраст корелира с по-неблагоприятна прогноза [79, 207]. Така например Van de Wouw и съавт. [207], съобщават в своето проучване за средна преживяемост от 30 седмици при 17 пациенти на възраст под 60 години, докато при 53-а на 60 или повече години същият параметър се равнява едва на 12 седмици. Подобни резултати са докладвани в проучването на Abbruzzese и съавт. [3], където средната преживяемост е 8.7 месеца при пациенти на възраст 20 – 39 години и 6.4 месеца тези над 70 г.

2.2 Пол

Според данните от няколко публикации мъжкият пол се асоциира с по-неблагоприятен изход в сравнение с женския [3, 8, 115].

2.3 ECOG/WHO performance status (физически капацитет)

Този параметър е един от най-добре установените прогностични фактори при популацията с НПО, като оценява редукцията на физическата активност на пациента в резултат на малигненото заболяване [161, 166, 202].

2.4 Брой на метастазите

Дисеминационният процес може да бъде количествено оценен, като се определи броят на ангажираните органи (напр., лимфни възли, черен дроб, бял дроб и т.н.). Няколко публикации установяват негативен ефект на по-високия брой на метастатичните лезии върху преживяемостта [3, 166, 200].

2.5 Определени метастатични локализации

Чернодробните метастази са най-добре установени като предиктор за неблагоприятен изход, което е доказано в няколко независими проучвания [166, 188, 202]. Адреналните метастази също се възприемат като индикатор за значително негативен прогностичен белег, но тези данни се основават на доста малък брой от случаи. От своя страна според част от някои автори, засягането на лимфни възли се свързва с по-положителна прогноза, докато други не намират такава корелация, въпреки че по-голямата част от проучванията демонстрират по-добра преживяемост при тези пациенти [3, 115, 166, 188, 202].

2.6 Определени хистологични видове

Според редица литературни данни, плоскоклетъчния и невроендокринния хистологичен вариант са установени за прогностично благоприятни, в сравнение с аденокарциномите (съставящи мнозинството от НПО) – [110, 161]. Плоскоклетъчният хистологичен вариант се свързва с по-добра прогноза вероятно поради факта, че локализираните заболявания са по-чести при тази група. Доказателство за горе изброеното може да се намери в проучване на Abbruzzese и съавт. [3], където значителна прогностична връзка е намерена между аденокарциномите (лош белег) и невроендокринните карциноми (благоприятен белег), докато при плоскоклетъчния карцином такава не е установена.

2.7 Туморни маркери

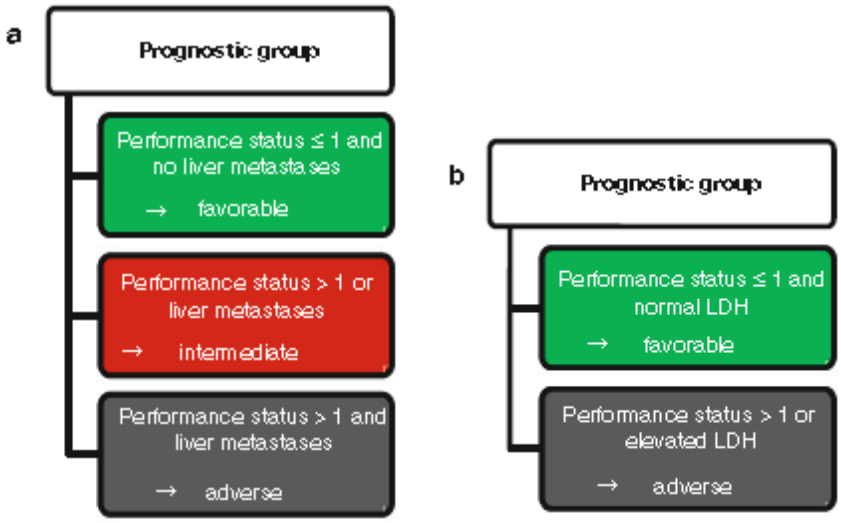
Повишени туморни маркери се наблюдават в мнозинство от НПО пациентите, но в приблизително 70% от случаите тези стойности са неспецифични. Туморните маркери CA125, CA15-3, CA19-9, CEA могат да бъдат завишени, без диагностична или прогностична стойност. Въпреки това съществуват някои клинични ситуации, при които изследването на определени туморни маркери може да подкрепи диагностичния процес, напр.: PSA при мъже с остеосклеротични костни лезии, CA125 при жени с перитонеална дисеминация и хистология на серозен папиларен аденокарцином или CA15-3 при жени с аденокарцином в аксиларни лимфни възли. Допълнително при клинично съмнение за герминативно клетъчни тумори изследването на бета-фракцията на човешкия хорион-гонадотропин (β-HCG) и α-фетопротеин (AFP) е от полза за диагнозата, стадирането и мониторирането на терапевтичния отговор при пациентите с герминативно-клетъчни тумори (ГКТ), и могат да се

използват като прогностичен индекс. При пациенти със завишени нива на тиреоглобулин и костни метастази може да се подозира окултен щитовиден карцином. Във всички останали случаи рутинното изследване на туморни маркери е непрепоръчително поради липсата на диагностична стойност [155, 129, 153].

2.8 Други лабораторни показатели

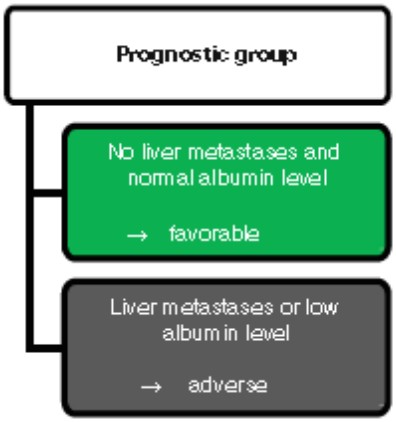
Лактатдехидрогеназата (ЛДХ), алкалната фосфатаза (АФ) и нивата на албумина са определени като прогностични параметри според редица независими изследвания [34, 163, 208]. Всеки един от тези показатели, когато е завишен над референтни стойности (ЛДХ, АФ) или намален под тях (албумин), се свързва с по-ниска преживяемост спрямо референтната група с нормални стойности. Като белег за лоша прогноза се приемат и левкоцитозата, анемията и лимфопенията [161, 188]. Според ESMO Clinical Practice Guidelines [51] 80 – 85% от случаите не принадлежат към определен специфичен тип и могат да бъдат разделени на две основни групи спрямо стойността на ЛДХ и пърформанс статус (PS): благоприятна група (PS≤ 1 и нормална ЛДХ, средна преживяемост около 12 месеца) и неблагоприятна (PS≥ 2 и/или завишена ЛДХ, средна преживяемост около 4 месеца).

Като се вземат предвид всички изброени по-горе прогностични фактори и тяхната комбинация, са разработени различни точкови системи за оценяване. Като част от голямото разнообразие, което съществува тук, ще посочим два модела, които притежават забележително добра дискриминация между ниско- и високорискови пациенти и са лесно осъществими в рутинната клинична практика. В първия модел на Culine и съавт.[34] са определени три основни групи (Фиг. 1а и 1б – заимствана от Culine и съавт. [34]). Разликите между отделните групи в 1-годишната преживяемост и средната преживяемост са: 48% и 10,8 месеца при благоприятната група (PS≤ 1 и липса на чернодробни метастази), 23% и 6,3 месеца при междинната (PS> 1 или чернодробни метастази) и 0% и 2,4 месеца при напредналата група (PS> 1 и чернодробни метастази). Авторите предлагат и друг модел, при който групите са два вида: благоприятна (физически статус ≤ 1 и нормални нива на ЛДХ) и неблагоприятна група (физически статус > 1 и високи нива на ЛДХ). В първия случай 1-годишната преживяемост е 45% срещу 11% при неблагоприятната група, и съответно средна преживяемост е 11,7 срещу 3,9 месеца.



Фиг. 1. *Прогностични модели на Culine и съавт. [34]: А) само с клинични вариабилни Б) с клинични и клинико-лабораторни вариабилни*

Seve и съавт. [188] представят разработен модел, който включва 317 пациенти, въз основа на които са изведени две прогностични групи – благоприятна (липса на чернодробни метастази и нормално ниво на серумен албумин), и неблагоприятната група (чернодробни метастази и/или ниско ниво на албумин) – **Фиг. 2**. Степента на 1-годишна преживяемост на благоприятната и неблагоприятната група е съответно 39% и 12%, а средната преживяемост е съответно 371 и 108 дни.



Фиг. 2. *Прогностичен модел, публикуван от Seve и съавт. [188]*

В заключение не трябва да се забравя, че НПО са хетерогенна група заболявания, при които винаги трябва да се търсят „благоприятните подгрупи“. В тази връзка използването на надеждни образно-диагностични и клинико-лабораторни методи за адекватното им и ранно разпознаване е от изключително значение и би допринесло за вземане на своевременно и правилно терапевтично решение при тази специфична група пациенти.

3 Методи за диагноза

3.1 Клинико-лабораторни методи

3.1.1 Хистологични методи за диагноза

3.1.1.1 Светлинна микроскопия

Светлинната микроскопия е първата и основна стъпка в патологичната диагностика. Нейната главна цел е да даде основни характеристики на клетъчната морфология и степента на диференциация на тумора (**Табл. 2**). За постигането на тази цел се използват както рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин, така и някои допълнителни техники, които служат за бъдат изключени саркоми или лимфоми при слабо диференциран и недиференцирани карциноми [123]. От основно значение за коректна патологична интерпретация е наличието на адекватна по обем тъканна проба, което често е проблематично, най-вече при използването на тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ), особено при пациенти със слабо диференциран тумор. От друга страна, ТАБ е бърз, технически лесно изпълним, минимално инвазивен и почти безболезнен метод за извличане на клетки и оценката им под микроскоп [2, 154, 155].

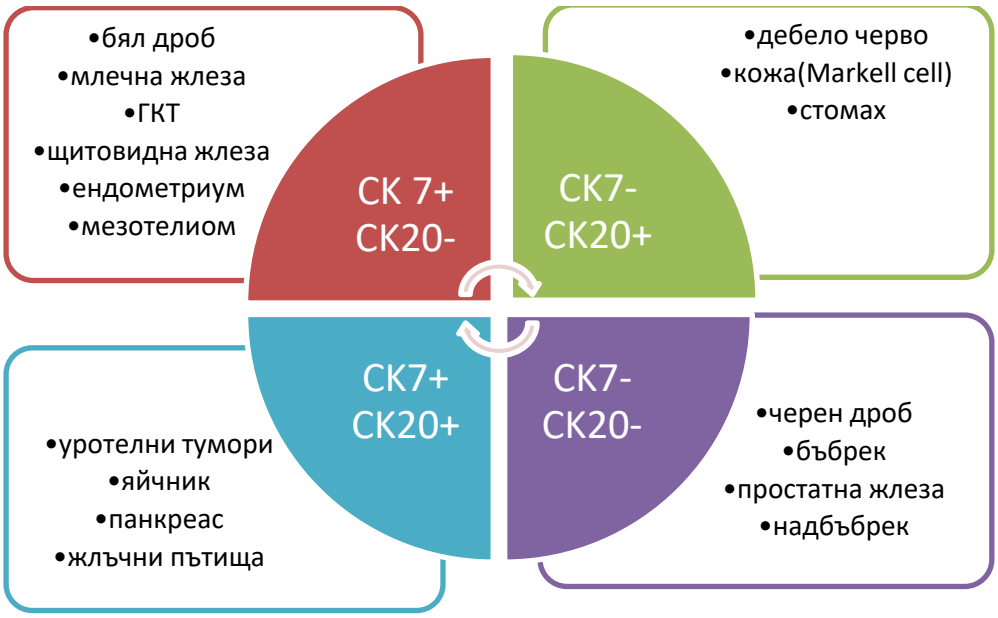
Умерено и слабо диференцирани аденокарциноми	50%
Недиференциран карцином	30%
Плоскоклетъчен карцином	15%
Недиференцирани неоплазми	5%

Табл. 2. Основни хистологични видове определени чрез светлинна микроскопия

3.1.1.2 Имунохистохимични методи

Имунохистохимията (ИХХ) е метод за локализиране на специфични антигени в тъкани или клетки на базата на реакция антиген-антитяло. ИХХ често се явява неизменно допълнение в поставянето на финална патологична диагноза, особено когато морфологична оценка е неясна и/или незаключителна.

Имунохистохимичните методи за диагностика са описани за първи път от Coons и Jones при използването на имунофлуоресцентни техники за откриване на бактерии. Въпреки това в края на 70-те години откритието на моноклонални антитела срещу широк спектър от цитокератинови полипептиди (СК) отвори нови пътища в изследването на нормални и канцерогенни епителни клетки. Сред най-добре проучените при солидни тумори са СК7 и СК20. СК20 е полезен за диагностиката на гастро-интестинални аденокарциноми, докато СК7 е по-често срещан при респираторни и гинекологични малигнени заболявания, а определянето на конкретния СК7/СК20 фенотип е от важно значение при диагнозата на солидните тумори [154, 155, 156] – **Фиг. 3.**



Фиг. 3. *Фенотипна експресия на цитокератини при аденокарцином на определени органи*

ИХХ е фундаментална за класификацията на раковите заболявания в патологията, включително в подпомагането и идентификацията на вероятен първичен произход при неясна локализация. При НПО най-често срещаните метастатични локализации и съответно на биопсия са: черен дроб, бял дроб, кости, мозък, лимфни възли (най-вече цервикални, ингвинални и аксиларни), перитонеални и плеврални серозни кухини. Две от честите диагностични затруднения при работата с НПО са слабо

диференциран или недиференциран карцином и добре диференциран карцином, особено аденокарцином. Например при аденокарцином, панкреатичен и стомашен произход са трудно установими, защото тяхната морфология и ИХХ са предполагаеми, но не са специфични, като често включват следните диагностични дилеми за първичното място: панкреато-билиарна спрямо стомашна, стомашна спрямо колоректална и панкреато-билиарна спрямо овариална [143].

В патологията при доказан бластомен процес е от съществено значение да се приложи поетапен диагностичен подход – ***1****. идентифициране на туморния тип,* ***2****. туморен подтип,* ***3****. при наличие аденокарцином, вероятния орган на произход* – **Табл. 3.**

Първа стъпка – Идентифициране на туморната линия	
Карцином	AE1/3, KL1 и други
Меланом	S100, HMB45, melan-A, MITF
Лимфом/левкемия	CD45R (common leukocyteantigen), CD34
Сарком	Vimentin
Втора стъпка – Идентифициране на туморния подтип	
Основни	
Аденокарцином	CK7, CK20, other LMW cytokeratins
Плоскоклетъчен карцином	CK5/6, other HMW cytokeratins, p40, p63
Специфични	
Невроендокринен тумор (НЕТ)	Chromogranin A, synaptophysin, CD56, NSE
Преходноклетъчен карцином	CK7, CK20, uroplakin III, GATA3
Бъбречно-клетъчен карцином	CD10, PAX8, vimentin
Щитовиден карцином	TTF1, thyreoglobulin, PAX8
Адренален карцином	Melan-A, α-inhibin
Хепатоцелуларен карцином	Hepar1, CD10, glypican-3
Герминативно клетъчен тумор	PLAP, OCT4, CD30, SALL4, AFP, ßHCG
Мезотелиом	Calretinin, D2-40, WT1
Трета стъпка – Идентифициране на тъканта на произход (орган)	
Бял дроб	TTF1, napsin, surfactantprotein A
Панкреато-билиарен	CA19-9
Дебело черво	CDX2, villin
Млечна жлеза	GCDFP-15, mammaglobin, ER, PR, GATA3
Яйчник	CA-125, WT1, mesothelin, ER, PAX8
Простата	PSA, AR, PSMA

Табл. 3. *Маркери за имунохистохимично типизиране [154, 143, 104].*

След първоначалната класификация се използват маркери, които улесняват определянето на вероятен първичен орган. Така например при карцинома на простатата се търси позитивност за андрогенния рецептор, PSMA и PSA [43]; за белодробен аденокарцином маркерите napsin A и TTF1 [100,124], а за колоректални/стомашно-чревни аденокарциноми – CDX2 [43]. Типизирането на рака на гърдата може да се постигне чрез откриване на антигени GCDFP-15, мамаглобулин и GATA3, както и чрез откриване на експресия на естрогенен рецептор (ER) и прогестеронов рецептор (PR). Много аденокарциноми на яйчника са положителни за CA-125, мезотелин, PAX8 и WT1 (ядрени), както и ER [32,41]. Все пак, въпреки че са положени много усилия за идентифициране на органно-специфични маркери (т.е. протеини/антигени), е важно да се отбележи, че за редица неоплазми все още липсват специфични маркери.

За идентифициране на плоскоклетъчни неоплазми, се използват цитокератини с високо молекулно тегло, като CK5/CK6. Докато експресията на цитокератини 5 и 6 е много чувствителна, но не е специфична за плоскоклетъчен карцином, допълнителното откриване на ядрено оцветяване с p40 и/или p63 дава специфичност около 90% и чувствителност около 70% [100]. Сквамозните карциноми обикновено са отрицателни за CK7 и CK20, които често се експресират от аденокарциноми.

За плоскоклетъчен карцином липсват специфични маркери, които могат да насочат към вероятен първичен орган. Метастатичният плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията не може да бъде различен от сквамозните тумори, произхождащи от хранопровода, пикочната система, маточната шийка, ануса, кожата и други редки първични локализации чрез конвенционална хистология и имунохистохимия. Понастоящем единственото изключение е откриването на HPV геном, който силно насочва към първичен произход от страна на орофаринкс или маточна шийка. Например анализът за HPV се използва успешно за разграничаване на първичен белодробен плоскоклетъчен карцином от белодробни метастази на плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията [216].

Специален интерес и обект на дискусия представлява концепцията за НПО при хистология за сарком, меланом или лимфом. Съчетаването на саркоми с термина неизвестен първичен произход не е приемливо поради няколко причини. Първо, много тумори на меките тъкани не могат да бъдат приписани на една „органна система“, тъй като тъканта на произход на саркомите (мезенхим/мека тъкан) може да се намери в почти всяка част от тялото. Следователно липосарком може да се появи като първичен тумор, произхождащ от мастна тъкан на разнородни места, като гърда, меките тъкани на крайниците, ретроперитонеума, подкожно или дори в/близо до паренхимни органи. При меланомите ситуацията е сходна с тази на саркомите, понеже могат да се появят като първични огнища във всеки регион на кожата, но също така и в мукозата на стомашно-чревния, респираторния и урогениталния тракт, както и в хориоидеята (като увеален меланом). Независимо обаче дали се отнася до малигнен меланом с неизвестна първична локализация, или метастазирал меланом с известен първичен произход, клиничното поведение е еднакво. Лечението на меланома днес силно разчита на предварително установеното присъствие/отсъствие на специфични молекулни изменения като BRAF, NRAS или KIT мутации, както и на имунотерапия на базата на антитела с т.нар. инхибитори на контролни точки (например PDL-1 инхибиране). При лимфомите ситуацията е още по-трудна. Отново както при меланома и саркома, туморното типизиране, а не локализацията на туморите е от основно значение за клиничното поведение при тези пациенти [104, 21].

Трябва да се има предвид, че диагнозата на НПО е „диагноза на изключването“ и една от основните цели както вече беше споменато е да се отдиференцира епителен (карциноми) от неепителен произход (лимфом, сарком, меланом). Като всеки диагностичен метод ИХХ има своите ограничения и източници на грешки: при пациентите с НПО, биопсичните или цитологични проби обикновено са малки, ето защо само ограничени ИХХ-маркери могат да бъдат тествани, като средната стойност е 7 – 8 (диапазон 0 – 27), затова техният избор е от решаващо значение; резултатите от ИХХ зависят както от техниката на оцветяване, така и от микроскопичната интерпретация, като двете могат да варират и оптималното им представяне е от решаващо значение; ИХХ е трудно да се интерпретира поради недостатъчна тъкан, некроза и т.н.; или когато резултатите от ИХХ са в конфликт с морфологията, или клиничен сценарий [41].

В заключение може да обобщим, че патологията в своята същност е както интерпретативна, така и субективна дисциплина и прилагането на поетапен диагностичен подход, особено при пациентите с НПО, е силно препоръчително, взимайки под внимание трудностите, които тази нозологична единица носи. Следователно основната цел на патолога е постигане на оптимално класифициране на тумора, като за нейното пълноценно реализиране той трябва да разполага с

пълната клинична, лабораторна и образна информация, както и адекватна по обем тъканна проба за провеждането на необходимия брой патологични процедури.

3.2 Образни методи за диагностика

Образната диагностика е от съществено значение във всичките четири етапа на диагностициране и терапевтично менажиране на пациентите с окултен тумор [141, 95]: локализиране на първичен тумор, идентифициране на всички метастатични лезии и разпознаване на потенциално лечими тумори (т.е. рак на гърдата, карцином на простатата, лимфом и т.н.), характеризиране на клинико-патологичната единица и стратификация във вече споменатите подгрупи с благоприятна прогноза (приблизително 20%). Според международни гайдлайни (NCCN Occult primary, Version 2.2019 и Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines) минималният диагностичен обем включва: физикален преглед, кръвни и биохимични анализи и компютърна томография (CT) на гръден кош, корем и таз. В своята цялост клиничният подход и търсенето на потенциални първични тумори трябва винаги да следват диагностични алгоритми, които балансират потенциалните ползи за пациента срещу изразходване на време и финансови ресурси. Установено е, че дори при използване на най-съвременните диагностични методи, първичното огнище се локализира в по-малко от 20% антемортем в сравнение с почти 80%, които се откриват едва по време на аутопсия – [51, 154, 104, 204, 190, 95].

3.2.1 Компютърна томография (CT)

CT е широко приложима и добре позната образна методика, която се използва най-често като първа стъпка за стадиране и оценка на разпространението на заболяването. В проучване с 879 пациенти с метастатична болест от окултен карцином CT е помогнала за правилно поставяне на диагнозата при 86% от пациентите с карцином на панкреаса, при 36% от пациентите с карцином на дебелото черво и при 74% при пациентите с белодробен карцином, с обща диагностична точност на метода от 55% [4, 40]. В метаанализ, включващ пациенти с метастази в шийни лимфни възли, първичен карцином е открит чрез CT – 22%, MRI – 36% и PET-CT в 28 – 57% [105]. В началото на диагностичния алгоритъм се препоръчва целотелесно сканиране, за да може да се добие по-ясна представа за метастатичния модел и потенциалните диференциални диагнози. Така например, в случай на множество белодробни и чернодробни лезии, съчетани с парааортална лимфаденопатия и спленомегалия, наличието на възможен лимфопролиферативен процес трябва да бъде споменато като диференциална диагноза (ДД) в доклада; при млади мъже с медиастинални и/или ретроперитонеални маси (срединно метастатично заболяване), както и множествени метастази на белите дробове, черен дроб, кости, в ДД-план може да бъде отбелязано съмнение за герминативно-клетъчен тумор. В диференциалната диагноза винаги трябва да се взима предвид и вероятността за бенигнено състояние, което да имитира онкологичен процес, например остеолитични и/или остеобластни костни лезии могат да представляват и болест на Пейджет, както и белодробните нодули могат бъдат в резултат на пневмония, саркоидоза, хамартом и т.н. [95]. Несъмнено правилната оптимизация на CT протокола е от изключително значение за получаването на пълноценна информация, като рутинно включва регистрация на артериална фаза за гръден кош и органите в горен абдомен (черен дроб, панкреас и бъбреци) и венозна фаза на абдомен и малък таз, с оглед на откриване на хиперваскуларни неоплазми (невроендокринни тумори и бъбречен карцином)

[55]. От друга страна, СТ е ценен метод за точна идентификация и преценка за подходящо място за биопсия, като най-често се цели повърхностна локация с оглед използване на минимално инвазивни техники. Изследване на Hewitt и съавт. [80], включващо 149 жени с перитонеална карциноза, се съобщава, че в 93% от случаите насочената СТ- или ултразвукова тънкоиглена биопсия е била диагностична, което ги определя за безопасен ефективен и диагностичен инструмент, и при внимателно разглеждане на показанията и противопоказания може да се предпочита пред отворена или лапароскопска биопсия.

Въпреки широкото приложение и информативната стойност на СТ в образно-диагностичния алгоритъм при НПО има сравнително малко проучвания, които оценяват нейната чувствителност или въздействие върху тази специфична онкологична група. В ранно проучване от 1982 г. [125]., в което СТ е обхващала основно абдоминална област, при 34,8% (16/46) от случаите е бил установен първичен тумор. В проучване, публикувано през 2002 г. от Losa Gaspa и колектив [119], върху 221 пациенти за период от 5 години, чиято първоначална оценка се е състояла от клиничен преглед, кръвен тест (включително туморни маркери) и рентгенография на гръден кош. При 138 пациенти (62,4%) е поставена диагноза само чрез тези основни тестове. Останалите 83 пациенти са били изследвани съгласно протокол, който е включвал СТ на абдомен и мамография (при жени), като първична диагноза е била поставена чрез СТ при 20 пациенти и с мамография при 4 пациенти. Останалите 59 пациенти са били подложени на изчерпателни изследвания, като първичен тумор е бил идентифициран едва при 13 пациенти. Това проучване е проведено преди развитието на модерната СТ ера, но предполага, че СТ успешно би могла да установи първичен тумор при приблизително 25% от пациентите с отрицателни начални основни изследвания. В днешно време тези стойности са нараснали от 11 – 26 до 33 – 55% – [105].

Друг спорен аспект, за който също липсват достатъчно доказателства, е кои анатомични зони трябва да бъдат включени в обема на СТ при стадиране на заболяването. В проучването на Losa Gaspa и колектив [119] е била провеждана СТ само на абдомен, но от друга страна, е добре известно, че СТ много по-точно може да онагледи бронхиален карцином и патология в областта на медиастинума в сравнение с рентгенографията, следователно е логично минимумът на сканирания от СТ обем да включва торакална и абдоминална област [213]. Тази концепция се потвърждава и от препоръките на световните гайдлайни (ESMO, NCCN и SEOM), спрямо които провеждането на целотелесен СТ е първостепенна и задължителна стъпка при всички пациенти с НПО – [154, 138, 118].

Един от основните недостатъци на тази образна методика е, че при нея се откриват анатомични абнормалности и находки с патологично контрастиране, което от своя страна води до пропускане на малки по размер лезии или неконтрастиращи такива в морфологично нормално изглеждащи структури, което е често срещан проблем при пациентите с НПО [152]. Друг важен аспект, който е от съществено значение за получаване на пълноценен образ при провеждане на диагностичен СТ, е приложението на интравенозен контраст, което от своя страна изисква задълбочено познание за водещите контраиндикации и рискове във връзка с процедурата. Повечето контрастни материи са йодсъдържащи, което крие риск от възникване на алергична реакция. Едни от основните противопоказания (абсолютни и неабсолютни) са бременност, заболявания на щитовидната жлеза лекувани с 131-йод, употреба на метформин, бъбречна недостатъчност, предходна анамнеза за алергични реакции към контрастни вещества, анамнеза за алергични заболявания, миастения гравис и други [172]. Добре известно е, че приложението на част от образно-диагностичните процедури е свързано с източници на йонизиращи лъчения, както е и при СТ. Това налага всяко медицинско облъчване да бъде целесъобразно и обосновано, като ползата да бъде по-голяма от общата очаквана вреда, т.е. да се следва концепцията за „разумно достижимо ниско ниво на облъчване“, известна със съкращението ALARA [1].

От направения анализ на литературата става ясно, че СТ е водеща образно-диагностична процедура в началната оценка на пациентите с НПО, чиито основни цели са: онагледяване на вероятно първично огнище, идентификация на всички метастатични находки, подпомагане на диагнозата чрез препоръки за провеждане на допълнителни изследвания, като фиброгастроскопия (ФГС), фиброколоноскопия (ФКС) и фибробронхоскопия (ФБС), както и планиране на подходящо място за биопсия. Също така предвид относително широката достъпност и значително по-ниска цена на СТ тя е една от най-често използваните образни техники за оценка на терапевтичен отговор на химиотерапия или радиотерапия спрямо приетите стандартизирани критерии. Провеждането на целотелесно образно изследване е задължителна стъпка от препоръките на световните гайдлайни, като допринася за по-точна терапевтична преценка (радикален или палиативен подход) и разграничаване на т.нар. „благоприятни подгрупи“. От друга страна, успеваемостта на тази методика да постави адекватно диагнозата, варира спрямо различните проучвания, които в голяма част са с малък обем и ретроспективен характер, като близо половината от пациентите се налага да бъдат подлагани на други образни методи, проследявани във времето и/или лекувани „на сляпо“. Голяма част от тези недостатъци на СТ могат да бъдат допълнени или преодолени чрез използване на други образно-диагностични техники, като MRI или един от водещите образни методи в онкологията – позитронно-емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (PET-CT).

3.2.2 Ултразвукова диагностика (УЗД)

УЗД е друга широко използвана методика, особено за оценка на повърхностно разположени лимфни възли и базирайки се на морфологични критерии, може с голяма точност да ги класифицира, като малигнени, инфламаторни или нормални. В проучване на Ashraf и сътр. [14] съобщават за чувствителност (92%) и специфичност (97%) в детекцията на метастатични шийни лимфни възли, като чрез използването на доплер-ехография метода е бил по-чувствителен от СТ (чувствителност – 83% и специфичност – 93%). Сходни високи резултати са повторени в проучване на Mizrachi и съавт. [130] при пациенти с шийни лимфогенни метастази и щитовиден карцином, с чувствителност (95%) и специфичност (90%). Контрастно-усилената ехография (КУЕ) е ценен и бързо навлизащ диагностичен метод, особено полезен в помощ на диагностирането на чернодробни лезии (хепатоцелуларен или холангиоцелуларен карцином) и чернодробните метастази, чието кръвоснабдяване е отражение на това на първичното огнище. Най-характерната черта на т.нар. хиповаскуларни метастази (напр. от колон, гърди, бели дробове) е пръстеновидното усилване само по периферията на лезията, докато хиперваскуларните метастази се наблюдават по-често при тумори на бъбреците, щитовидна жлеза и НЕТ – [20, 58, 101, 219]. За разлика от горе споменатите примери УЗД показва лимитирано приложение за оценката на аксиларни лимфни възли при пациенти с карцином на млечната жлеза и често подценява N-статуса при суспектни лимфни възли, но има негативната предиктивна стойност около 96% – [186]. УЗД често служи за насочена биопсия на лимфни възли, тумори на млечната жлеза и чернодробни метастази, като приложение намират и някои по-специализирани методики, като ендобронхиалната и ендоскопската УЗД при диагноза и стадиране на белодробен и езофагеален карцином – [30].

В обобщение основните предимства на УЗД са: широко приложение, ниска цена, достъпност, неинвазивност и липса на йонизиращо лъчение. От друга страна, както всяка методика и тя има своите недостатъци, като субективна интерпретация на образа, зависеща в голяма степен от опита и техниката на изпълнение на оператора, липса на проникваща способност през костни структури и

газови колекции, което от своя страна води до затруднена интерпретация на абдоминална патология, риск от хипо- или хипердиагностика, както и невъзможност за използване на УЗД данни за отчитане на терапевтичен отговор спрямо утвърдените световни критерии. От направения анализ на литературата става ясно, че УЗД е често прилагана техника, предвид нейната широка достъпност и липсата на каквито и да било контраиндикации, с най-висока честота главно за оценка на лимфни възли, чернодробна патология, както и като помощно средство за осъществяване на насочена биопсия.

3.2.3 Ядрено-магнитен резонанс (MRI)

MRI е ценна образна методика, която позволява стадиране на малигноми, с висок контраст на меките тъкани и пространствена разделителна способност [95]. В допълнение към изобразяването на морфологията на тумора, функционалните MR изобразяващи техники все повече се установяват за оценка на различни аспекти на туморната патофизиология, включително туморна перфузия и дифузивност. Микроциркулацията на тумора може да се оцени със или без помощта на контрастно-усилени техники, като най-широко използваният метод е динамичното контрастно-усилено изображение (DCE). Дифузионната техника (DWI) е неинвазивен метод, който отразява произволното брауново движение на водните молекули в тъканта [13].

Целотелесният MRI протокол за стадиране на злокачествени тумори може да се проведе за по-малко от 1 час и позволява оценка на лимфния статус (N) и далечни метастази (M). Въпреки това изследвания показват, че в сравнение с 18F-FDG PET/CT конвенционалните MRI техники имат по-ниска чувствителност и специфичност за оценка на нодалния статус. За откриването на метастази в лимфните възли Antoch и съавт.[13] съобщават за чувствителност от 93% за PET/CT и 79% за MRI. Това може да се дължи отчасти на по-добрата пространствена разделителна способност на CT в сравнение с MRI. Особено лимфните възли <12 mm и лимфните възли в анатомичните участъци, предразположени към пулсиращи и двигателни артефакти (хилусни лимфни възли на белия дроб, медиастинума, диафрагмата), често не са адекватно оценени при MRI [95]. Освен това хибридното изобразяване с PET/CT е в състояние да идентифицира метастатични лимфни възли с видимо нормални морфологични характеристики, но с фокално повишената активност на трейсъра и съвместното му анатомично локализиране чрез CT-компонента, като по този начин увеличава диагностичната чувствителност. Специално за пациентите с НПО приложението на конвенционалните и хибридните MRI техники са водещо образно диагностично звено, когато е налице клинична суспекция за окултен карцином на млечната или простатната жлеза. Според данни от шведския раков регистър карциномът на простатата представлява само 2% от всички смъртни случаи с НПО, въпреки високото разпространение, особено при възрастните хора [175].

В своето изследване Abd-Alazeez и съавт. [5] показват диагностичната стойност на мултипараметричния MRI при пациенти, диагностицирани с окултен карцином на простатата въз основа на отрицателна ултразвуково-насочена биопсия и персистиращи повишени нива на PSA. Авторите съобщават за чувствителност 76% и специфичност 42% за откриване на карциноми на простатата ≥ 4mm и Gleason score ≥ 4+3 при използване на мултипараметричен MRI протокол.
При тумори ≥ 6 mm и Gleason score ≥ 3+4, чувствителността нараства до 90%, а специфичността остава 42%. Въпреки че ултразвуковата диагностика и мултипараметричния MRI са ценни инструменти за оценка на T- и N-стадий, за да се открият окултни първични тумори на простата и далечни метастази (M-стадий), както и за прецизна оценка на туморния обем на заболяването, трябва

да се направи целотелесно изображение. В конкретната клинична картина на окултен простатен карцином провеждането на PET/CT би трябвало да се осъществява, като се използва специализираният простатен специфичен мембранен антиген (PSMA) поради добре документирана ниска чувствителност на 18F-FDG към тази онкологична група пациенти. 68Ga – (PSMA) PET/CT открива значително по-висок процент простатни карциноми и свързаните с тях метастази, и в сравнение с 18F-флуорохолин PET/CT [6].

Втората водеща клинична индикация за приложението на MRI е при жени с изолирана аксиларна лимфаденопатия. Според литературата MRI успява да открие първичния тумор при голям процент от пациентите с окултен карцином на гърдата, и следва да се използва при пациенти с отрицателен клиничен преглед, мамография или ултразвук. Тази теза може да бъде подкрепена от резултатите на Buchanan и съавт. [25], които изследват пациенти с едностранна аксиларна лимфаденопатия, негативни клинични и мамографски резултати за първичен тумор в гърдата и съобщават, че контраст-усилената MRI установява над 50% от окултните карциноми на гърдата. Техните високи резултати се повтарят от друго изследване на Orel и съавт. [145], което съобщава, че 86% от окултните карциноми на гърдата могат да бъдат открити с тази образна методика. Употребата на MRI при жени с изолирана аксиларна лимфаденомегалия от аденокарцином е заложена и в световните гайдлайни – [51].

Следователно в заключение може да се обобщи, че MRI е високо информативен и безопасен съвременен метод, който също намира приложение при диагнозата на определи групи с НПО (изолирана аксиларна лимфаденопатия с негативни клинични, мамографски или ехографски данни за карцином на млечна жлеза при клинично съмнение за простатен карцином и др.).

От направения анализ на литературата става ясно, че образно-диагностичните методики имат централна роля в стадирането и избора на подходяща терапевтична стратегия при пациентите с НПО. Тяхната основна цел е прецизното характеризиране на туморния процес, локализация на възможен първичен източник, степен на ангажираност на съседни структури, идентификация на всички метастатични огнища, както и избор на оптимално място за провеждане на биопсия с цел използване на минимално инвазивни интервенции. Въпреки огромния технологичен прогрес на всички горе изброени образни техники, за съжаление, дотук няма единен комплексен метод, който да решава наведнъж всички диагностични предизвикателства и предвид факта, че всички имат своите съответни предимства и недостатъци, следователно трябва да се цели използването на метод и/или комбинация от методи, които да могат да отговорят адекватно на зададения клиничен въпрос. Данните в литературата по отношение на приложението/мястото на различните образни методи (CT, MRI, US, PET/CT) са противоречиви поради липсата на достатъчно проспективни проучвания в тази сфера, които отчетливо и категорично да доказват преимуществено приложение на един от тях. Извършването на целотелесно изследване при пациентите с НПО е една от основните препоръки на световните гайдлайни, като най-често се използва контраст-усилена CT на шия, гръден кош и корем поради нейната широка достъпност и сравнително ниска цена. Въпреки това към момента няма единен консенсус, които да предоставя информация за най-добрия метод/протокол за изследване при пациенти с НПО. Препоръките са за индивидуален подход на базата на съвременните данни за специфичност и чувствителност на отделните методи в различните клинични ситуации, като съществуват различни проучвания, които показват по-добра диагностична чувствителност на 18F-FDG PET/CT за детекцията на окултни първични огнища и метастатични лезии. Следователно част от ограниченията и недостатъците на конвенционалната образна диагностика могат да бъдат преодолени чрез използването на хибриден метод, като PET/CT.

4 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) за диагноза и стадиране на пациенти с НПО

PET/CT е една от най-бързо развиващите се образни методики в световен мащаб, която съчетава функционалната с морфологичната образна диагностика. В основата на метода стои използването на различни позитрон излъчващи радиофармацевтици (РФ), като18-F-флуородиоксиглюкоза (18F-FDG) е единственият PET–трейсър с най-широко приложение в сферата на онкологичното нуклеарно медицинско изследване. 18F-FDG е глюкозен аналог и туморните клетки го натрупват в различна степен в зависимост от биологичната си активност и пролиферативен индекс. Повишената консумация на глюкоза е характерна черта за повечето ракови заболявания и се дължи на свръх експресията на GLUT-1 глюкозни транспортери и повишена активност на ензима хексокиназа. Веднъж попаднала в клетката 18F-FDG поема пътя на метаболизма на глюкозата (гликолиза), с тази разлика, че в туморните клетки нивата на глюкозо-6-фосфатаза са ниски и FDG остава „заклещена“.

Взимайки под внимание кинетика на 18F-FDG, оптималният времеви интервал за начало на регистрацията и получаване на качествено нуклеарно-медицинско изображение е приблизително около 60 мин след интравенозната апликация на РФ. В технологичен аспект хибридната технология се базира на детекцията на 511keV анихилационно гама-лъчение, получено при взаимодействието на позитрони, които са продукт на разпада на позитронен източник и свободни електрони. Детектирането на позитрони се осъществява чрез два основни метода: по схема на съвпадение и по разликата във времето на регистриране на двата фотона. Като краен резултат се генерират три вида образи – функционален (PET), морфологичен (CT) и софтуерно генериран трети образ, наречен хибриден (Fusion), съчетаващ функционалните и морфологични образи.

Интерпретацията на PET/CT образа от своя страна подлежи както на визуална (качествена) оценка, така и на количествена, чиято цел е по-точно обективизиране на ефекта от проведеното лечение. Тя се базира на степента на натрупване на глюкозата в патологичното огнище и отразява активността на процеса (т.е. неговата малигненост). Това е т.нар. стандартизирана оценка на натрупване (SUV), чиято стойност се изчислява чрез нормализиране на активността от зоната на интерес (патологичното огнище) спрямо въведената активност и теглото на пациента. Стойност на SUV над 2,5 е показателно в по-голяма част към малигненост или по-рядко за активен възпалителен процес. Множество различни фактори могат да окажат влияние върху SUV – стойността, затова тяхното детайлно познаване е от критично значение при подготовката на пациента и интерпретацията на образите [97, 112] – **Табл. 4.**

Намалено	Завишено
Бенигнени находки/ цикатрикс	**Тумори с висок грейд(G)**
Зона на некроза	**Възпаление**
Хистологичен вид – простатен карцином, бъбречен карцином, хепатоцелуларен карцином, муцинозниаденокарциноми, карциноид, бронхоалвеоларен карцином и т.н.	**Повишен туморен кръвоток**
Високо ниво на серумна глюкоза (оптимално ниво под 7ммол/л, за диабетици – под 11ммол/л)	**Скорошна хирургия (отложи ПЕТ след 4-6 седмици)**
Наличие на екстравазат	**Скорошна ХТ (отложи ПЕТ след две седмици или преди следващ цикъл)**
	Скорошна лъчетерапия(отложи ПЕТ след 2-3 месеца)

Табл. 4. *Фактори, оказващи влияние върху акумулацията на 18-F-FDG*

Понастоящем най-широкото приложение на 18F-FDG PET/CT е в сферата на онкологията (обхваща 80 – 90%), като отговаря на следните основни клинични задачи: стадиране и рестадиране на злокачествени заболявания, изобразяване на биологичното поведение на тумора, функционалната туморна активност, лимфогенно и хематогенно метастазиране, визуализиране и количествено отчитане на ефекта от проведеното оперативно лечение, химио- и лъчетерапия, подобряване на планирането на подходящ обем на лъчетерапия, ранно откриване на рецидиви и т.н. [1].

Както стана ясно, карциномите с неизвестен първичен източник са хетерогенна група от метастатични злокачествени заболявания, при които първичен тумор не може да бъде открит въпреки задълбочена диагностична оценка. Поради високата си чувствителност за детекция на малигнени лезии комбинираната позитронно-емисионна томография с 18F-флуоро-2-деоксиглюкоза (FDG PET)/компютърна томография(CT) може да бъде отлична алтернатива на самостоятелното приложение на CT и конвенционалното магнитно-резонансно изобразяване при откриване на неизвестен първичен тумор, въпреки че рутинното му приложение е все още противоречиво, поради липсата на достатъчно проспективни клинични проучвания, сравняващи ефективността на PET/CT с конвенционалните анатомични образни методи – [105, 165]. Едно от основните предимства на хибридната методика е, че функционални или метаболитни патологични промени могат да се появят без съответни анатомични промени или такива които изобщо не се визуализират чрез конвенционалната образна диагностика, която основно разчита на променена анатомия, размери, контури и патологично контрастиране на находките. Освен това при едно целотелесно CT- или MRI изследване се получават големи количества данни от изображения, в резултат на което интерпретацията на образите е сложна, отнема много време и финитe патологични находки могат да бъдат пренебрегнати. Следователно чувствителността на CT и MRI за откриване на неизвестния първичен тумор може да бъде компрометирана. За разлика от конвенционалните CT и MRI, ^{18}F-FDG PET/CT предлага висок контраст лезия/фон, което го прави потенциално по-чувствителна образна методика – [105].

Така например Roh и съавт. [177] са показали, че чувствителността на FDGPET/CT (87,5%) е значително по-висока от тази на CT (43,7%) при 44 пациенти с цервикални метастази от неизвестен произход. По подобен начин, Nassenstein и съавт. [136], които са изследвали 39 пациенти с цервикални метастази от неизвестен произход, CT е открила първичния тумор само при 5 пациенти (13%), докато FDGPET/CT е открила първичен тумор при 11 пациенти (28%).

В метаанализ [105] са изследвани диагностичните качества на FDG PET/CT и се съобщава за процент на детекция на първичен тумор от 37%. В проучване на Møller и съавт.[132] се посочва

чувствителност от 71% и специфичност от 58% за 18F-FDG PET/CT, докато при самостоятелната контрастно-усилена CT-компонента стойностите са съответно: чувствителност 61% и специфичност 65%. В допълнение 18F-FDG PET/CT позволява точна оценка на общия туморен обем на заболяването като образен биомаркер за прогнозиране на общата преживяемост при пациенти с НПО [23].

Независимо от изброените предимства на 18F-FDG PET/CT изследването има и редица ограничения, често водещи до невъзможност за поставяне на диагнозата и/или наличие на фалшиво позитивни/негативни резултати. Така например карциномът на млечната жлеза изглежда е най-честата причина за фалшиво-отрицателен резултат от FDG PET/CT [105].

Това се дължи на добре известната неспособност на FDG PET/CT да локализира малки лезии (<1.0 cm), с нисък хистологичен грейд (G), намалено или липсващо поемане на ^{18}F-FDG (напр. тубуларен карцином, дуктален или лобуларен карцином in situ) – [180]. Този недостатък трябва да се взема под внимание, когато са налице данни за окултен карцином на млечната жлеза (изолирана аксиларна лимфаденопатия), при която MRI е водеща образна методика за оценка на локален статус. Причина за фалшиво-негативни резултати от 18F-FDG PET/CT често е свързана и с хистологичния вариант на тумора. В тази група влизат болшинството от високо диференцираните невроендокринни тумори (G1-2), при които няма добавена аденокомпонента. Невроендокринните тумори (NET) представляват 3 – 5% от всички случаи на НПО [3]. Високата експресия на соматостатинови рецептори (SSTR) е отличителен белег на тази туморна единица, особено на високо диференцираните варианти, което прави възможно изобразяването на НЕТ с радиомаркирани соматостатинови аналози като Gallium 68-DOTA-Tyr3-octreotate [46]. Като цяло, повишената фиксация на соматостатиновите аналози в невроендокринния тумор зависи главно от степента на тяхната диференциация. Докато високо и умерено диференцираните тумори показват висока експресия на соматостатинови рецептори (SSTR), то ниско диференцираните и недиференцираните НЕТ обикновено са със слаба или липсваща експресия на SSTR [76]. Чувствителността на 18F-FDG или 68Ga DOTA – PET/CT зависи от степента на тяхната диференциация, присъствието на смесена аденокомпонента и/или пролиферативната активност на туморния процес. Показател с решаващо значение е Ki 67%, който е биомаркер отразяващ пролиферативната активност на тумора и е мощен прогностичен фактор при редица малигнени заболявания. Обикновено вероятността за визуализация с 18F-FDG е по-висока при Ki67 над 20%, и обратно, при стойности на Ki67 под 20% се препоръчва провеждане на PET/CT със соматостатинов аналог поради по-високата степен на диференциация и по-ниската пролиферативна активност на тумора [81].

Ретроспективно проучване на Alonso и съавт. [9] предоставя доказателства за приложимостта на 68Ga-DOTATATE PET/CT в диагноза на НПО с невроендокринен произход. В изследваната популация първичният тумор е успешно идентифициран в 59%. Освен това 68Ga-DOTATATE PET/CT разкрива допълнителни и неподозирани метастатични локализации, предимно лимфни възли и мезентериум, като предоставя информация, която е от решаващо значение за терапевтичния подход. Въпреки че възможността за умерено включване на 18F-FDG в НЕТ е добре известна, 68Ga-DOTA – PET/CT е метод на избор за стадиране на високо диференциран NET, докато умерено- до ниско диференцираните NET е желателно да бъдат оценявани с комбинация от 18F-FDG и 68Ga-DOTATATE PET/CT [94]. Тези данни предполагат, че хистопатологичните резултати трябва да бъдат взети под внимание при избора на подходящ радиофармацевтик (РФ) за локализация на първично огнище при НПО с невроендокринен произход.

От друга страна, е важно да се отбележи, че FDG е неспецифичен туморотропен радиофармацевтик, който показва висока акумулация и в не-малигнени процеси с повишена гликолиза, като зони на възпаление или инфекция. Според редица литературни данни белият дроб се приема като най-

честата локализация за фалшиво-позитивни резултати при пациенти с НПО, в резултат на възпалителни/инфекциозни лезии. Физиологичната метаболитна активност на FDG в лимфоидната тъкан на орофаринкса е втората по-честота причина за погрешно тълкуване на образа и фалшиво-позитивен резултат [105, 56, 93].

В резултат на гореизложените факти може да се направи предположение, че диагностичната стойност на 18F-FDG PET/CT зависи в голяма степен и от първичната локализация на патологичните промени. Пациентите с клинична презентация на НПО могат да бъдат разделени в две големи групи: с цервикални и екстрацервикални метастази.

Така например, около 50 – 70% от лимфогенните метастази, които са разположени в горните две трети на шията, произлизат от сквамозноклетъчен карцином в областта на главата и шията. Обратно, метастатично заболяване в долната трета на шията често е причинено от екстрацервикални първични локализации, предимно аденокарциноми, разположени под нивото на клавикулите [183]. Цервикалната локализация на НПО се счита за благоприятна и потенциално лечима подгрупа, при която трябва да се положат всички усилия, за да се осигури навременно идентифициране на първичния тумор.

В проспективно проучване Lee и съавт. [109] изследват пациенти с хистологично доказани шийни метастази, при които клиничната оценка и панендоскопията не са открили първичния тумор. Авторите съобщават за значително по-висока чувствителност на 18F-FDG PET/CT (69%), в сравнение с контраст-усилена CT (16%) и комбинацията от CT и MRI с контрастно усилване (41%) за идентифициране на първичното място. Следва да се отбележи, че CT компонента на 18F-FDG PET /CT в това проучване е проведена в нативни условия, фактор, който подчертава допълнителната стойност на PET в тази подгрупа.

Приложението на 18F-FDG PET/CT за детекцията на първични туморни огнища при пациенти с екстрацервикални метастази отново е с доказани ползи, но литературните данни предполагат, че допълнителната стойност на 18F-FDG PET компонента спрямо конвенционалната томография е по-малка, отколкото при цервикалната локализация. В скорошно проучване на Møller и колектив [132] се съобщава за чувствителност 71% и специфичност 58% за 18F-FDG PET/CT спрямо 61% и 65% на контраст-усилена CT. Сходни изводи се съобщават и в друго проучване на Park и съавт [147].

Следователно, базирайки се на наличните литературни данни 18F-FDG PET/CT все още не се препоръчва за рутинна употреба при всички случаи на НПО, тъй като точността е подобна на тази на самостоятелното приложение на CT, а 18F-FDG PET/CT е свързана с по-високи разходи и по-дълъг период на изследване, както и доста по-ограничена наличност във всички болници. На този етап стандартната първоначална диагностична обработка на пациенти с екстрацервикални метастази е диагностична контраст усилена мултидетекторна компютърна томография на гръден кош, корем и малък таз, съобразно гайдлайна на ESMO [51].

В заключение може да се обобщи, че 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, преходноклетъчни карциноми, холангиоцелуларен карцином и др. [146, 127, 77]. От друга страна, е важно да се познават видовете малигнени тумори, които демонстрират относително ниско или липсващо натрупване на FDG, като бъбречно-клетъчен карцином, хепатоцелуларен карцином, определени муцинозни карциноми или индолентни лимфоми, карцином на млечната жлеза (малки лезии под 1 cm, тубуларен или лобуларен карцином или ин-ситу карцином), високо диференцирани невроендокринни тумори и др., което би могло да окаже негативно влияние върху чувствителността на хибридната методика [116].

В труда на Xiaozhou Yu и съавт. [222], голямо проучване, проведено в Китай, с общо 4395 пациенти с хистологично доказано метастатично заболяване от неизвестен първичен източник, при които FDG PET/CT е използван за първи образно-диагностичен метод. Първично огнище е било успешно диагностицирано при (4064/4395, 92.5%), като впоследствие с било потвърдено чрез биопсия, допълнителни изследвания или проследяване. Вземайки под внимание високата точност на метода, би могло да се предположи, че неговото приложение на един по-ранен етап е разумна опция, ако такъв е наличен.

В друго изследване на Jain и съавт. [86] върху 163 пациенти, първичен тумор е бил потвърден при 113 (88.3%), с чувствителност, специфичност, позитивно предиктивна стойност и негативна предиктивна стойност на метода от 95.76%, 66.67%, 88.28% и 85.71%. Интересен аспект в конкретното проучване е, че CT компонентата е била проведена чрез контрастно-усилване, което е имало спомагателна роля при неоплазмите с липсваща или ниска метаболитна активност и е довело до целотелесно стадиране чрез еднократно изследване.

От изложените факти става ясно, че в световен мащаб все още липсва ясно изграден алгоритъм за най-подходяща последователност на образните методи при пациенти с НПО. Особено противоречиви са данните във връзка с точното място на PET/CT, както и такива върху показателя цена – качество при тези пациенти.

Тази липса на ясно дефинирани препоръки относно най-ефективното приложение на PET/CT се забелязва и в настоящата клинична практика, като се обособяват две основни тенденции, съответно неговото назначаване на един прекалено ранен етап, още преди да е изпълнен препоръчителният минимум на изследвания, дори в някои случаи само на базата на високо суспектни клинични и образни данни за метастатичен процес, без налична хистологична верификация, както и при клинични сценарии, за които съществуват сравнително сходни до този момент резултати за липсата на съществена добавена полза от приложението на PET/CT за идентификацията на първичен тумор (метастази в аксиларни лимфни възли и метастази от малигнен меланом). Това донякъде може да бъде обяснено със стремежа да се постави диагнозата за сравнително по-кратък период, което е главна цел при тази онкологична единица, но в крайна сметка липсата на достатъчно добре обоснована индикация може да доведе до допълнително забавяне, фалшиво-негативни резултати или назначаване на множество други диагностични изследвания, което да отложи или забави значително започването на терапия. От друга страна, се забелязва неговата употреба на един вече твърде късен момент, когато са налични данни от конвенционални образни методики за напреднал метастатичен процес, което от своя страна силно затруднява възможността за коректна идентификация на вероятен първичен източник, а дори такъв да бъде открит, терапевтичният подход вече по-скоро е достигнал палиативно ниво.

В резултат на гореизложените предимства и ограничения на метода към настоящия момент водещите препоръките на NCCN или ESMO за приложението на 18F-FDG PET/CT включват следни две основни индикации: метастази в шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином и солитарна метастатична лезия, с оглед възможна детекция на първично огнище и по-точна оценка на степента на разпространение на заболяването преди предприемане на радикална локорегионална терапия (хирургия и/или лъчелечение).

5 Диагностични и терапевтични стратегии при благоприятна група пациенти с НПО

Терапията при пациентите с метастази от окултен карцином трябва да бъде индивидуално съобразена с клинико-патологична подгрупа, към която пациентът принадлежи. Около 10% – 15% от пациентите с НПО попадат в подгрупите с благоприятен риск и трябва да се лекуват подобно на тези с еквивалентни известни първични тумори в метастатичен стадий. Тези пациенти постигат дългосрочен контрол в 30% – 60% от случаите, а оптималното терапевтично управление е предпоставка за по-добра преживяемост – [33, 51, 154]. Ретроспективни анализи потвърждават, че клиничното поведение, биологията, терапевтичният отговор и резултатите при пациенти с НПО от „благоприятна група“ не се различават от подобни фактори по отношение на метастатичните тумори от известен първичен тумор – [70, 160].
Следователно терапевтичната стратегия при пациенти с НПО трябва да е индивидуализира въз основа на конкретната клинико-патологична подгрупа – **Табл. 5.**

НПО – подгрупи	Диагноза*	Патология	Терапия
Солитарна метастатична лезия	ПЕТ/КТ	Вариабилна	Оперативно лечение + ЛТ или съчетана химио- ет лъчетерапия, неоадювантна ХТ + оперативно лечение, Дефинитивна ЛТ или съчетана ХТ ет ЛТ
Остеобластни костни метастази при мъже със завишен Простатоспецифичен антиген (PSA)	PSA	PSA, p63, P501S, простатоспецифична кисела фосфатаза (PSAP), простатоспецифичен мембранен антиген (PSMA), Андрогенен рецептор (AR)	Според гайдлайни за напреднал / метастатичен рак на простатата Андроген-потискаща терапия или ХТ
Аденокарцином при жени с изолирана аксиларна лимфаденопатия	Мамография УЗД на млечни жлези ЯМР	mammaglobin, GCDFP-15, GATA-3, ER, PR, HER2/neu	Според гайдлайните за ТХ или Т0 / N + (възел-позитивен) рак на гърдата Ипсилатерална мастектомия / орган-съхраняваща хирургия с

			аксиална лимфна дисекция Радиотерапия Адювантна / неоадювантна химиотерапия ± хормонална терапия
Папиларен карцином в перитонеална кухина при жени	CA 125	CK7, P53, WT-1, ER, PAX-8, Ber-EP4, MOC-31	Според насоките за стадий III/IV епителен рак на яйчниците Химиотерапия (платина / таксан) само за отдалечени метастази, с изключение на перитонеална болест Циторедуктивна хирургия + химиотерапия (платина / таксан)
Слабо диференциран карцином със срединно разпределение	Ултразвук на тестиси и серумен алфафетопротеин (AFP) и бета-фракция на човешкият хорионгонадотропен хормон (βHCG)	AFP, βHCG, OCT-4	Според насоките за герминативно-клетъчни тумори Комбинирана химиотерапия на базата на цисплатин
Аденокарцином с имунофенотип съответстващ на първичен стомашно-чревен карцином	Колоноскопия (при клинични насоки)	CDX2 – позитивен, CK20 – позитивен, CK7 –вариабилен	Химиотерапия FOLFOX или FOLFIRI Таргетна терапия (бевацизумаб, цетуксимаб/ панитумумаб в тумори от див тип RAS)
Невроендокринен тумор (НЕТ)	Добре диференциран: октреоскан, 5-HIAA в урина Слабо диференциран: ПЕТ/КТ, ЯМР на мозък	Синаптофизин, Хромогранин, CD56, Ki-67	Добре диференциран: Локална терапия (хирургия, емболизация) Системна терапия (соматостатинов аналог,

			цитотоксичен, сунитиниб, еверолимус) Слабо диференцирана: Химиотерапия (цисплатин / карбоплатин + етопозид или иринотекан)

Табл. 5. *Диагностичните процеси и стратегии за лечение при всички благоприятни подгрупи на НПО [51, 104, 138]*

За съжаление, по-голяма част от пациентите с НПО (80% – 85%) не принадлежат към специфични подгрупи, което значително намалява чувствителността към терапията и средната преживяемост обикновено е под 1 година (6 – 10 месеца). В този случай емпиричната химиотерапия с комбинации от платина или таксан е главен избор, като терапевтичен отговор се постига в около 20% [33, 65, 155].

Базирайки се на различни проучвания и литературни данни, все по-ясно се обосновава тезата, че предполагаемата индивидуализирана терапия може да бъде по-ефективна стратегия от емпиричните режими, затова навременното разпознаване на конкретния клинико-патологичен подтип може да ръководи онколозите при формулирането на лечебна стратегия. Пациентите от тези „благоприятни подгрупи“ могат да очакват по-добра преживяемост в сравнение с онези, които не попадат в горе изброените специфични подгрупи.

III. ОБОБЩЕНИЕ НА ЛИТЕРАТУРНИТЕ ДАННИ

Позовавайки се на литературните данни, изброени в настоящия обзор, могат да се направят следните изводи за приложението на различните образни методи при диагнозата на туморите от неизвестно първично огнище:

1. Злокачествените тумори от неизвестно първично огнище са хетерогенна, трудно обобщима и социално значима група от агресивни метастатични тумори, които в голям процент от случаите представляват диагностично и терапевтично предизвикателство за патолози и клиницисти.

2. Съществуват различни прогностични групи (“благоприятни” и ”неблагоприятни”), което налага прилагане на специфичен образно-диагностичен подход (индивидуализиран) към всяка група, което до момента не е напълно решено, и често води до несистематизиран ход на диагностичния процес.

3. Нито един от изброените образни методи сам по себе си не дава достатъчно изчерпателна и достоверна информация при пациентите с тумори от неизвестна първична локализация. Всеки от тях има своите предимства, но и не малко ограничения, което налага използването му да бъде съобразявано във всеки конкретен случай.

4. Въпреки че PET/CT е нуклеарномедицински метод с доказана полза при диагностиката и проследяването на редица онкологични заболявания, все още липса ясно дефиниран консенсус за точното място на метода в диагностично-лечебния алгоритъм при пациенти с тумори от неизвестна първична локализация, съобразено с водещото местоположение на метастатичните лезии.

5. В нашата литература липсват обобщени и систематизирани данни за приложението на съвременните хибридни нуклеарномедицински технологии, които тепърва навлизат в българската нуклеарномедицинска практика при пациенти с тумори от неизвестна първична локализация.

6. В чуждестранната литература съществуват противоречиви становища за приложението и значението на позитронно-емисионната томография с 18F-FDG при пациенти с метастази от тумори с неясна първична локализация.

IV. 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 пациенти с метастази от тумори с неясна първична локализация и да се даде предложение за мястото му в алгоритъма на образно-диагностичните методи, съобразно водещата локализация на метастатичните лезии, сравнявайки го с данните от съвременната литература.

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

1. Да се проучи приложението и да се определи значението, чувствителността, специфичността и точността на ^{18}FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни метастази от неизвестен първичен тумор.

2. Да се проучи приложението и да се определи значението, чувствителността, специфичността и точността на ^{18}FDG PET/CT при пациенти с метастази в мозъка от неизвестен първичен тумор.

3. Да се проучи приложението и да се определи значението, чувствителността, специфичността и точността на^{18}FDG PET/CT при пациенти с метастази във вътрешни органи и кости от неизвестен първичен тумор.

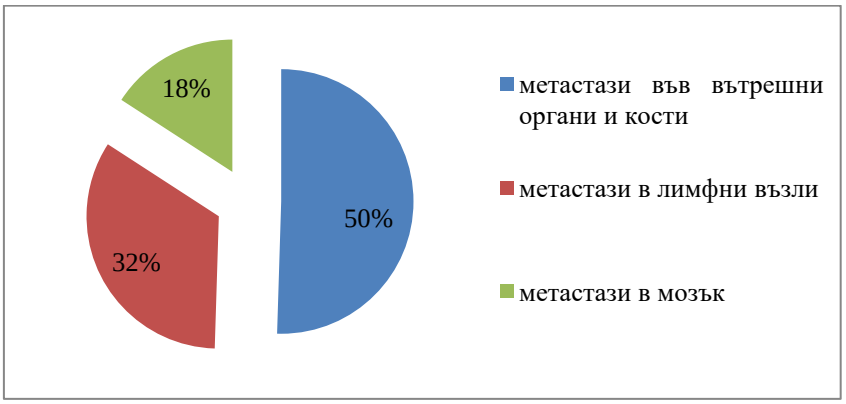
4. Да се осъществи сравнителен анализ на ефективността на^{18}FDG PET/CT при различните групи и да се даде предложение за мястото на метода в диагностичния алгоритъм спрямо отделните метастатични категории.

5. Да се определят прогностичните фактори и преживяемост на пациентите с лимфогенни, органни и мозъчни метастази от НПО.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1 Материал

В материала са включени общо 260 пациента, изследвани с 18F-FDG PET/CT в Клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ ”Александровска” за периода 2012 – 2019г. Критериите за включване на пациентите бяха, както следва: 1. Хистологично верифициран метастатичен процес от неизвестна първична локализация; 2. Високо суспектни клинични и образни данни за метастатичен процес, в случаите с липсваща или невъзможна за осъществяване хистологична верификация. Възрастта на изследваните лица беше между 24 и 84 г., като по-голямата част от тях бяха между 50 и 70 години. От изследвания контингент – 114 бяха жени (44%) и 146 – мъже (56%). Въз основа инициалната локализация на метастатичните лезии при клиничната презентация на заболяването бяха обособени три основни нозологични групи: пациенти с метастази в лимфни възли, пациенти с метастази във вътрешни органи и кости, и пациенти с мозъчни метастази – **Фиг. 4.** Тези групи са разглеждани по пол, възраст, локализация на метастатичните находки, хистологична характеристика на тумора, наличните данни от лабораторни и образно-диагностични методи.



Фиг. 4 Процентно разпределение на пациентите според локализацията на метастатичните находки

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 определяне на потенциално първично огнище, оценка на цялостния метастатичен туморен обем и за определяне на най-правилния терапевтичен подход – оперативна интервенция или друга по-малко инвазивна процедура, химиотерапия, лъчетерапия или палиативни грижи. Основание за изследването беше и доказване на диагнозата при несигурни заключения от други образни методи. От всеки изследван пациент се изискваха минимум лабораторни и образни изследвания – пълна кръвна картина и биохимия, компютърна-томография, ядрено-магнитен резонанс, ехография, и при възможност – хистологичен резултат, имунохистохимични изследвания 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 в част от пациентите и според официалните данни от Националния раков регистър.

За изпълнението на **първата** от поставените задачи, приложихме ^{18}F-FDG PET/CT на 84 пациенти с лимфогенни метастази от неизвестен първичен източник. Всички лица бяха с хистологично доказан метастатичен малигнен процес, с изключение на 5 от тях (6%), при които съмнението беше основано само на клинични и образни данни. При по-голяма част от пациентите бяха налични актуални резултати от образно-диагностични процедури (70%), докато 25 от болните (30%) не разполагаха с проведено друго образно изследване преди PET/CT.

За изпълнението на **втората** задача, приложихме ^{18}F-FDG PET-CT на 46 пациенти с мозъчни метастази от неизвестен първичен източник. Всички лица бяха с хистологично доказан метастатичен малигнен процес, с изключение на 12 от тях (26%), при които съмнението беше основано само на клинични и образни данни. CT и/или MRI на главен мозък беше наличен при всички от тях, докато други допълнителни образни изследвания за оценка на екстракраниалния статус разполагаха 25-ма (54%) от пациентите в тази група. При останалите 21 души (46%) ^{18}F-FDG PET-CT беше първа образна методика за оценка на общия статус на пациентите.

За изпълнението на **третата** задача, приложихме ^{18}F-FDG PET-CT на 130 пациенти с метастази във вътрешни органи и кости. Всички лица бяха с хистологично доказан метастатичен малигнен процес, с изключение на 35 от тях (27%), при които съмнението беше основано само на клинични и образни данни. Всички пациенти разполагаха с актуални резултати от други морфологични диагностични процедури, лабораторни изследвания или туморни маркери, като техния брой и вид вариираше значително между отделните случаи.

За изпълнението на **четвъртата** задача бяха използвани данните от първа, втора и трета задача. Направи се направи сравнителен анализ на основните признаци в изброените по-горе три групи: разпределение по пол и възраст, хистология, вид на водещите метастатични лезии и брой на вторично ангажираните анатомични области, видове първични тумори, диагностични показатели (чувствителност, специфичност, точност, ППС и ПНС), обща преживяемост и ROC-анализ.

За изпълнението на **петата** задача приложихме анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier и влиянието на редица фактори върху нея (Log Rank тест).

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 хибридното изследване, като поне трябва 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.

Следващият списък показва в обобщен вариант всички аспекти, които трябва да бъдат обсъдени по време на прегледа:

- Тип на тумора (ако такъв е известен) и данни за други познати туморни (метастатични локализации).
- Онкологична анамнеза и съответна коморбидност (особено инфекция/възпаление и захарен диабет).
- Неврологични или психиатрични клинични състояния, включително предполагаеми неврологични паранеопластични синдроми.
- Височина и телесно тегло (те трябва да се определят точно в случай на измервания на SUV). Теглото е желателно да се измерва директно преди всяко изследване с FDG PET-CT, тъй като то често се променя по време на хода на заболяването.
- Серумна глюкоза, дата, час.
- Пълен преглед на настоящите и наскоро използвани лекарства, особено (но не само) антидиабетни лекарства, кортикостероиди, растежни фактори и успокоителни. В случай на оценка на ефекта от проведена терапията: вид и дата на последната терапевтична интервенция.
- Резултати от други образно-диагностични тестове (особено CT, MRI и предишни PET-CT), включително дати на получаване, пълни доклади и, ако е възможно, данни на DICOM от посочените изследвания за сравнение.
- Алергия към контрастни вещества. При провеждане на FDG PET/CT изследване с венозно контрастно вещество е крайно необходимо, насочващия лекар-специалист да посочи протокола за премедикация, за да подготви пациента.
- Бъбречна функция. Трябва да са налични актуални резултати за стойностите на серумния креатинин, което е облигантно изискване при провеждане CT-компонентата на изследването чрез инжектиране на интравенозно контрастно вещество.

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 теглото на пациента.

Администрация: интравенозно приложение.

Контрол на качеството: Съответствие с Европейската фармакопея в Европа.

18F 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 18F-флуоро-2-дезоксиглюкоза (18F-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 проведен ^{18}F-FDG PET/CT скен 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 ^{18}F-FDG.

Средно около 60-90 минути преди сканирането на пациента се инжектира ^{18}F-FDG с активност около 3-3,5MBq/kg. От съществено значение за получаване на качествени образи е пациентите да ограничат вербални контакти и двигателни дейности през времето на акумулация на радиофармацевтика преди началото на регистрацията. За целта този престой се провежда в специално конструирани боксови помещения, където външните условия са така регулирани, че да осигурят максимален комфорт на тялото.

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 зрително 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 срезовете при сканиране 3,75мм, дебелина на реконструираните срезове 1,25мм, DFOV 70 см, реконструкционна матрица 512 x 512 (матрица на дисплея 1028). Скоростта на въртене на тръбата е 0, 8s,27,50 мм за една ротация, 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 телесното тегло на пациента. В условията на интравенозно контрастно усилване, CT параметрите бяха – ток в диапазон 30-440 mAs

и напрежение 120 kV. Всички пациенти получиха орален контраст (100 ml 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 осъществено 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).

Използваните параметри на позитронно емисионната томография бяха 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 116-117мм, което отнема между 2 и 5 минути. Трансаксиалната разделителна способност на PET е със стойност на FWHM (Full Width Half Maximum) – 5,5мм. 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

Използвания 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 полукачествено прегледани за локализиране на вероятно първично огнище от специалист по нуклеарна медицина. Когато CT компонента беше осъществява в условията на контрастно усилване, образите бяха оценявани заедно със специалист по образна диагностика и крайният резултат е консенсусно решение между специалистите.

Освен визуалната (*качествена*) оценка на получените резултати беше осъществена и полуколичествена, чрез т.нар. 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 теглото на пациента по следната формула:

$$SUV = \frac{Act_{voi}(kBq/mL)}{Act_{admin}(MBq)/BW(Kg)}$$

Act_{voi} -активност от зоната на интерес, Act_{admin} – въведена активност (MBq), BW- тегло 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 в откриване на зона с фокално повишен глюкозен метаболизъм (^{18}F-FDG) със SUVmax над 2,5.

Въпреки това, злокачествеността на находката не се базира само на измерената стойност на SUVmax. 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 CT изображения, получени едновременно с PET изследването. Окончателната диагноза беше приемана

за „*правилно положителен*“, когато предполагаемата за първична находка от PET/CT е потвърдена чрез патоморфологично изследване и/или чрез клинично проследяване. За „*правилно отрицателен*“ ние считахме случаи, когато PET/CT беше негативна за първичен туморен процес, нито такъв беше открит от последващи изследвания/клинично проследяване. За „*фалшиво положителни*“ ние считахме случаи, когато PET положителна находка не беше потвърдена като малигнена чрез последващия хистопатологичен анализ, а за „*фалшиво негативни* “ тези, когато PET/CT не успяваше да открие първичен туморен процес, но такъв беше доказан на следващ етап чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване.

2.1.5 Използвани статистически методи

Статистическата обработка на данните е проведена със съвременна версия на софтуерния пакет SPSS v. 20,0 и Excel 2010.

Резултатите са обработени статистически със следните методи:

1. Дескриптивна статистика

- пол и възраст;

- локализация на метастатичната лезия;

- патохистологична диагноза;

- образно-диагностични процедури;

- регистрирани FDG+ метастази и тяхното разпределение;

- локализация на установените първични тумори в групите.

2. Статистически анализ включващ критерии за валидизация: чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност (ППС), отрицателна предиктивна стойност (ПНС) и точност. Използваните формули за изчисляване на тези статистически категории са:

1. Чувствителност = (TP/ (TP+FN)) × 100

2. Специфичност = (TN/ (TN+FP)) × 100

3. Пределна точност = [(TP+TN)/ (TP+TN+FP+FN)] × 100

4. Положителна предиктивна стойност PPV = (TP/ (TP+FP)) × 100

5. Отрицателна предиктивна стойност NPV = (TN/ (TN+FN)) × 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 (±SD).

Качествените променливи (например пол, хистологичен вид и др.) бяха изразени като честота и процент.

За оценка на диагностична стойност на ^{18}F-FDG PET/CT използвахме ROC – анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Зоните с абнормено завишен глюкозен метаболизъм бяха внимателно интерпретирани и сравнени с околния физиологичен фон и този на кръвния басейн на медиастинума, вземайки под внимание нормалните модели на разпределение на 18F FDG. Повишено усвояване на FDG в първични тумори беше отчитано по четиристепенна скала, както следва: **0**, не се наблюдава патологично повишен глюкозен метаболизъм; **1**, повишен глюкозен метаболизъм с доброкачествен или вероятно доброкачествен характер; **2**, вероятно злокачествен; и **3**, най-вероятно злокачествено заболяване. Резултати от **2** и **3** показват висока степен на суспекция за първичен малигнен тумор. Интерпретацията на изображенията се базираше на комбинацията от визуален и полуколичествен анализ на повишеното включване на ^{18}F FDG, без използване на строго дефинирани гранични стойности на SUVmax. ROC кривата е генерирана с чувствителност на оста у спрямо (1 – специфичност) на оста х. Оценявана бе площта под кривата (AUC) и резултатите при конкретни стойности на процентното участие. Това е числов израз на площта под ROC кривата. За неговата оценка беше използва експертна скала, включваща няколко степени на значимост: 0,9 – 1,0 отлична значимост на теста 0,8 – 0,9 много добра 0,7 – 0,8 добра 0,6 – 0,7 средна 0,5 – 0,6 не удовлетворителна.

Осъществен беше анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier и влиянието на редица фактори върху нея (Log Rank тест).

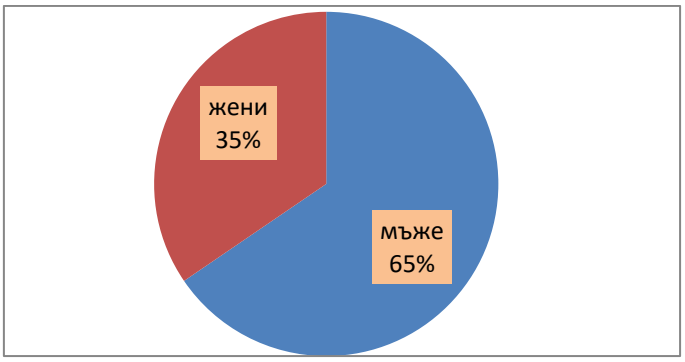
Установените различия се приемат за достоверни при ниво на статистическата значимост $p<0.05$. Резултатите бяха представени в таблици и графични изображения.

VI. РЕЗУЛТАТИ

1 Приложение на ^{18}F-FDG PET/CT при пациенти с метастази в лимфни възли от неизвестен първичен източник

Изследвани са 84 пациенти с лимфогенни метастази от неизвестна първична локализация. Всички от тях покриваха двата основни критерия за включване в групата – хистологично верифициран метастатичен процес или високо суспектни образно-клинични данни за такъв.

От основната работна група от 84-ма пациенти 55 (65.47%) са мъже и 29 (34.52%) са жени (**Фиг. 5**)



Фиг. 5 Процентно разпределение по белега „пол" на пациентите.

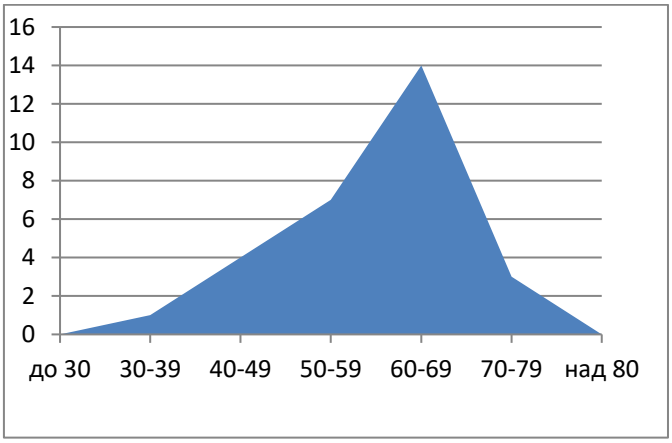
Възрастовият диапазон на разглежданите пациентите е между 22 и 80 години, като средната възраст е около 55-59г. (сравни с таблица № 6, по-долу).

Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	55	22-80 г.	55,43 г.
жени	29	35-79 г.	59,06 г.

Табл. 6 Разпределение на пациентите по пол и възраст

Групата на жените е разделена на няколко декади от 30 до 80 годишна (**Фиг. 6**)

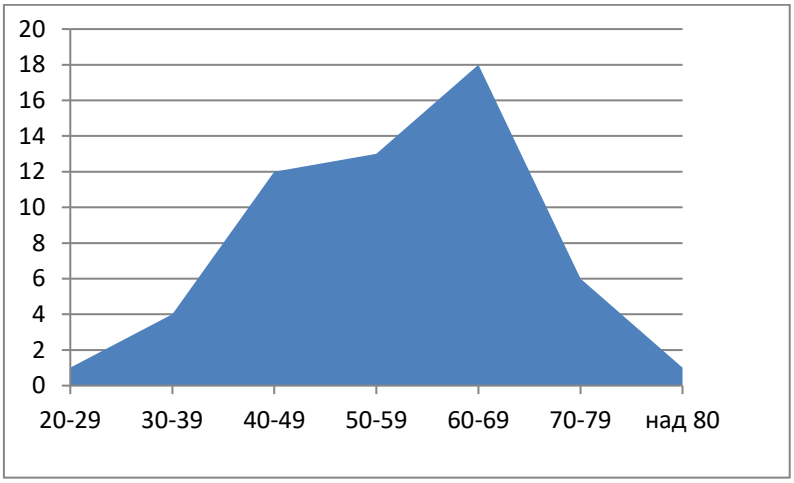
- На възраст между 30 и 39 години е 1 пациентка;
- На възраст между 40 и 49 години са 4 пациентки;
- На възраст между 50 и 59 години са 7 пациентки;
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 14 пациентки;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 3 пациентки;
- Няма пациентки на възраст над 80 години;



Фиг. 6 Възрастово разпределение на жените по десетилетия.

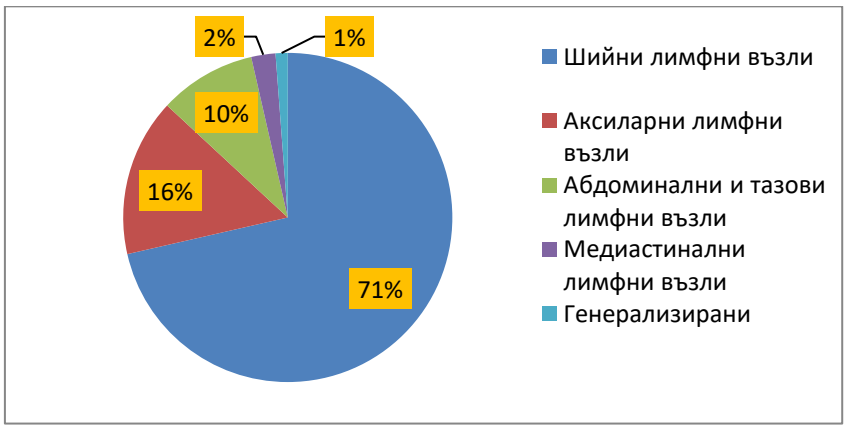
Средната възраст на пациентите от мъжки пол е 55,43 години. Възрастовият диапазон за мъжкия пол е от 22 до 80-годишна възраст. Пациентите от мъжки пол също са разделени в няколко групи, всяка от които съдържа по десет години – (**Фиг. 7**)

- Мъже на възраст между 20 и 29 години е 1 пациент;
- На възраст между 30 и 39 години са 4 пациента;
- На възраст между 40 и 49 години са 12 пациента;
- В диапазона 50 – 59 години попадат 13 пациента;
- На възраст между 60 – 69 години са 18 пациента;
- На възраст между 70 – 79 години са 6 пациента;
- На 80 – годишна възраст има само един пациент;



Фиг. 7 Възрастово разпределение на мъжете по десетилетия

Друг основен белег по които бяха разделени пациентите от общата работна група е **локализацията на лимфогенните метастази при клиничната презентация на заболяването**, като бяха обособени следните основни групи, подредени по честота на засягане: шийни лимфни възли (n = 60), аксиларни лимфни възли (n = 13), абдоминални и тазови лимфни възли (n = 8), медиастинални лимфни възли (n = 2) и генерализирана лимфаденопатия (n = 1) – **Фиг. 8**



Фиг. 8 Процентно разпределение спрямо началната локализация на лимфогенните метастази.

Изследваната работна група пациенти беше разделена в зависимост от хистологията в следните категории: плоскоклетъчен карцином (n = 35), анапластичен/недиференциран карцином (n = 13), ниско диференциран карцином (n = 10), аденокарцином (n = 11), други по-редки хистологични варианти (n = 10) и такива без хистологична верификация (n = 5) – **Фиг. 9**



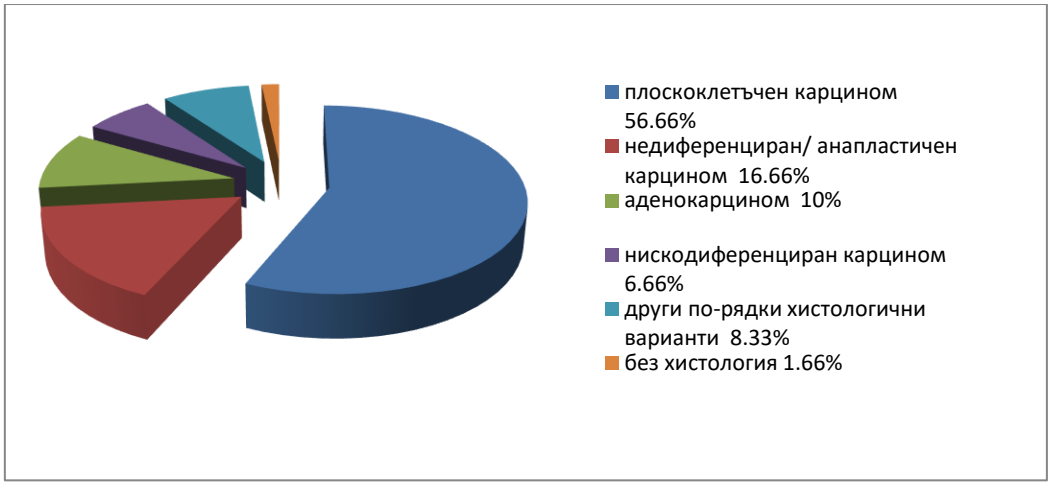
Фиг. 9 Процентно разпределение на хистологичните варианти при лимфогенните метастази.

От така получените групи беше проучено разпределението на хистологичния вид на лезията спрямо признака „пол" както следва:

- При пациентите с лимфогенни метастази от плоскоклетъчен карцином, чиито общ брой е 35 се наблюдава явна предизпозиция към мъжкия пол (n = 28, 80%) спрямо женския (n = 7, 20%).
- В групата на метастази от анапластичен/недиференциран карцином с общ брой 13 пациенти отново се наблюдава предизпозиция към мъжкия пол (n = 8, 62%) спрямо женския (n = 5, 38%), но в по-малка степен.
- В групата на метастази от аденокарцином с общ брой от 11 пациенти не се установи съществена разлика в разпределението между двата пола – мъже (n = 6, 55%) и жени (n = 5, 45%).
- В групата на метастази от ниско диференциран карцином с общ брой от 10 пациенти се установи лекостепенно преобладаване на женския пол (n = 6, 60%) спрямо мъжкия (n = 4, 40%).
- При пациентите от групата с по-редки хистологични варианти с общ брой 10 се установи несигнификантна предизпозиция към мъжкия пол (n = 6, 60%) спрямо женския (n = 4, 40%).
- В последната категория от пациенти без хистологичен резултат за малигнен процес, състояща се само от 5 души – мъже (n = 3, 60%) и жени (n = 2,40%).

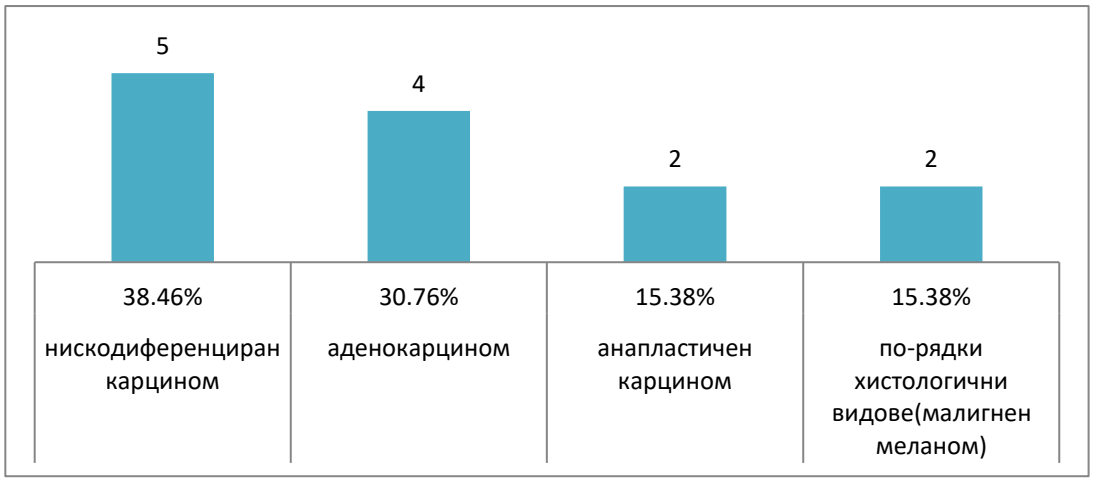
Освен извършеното вече по-горе разделение на основни хистологични варианти при нашата работна група, беше осъществен и анализ на хистологичните видове спрямо **инициалната локализация** на лимфогенните метастази (шийни, аксиларни, медиастинални, абдоминални/тазови и генерализирани лимфни възли).

При пациентите с метастатични шийни лимфни възли, чиито брой обхваща най-голям процент от общата работна група (60/84, **71.43%**) се установи следното разпределение спрямо наличните хистологични данни: плоскоклетъчен карцином (34/60, **56.66%**), недиференциран/анапластичен карцином (10/60, **16.66%**), аденокарцином (6/60, **10%**), нискодиференциран карцином (4/60, **6.66%**), други по-редки хистологични варианти (5/60, **8.33%**) и без хистология (1/60, **1.66%**) – **Фиг. 10**



Фиг. 10 Хистологични видове при пациентите с метастатични шийни лимфни възли

Втората по-голяма група е тази на метастатичните аксиларни лимфни възли с общ брой от 13 пациенти (**15.47%**). При нея разпределението спрямо хистологичните данни беше следното: ниско диференциран карцином (5/13, **38.46%**), аденокарцином (4/13, **30.76%**), анапластичен карцином (2/13, **15.38%**) и по-редки хистологични видове (2/13, **15.38%**) – **Фиг. 11**



Фиг. 11 Хистологични видове при пациентите с метастатични аксиларни лимфни възли

В групата на метастатични абдоминални и тазови лимфни възли се наблюдава по-голяма хетерогенност сред хистологичните варианти, както следва: невроендокринен карцином (n = 2), недиференциран карцином (n = 2), плоскоклетъчен (n = 1), ниско диференциран (n = 1), жлезист папилиферен карцином (n = 1), малигнен меланом (n = 1) и без хистология (n = 1).

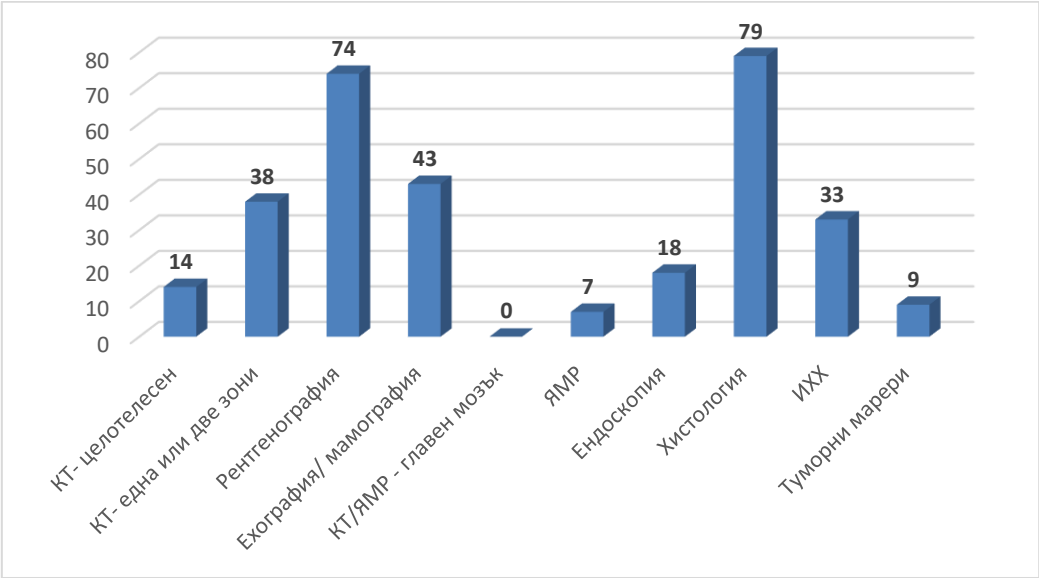
В групата на метастатични медиастинални лимфни възли и двата случая бяха без наличен хистологичен резултат, обосновавайки се единствено на високо суспектни CT данни за патологичен процес в тази област.

Осъществен беше анализ на цялата работна група върху вида и броя на проведените образно – диагностични, патологични и клинични процедури, които бяха разделени в следните основи категории: хистология, ИХХ, рентгенография, CT-целотелесен, CT на една или две анатомични области, MRI, УЗД и/или мамографско изследване, ендоскопски процедури, туморни маркери – **Фиг. 12**

Получени бяха следните резултати:

- Хистологичен резултат беше наличен при 79 от пациентите – 94.04%;

- С данни от проведени допълнителни имунохистохимични изследвания разполагаха 33 от пациентите – 39.28%
- С рентгенографско изследване разполагаха 74 от пациентите – 88.09%
- Целотелесна СТ беше налична при 14 от пациентите – 16.66%
- СТ на една или две анатомични области разполагаха 38 от пациентите – 45.23%
- УЗД и/или мамографско изследване беше налично при 43 от пациентите – 51.19%
- MRI имаха само 7 от пациентите – 8.33%
- Данни за проведени ендоскопски изследвания бяха налични при 18 от пациентите – 21.42%
- Лабораторни изследвания на туморни маркери имаха само 9 от пациентите – 10.71%

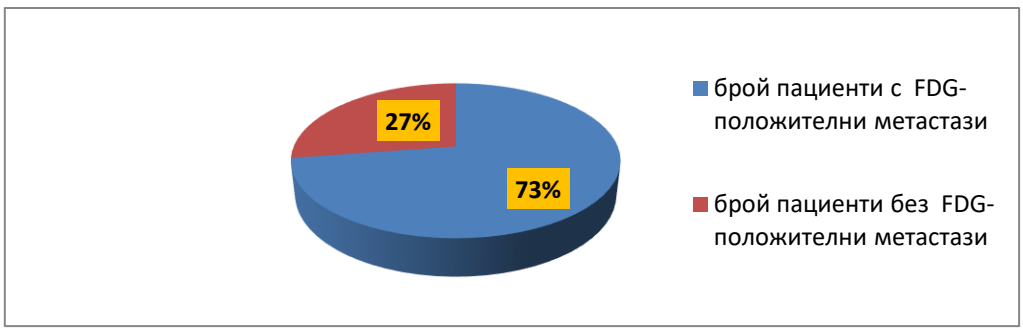


Фиг. 12 Диагностични процедури при пациентите с шийни метастази

1.1 Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с лимфогенни метастази от НПО

Следващите резултати са съсредоточени върху анализа на данните за диагностичната и прогностичната роля на PET/CT при пациенти с лимфогенни метастази.

FDG-положителни метастатични лезии бяха установени при 61/84 пациенти (72,6%), докато при останалите 23/84 (27,4%) не бяха визуализирани FDG-положителни лезии, суспектни за метастатични – **Фиг. 13**



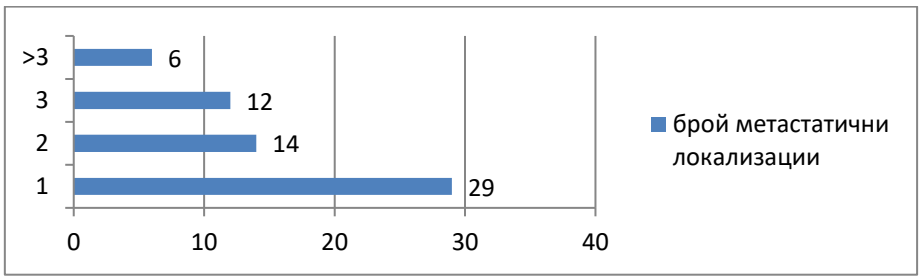
Фиг. 13 Процентно разпределение на FDG-положителни метастатични лезии при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином

При всички пациенти беше осъществена обща оценка на идентифицираните метастатични локализации, които са подредени по честота, съответно: лимфни възли (61/84, **72,6%**), без FDG-

положителни метастази (23/84, **27,3%**), кости (10/84, **11,9%**), бял дроб (9/84, **10,7%**), черен дроб (4/84, **4,7%**), перитонеум (3/84, **3,5%**), надбъбречни жлези (2/84, **2,4%**), мекотъканни лезии (2/84, **2,4%**), слезка (1/84, **1,2%**) и мозък (1/84, **1,2%**).

По отношение на регистрираните FDG-положителни метастатични лезии беше осъществено допълнително подразделяне спрямо техния брой (напр., вторично ангажирани лимфни възли в определена анатомична област /шия, аксила, медиастинум и т.н. / или хематогенно засягане на орган), като бяха съставени следните четири категории, съответно: с една, две, три или повече от три FDG(+) метастатични лезии. От общия брой на пациентите с лимфогенни метастази, разпределението спрямо по-горе описаните четири категории е следното (**Фиг. 14**):

- с ангажиране на една област – **47.54%**
- с ангажиране на две области – **22.95%**
- с ангажиране на три области – **19.67%**
- с повече от три области – **9.83%**



Фиг. 14 Брой на метастатични лезии при пациенти с шийни метастази

След провеждане на PET/CT при една част от пациентите (31 от 84, 37%) се установиха допълнителни метастатични лезии, извън познатата първоначална локализация на лимфогенните метастази, както следва: други групи лимфни възли (n = 25), кости (n = 11), бял дроб (n = 10), други по-редки локализации (n = 5) и черен дроб (n = 4).

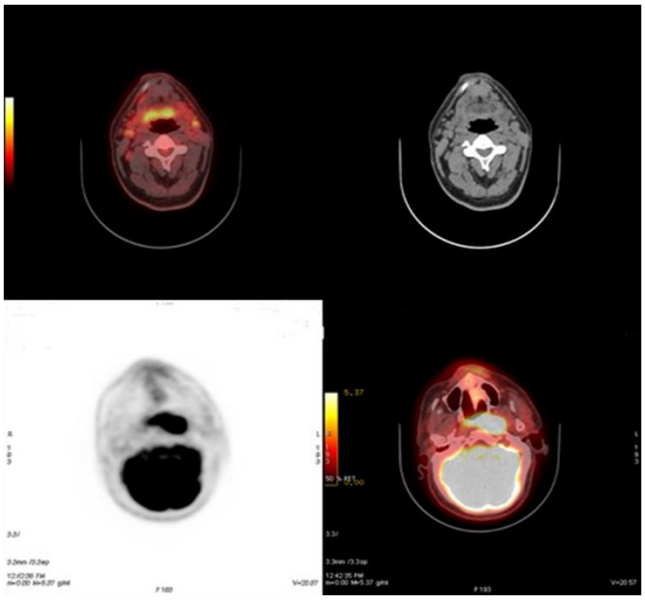
Въз основа на данните от ^{18}F-FDG PET/CT бяха установени 43 (51%) суспектни за първичен тумор находки, от които броя на правилно-позитивните случаи (ПП), доказани след хистологична верификация или при последващото проследяване беше 35 (42%). Разпределението на първичните туморни огнища в групата на пациентите с правилно поставена диагноза е както следва: карцином на глава и шия (n = 16, **45.71%**); бял дроб (n = 6, **17.14%**); млечна жлеза (n = 4, **11.42%**); простатна жлеза (n = 3, **8.57%**);бъбрек (n = 3, **8.57%**); панкреас (n = 2, **5.71%**) и лимфом (n = 1, **2.85%**)–**Табл. 7**

Възраст и пол	**Локализация на метастазите**	**Хистология/ Образни данни на метастазите**	**Първичен тумор**
61г, М	Шийни лимфни възли	Дребноклетъчен бластом	Епифаринкс
66г, Ж	Шийни лимфни възли	Папиларен аденокарцином	Бял дроб
44г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Орофаринкс
62г, Ж	Аксиларни лимфни възли	Дуктален аденокарцином	Млечна жлеза
48г, М	Ретроперитонеални лимфни възли	Жлезист папилиферен карцином	Панкреас
61г, М	Аксиларни лимфни възли	Анапластичен карцином	Бъбрек
61г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Ларинкс
68г, Ж	Ретроперитонеални лимфни възли	Невроендокринен карцином	Бял дроб
62г, Ж	Малкотазови лимфни възли	Без хистология	Лимфом

63г, Ж	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Тонзила
61г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Назофаринкс
67г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Бял дроб
38г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Корен на езика
56г, М	Шийни лимфни възли	Епителен тумор	Бял дроб
70г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Бял дроб
44г, М	Шийни лимфни възли	Недиференциран карцином	Назофаринкс
38г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Максиларен синус
72г, М	Шийни лимфни възли	Аденокарцином	Простата
50г,М	Аксиларни лимфни възли	Нискодиференциран епителен тумор	Бял дроб
60г, Ж	Аксиларни лимфни възли	Нискодиференциран карцином	Млечна жлеза
64г,Ж	Шийни лимфни възли	Анапластичен карцином	Панкреас
22г,М	Ретроперитонеални лимфни възли	Недиференциран карцином	Ларинкс
66г,М	Шийни лимфни възли	Папиларен карцином	Бъбрек
56г, Ж	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Епифаринкс
40г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Тонзила
40г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Лингвална тонзила
58г, Ж	Шийни лимфни възли	Недиференциран карцином	Млечна жлеза
60г,М	Ингвинални лимфни възли	Недиференциран карцином	Простата
52г,М	Шийни лимфни възли	Аденокарцином	Бъбрек
51г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Паротидна жлеза
62г,Ж	Аксиларни лимфни възли	Инвазивен дуктален карцином	Млечна жлеза
72г,М	Шийни лимфни възли	Светлоклетъчен карцином	Простата
42г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Орофаринкс
41г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Небна тонзила
41г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Небна тонзила

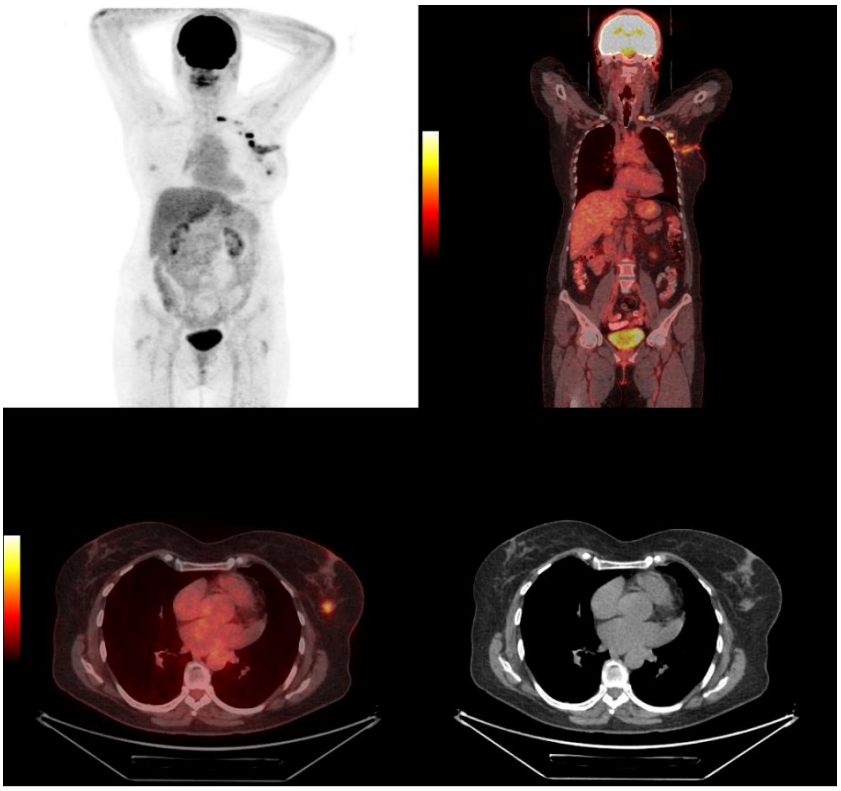
Табл. 7 Основни характеристики на пациентите с лимфогенни метастази и правилно позитивни (доказани) диагнози след провеждане на PET/CT. *М – мъж; Ж – жена

Клиничен случай №1



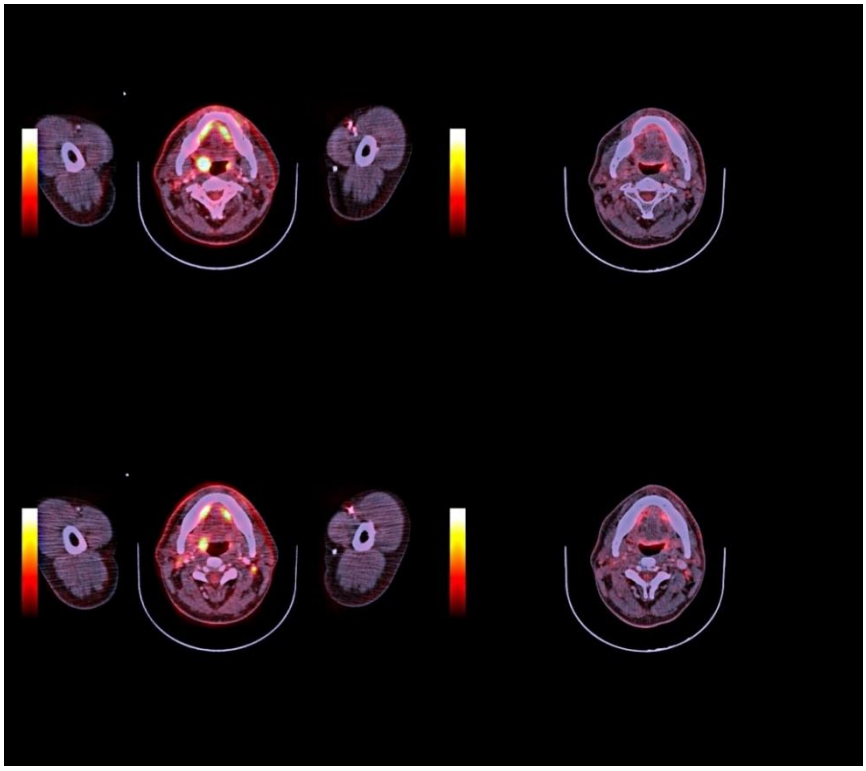
Фиг. 15. 61-годишен мъж с шийна лимфаденопатия от плоскоклетъчен карцином. PET/CT показва мекотъканна формация в лява задната стена на назофаринкс, с интензивно повишена метаболитна активност (SUVmax 24.4). Двустранно в шийна област се установяват лимфни възли с повишена метаболитна активност SUVmax 3.7.

Клиничен случай №2



Фиг. 16. 62-годишна жена с хистология за инвазивен дуктален карцином след биопсия на аксиларни лимфни възли. От PET/CT се визуализира уголемен ляв супраклавикуларен лимфен възел (15x23mm) с интензивно повишена метаболитна активност (SUVmax 7.6) и метаболитно активни лимфни възли в лява аксила и субпекторално (SUVmax 10,0) с уголемени размери 13x31mm. В латерални квадранти на лява млечна жлеза се визуализира метаболитно активна мекотъканна лезия (SUVmax 3.6) и размер 15x23mm.

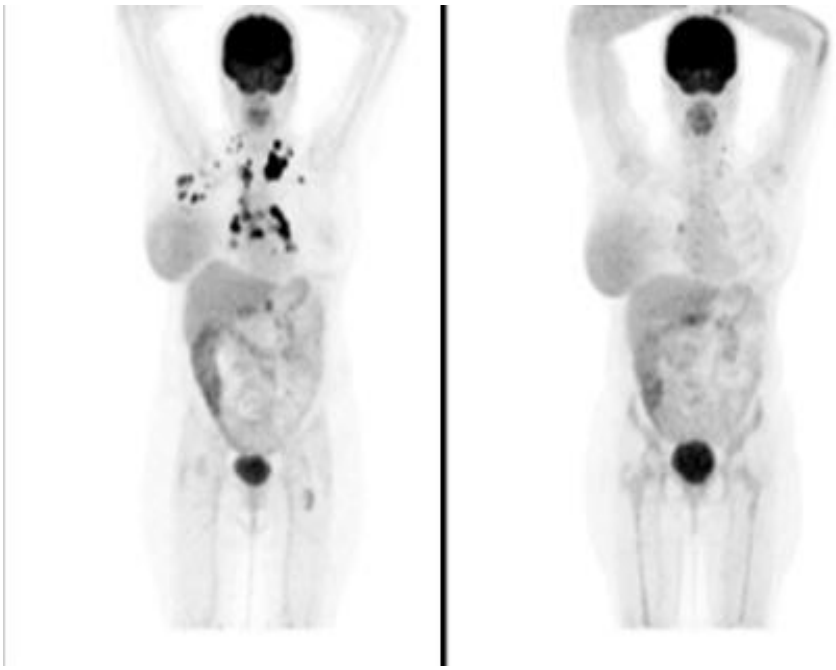
Клиничен случай № 3

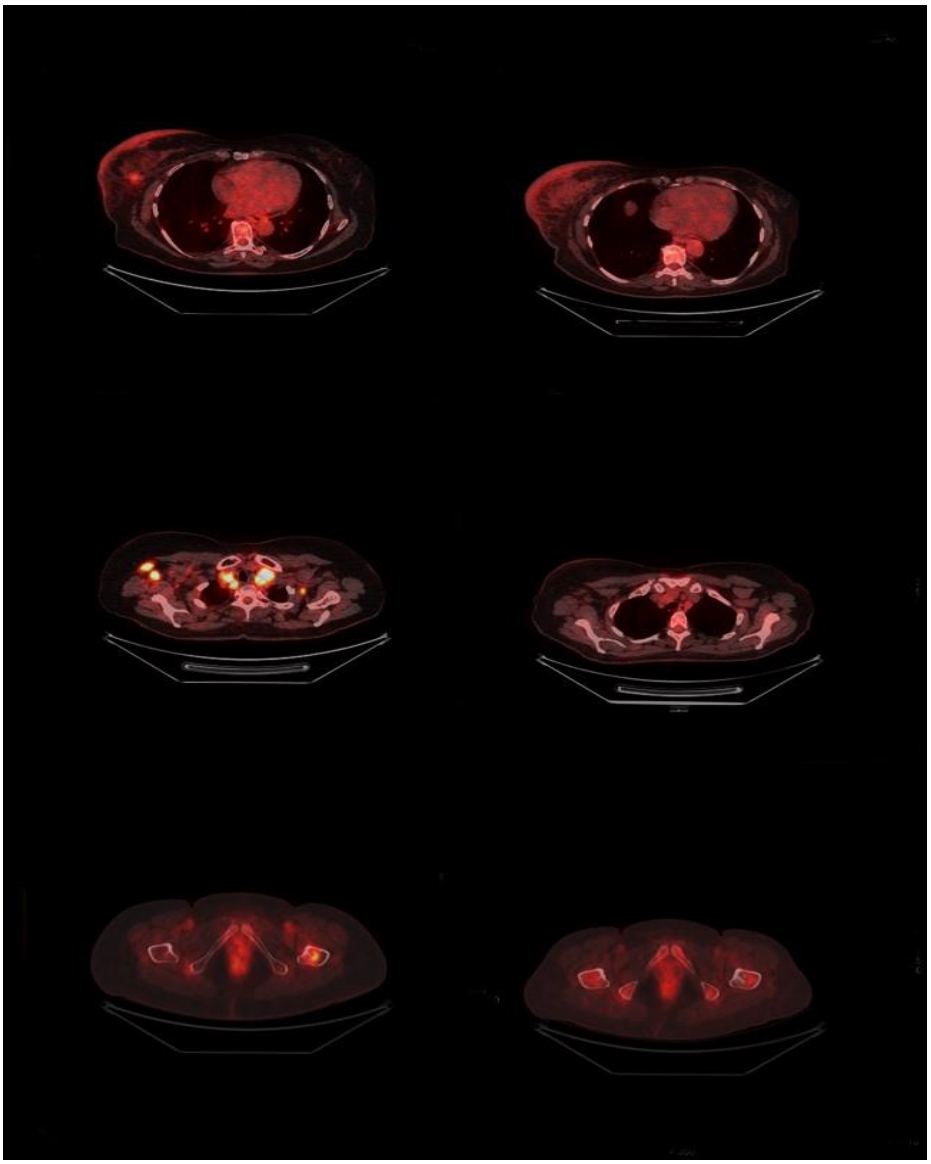


Фиг. 17. 41-годишен мъж с цервикална аденопатия от плоскоклетъчен карцином. Предходна диагностична CT в областта на глава и шия е отрицателна за потенциална първична локализация. Трансаксиалните Fusion–образи, показват фокус на асиметрично интензивно повишен глюкозен метаболизъм (SUVmax 10,7) в дясната небна тонзила. Визуализират се няколко шийни лимфни възли от II-ро ниво с умерено повишена метаболитна активност (SUVmax 3,8).

При пациента е проведена тонзилектомия с дисекция на лимфните възли (хистологията е положителна за първичен карцином в дясна небна тонзила и е отрицателна за метастатично засягане на заподозрените FDG-положителни лимфни възли!). Осъществена е съчетана химио- и лъчетерапия. На проведения рестадиращ PET/CT не се установяват данни за локален рецидив и дисеминация на заболяването.

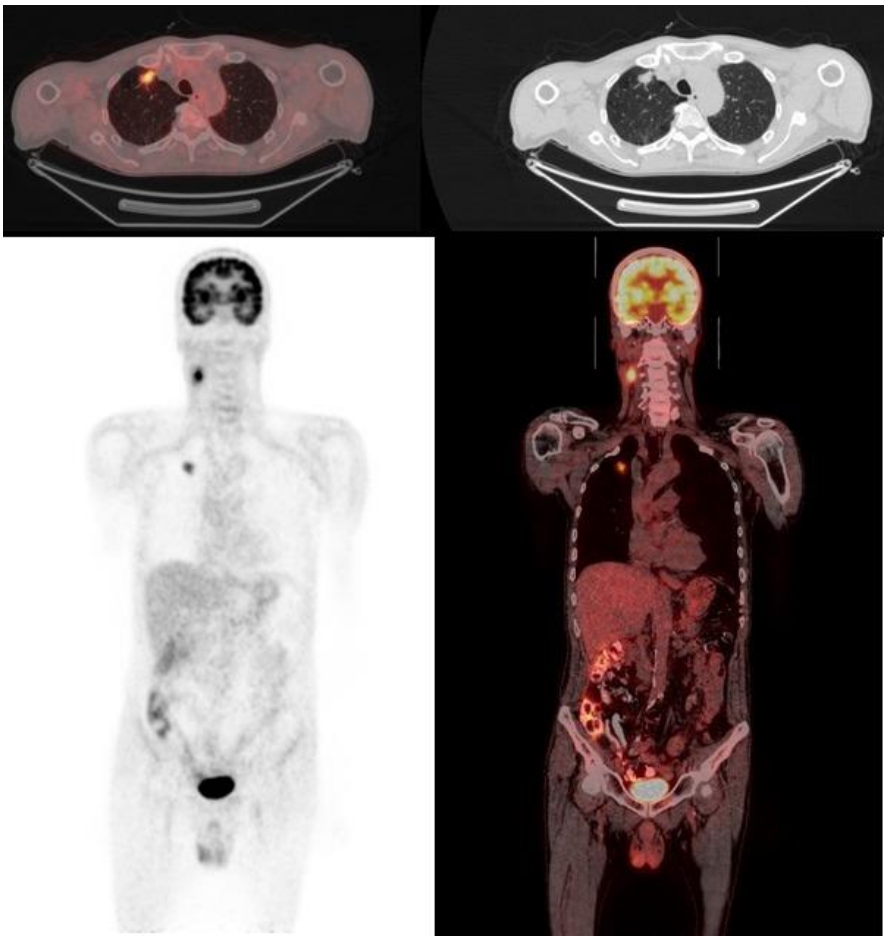
Клиничен случай №4





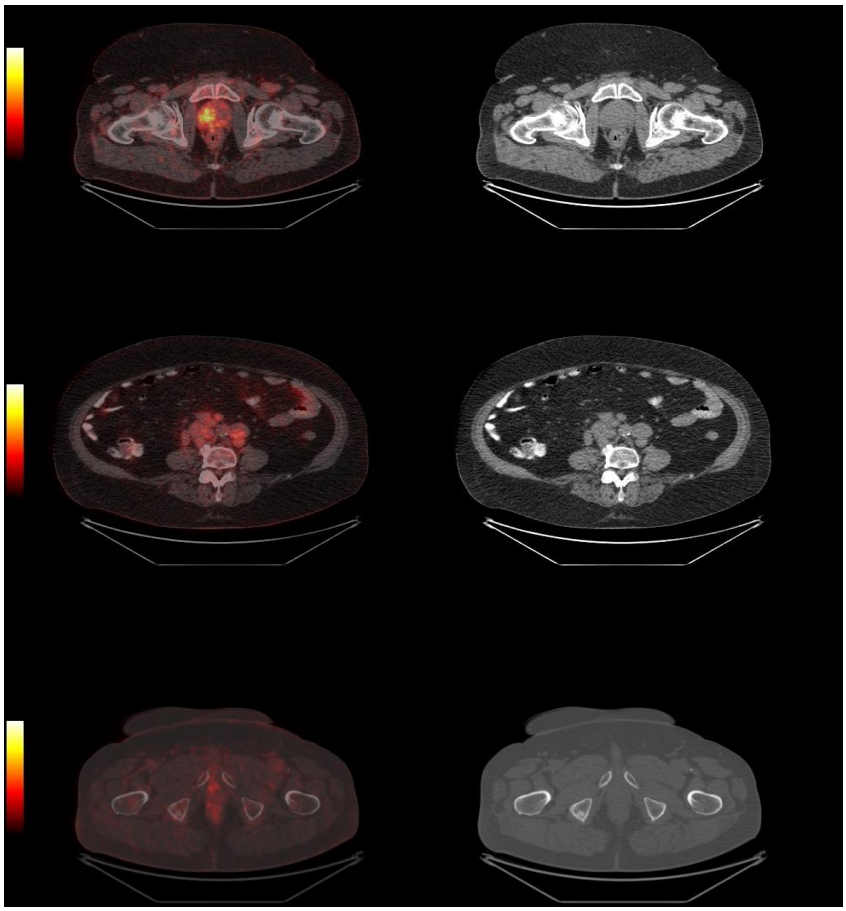
Фиг. 18. 50-годишна жена с цервикална аденопатия от недиференциран карцином. От MIP- (*горен ред*) и Fusion (*долен ред*) – образите се установява зона с фокално повишена метаболитна активност в паренхима на дясна млечна жлеза и дисеминация в шийни, супраклавикуларни, аксиларни, медиастинални, абдоминални лимфни възли и солитарна костна лезия. След няколко курса неоадювантна ХТ на рестадиращ PET/CT се отчита парциален метаболитен и морфологичен отговор (единични остатъчни лимфни възли със слаба метаболитна активност в областта на десен хилус и лява шийна област – на MIP – изображението).

Клиничен случай № 5



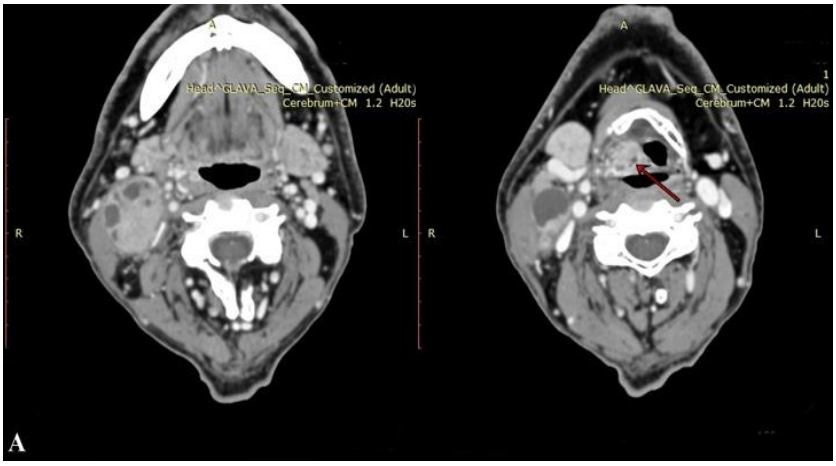
Фиг. 19. 67-годишен мъж с лимфаденопатия в дясна шийна област от плоскоклетъчен карцином. На аксиалните и коронарни MIP и Fusion – образи се установява повишена метаболитна активност в пакет лимфни възли в дясна шийна област и метаболитно активна мекотъканна формация, разположена върхово в горен дял на десен бял дроб. Проведена ЛТ и ХТ след PET/CT.

Клиничен случай № 6

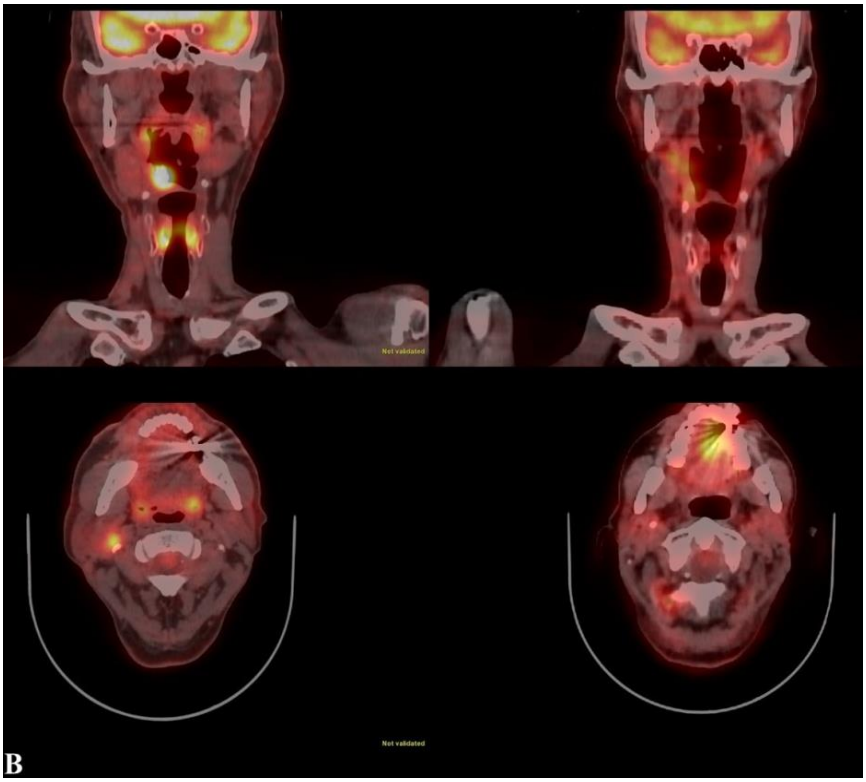


Фиг. 20. 72-годишен мъж с хистология за светлоклетъчен карцином от шийни лимфни възли. От аксиалните Fusion и CT – образи се установява умерено повишена метаболитна активност в десен дял на простатната жлеза, без морфологични промени от нативната CT (*първи ред*), ретроперитонеална лимфаденомегалия със слаба надфонова метаболитна активност (*втори ред*) и малка остеосклеротична лезия в дясна седалищна кост (*трети ред*). Доказан простатен карцином. Започната хормонотерапия.

Клиничен случай № 7

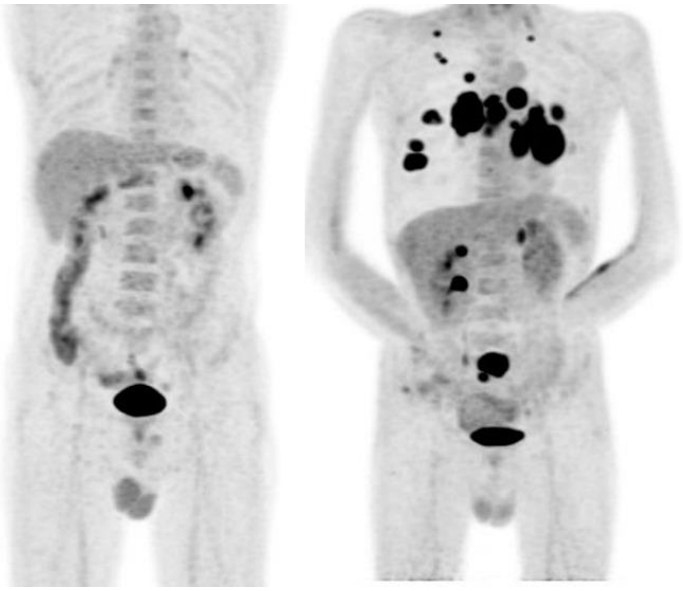


Фиг. 21(A) 69-годишен мъж с твърдоеластична формация около 6-7см. в дясна шийна област. От СТ на глава и шия – данни за шийна лимфаденомегалия и суспектна лезия повишаваща интензитета си на постконтрастните серии в областта на валекулата (*червена стрелка*), с деформация на преепиглотисното пространство (А). Проведена ексцизия и биопсия на лимфни възли – метастаза от умерено диференциран плоскоклетъчен G2 карцином, с вероятен произход горни дихателни пътища или бял дроб.

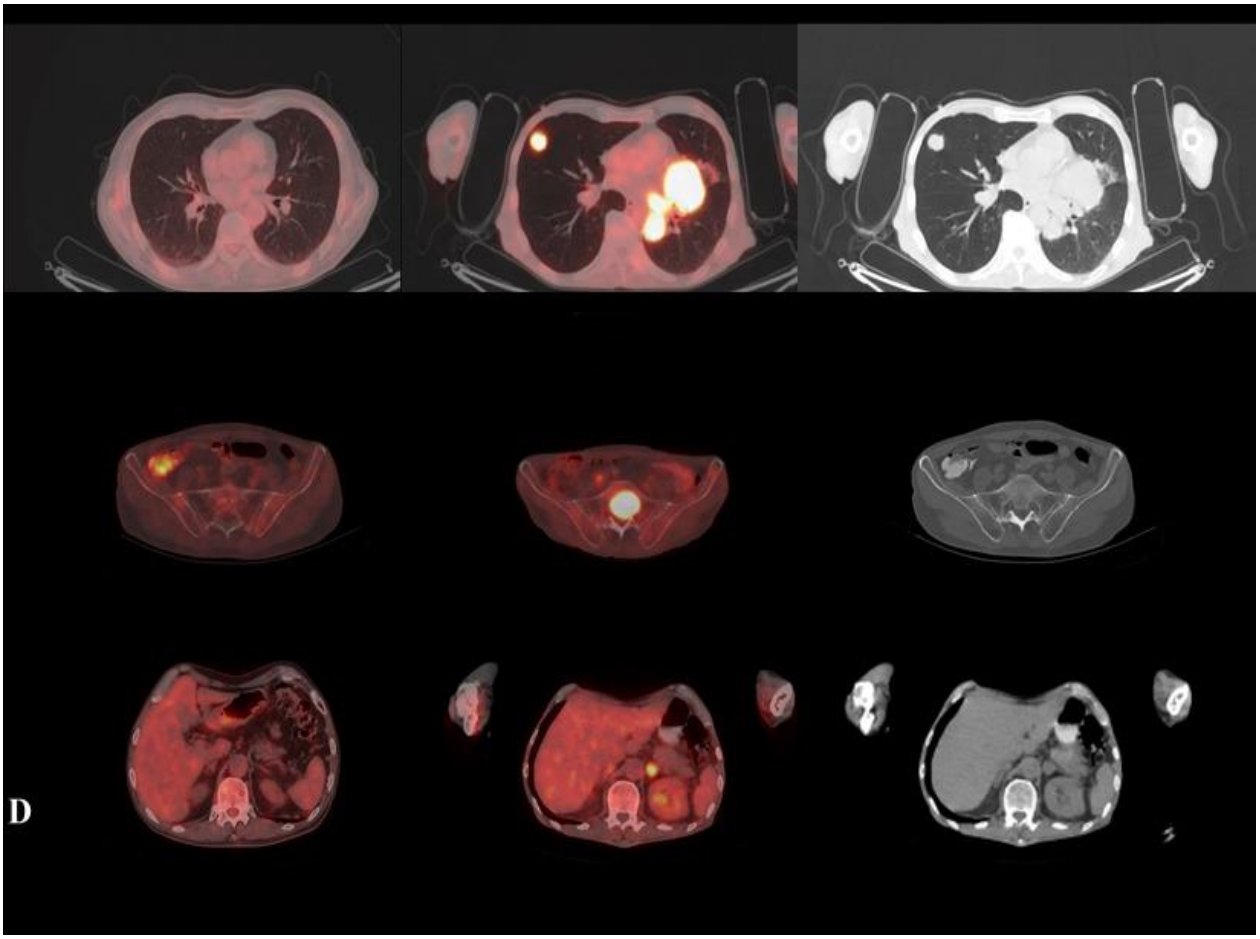


Фиг. 21(B) Известната от предходен СТ находка, деформираща и частично обтуриращa рецесус пириформис и преепиглотисното пространство се представя с фокално повишена метаболитна активност, SUVmax. 18.1 (*ляво*).

В областта на 2-ро шийно ниво се визуализира зона с фокално повишена метаболитна активност, без ясен субстрат в условията на нискодозно СТ изследване, SUV max. 8.7 (вероятно лимфен възел). Проведена ЛТ в зоната на първичния тумор и шийна област – пълен метаболитен отговор от контролен PET/CT (*дясно*).

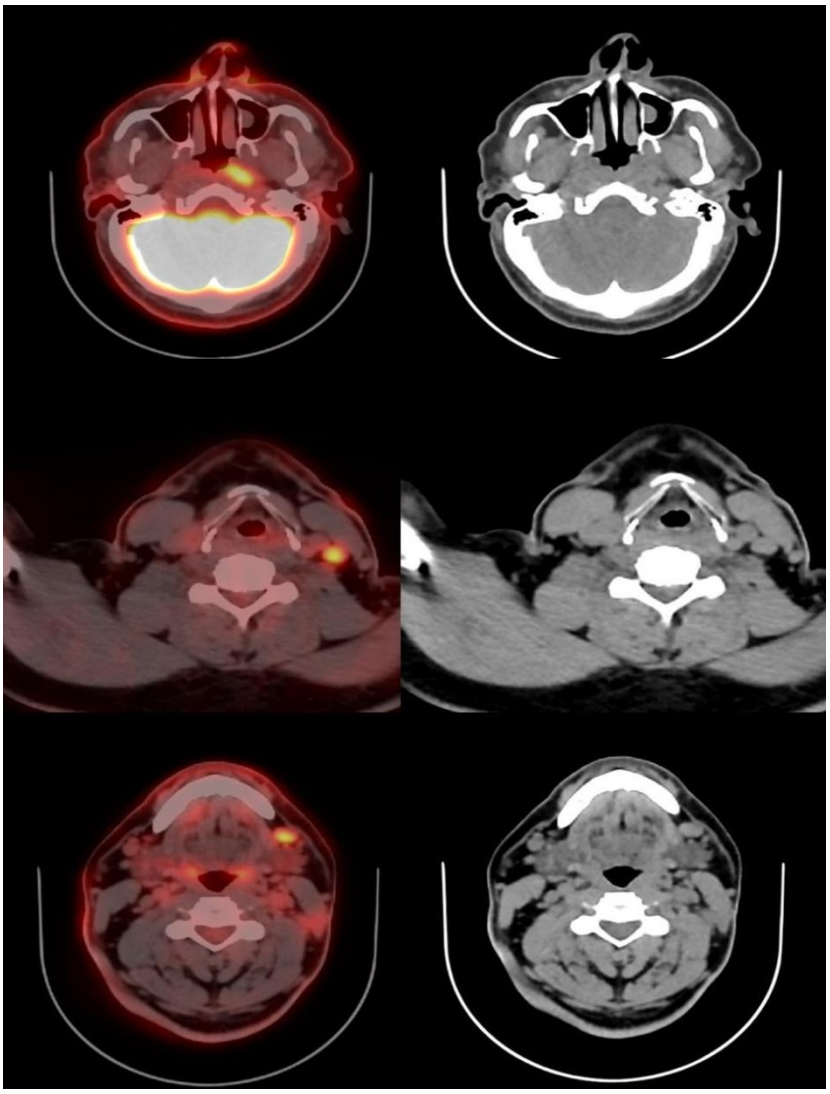


Фиг. 21(C) MIP – образ на стадиращ (*ляво*) и рестадиращ (*дясно*) PET/CT демонстриращ прогресия, с поява на множество метаболитно активни лезии в супра – и субклавикуларна област, бял дроб, медиастинум, хилуси, абдомен и малък таз.



Фиг. 21(D) Пред – и след терапевтични Fusion и CT-образи с данни за нови метаболитно активни белодробни лезии и хилусни лимфни възли (SUVmax 31,7.), паракардиална мекотъканна формация в ляв бял дроб (размер 51мм, SUVmax 21,3), костно-мозъчна лезия в сакрум (SUVmax 18,7) и вторична лезия в лява надбъбречна жлеза с размер 18мм (SUVmax 6,9). В ДД прогресия от основното заболяване, ДД първичен Ту на ляв бял дроб с дисеминационни лезии.

Клиничен случай № 8



49 – годишен мъж с подутина в лява половина на шията от около 1 година. От физикален преглед – зад МСКМ се палпира твърда формация около 6-8см, неболезнена. Данни от ехография за уголемени шийни лимфни възли. Състояние след екстирпация на лимфен възел – метастаза от ниско диференциран плоскоклетъчен карцином (назофаринкс, бял дроб). Ехография на абдомен и Ро графия – б.о.

Фиг. 22 PET/CT и CT – образи за зона с фокално умерено повишена метаболитна активност (SUVmax 6,3) по задна стена на назофаринкс вляво – съвместима с първичен тумор. Метаболитно активна лимфаденомегалия в лява шийна област от 1-во и 3-то ниво, SUVmax до 5,4.

Изчислената средна стойност на SUVmax на правилно-положителните (доказани) туморни огнища е 9,94± 7,90 SD. За метастатичните лезии тази стойност е 8,82± 9,48 SD.

Показателите чувствителност (Sn), специфичност (Sp), позитивна предиктивна стойност (PPV), негативна предиктивна стойност (NPV) и точност (Acc) на PET/CT в групата на пациентите с лимфогенни метастази от неизвестен първичен източник бяха изчислени, както следва: Sn – **76.09%** (95%CI 61.23% – 87.41%), Sp – **84.21%** (95%CI 68.75% – 93.98%), PPV – **85.37%** (95%CI 73.33% – 92.52%), NPV – **74.42%** (95% CI 63.05% – 83.22%) и Acc – **79.76%** (95% CI 69.59% – 87.75%).

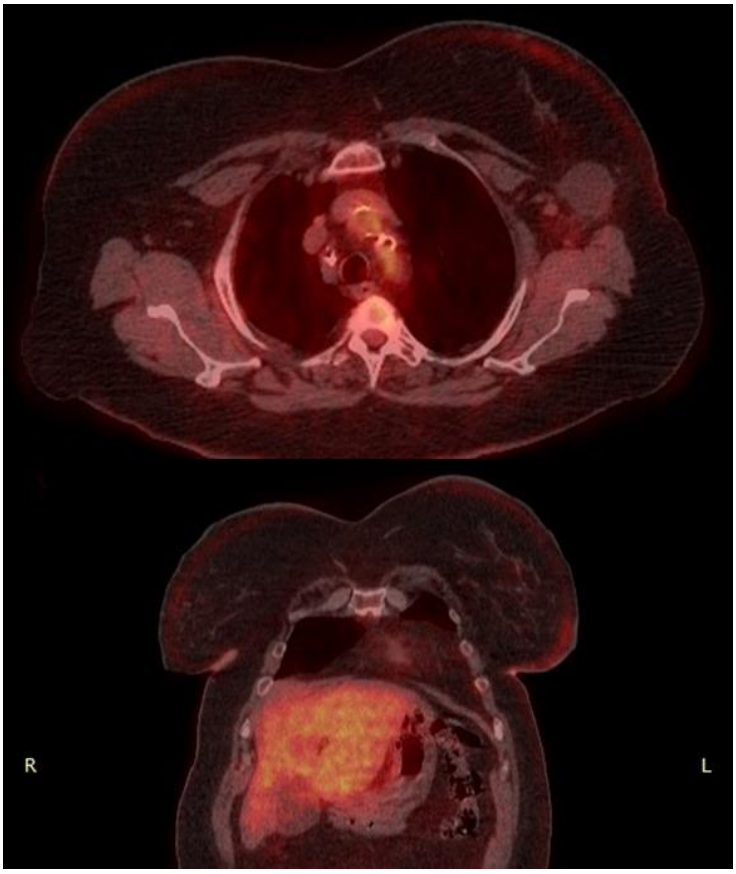
Поради по-големият им брой, изчислихме същите показатели индивидуално за пациентите с лимфогенни метастази в областта на шията със следните стойности: Sn – **74.29%** (95%CI 56.74% – 87.51%), Sp – **80.00%** (95%CI 59.30% – 93.17%), PPV- **83.87%** (95%CI 69.86% – 92.10%), NPV- **68.97%** (95%CI 55.04% – 80.13%), и Acc – **76.67%** (95%CI 63.96% – 86.62%).

В групата на пациентите с лимфогенни метастази бяха установени общо 11 фалшиво-негативни резултата (13%), които не можаха да бъдат локализирани коректно през провеждане на PET/CT. При последващото проследяване реалните първични локализации в тези случаи бяха установени в следните области: първичен тумор в областта на главата и шията (n = 6), карцином на млечна жлеза (n = 2), карцином на щитовидна жлеза (n = 1), карцином на бял дроб (n = 1) и лимфом (n = 1) **– Табл. 8**

Възраст и пол	Локализация на метастазите	Финална диагноза	Патология на лезията
65, Ж	Шийни ЛВ	Назофаринкс, горна и латерална повърхност на меко небце	Нискодиференциран ПКК
71, М	Шийни ЛВ	Лимфом	Дифузен В-едроклетъчен
60, Ж	Аксиларни ЛВ	Млечна жлеза	Лобуларен Ка
64, Ж	Аксиларни ЛВ	Млечна жлеза	Нискодиференциран Ка
66, М	Шийни ЛВ	Бял дроб	Умерено диференциран ПКК
67, М	Шийни ЛВ	Паротидна жлеза	Аденокарцином
60, М	Шийни ЛВ	Орофаринкс	ПКК
47, М	Шийни ЛВ	Хипофаринкс	ПКК
80, М	Шийни ЛВ	Кожен Ту	ПКК
66, М	Шийни ЛВ	Щитовидна жлеза	Папиларен Ка
55, Ж	Шийни ЛВ	Епифаринкс, задна стена	ПКК

Табл. 8 Основни характеристики на пациентите с лимфогенни метастази и фалшиво негативни резултати след провеждане на PET/CT. * М – мъж; Ж – жена; ЛВ – лимфни възли; Ка – карцином; Ту – тумор; ПКК – плоскоклетъчен карцином.

Клиничен случай № 9



60-годишна жена с аксиларна лимфаденомегалия от нискодиференциран карцином. ИХХ – дуктален карцином. Предоперативна мамография – без доловими туморни огнища.

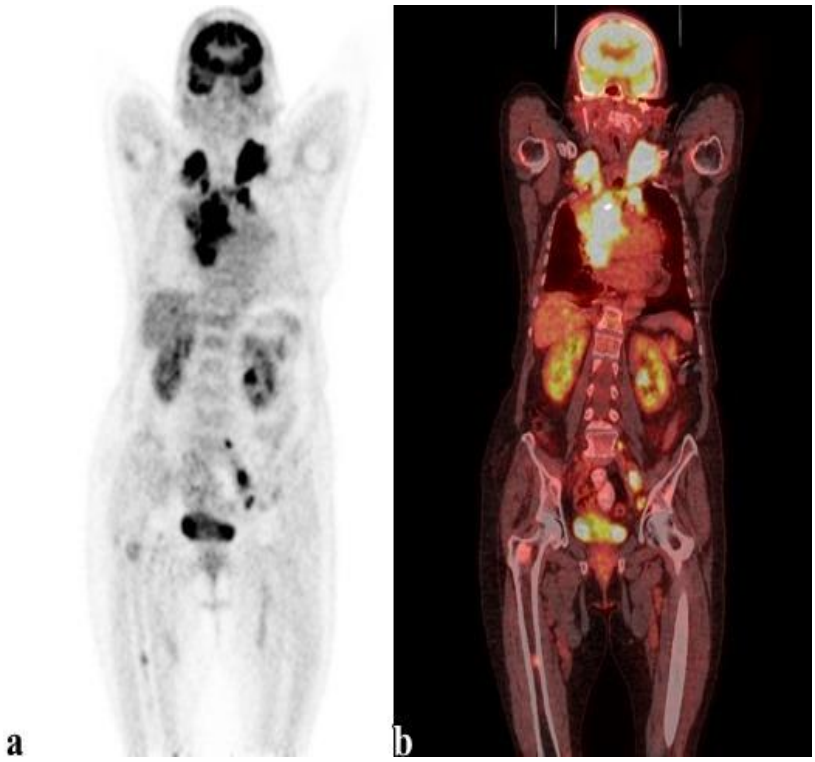
Фиг. 23 PET/CT-образи за единични неуголемени и неактивни лимфни възли в лява аксила и наличие на инкапсулирана течно-еквивалентна неактивна колекция в съседство, с вид на постоперативно лимфоцеле (*горен ред*). Без метаболитно активни лезии в паренхима на лява млечна жлеза (*долен ред*). Фалшиво-негативен резултат.

Фалшиво-позитивни резултати след провеждане на PET/CT в групата на пациентите с лимфогенни метастази бяха само 6 (7%), като разпределението на първоначално погрешно определените предполагаеми първични огнища е представено в **Табл. 9**

Възраст и Пол	Локализация на метастазите	ПЕТ/КТ диагноза	Патология на лезията	Финална Диагноза
79, Ж	Шийни ЛВ	Лимфом	НЕТ, G3	Бял дроб
48, Ж	Шийни ЛВ	Стомашен Ка	Гастрит	НПО
50, М	Шийни ЛВ	Субмандибуларен Ка	Пакет некротични лимфни възли от аденосквамозен Ка	НПО
36, М	Шийни ЛВ	ГИСТ	Дезмопластичен дребноклетъчен сарком	Ретроперитонеален Сарком
72, Ж	Аксиларни ЛВ	Дебелочревен Ка	Хиперпластичен полип	Млечна жлеза
68, М	Шийни ЛВ	Бъбречен Ка	Метастаза	Бял дроб, дребноклетъчен, G4.

Табл. 9 Фалшиво положителни резултати, диагностицирани чрез 18F-FDG PET/CT.* М – мъж; Ж – жена; ЛВ – лимфни възли; Ка – карцином; ГИСТ – гастроинтестинален стромален тумор; НЕТ- невроендокринен тумор; G – грейд; НПО- неизвестно първично огнище.

Клиничен случай № 10



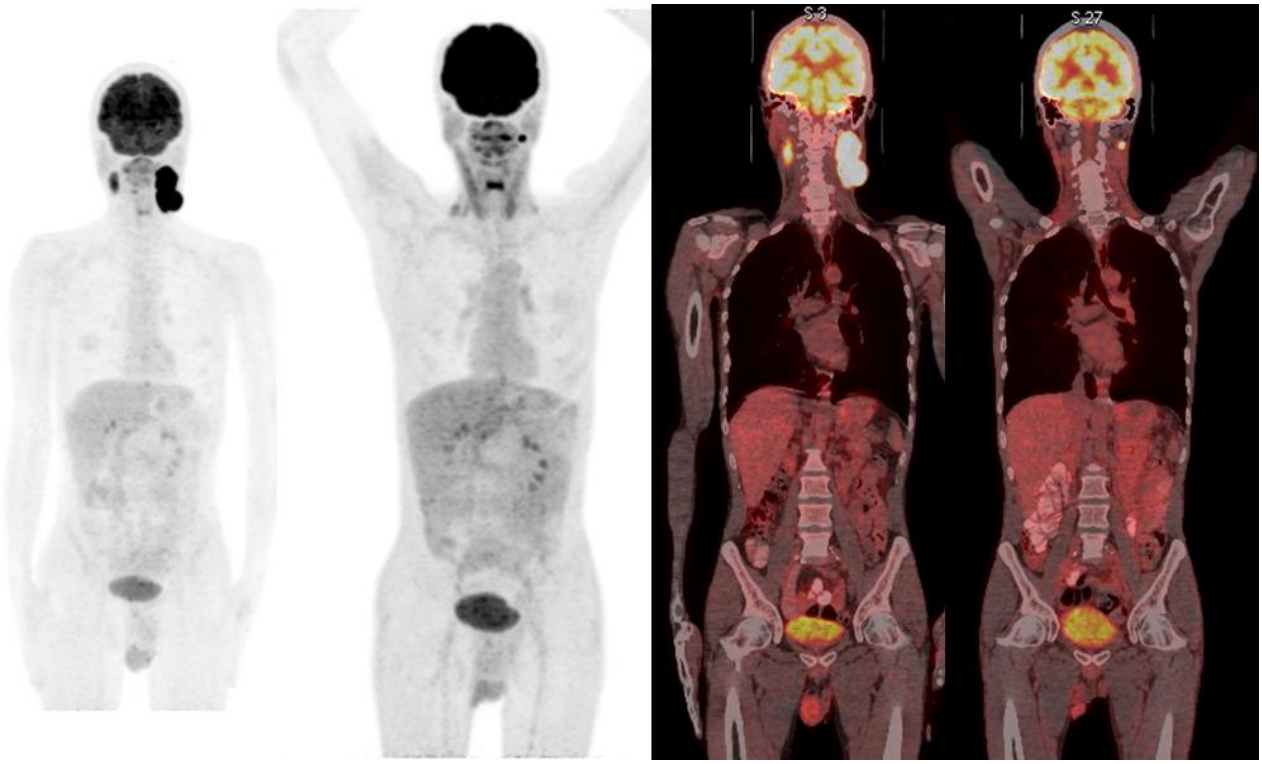
Фиг. 24 PET-CT при 79-годишна жена с цервикална лимфаденомегалия от слабо диференциран плоскоклетъчен карцином. (a) Коронален MIP и (b) хибриден PET/CT-образ показва напреднал метастатичен процес – с дисеминация в над- и поддиафрагмални лимфни възли, бял дроб, надбъбреци и кости. Предположение за лимфопролиферативен процес, което е отхвърлено след допълнителни изследвания (доказан НЕТ на бял дроб, G3) – фалшиво-позитивен резултат.

При останалите 32-ма от 84 пациенти PET/CT не установи лезии със сигнификантно повишен глюкозен метаболизъм, които да се свържат с първичен тумор, нито такива бяха намерени от други диагностични процедури или по време на проследяването на пациента – истински негативни случаи (38%). Независимо от това тези пациенти бяха разделени на две основни групи: с FDG-положителни лезии в зоната на инициалната метастатична локализация и/или други неустановени до този момент вторични лезии (21/32, 66%) и пациенти, при които не се наблюдаваха лезии с повишена метаболитна активност (11/32, 34%).

Едно от неоспоримите предимства на хибридната методика е възможността за по-пълноценна оценка на терапевтичния ефект, включително и при пациенти без установена първична лезия – **Фиг. 25.**

Клиничен случай № 11

53-годишен мъж с шийна лимфаденомегалия от недиференциран карцином. Без доловими промени от панедноскопия. Ро–графия: б.о



Фиг. 25 MIP (*ляво*) и Fusion (*дясно*)–образи с данни за голяма метаболитно активна туморна формация в ляво, зад м.стерноклейдомастоидеус със SUVmax 19,4 (пакет лимфни възли). В дясно зад м.стерноклейдомастоидеус се установява уголемен и метаболитно активен лимфен възел със SUVmax 7,5 и размер 15/22мм. Без суспектни данни за първично огнище и/или далечна хематогенна дисеминация. След проведена ХТ и ЛТ от контролен PET/CT се установява пълна обратна метаболитна и морфологична редукция на лимфния възел в дясно. Познатата туморна формация в лява шийна област е със значително редуцирани размери и намалена метаболитна активност над 50%, SUVmax 7,7 (преди SUVmax 19,4). Правилно-негативен случай, с акцент върху отличната успеваемост на PET/CT адекватно да оцени постигнатия отговор като парциален предвид малкия размер на резидуалната туморна тъкан в лява шийна област от нативната CT компонента.

Реализирана беше сравнителна оценка на добавената стойност на PET/CT изследването спрямо вече наличните клинични и образно-диагностични данни, в зависимост от следните категории: 1.PET/CT ≥ (отдиференциране на неизвестни лезии ± потвърждаване на суспектни находки) и 2. PET/CT ≤ (потвърждаване на известни находки ± данни за повишена метаболитна активност в областта на инициалните метастатични лезии).

Резултати от този анализ показаха, че при 41 от 84 пациенти (48,81%) PET/CT успя да отдиференцира повече малигнени лезии спрямо наличните към този момент клинични и образно-диагностични данни, като бяха обособени следните три групи: 1. първичен тумор + метастази при 23/41 (56,09%); 2. само метастатични лезии при 12/41 пациенти (29,26%); и само първични тумори при 6/41 (14,63%).

Въз основа на получените резултати хода на терапията беше планиран, съответно: съчетана ХТ и ЛТ (16/41, 39,02%), само системна терапия (16/41, 39,02%), оперативно лечение ± ХТ, ЛТ (5/41, 12,19%) и друго (4/41, 9,76%).

Данни за проведена терапия преди PET/CT изследването беше налична при 8 души – 9.52%.

В останалите 43 от 84 пациенти (51.19%) PET/CT не установи други патологични лезии спрямо наличната клинична и образно-диагностична информация.

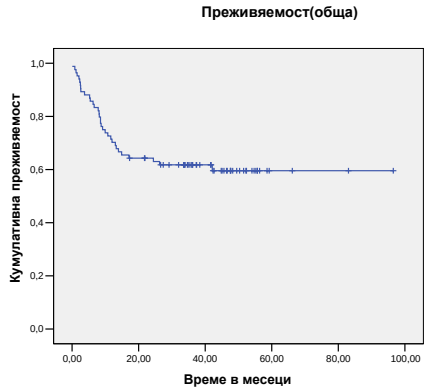
1.2 Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с лимфогенни метастази от НПО

Преживяемостта на пациентите е проследена за период от 2012г. до 2019 г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглеждания материал е 61,66 месеца при 95% доверителен интервал (ДИ) 52,36 – 70,95 месеца–**Табл. 10**.Общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година при пациентите е 70,2%, 64,1% и 61,3%.

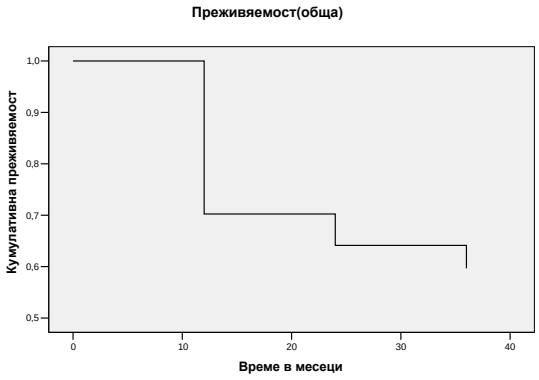
Средна преживяемост			
изчислена	**статистическа грешка**	**95% доверителен интервал**	
		Долна граница	**Горна граница**
61,661	4,743	**52,365**	**70,958**

Табл. 10 Средната преживяемост

Фиг. 26. илюстрира общата преживяемост (А) и функцията на преживяемостта (Б) на пациенти с лимфогенни метастази от НПО.



Фиг. 26А



Фиг. 26Б

- **Брой на FDG-положителни метастатични лезии.**

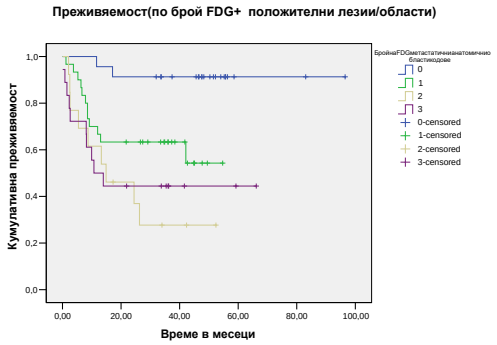
На първо място анализирахме зависимостта между броя на FDG-положителни метастатични находки при пациентите с лимфогенни метастази и показателя преживяемост. За тази цел пациентите бяха разделени на четири групи – без FDG-положителни находки, с 1, 2 или ≥ 3 метаболитно активни лезии, ангажиращи различни анатомични области. По отношение на броя FDG-положителните метастатични лезии прави впечатление разликата в преживяемостта при пациентите без метаболитно активни метастази и тези с 1, 2 или ≥ 3 FDG (+) лезии. Пациентите с нулев брой FDG (+) лезии имат средна преживяемост 89,381 месеца при 95% ДИ 79,91- 98,85 месеца. Преживяемостта при пациенти с повече от 1, 2, ≥ 3 FDG (+) лезии е съответно: 36,25, 23,00, 32,64 месеца при 95% ДИ (28,11- 44,38; 12,03 – 33,96; 18,70 – 46,59 месеца) – **Табл. 11**

За оценка на статистическото влияние на броя метаболитно активни лезии и преживяемостта е използван метода на Mantel-Cox. **От анализа на резултатите установихме, че се наблюдава статистическа значимост единствено в първата група с нулев брой FDG-положителни резултати спрямо всички други останали категории** (p = ,007; ,000; ,000).

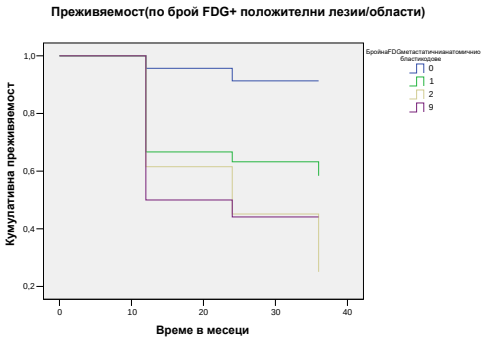
Брой на FDG+ метастатични анатомични области кодове	Средна преживяемост			
	Изчислена	Статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
0	89,381	4,831	79,913	98,849
1	36,247	4,149	28,115	44,380
2	23,000	5,593	12,038	33,962
3	32,644	7,115	18,699	46,589
Общо	61,661	4,743	52,365	70,958

Табл. 11 Средна преживяемост на пациентите в зависимост от броя метастатичните лезии.

На **Фиг. 27** е представена графично средната и медианна преживяемост (А) и функцията на преживяемостта (Б) на пациентите в зависимост от броя на FDG-положителни метастатични лезии



Фиг. 27А



Фиг. 27 Б

Оценена беше и общата преживяемост на 0-,1- и 2-година спрямо броя на положителните метаболитно активни лезии. Отново се наблюдава **значителна разлика при пациентите без FDG-положителни метастази, при които тя е 96%, 91% и 91% спрямо останалите категории,** където броят на позитивните метаболитно активни лезии е свързан с по-неблагоприятна прогноза, с най-нисък процент при пациентите с ≥ 3 FDG (+) лезии (50%, 44% и 44%).

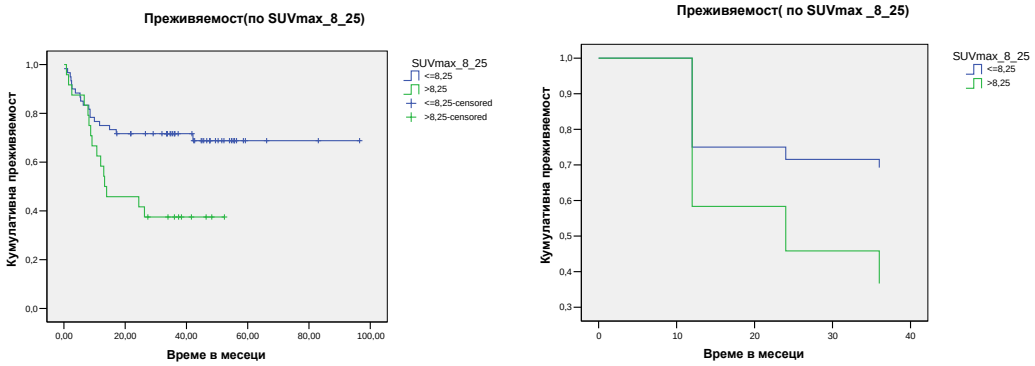
- **SUVmax – метастатични лезии.**

Определихме и преживяемостта в зависимост от стойността SUVmax на метастатичните лезии. За граница беше избрана cut-off стойност на показателя SUVmax от 8,25. Средната преживяемост на пациентите с метастатични лезии със SUVmax под 8,25 е 69,45 месеца (95%ДИ 58,98 – 79,93 месеца). При пациенти със стойности на SUVmax > 8,25 средната преживяемост е 26,28 месеца(95%ДИ 17,89 – 34,68 месеца) – **Табл. 12**. Теста на Mantel-Cox показа, че има статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от стойността на параметъра SUVmax (p = ,009).

SUVmax_8_25	Средна преживяемост			
	Изчислена	Статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
< = 8,25	**69,455**	5,345	58,979	79,931
>8,25	**26,282**	4,283	17,887	34,677
Общо	61,661	4,743	52,365	70,958

Табл. 12 Средната преживяемост при пациентите стойност на SUVmax под и над 8,25 на метастатичните лезии

На **Фиг. 28** е представена графично средната и медианната преживяемост (А) и функцията на преживяемостта (Б) на пациентите при стойност на SUVmax на метастатичните лезии под и над 8,25.



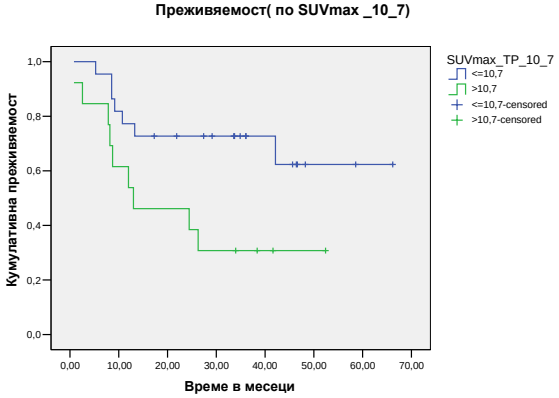
Фиг. 28А **Фиг. 28Б**

- **SUVmax – първични тумори**

Анализирахме разликите в преживяемостта според стойността на SUVmax на първичните туморни лезии. За граница беше избрана cut-off стойност на показателя от 10,7. Средната преживяемост на пациентите с първични тумори със SUVmax под 10,7 е 48,15 месеца (95%ДИ 37,20 – 59,10 месеца). При пациенти със стойности на SUVmax > 10,7 средната преживяемост е 24,11 месеца (95%ДИ 13,20 – 35,03месеца) – **Табл. 13**. Теста на Mantel-Cox показа, че има статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от стойността на параметъра SUVmax (p = ,021).

SUVmax_TP_10_7	Средна преживяемост			
	Изчислена	Статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
< = 10,7	**48,148**	5,587	37,198	59,097
>10,7	**24,115**	5,567	13,204	35,026
Общо	40,431	4,751	31,119	49,743

Табл. 13 Средната преживяемост при пациентите със стойност на SUVmax под и над 10,7 на първичните тумори



Фиг. 29 Средна преживяемост при пациентите със стойност на SUVmax под и над 10,7 на първичните тумори.

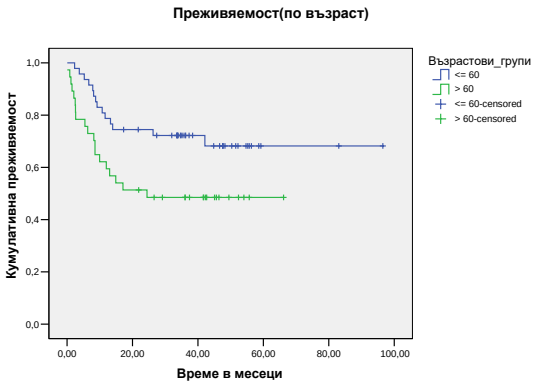
- **Възраст**

Възрастта на пациентите **е статистически значим фактор, влияещ върху показателя преживяемост.** При пациенти във възрастова категория под 60 г., средната преживяемост е 70,27 месеца (95%ДИ 58,73 – 81,81 месеца). При пациенти над 60 г., средната преживяемост е 35,96 месеца (95%ДИ 26,38 – 45,53 месеца) – **Табл. 14**. Приложения тест на Log Rank за оценка на влиянието на възрастта за преживяемостта е сигнификантен (p = 0,026).

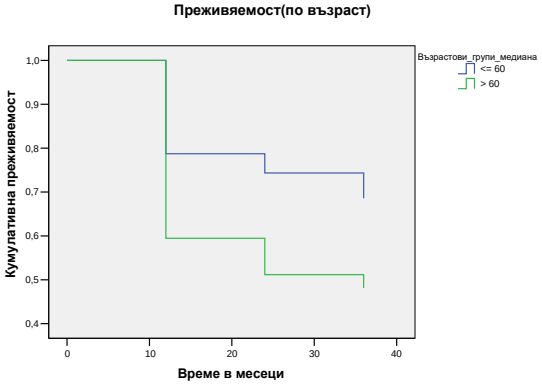
Възрастови групи	Средна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
< = 60	70,270	5,889	58,729	81,812
> 60	35,958	4,886	26,380	45,535
Общо	61,661	4,743	52,365	70,958

Табл. 14 Средна преживяемост на пациентите в зависимост от възрастовата категория

Средната преживяемост на пациентите (А) и функцията на преживяемостта (Б) в зависимост от възрастовата категория е представена графично на **Фиг. 30**



Фиг. 30А



Фиг. 30Б

Общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година във възрастовата категория под 60 г. беше 79%, 74% и 72%. Значително по-ниска обща преживяемост се наблюдава при пациентите над 60 г., съответно: 59%, 51% и 48%.

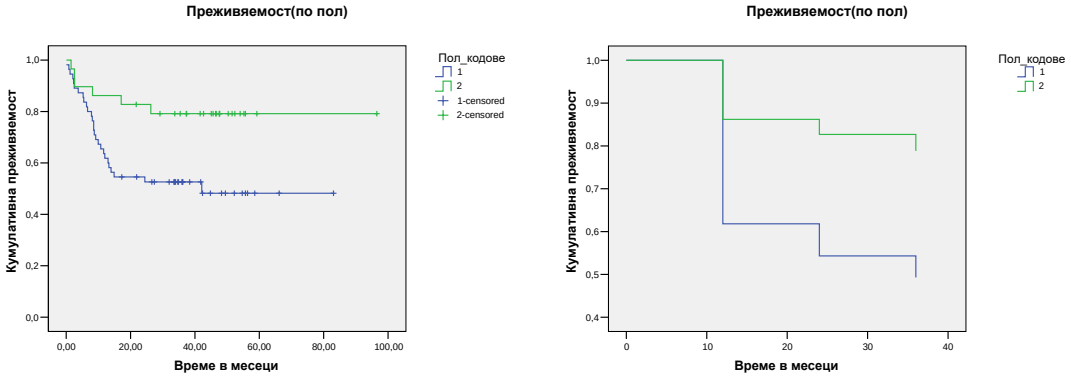
- **Пол**

Пола на пациентите е **друг статистически значим фактор с влияние върху преживяемостта**. При пациентите от мъжки пол се наблюдава значително по-ниска средна преживяемост от 45,76 месеца (95% ДИ 35,68 – 55,84 месеца). При женския пол средната преживяемост е 78,45 месеца (95%ДИ 65,51 – 91,40 месеца) – **Табл. 15**. Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието на пола на пациентите за преживяемостта е сигнификантен (p = ,013).

Пол кодове	Средна преживяемост			
	Изчислена	Статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Мъже – (1)	**45,762**	5,142	35,684	55,840
Жени – (2)	**78,458**	6,605	65,513	91,403
Общо	61,661	4,743	52,365	70,958

Табл. 15 Средната преживяемост на пациентите в зависимост от пола на пациентите.

Средната преживяемост (А) на пациентите в зависимост и функцията на преживяемостта (Б) от пола на пациентите е представена графично на **Фиг. 31**



Фиг. 31А **Фиг. 31Б**

Общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година беше значително по-ниска за пациентите от мъжки пол (62%, 54% и 52%) спрямо тези от женски пол (86%, 83% и 79%).

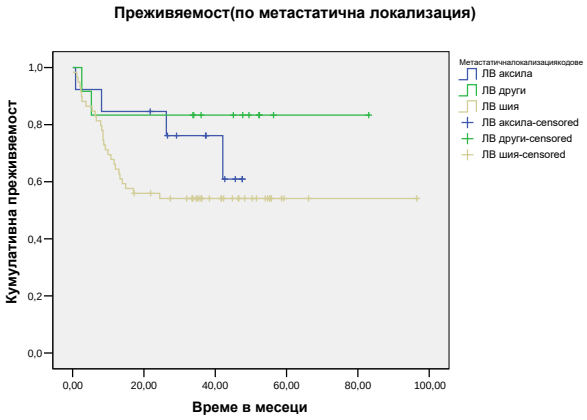
- **Инициалната локализация на лимфогенните метастази.**

Инициалната локализация на лимфогенните метастази не се оказа статистически значим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. При лимфогенни метастази в шийна област средната преживяемост е 56,11 месеца (95%ДИ 44,85-67,37 месеца). При лимфогенни метастази от други по-рядко срещани локализации средната преживяемост е 69,86 (95%ДИ 53,17 – 86,55 месеца), докато най-ниска стойност се наблюдава при пациентите с метастази в аксиларни лимфни възли 38,33 (95%ДИ 29,70 – 46,96 месеца), въпреки че тази разлика не е статистически значима (p>0,05).**Табл. 16**

Метастатична локализация	**Средна преживяемост**			
	Изчислена	**Статис-тическа грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	**Горна граница**
ЛВ аксила	**38,329**	4,403	29,699	46,960
ЛВ други	**69,864**	8,516	53,173	86,556
ЛВ шия	**56,111**	5,745	44,850	67,372
Общо	**61,661**	4,743	52,365	70,958

Табл. 16 Средна преживяемост на пациентите в зависимост от инициалната локализация на лимфогенните метастази

Средната преживяемост на пациентите в зависимост от инициалната локализация на лимфогенните метастази е представена графично на **Фиг. 32**



Фиг. 32

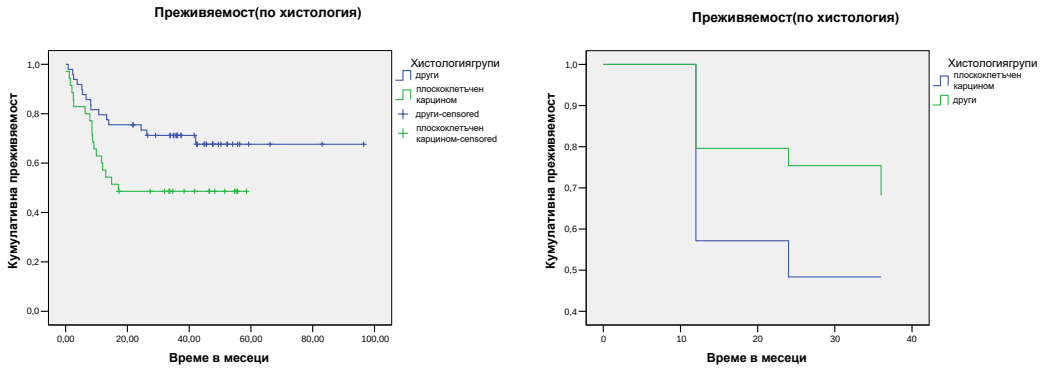
- **Хистология на лимфогенните метастази.**

Хистологичния вид на лимфогенните метастази беше анализиран за неговата значимост върху средната преживяемост на пациентите, като бяха разделени в две групи: плоскоклетъчен карцином и не-плоскоклетъчни (т.нар. друг). Значително по-ниска преживяемост от 32,39 месеца (95%ДИ 23,87 – 40,90 месеца) имат пациентите с плоскоклетъчен карцином спрямо тези не-плоскоклетъчен – 69,53 месеца (95%ДИ 58,13 – 80,94). Приложения тест на Log Rank за оценка на влиянието на хистологичния вид на пациентите за преживяемостта е сигнификантен (p = ,042). **Табл. 17**

Хистология групи	**Средна преживяемост**			
	Изчислена	**Статистическа грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	**Горна граница**
плоскоклетъчен карцином	**32,386**	4,344	23,872	40,900
други	**69,533**	5,818	58,130	80,936
Общо	**61,661**	4,743	52,365	70,958

Табл. 17 Средна преживяемост спрямо хистологичния вид

Средната преживяемост на пациентите (А) и функцията на преживяемостта (Б) в зависимост от хистологичния вид на лимфогенните метастази (плоскоклетъчен с/у не-плоскоклетъчен вид или т.нар. други) е представена графично на **Фиг. 33**

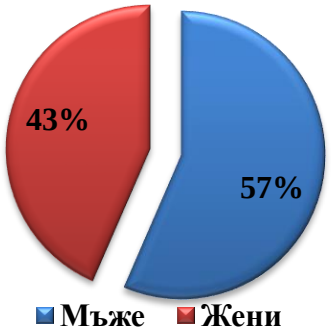


Фиг. 33А **Фиг. 33Б**

Общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година в двете категории е значително по-ниска при пациентите с хистология за плоскоклетъчен карцином (57%, 48% и 48%) спрямо тези с друга хистологична принадлежност (80%, 75%, 71%).

2 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти с метастази в главен мозък от неизвестен първичен източник

В работната група с мозъчни метастази от окултен карцином бяха включени общо 46 пациента. Разпределението на пациентите по признака „пол” в изследвания контингент беше 26 мъже (57%) и 20 жени (43%) – **Фиг. 34**



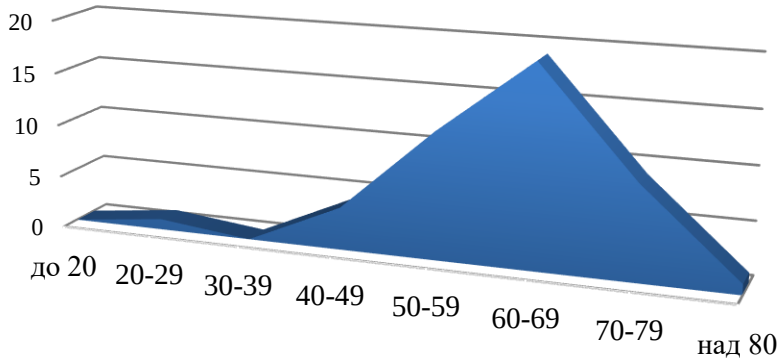
Фиг. 34 Процентно разпределение по белега „пол” на пациентите.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 26 и 85 години, като средната възраст е между 59-63 години. **Табл. 18 и Фиг. 35**

пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	26	47-85г.	63,38г.
жени	20	26-77г.	59,35г.

Табл. 18 Средна възраст

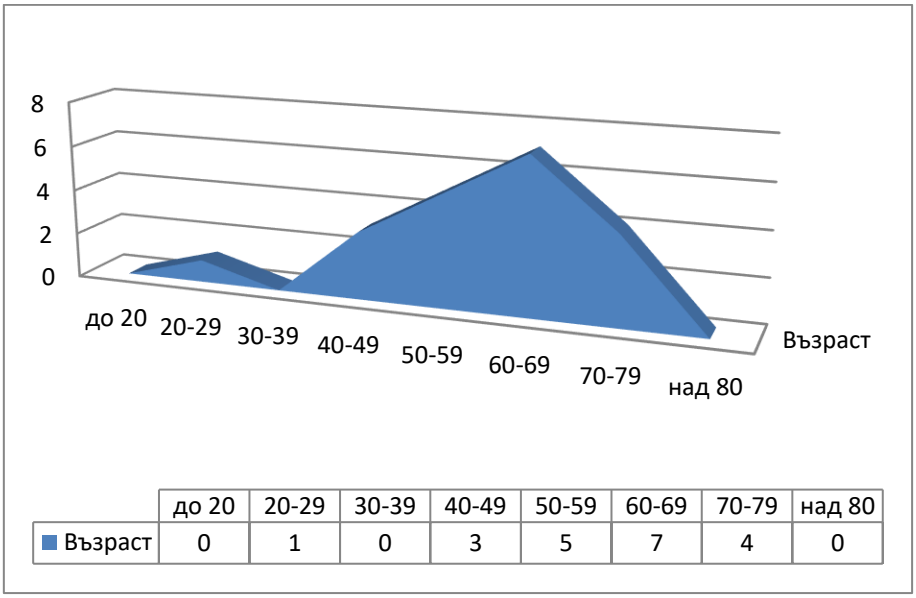
Разпределението на пациенти по декади е представено на **Фиг. 35**



Фиг. 35 Възрастово разпределение на пациентите по десетилетия

Групата на жените е разделена на няколко декади от 20 до 80 години **(Фиг. 36)**

- В декадите под 20, между 30-39 и над 80 годишна възраст не попада нито една пациентка.
- На възраст между 20 и 29 години има само една пациентка.
- В групата между 40 и 49 години попадат три пациентки.
- На възраст между 50 и 59 години са пет пациентки.
- Във възрастовия диапазон между 60 и 69 години са включени 7 пациентки.
- На възраст между 70 и 79 години има четири пациентки.

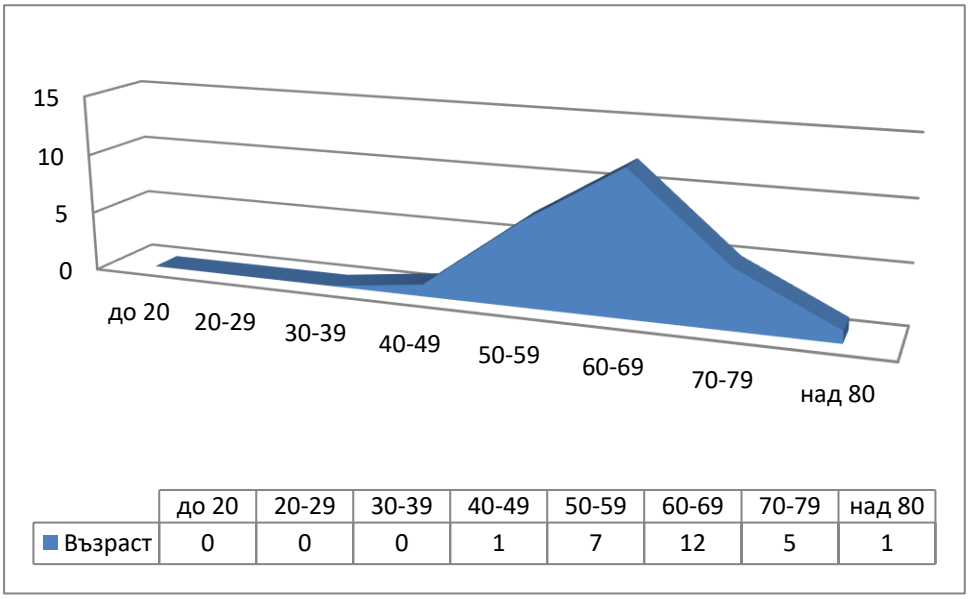


	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	над 80
Възраст	0	1	0	3	5	7	4	0

Фиг. 36 Възрастово разпределение на жените по десетилетия

Пациентите от мъжки пол също са разделени в няколко групи, всяка от които съдържа по десет години (Фиг. **37**)

- В декадите под 20, между 20-29 и 30-39 годишна възраст не попада нито един пациент.
- На възраст между 40 и 49 години е само един пациент.
- Мъже на възраст между 50 и 59 години са седем пациенти.
- Във възрастовия диапазон между 60 и 69 години попадат дванадесет пациенти.
- На възраст между 70 и 79 години са петима пациенти.
- Над 80 годишна възраст има само един пациент.

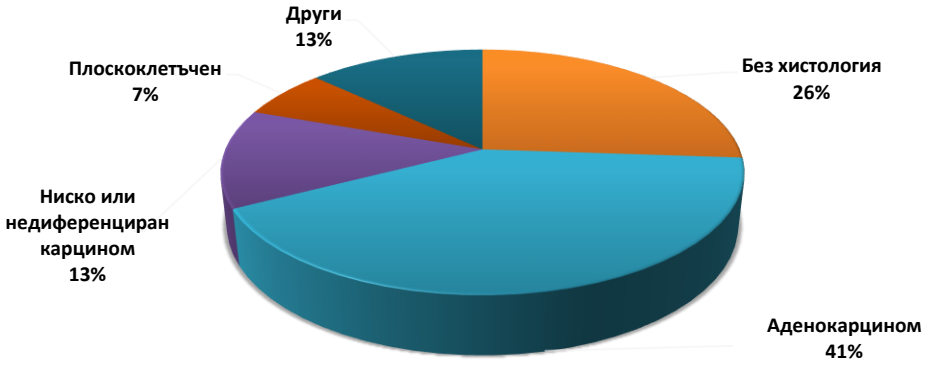


	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	над 80
Възраст	0	0	0	1	7	12	5	1

Фиг. 37 Възрастово разпределение на мъжете по десетилетия

С хистологично верифициран метастатичен процес бяха 34 пациенти (74%), докато при останалите 12 от тях (26%) клиничното съмнение се базираше на високо суспектни образно-клинични данни за такъв.

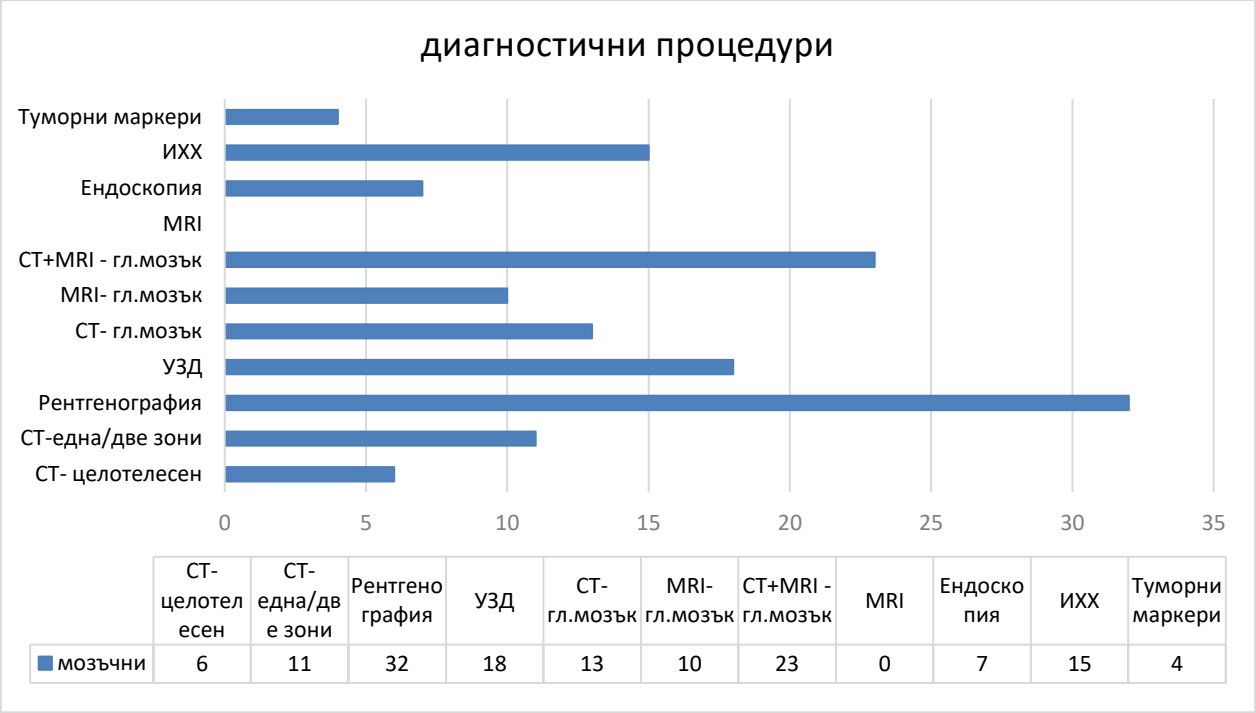
Спрямо наличните хистопатологични резултати бяха обособени следните основни категории: аденокарцином (n = 19, **41%**), ниско- и недиференциран карцином (n = 6, **13%**), плоскоклетъчен карцином (n = 3, **7%**), други по-редки хистологични варианти (n = 6, **13%**) и такива без хистология (n = 12, **26%**) – **Фиг. 38**



Фиг. 38 Процентно разпределение на хистологичните видове при пациентите с мозъчни метастази от окултен карцином

Всички 46 пациенти от работната група разполагаха с проведени поне един вид образно-диагностична конвенционална методика на главен мозък (CT/MRI) или комбинация от двете. Комбинацията от CT и MRI на главен мозък беше налична при 23 (50%) от пациентите. Самостоятелно приложение на CT на главен мозък имаха 13 от тях (28%), докато с MRI разполагаха 10 (22%) пациента.

В предтерапевтичните стадиращи диагностични образни изследвания са включени: ехография (18/46, 39.13%), компютърна томография (17/46, 36.95%), ендоскопски процедури (7/46, 15.21%), рентгенография (32/46, 69.56%), имунохистохимия (15/46, 32.60%) и туморни маркери (4/46, 8.69%). Разпределението на използваните диагностични методи е представено във **Фиг. 39**



	CT-целотелесен	CT-една/две зони	Рентгенография	УЗД	CT-гл.мозък	MRI-гл.мозък	CT+MRI - гл.мозък	MRI	Ендоскопия	ИХХ	Туморни маркери
мозъчни	6	11	32	18	13	10	23	0	7	15	4

Фиг. 39 Видове диагностични процедури

Въз основа на наличната информация от конвенционалните образно-диагностични методи, пациентите бяха разделени в три основни групи спрямо броя на метастатичните мозъчни лезии, съответно: множествени, няколко (2-4 бр.) и солитарна – **Фиг. 40**



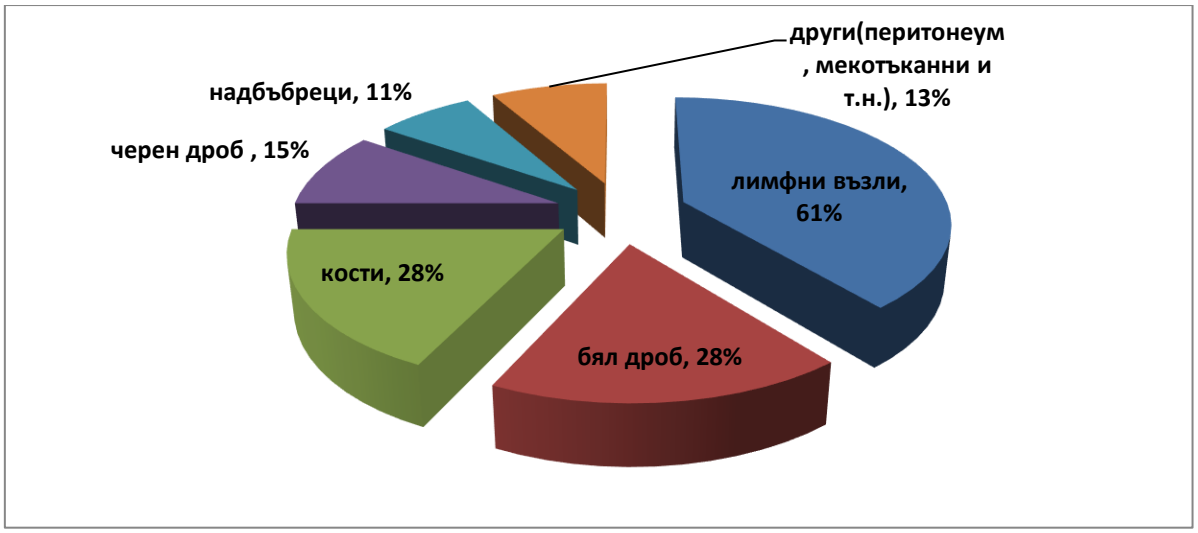
Фиг. 40 Процентно разпределение на мозъчните метастази по брой

От цялата работна група пациенти, предхождащи образни изследвания за оценка на общия статус бяха налични при 25 от тях (54%), докато при 21 (46%) FDG PET/CT беше проведена като първи образен метод за оценка на екстракраниалните анатомо-морфологични области целотелесно. Проведените CT-изследвания бяха разделени по брой спрямо обхванатите анатомични области, както следва: целотелесен протокол (6/25, 24%) две анатомични области (3/25, 12%) и една анатомична област (8/25, 32%).

При съпоставянето на данните от PET/CT и наличната информация от други образни изследвания се установява съвпадение в резултатите от PET/CT и другите методи при 11/25 случая (46%), докато при 12 пациенти (50%) PET/CT успява да отдиференцира повече находки спрямо конвенционалните образно-диагностични методи. Изключение прави само 1 пациент (4%), при който PET/CT регистрира по-малко находки спрямо наличните до този момент данни.

PET/CT успешно предостави допълнителна информация спрямо наличните клинични и образни данни в 31/46 пациенти (67, 39%), като въз основа на получения резултат терапевтичния подход беше планиран, съответно: само системна терапия (17/31- 54,83%), системна терапия ± ТТ/Имунотерапия (8/31- 25,80%) и оперативно лечение ± ЛТ, ХТ (6/31- 19,35%).

Най-честите **екстракраниални** метастатични лезии, открити от PET/CT при пациентите с мозъчни метастази от НПО бяха в следните локализации: лимфни възли (28/46, **61%**), бял дроб (13/46, **28%**), кости (13/46, **28%**), черен дроб (7/46, **15%**), надбъбречни жлези (5/46, **11%**) и други по-редки локализации като перитонеум, меки тъкани, плевра и т.н. (6/46, **13%**) – **Фиг. 41**.



Фиг. 41. Разпределение по честота на екстракраниалните метастатични лезии, визуализирани чрез PET/CT

2.1 Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с мозъчни метастази от НПО

Следващите резултати са съсредоточени върху анализа на данните за диагностичната и прогностичната роля на PET/CT при пациенти с мозъчни метастази, както следва:

В зависимост от броя на идентифицираните FDG-положителни метастатични лезии бяха обособени няколко групи: метастази само в главен мозък (4/37, **11%**), една (6/37, **16%**), две (11/37, **30%**), три или повече екстракраниални локализации (16/37, **44%**).

От общо 46 пациента, чрез FDG PET/CT успяхме да идентифицираме вероятни първични локализации в 36 от тях (78%), като 32-ма впоследствие се доказаха като правилно положителни (ПП) чрез хистопатологично изследване или проследяване в динамика с образно-диагностични изследвания в корелация с клиничната картина като еталон за сравнение (ПП стойност; **70%**). Разпределението на първичните тумори, диагностицирани чрез PET/CT в зависимост от тяхната локализация е както следва: бял дроб (24/32; **75%**), тестис (2/32; **6%**), бъбрек (1/32; **3%**), яйчник (1/32; **3%**), матка (1/32; **3%**), простата (1/32; **3%**), дебело черво (1/32; **3%**) и мозък (1/32; **3%**) – **Табл. 19**

Възраст и пол	Локализация на метастазите	Хистологични/образно - диагностични данни	Първичен тумор
1. 62, М	Мозък	Нискодиференциран ПКК	Бял дроб
2. 61, М	Мозък	Нискодиференциран Ка	Бял дроб
3. 51,М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
4. 58, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
5. 62, Ж	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
6. 59, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
7. 72, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
8. 65, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
9. 53, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
10. 56, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
11. 55, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
12. 26, Ж	Мозък	Дисгермином	Мозък
13. 66, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Тестис
14. 43, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
15. 47, М	Мозък	Недиференциран Ка	Бял дроб
16. 68, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Дебело черво
17. 66, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Простатна жлеза
18. 64, М	Мозък	Недиференциран Ка	Бял дроб
19. 62, Ж	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
20. 64, М	Мозък	Аденокарцином	Тестис
21. 71, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
22. 62, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
23. 65, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
24. 66, Ж	Мозък	Нискодиференциран Ка	Маточно тяло
25. 72, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
26. 64, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
27. 65, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
28. 51, М	Мозък	Плоскоклетъчен Ка	Бял дроб
29. 71, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
30. 62, Ж	Мозък	Аденокарцином	Яйчник
31. 54, Ж	Мозък	Карцином	Бъбрек
32. 48, Ж	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб

Табл. 19 Правилно-положителни резултати установени чрез 18F-FDG PET/CT. * ПКК – плоскоклетъчен карцином; Ка – карцином

В нашата работна група бяха установени само четири случая на фалшиво-позитивни резултати (ФП), съответно: бял дроб (2/4, **50%**), щитовидна жлеза (1/4, **25%**) и дебело черво (1/4, **25%**). ФП находки бяха свързани с грешна интерпретация на метастатични за първични лезии или бенигнени находки (**Табл. 20**):

Възраст и пол	Локализация на метастазите	ПЕТ/КТ диагноза	Патология на лезията	Финална диагноза
70, Ж	Мозък	Белодробен Ка	Малигнен анапластичен менингеом	Първичен мозъчен Ту
77, Ж	Мозък	Дебелочревен Ка	Хиперпластичен полип	НХЛ на главен мозък
59, М	Мозък	Щитовиден Ка	Аденом на ЩЖ	Бял дроб
58, Ж	Мозък	Бял дроб	Метастаза от светлоклетъчен карцином	Бъбрек

Табл. 20 Фалшиво-положителни резултати установени чрез 18F-FDG PET/CT. * Ка – карцином; ЩЖ – щитовидна жлеза; Ту – тумор; НХЛ – неходжкинов лимфом

- бял дроб – грешна интерпретация на метастатична лезия за първично огнище.
- бял дроб – грешна интерпретация на метастатична лезия за първично огнище.
- дебело черво – бенигнена находка (полип)
- щитовидна жлеза – бенигнена находка (аденом).

От 10 пациенти с негативни за първично огнище PET/CT резултати, такова не е установено чрез други диагностични процедури и клинично проследяване, което доведе до фалшиво-негативен (ФН) процент от 0 и правилно-негативна (ПН) стойност от 22%. Допълнителни метастатични находки са установени при 5 от 10 пациенти, при които PET/CT не успява да предложи първичен произход (50%).

Изчислена беше средната стойност на SUVmax на правилно-положителни първични тумори (9,21 ±5,21 SD). За метастатичните лезии получения резултат на SUVmax е (8,65±6,45 SD).

В обобщение, чувствителността, специфичността, ППС, ПНС и точността на PET/CT при пациентите с мозъчни метастази от окултен карцинома бяха изчислени с 95% интервал на достоверност (**95%CI**), съответно: чувствителност – **100%** (95%CI 89.1% – 100.0%), специфичност – **71.4%** (95%CI 41.9% – 91.6%), ППС- **89%** (95%CI 77.7% – 94.8%), ПНС- **100%** и точност – **91.30%** (95%CI 79.2% – 97.5%).

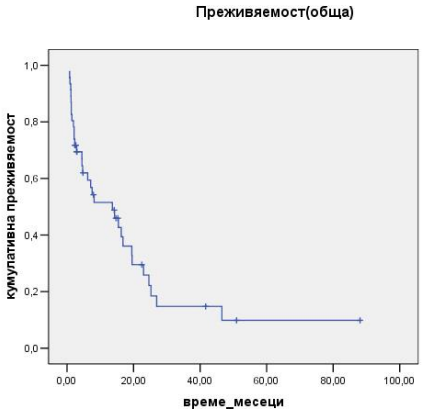
2.1 Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с мозъчни метастази от НПО

Преживяемостта на пациентите е проследена за целия период от 2012г. до 2019г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглежданият материал е 19,86 месеца при 95%ДИ 11,10-28,63 месеца. Резултатите са значително по-ниски, ако се вземе под внимание стойността на медианната преживяемост, която се равнява на 13,63 месеца при 95%ДИ 4,64 – 22,62 месеца. **Табл. 21**

Средна преживяемост				**Медианна преживяемост**			
изчислена	**статистическа грешка**	**95% доверителен интервал**		**изчислена**	**статистическа грешка**	**95% доверителен интервал**	
		Долна граница	**Горна граница**			**Долна граница**	**Горна граница**
19,868	4,472	11,102	28,633	**13,634**	4,588	4,642	22,627

Табл. 21 Средната и медианната преживяемост

Фиг. 42 илюстрира общата преживяемост на пациенти с мозъчни метастази от НПО



Фиг. 42

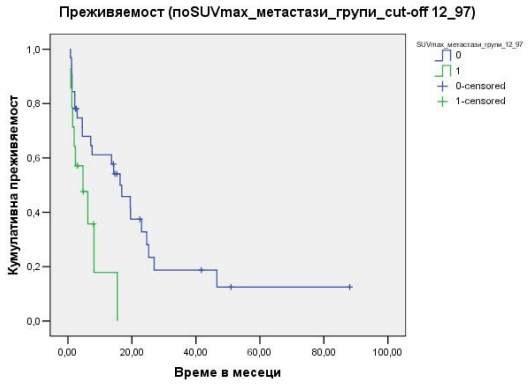
За установяване на прогностичните фактори отнасящи се до преживяемостта се анализираха редица фактори.

- **SUVmax- метастатични лезии**

Определихме и преживяемостта в зависимост от SUVmax на метастатичните лезии. Средната преживяемост на пациентите с SUVmax≤ 12,9 е 23,78 месеца (95%ДИ 12,98 – 34,57 месеца). При пациенти с SUVmax≥ 12,9 средната преживяемост е 6,00 месеца (95%ДИ 2,69 – 9,31 месеца). Теста на Mantel-Cox установи статистическа значимост (p = 0,017.) по отношение на преживяемостта спрямо SUVmax на метастатичните лезии.**Табл. 22** и **Фиг. 43**

Метастази	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
SUVmax≤12,9	23,780	5,508	12,985	34,576	16,296	3,379	9,672	22,919
SUVmax≥ 12,9	6,007	1,688	2,699	9,315	4,698	2,540	,000	9,676
общо	19,868	4,472	11,102	28,633	13,634	4,588	4,642	22,627

Табл. 22 Средна и медианна преживяемост при пациентите спрямо SUVmax на метастатичните лезии



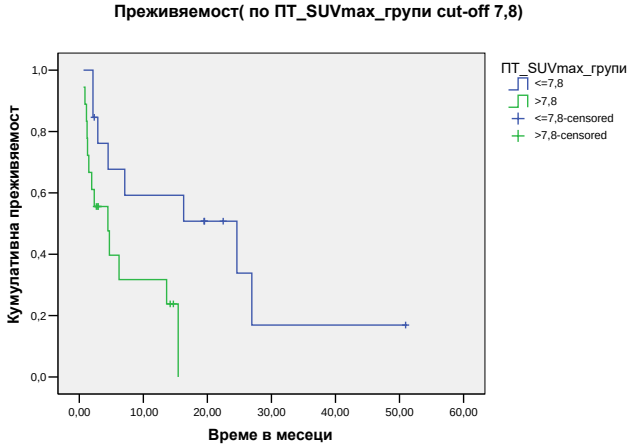
Фиг. 43

- **SUVmax- първичен тумор.**

Определихме и преживяемостта в зависимост от SUVmax на първичните тумори. Средната преживяемост на пациентите с SUVmax≤ 7,8 е 24,60 месеца (95%ДИ 1,84 – 47,36 месеца). При пациенти с SUVmax≥ 7,8 средната преживяемост е 4,46 месеца (95%ДИ 0,83-8,10 месеца). Теста на Mantel-Cox установи статистическа значимост (p = 0,017.) за преживяемостта спрямо SUVmax на първичните туморни лезии. Резултатите от средната и медианна преживяемост при пациентите спрямо SUVmax на първичните тумори са представени на **Табл. 23** и графично на **Фиг. 44**

Първичен тумор	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
< = 7,8	**20,280**	5,441	9,616	30,944	**24,608**	11,611	**1,849**	**47,366**
>7,8	**6,585**	1,577	3,494	9,676	**4,468**	1,854	**,834**	**8,102**
общо	**14,092**	3,408	7,412	20,771	**6,209**	2,053	**2,185**	**10,234**

Табл. 23 Средна и медианна преживяемост при пациентите спрямо вида на първичния тумор



Фиг. 44

- **Сравнихме и преживяемостта на пациентите, при които се установяват екстракраниални FDG-положителни метастатични лезии спрямо тези без други находки извън главен мозък.**

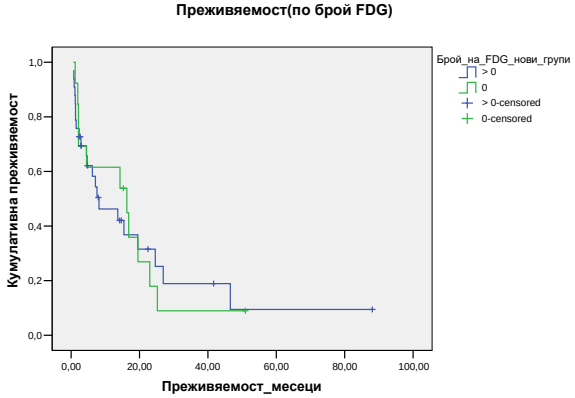
При пациентите с негативен за екстракраниални метастази PET/CT скен средната преживяемост е 15,64 месеца (95%ДИ 7,81 – 23,47 месеца). При наличие на позитивен PET/CT резултат за метастатични находки извън главен мозък средната преживяемост е 20,31 месеца (95%ДИ 8,98 – 31,65 месеца)-**Табл. 24**

Данни за FDG-авидни екстракраниални метастази	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
FDG (-)	15,642	3,996	7,810	23,474	16,296	10,005	,000	35,905
FDG (+)	20,319	5,783	8,985	31,654	8,148	4,337	,000	16,649
Общо	19,868	4,472	11,102	28,633	13,634	4,588	4,642	22,627

Табл. 24 Средна и медианна преживяемост спрямо присъствието на екстракраниални FDG-положителни метастатични лезии

От проведения тест на Mantel-Cox се установи, че наличието на FDG-позитивни екстракраниални метастази нямат статистическа значимост за преживяемостта в популацията, от която е направена извадката (p = 0,978).

На **Фиг. 45** е представена графично средната и медианната преживяемост на пациентите спрямо наличието на FDG-положителни екстракраниални метастатични лезии.



Фиг. 45

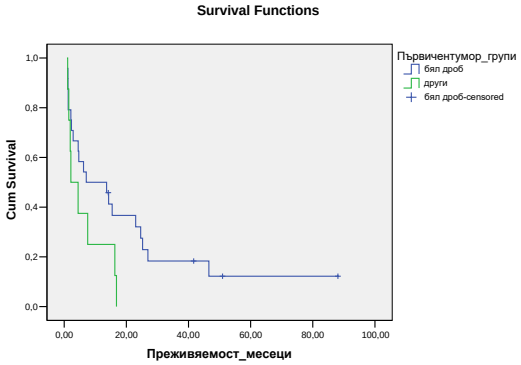
- **Вид на първичния тумор**

Определихме и преживяемостта на базата на най-често срещата първична туморна локализация, съответно: бял дроб спрямо другите първични огнища. Средната преживяемост на пациентите с белодробен карцином е 21,60 месеца (95%ДИ 10,09 – 33,10 месеца). При пациенти с други първични огнища средната преживяемост е 6,47 месеца (95%ДИ 1,92 – 11,02 месеца) – **Табл. 25**. Теста на Mantel-Cox не установи статистическа значимост (p= 0,082) за преживяемостта от вида на първичния тумор.

Първичен тумор	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
бял дроб	21,603	5,870	10,097	33,108	7,097	5,731	,000	18,330
други	6,476	2,321	1,926	11,026	2,136	1,789	,000	5,642
общо	17,685	4,550	8,767	26,603	6,209	2,161	1,975	10,444

Табл. 25 Средната и медианна преживяемост при пациентите спрямо вида на първичния тумор.

На **Фиг. 46** е представена графично средната и медианната преживяемост на пациентите спрямо вида на първичния тумор.



Фиг. 46

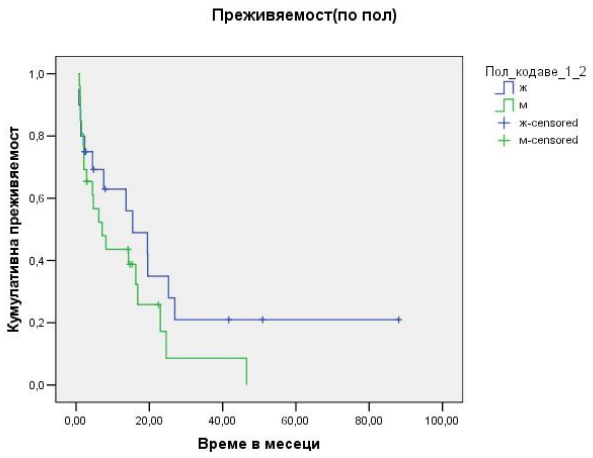
- **Пол**

По отношение на пола не се наблюдава значима разлика в преживяемостта (p = 0,172) спрямо Log Rank (Mantel-Cox). При жените средната преживяемост е 27,9 месеца, а при мъжете е 12,8 месеца – **Табл. 26**

Пол	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
м	12,853	3,069	6,838	18,868	7,097	2,671	1,861	12,332
ж	27,937	8,127	12,009	43,866	15,441	5,175	5,299	25,584
Общо	19,868	4,472	11,102	28,633	13,634	4,588	4,642	22,627

Табл. 26 Средна и медианна преживяемост спрямо признака „пол”

Преживяемостта по отношение на пола при пациенти с мозъчни метастази от НПО е представена на **Фиг. 47**



Фиг. 47

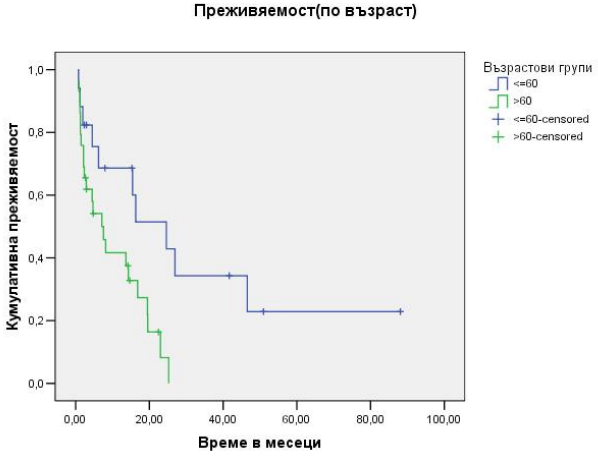
- **Възраст**

Възрастта на пациентите (под и над 60г.) е статистически значим показател. При пациенти под 60 г., средната преживяемост е 33,58 месеца (95% ДИ 15,52 – 51,64). При пациенти над 60 г. средната преживяемост е 10,15 месеца (95% ДИ 6,735 – 13,573). От приложения тест на Log Rank се установява статистически значима разлика на преживяемостта по възрастови групи – p = 0,012. **Табл. 27**

Възрастови групи	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
< = 60	33,586	9,213	15,528	51,644	24,608	7,400	10,104	39,111
>60	10,154	1,744	6,735	13,573	7,097	2,155	2,873	11,320
Общо	19,868	4,472	11,102	28,633	13,634	4,588	4,642	22,627

Табл. 27Средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост възрастта

Средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от възрастта е представена графично на **Фиг. 48**



Фиг. 48

- **Хистология на метастатичните лезии**

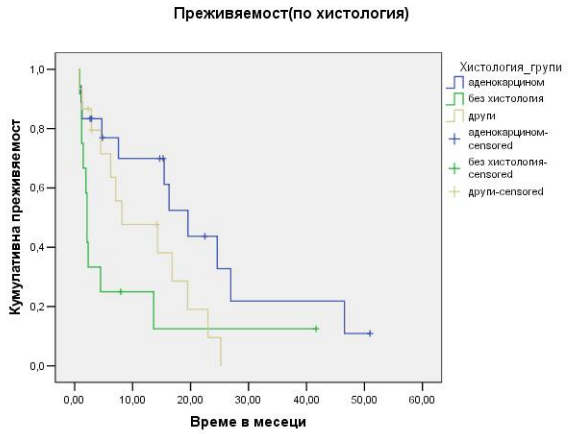
Хистологичният вариант на тумора е друг значим прогностичен фактор. Приложения тест на Log Rank за оценка на влиянието на хистологичната принадлежност на тумора или липсата на такава са сигнификантни за преживяемостта на пациентите – p = 0,024. Установява се статистически значима разлика на преживяемостта между случаите без хистология и аденокарцином – p = 0,030.

Хистология групи	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
без хистология	8,393	4,062	,432	16,354	2,136	,168	1,806	2,465
аденокарцином	21,769	4,618	12,719	30,820	19,548	3,273	13,134	25,963
други	11,830	2,397	7,131	16,529	8,148	5,704	,000	19,328
Общо	15,057	2,522	10,114	20,001	13,634	5,057	3,723	23,546

Табл. 28 Средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от хистологичния вариант на тумора

При пациентите, които са били насочени за стадиращ PET/CT, без предварително проведена биопсия се наблюдава значително по-ниска средна преживяемост от 8,39 месеца (95%ДИ 0,43 – 16,35 месеца) спрямо тези с хистологични данни за аденокарцином 21,76 месеца (95%ДИ 12,71-30,82 месеца) – **Табл. 28**. Тези резултати подчертават значимостта на патохистологично изследване и неговата пряка връзка върху прогнозата на пациентите. Добиването на биопсичен материал е ключов момент в диагностичния алгоритъм и не бива да се прескача или изпуска като начална стъпка в диагностиката на тази група пациенти.

Фиг. 49 представя графично средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от хистологичния видна метастазите.



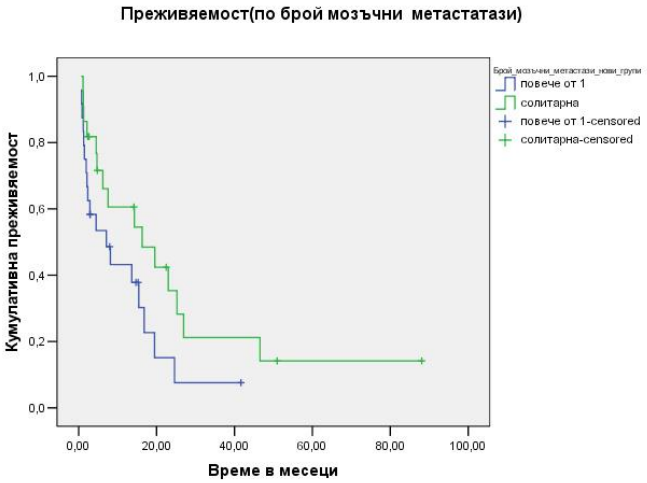
Фиг. 49

Анализирахме данните за броя мозъчните метастази при презентацията на заболяването като фактор на преживяемостта. За тази цел пациентите бяха разделени на две групи – с една (солитарна) или повече от една метастатични мозъчни лезии (няколко 2-4/множествени). От анализа на резултатите установихме, че между двете групи не се наблюдава статистическа значимост спрямо данните от приложения тест на Log Rank (Mantel-Cox)- p = 0,078.

Средната преживяемост при пациентите със солитарна мозъчна метастаза се равнява на 25,58 месеца (95%ДИ 12,01- 39,14 месеца), докато при тези с няколко (2-4) или множествени метастази е 11,31 месеца(95%ДИ 6,08 -16,54).**Табл. 29** и графично представяне на **Фиг. 50**

Брой мозъчни метастази	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
солитарна	25,580	6,921	12,014	39,146	**16,296**	7,702	1,199	31,392
повече от 1	11,311	2,669	6,081	16,542	**7,097**	3,641	,000	14,232
Общо	19,868	4,472	11,102	28,633	**13,634**	4,588	4,642	22,627

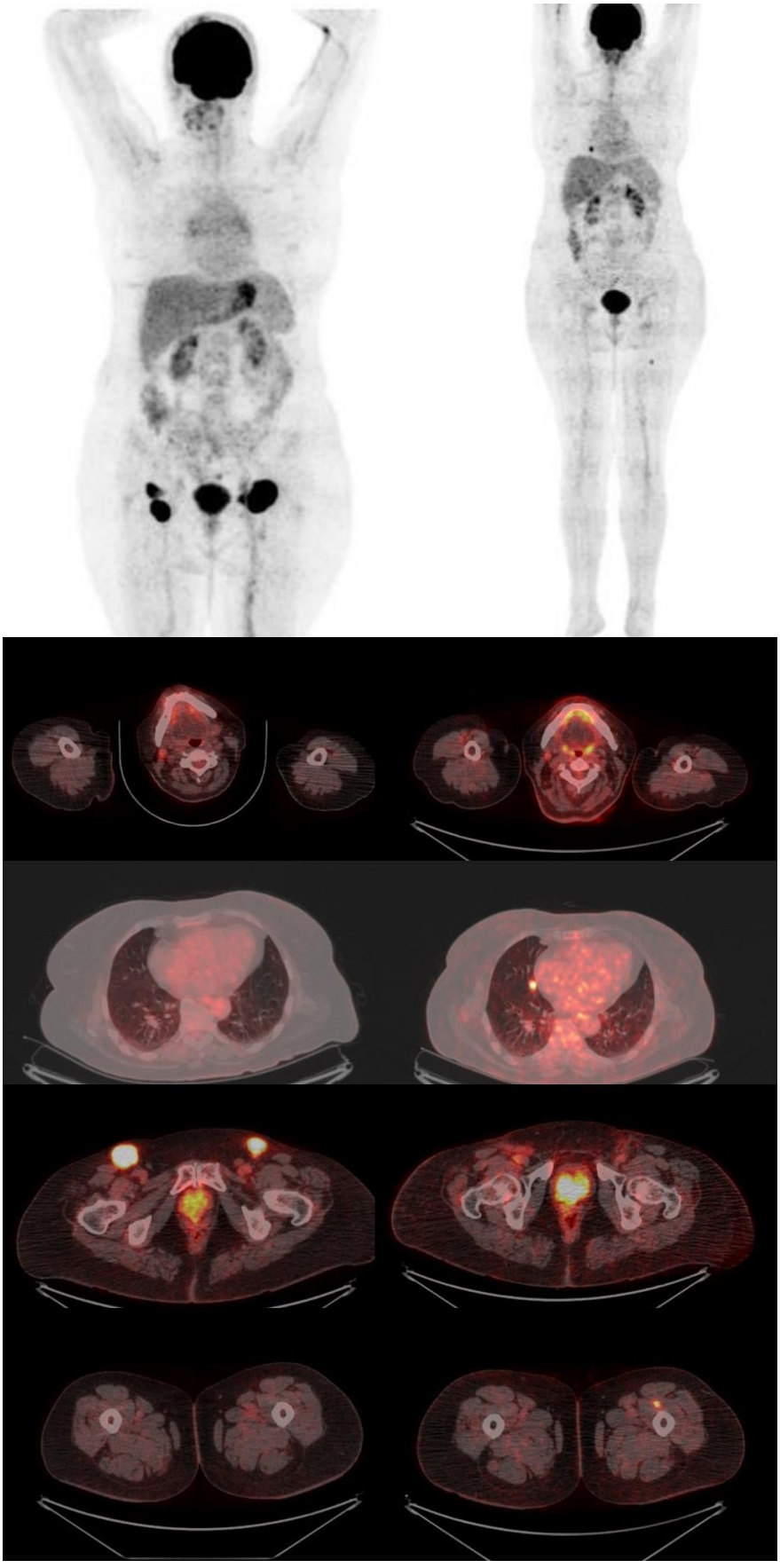
Табл. 29 Средна и медианна преживяемост спрямо броя на мозъчните метастази



Фиг. 50

2.2 Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с мозъчни метастази от окултен карцином

Клиничен случай №1

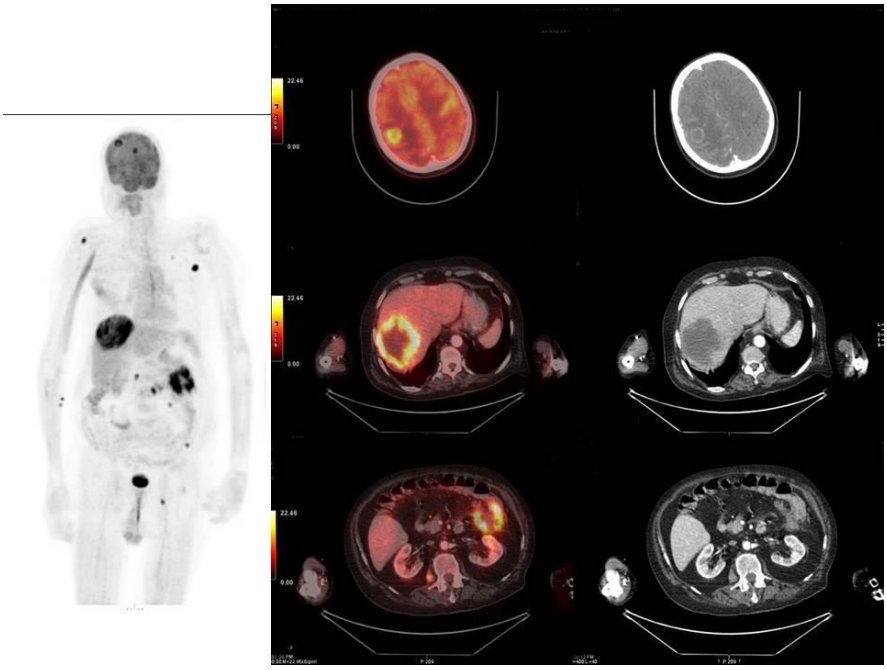


67-годишна жена с оплаквания от слабост на леви крайници, нарушена походка и съпътстващо сутрешно главоболие. Проведени изследвания: пълна кръвна картина, рентген на гръден кош – б.о. СТ с контраст на главен мозък – солитарна лезия вдясно париетално- ДД метастаза/първичен астроцитом. Проведена екстирпация на лезията, с хистология за метастаза от умерено диференциран аденокарцином, суспектен за бял дроб, което ИХХ не е потвърдено (СК-7 и TTF-1 негативни реакции).

Фиг. 51А От MIP-образ на 18F-FDG PET/CT – предтерапевтичен (*ляво*) се установяват уголемени лимфни възли в ингвинална област двустранно с интензивно повишена метаболитна активност. Без данни за първичен тумор. Пациентката е насочена за биопсия на ингвинални лимфни възли. Осъществена е ингвинална лимфна дисекция с данни за метастази от малигнен меланом. Проведен контролен PET/CT след 2 месеца (*дясно*) – фокална зона с умерено повишена метаболитна активност, разположена паракардиално вдясно и друга в проксимална част на ляво бедро.

Фиг. 51Б Хибриден аксиален FDG PET/CT образ (*Fusion*) преди терапия с данни за метаболитно активна ингвинална лимфаденомегалия (*ляво*) и при контролен рестадиращ скен (*дясно*) с поява на нов метаболитно активен нодул, разположен паракардиално в среден дял на десен бял дроб и нова метаболитно активна лезия в мускулатурата на ляво бедро. Постоперативни промени в ингвинална област. Спрямо RECIST 1.1. се отчита прогресивен ход на заболяването.

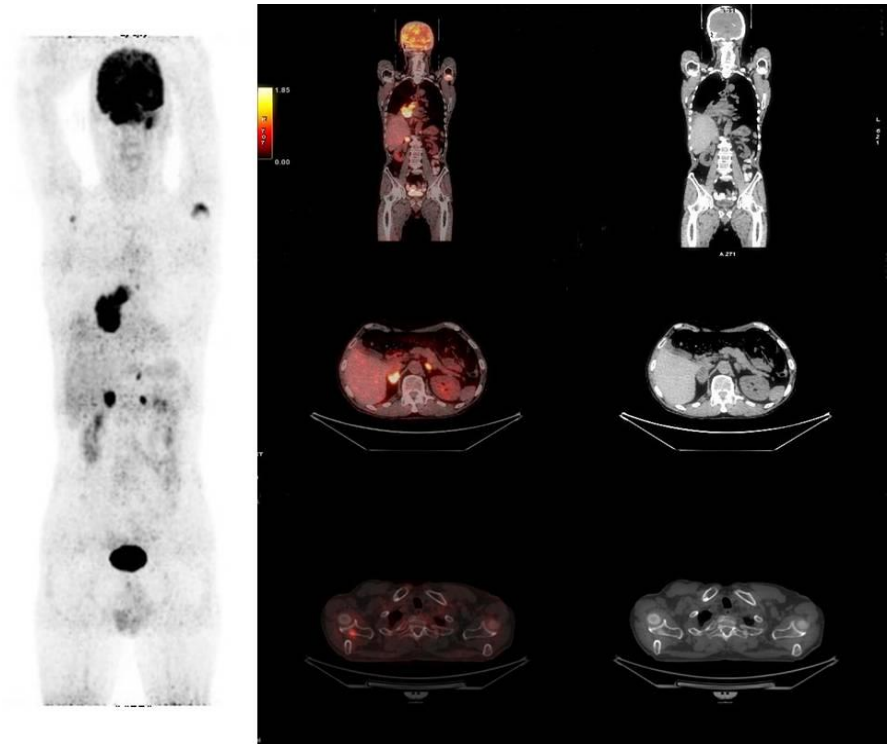
Клиничен случай № 2



68-годишен мъж с диагностицирани множествени метастази от MRI, неподлежащ на хирургична намеса. Проведени изследвания: пълна кръвна картина, рентген на гръден кош – б.о. Насочен за провеждане на 18F-FDG PET/CT за уточняване на екстрацеребралната екстензия на заболяването и преценка на подходящо място за биопсична верификация на процеса.

Фиг. 52 От MIP, аксиални Fusion PET/CT и CT изображения се установява метаболитно активни мозъчни лезии с контрастираща периферна зона от CT, голяма чернодробна лезия с метаболитна активна периферия и централна хипометаболитна и хиподенсна зона от CT (кореспондираща с некротичен участък), метаболитно активни мекотъканни лезии в областта на торакс и абдомен, абдоминални лимфни възли. Голяма метаболитно активна мекотъканна лезия в лява абдоминална половина, която е високо суспектна за първичен дебелочревен карцином.

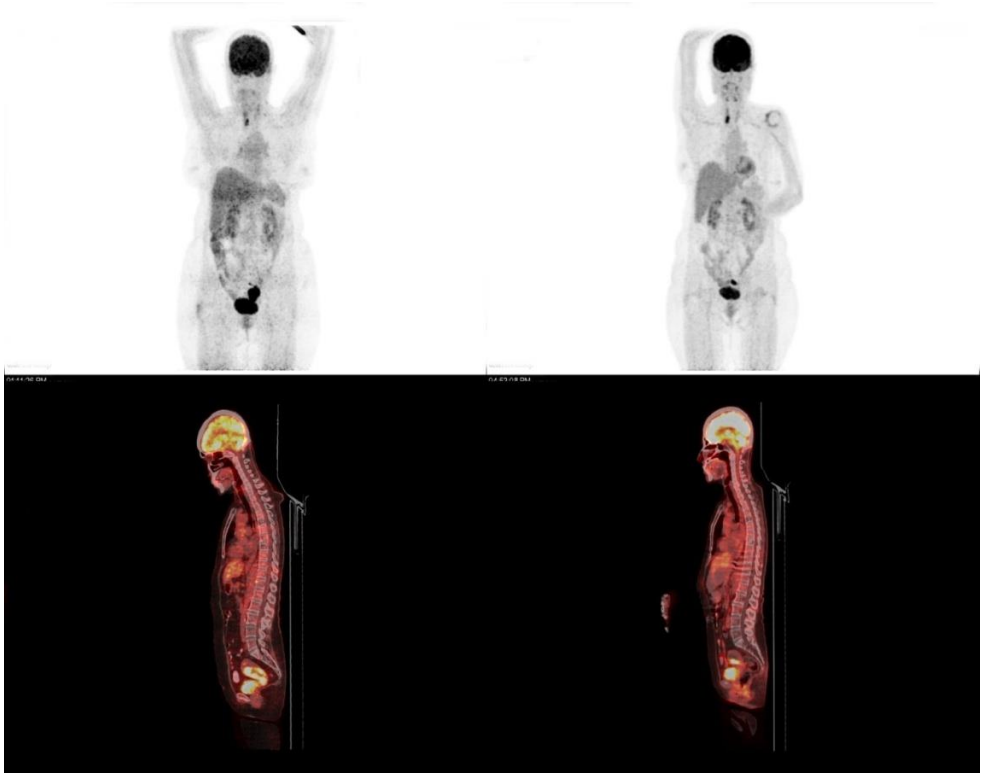
Клиничен случай № 3



64-годишен мъж с оплаквания от няколко месеца от пристъпи на световъртеж и загуба на равновесие. Провел консервативно лечение, без успех. Проведени изследвания: пълна кръвна картина, CT и MRI на главен мозък с контраст – туморна формация в ЛММХ. Насочен за оперативно лечение: екстирпация на туморната формация. Хистология: метастаза от недиференциран карцином с невроендокринна диференциация. Проведена ИХХ – synaptophysin – позитивна реакция в неопластичните клетки. TTF1, LCA и S100 – негативни реакции. Възможен произход от бял дроб, ГИТ (стомах, панкреас).

Фиг. 53 От MIP, аксиални PET/CT и CT изображения се установява метаболитно активна мекотъканна формация в долен дял на десен бял дроб с вид на първичен нео-процес. Данни за дисеминация в единични метаболитно активни костни лезии с дискретно набелязан остеосклеротичен субстрат от CT в двете раменни кости, единични неуголемени абдоминални лимфни възли и мекотъканни лезии в двете надбъбречни жлези.

Клиничен случай № 4



66-годишна жена, с оплаквания от отпадналост и трудности при ставане от леглото от няколко дни. Проведени изследвания: пълна кръвна картина, щитовидни хормони, УЗД – корем, УЗД шия (струма нодоза), АГ – ДД хиперпластичен ендометриум, ДД карцином на ендометриум. СТ на главен мозък – две метастатични лезии. Състояние след краниотомия – метастаза от ниско диференциран карцином, без специфичен имунофенотип.

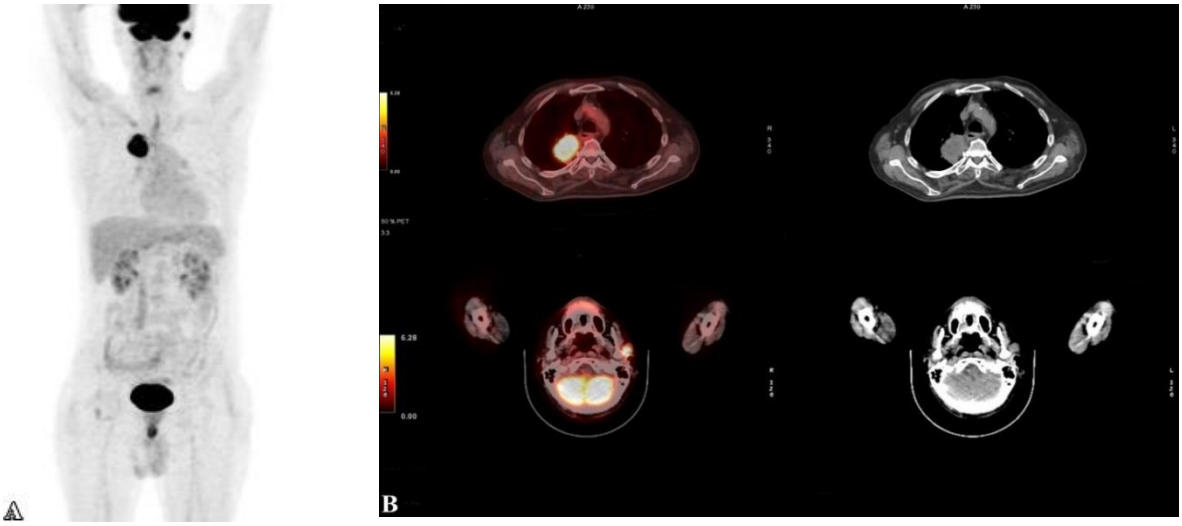
Фиг. 54 От MIP и сагитален план на PET/CT образите се установява метаболитно активна формация в маточно тяло и суспектен единичен лимфен възел с умерено повишена метаболитна активност по хода на общи илиачни съдове вляво (*ляво*). Хистологична верификация – плоскоклетъчен карцином на маточна шийка във II-ри B КС. Състояние след реоперация поради прогресия на мозъчни мета и ЛТ на малък таз и мозък. От рестадиращ CT и MRI – без вторични лезии, постоперативни промени в зоната на първичния тумор. От контролен PET/CT (*дясно*) се визуализира значително редуцирана метаболитна активност от страна на първичната формация и намален размер на метаболитно активната зона – промени съвместими с парциален метаболитен и морфологичен отговор.

Клиничен случай №5



65-годишен мъж след краниотомия и екстирпация на мозъчна метастаза с хистология за ниско диференциран невроендокринен карцином с най-вероятна хистогенеза – бял дроб.

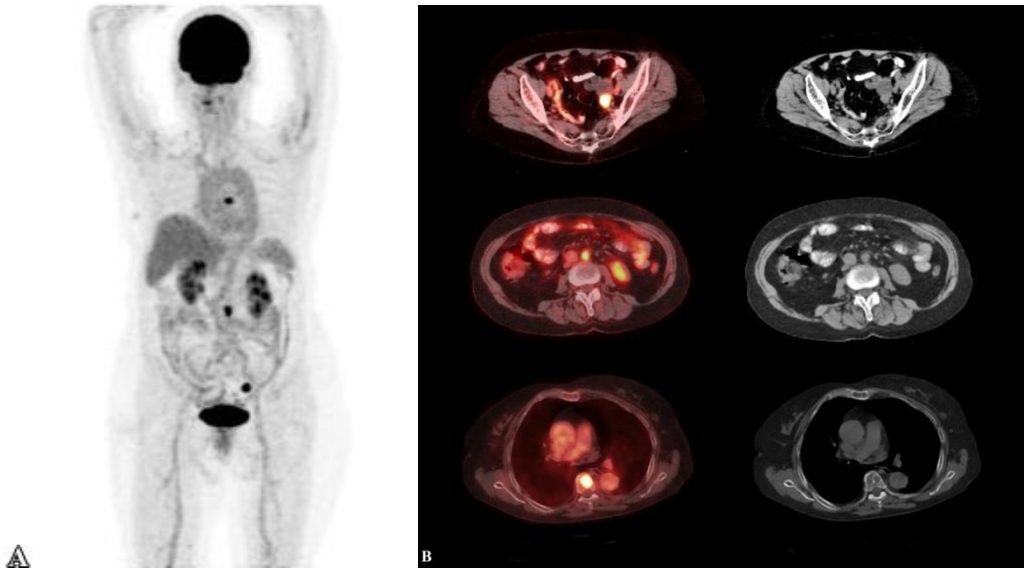
Фиг. 55 CT на главен мозък с данни за голяма хетероденсна формация, разположена високо париетално и парасагитално в лява мозъчна половина, с наличие на периферен мозъчен едем. Мекотъканен нодул с гладки очертания в горен полюс на паротидна жлеза.



Фиг. 55(A) MIP- образ с данни за метаболитно активна формация в десен бял дроб и фокална метаболитно активна лезия в лява периаурикуларна област. (B)Fusion и CT- изображения с метаболитно активна мекотъканна формация, разположена в горен лоб на десен бял дроб, дорзално и паравертебрално със спикули към костална и медиастинална плевра и аксиален размер 36x55мм, SUVmax 14,6 (находката е съвместима с първичен тумор). Визуализира се метаболитно активен мекотъканен нодул в горен полюс на лява паротидна жлеза пред ляв слухов отвор, SUVmax 11,9 и размер 13x17мм – дд тумор на Вартин, дд плеоморфен аденом, дд лимфен възел.

Клиничен случай №6

62-годишна жена с оплаквания от няколко месеца от световъртеж, нестабилна походка, залитане. Без данни за главоболие и гадене. MRI – субтенториална интрааксиална туморна формация в лява малкомозъчна хемисфера и вермис церебели. Ро графия: б.о. Състояние след ексцизия – метастаза от умерено диференциран аденокарцином, на места формиращ папиларни структури сред обширни некрози. ИХХ (TTF-1, CK-7, p-63 – негативни реакции в туморните клетки) – без яснота за първичното огнище на тумора, като на първо място трябва да се изключи бял дроб и гениталии.



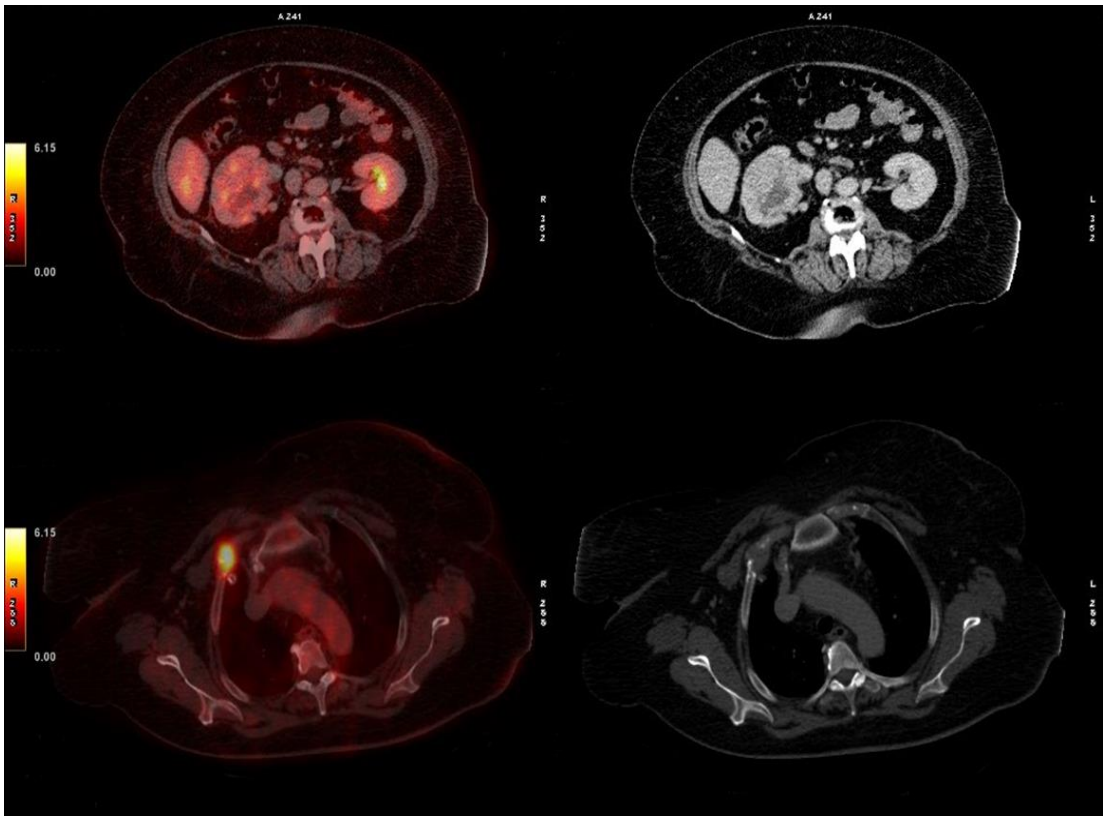
Фиг. 56 (A) MIP-образ с три метаболитно активни лезии в торакална абдоминална и тазова област. (B) Fusion и CT – изображения с данни за общо уголемен размер на ляв аднекс с наличие на кистична компонента с размери до 36мм, без метаболитна активност, и дорзо-краниално разположена солидна компонента (14мм), която се представя метаболитно активна, SUVmax 12,3 (находка съвместима с първичен тумор). На нивото на Л3 се установява патологично уголемен лимфен възел с размер 15мм и повишена метаболитна активност, SUVmax 9,5. Метаболитно активна литична лезия в тялото на Tx7 със SUVmax 8,8.

Клиничен случай № 7



54-годишна жена с оплаквания от няколко месеца от главоболие, световъртеж, епизоди с високо кръвно налягане. В последствие се появила слабост за лява ръка, затруднение в говора. По повод на остър епизод от внезапно прилошаване, повръщане, нестабилна походка и бавен говор е насочена за диагностично уточняване. Ро-графия – б.о. MRI – едем на дясна голямомозъчна хемисфера, с добре контрастираща туморна формация с размер около 28/14мм. Компресия на десен страничен вентрикул с дислокация на ляво. Състояние след екстирпация. Хистология – тъкан с инфилтрация от гнезда и повлекла неопластични клетки със светли цитоплазми и относително мономорфни хиперхромни ядра. От ИХХ: неопластичните клетки експресират СК AE1/AE3 и виментин. СД34 – експресира в съдови стени. GFAP се експресира оскъдно в запазена мозъчна тъкан. Заключение: мозъчна метастаза от карцином, с най-вероятен произход от бъбрек.

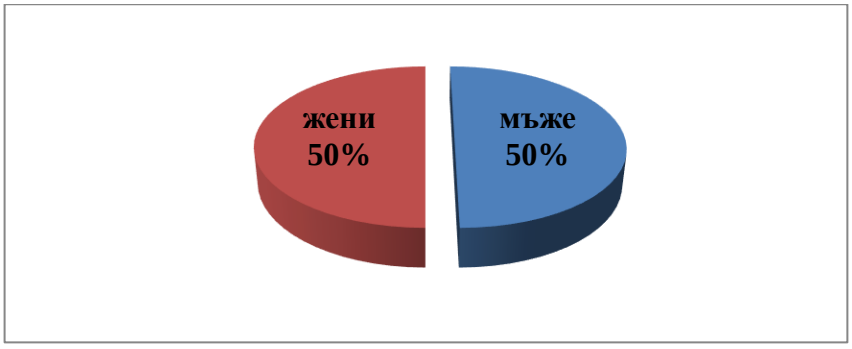
Фиг. 57(A)MIP – образ с данни за метаболитно активна лезия в дясна торакална половина. Без други лезии с повишен глюкозен метаболизъм.



Фиг. 57(B) Fusion и CECT – изображения с данни за голяма нехомогенно контрастираща се туморна формация в средна трета на десен бъбрек с размер до 75мм, която показва метаболитна активност сходна с физиологичния фон в тази област. Метаболитно активна лезия по предна повърхност на 2-ро дясно ребро до косто-хондралното съчленение, с наличие на мекотъканна компонента, SUVmax 7,0.

3 Приложение на ^{18}F-FDG PET/CT при пациенти с органни и костни метастази от неизвестен първичен източник

В работната група с органни метастази от неизвестен първичен карцином бяха включени общо 130 пациента. Разпределението на пациентите по признака „пол" в изследвания контингент беше 65 мъже (50%) и 65 жени (50%) – (Фиг. **58**)



Фиг. 58 Процентно разпределение по белега „пол" на пациентите

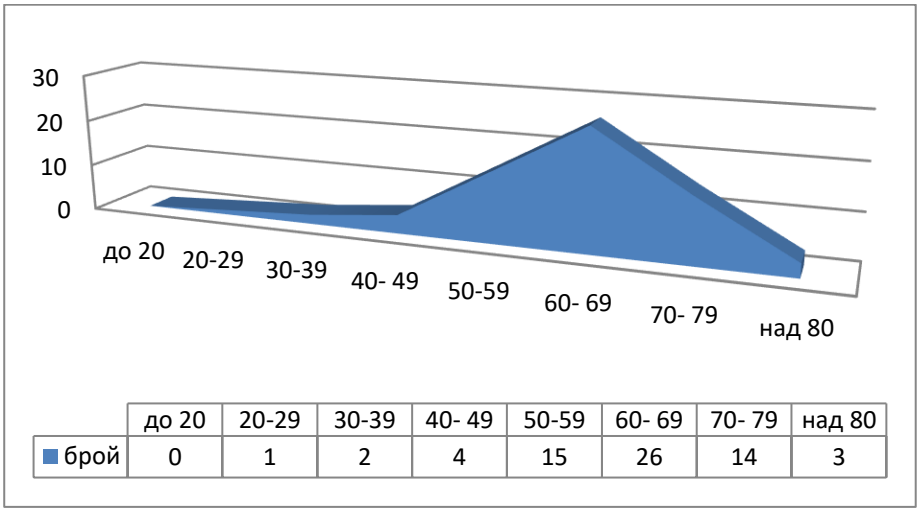
Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 24 и 84 години, като средната възраст е около 62 години. **Табл. 30**

пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	64	33-78	61,93г.
жени	62	24-84	62,04г.

Табл. 30 Средна възраст

Групата на жените е разделена на няколко декади от 20 до 80 години **(Фиг. 59)**

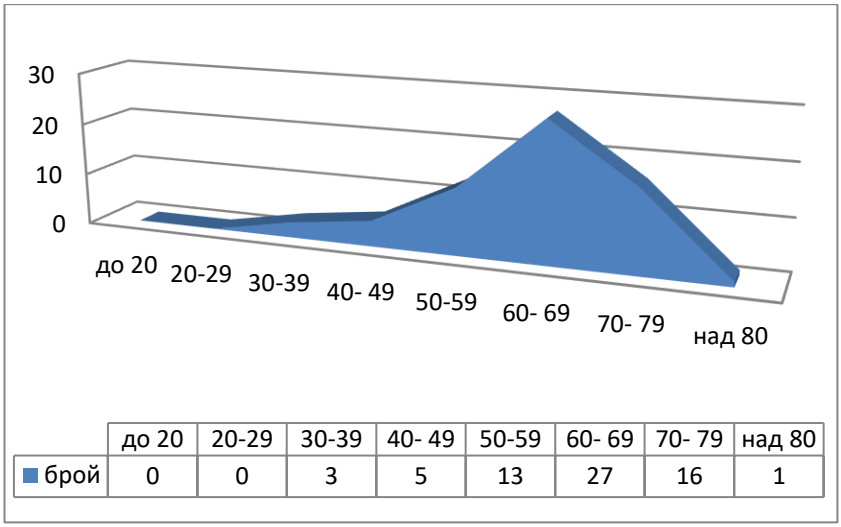
- В декадите под 20 не попада нито една пациентка.
- На възраст между 20 и 29 години има само една пациентка.
- На възраст между 30 и 39 години има две пациентки.
- В групата между 40 и 49 години попадат четири пациентки.
- На възраст между 50 и 59 години са петнадесет пациентки.
- Във възрастовия диапазон между 60 и 69 години са включени двадесет и шест пациентки.
- На възраст между 70 и 79 години има четиринадесет пациентки.
- Над 80 години има само три пациентки.



Фиг. 59 Възрастово разпределение на жените по десетилетия

Пациентите от мъжки по също са разделени в няколко групи, всяка от които съдържа по десет години (**Фиг. 60**)

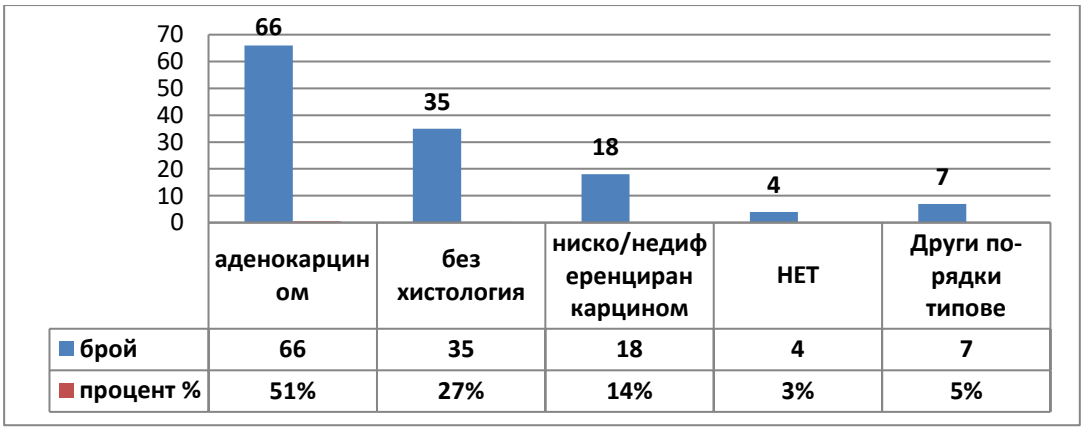
- В декадите под 20, между 20-29 годишна възраст не попада нито един пациент.
- На възраст между 40 и 49 години има петима пациенти.
- Мъже на възраст между 50 и 59 години са тринадесет пациенти.
- Във възрастовия диапазон между 60 и 69 години попадат двадесет и седем пациенти.
- На възраст между 70 и 79 години са шестнадесет пациенти.
- Над 80 годишна възраст има само един пациент.



	до 20	20-29	30-39	40- 49	50-59	60- 69	70- 79	над 80
брой	0	0	3	5	13	27	16	1

Фиг. 60 Възрастово разпределение на мъжете по десетилетия

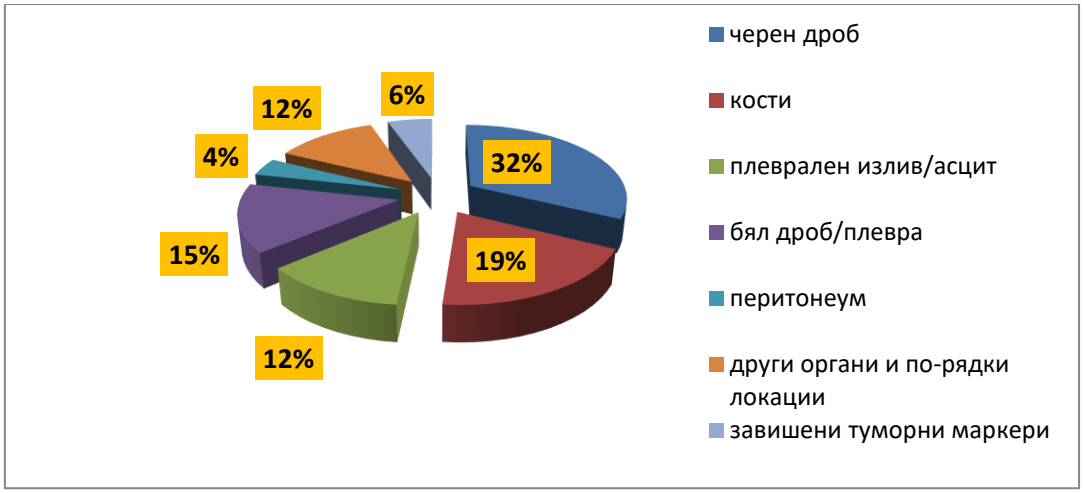
С хистологично верифициран метастатичен процес бяха 95 пациенти (73%), докато при останалите 35 (27%) клиничното съмнение се основаваше на клинични, лабораторни и високо суспектни образно-клинични данни за такъв. Спрямо наличните хистопатологични резултати бяха обособени следните основни категории: аденокарцином (n = 66, **51%**), без хистологичен резултат (n = 35, **27%**), ниско- и недиференциран карцином (n = 18, **14%**), невроендокринен тумор – НЕТ (n = 4, **3%**) и други по-редки типове (n = 7, **5%**) – **Фиг. 61**



	аденокарцином	без хистология	ниско/недиференциран карцином	НЕТ	Други по-рядки типове
брой	66	35	18	4	7
процент %	51%	27%	14%	3%	5%

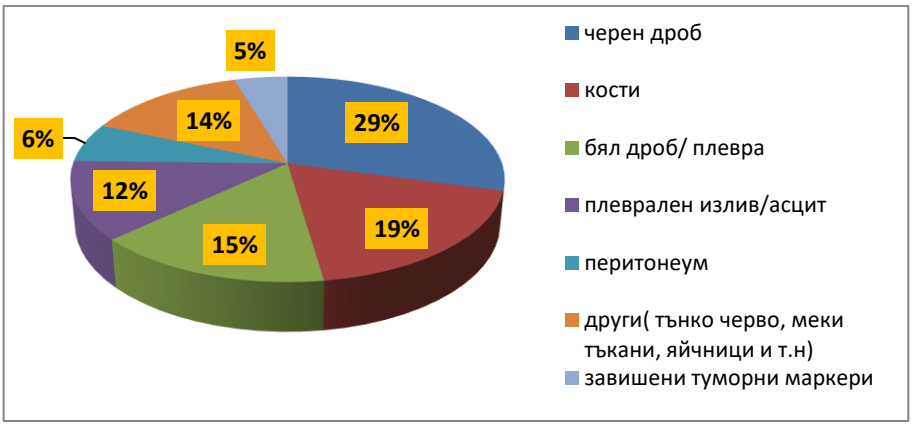
Фиг. 61 Процентно разпределение на основните хистологични варианти

Друг основен белег по които бяха разделени пациентите от общата работна група е локализацията на органните метастази/ клинични индикации при презентация на заболяването, като бяха обособени няколко основни групи, подредени по честота на засягане: чернодробни метастази (n = 42; **32%**), костни метастази (n = 25; **19%**), белодробни метастази (n = 19; **19%**), малигнен плеврален излив/асцит (n = 16; **12%**), други по-редки локализации като мекотъканни лезии, метастаза в тънко черво и др. органи (n = 16; **12%**) високи туморни маркери (n = 7; **6%**) и перитонеални лезии (n = 5; **4%**) – **Фиг. 62**



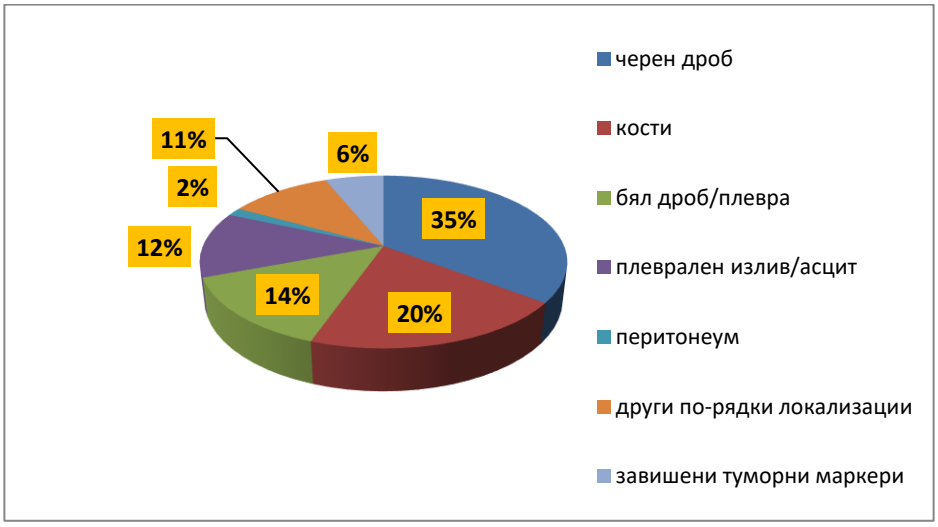
Фиг. 62 Процентно разпределение на метастатичните локализации/клинични индикации

Разгледани бяха най-честитите локализации на инициалните метастатични/клинични находки и тяхно разпределение спрямо признака „пол", съответно: при 65 пациенти от женски пол се оформиха следните групи: черен дроб (n = 19), кости (n = 12), бял дроб/плевра (n = 10), плеврален излив/асцит (n = 8), перитонеум (n = 4), други по-редки органни метастази като тънко черво, меки тъкани, яйчници и т.н. (n = 9), завишени туморни маркери (n = 3) – **Фиг. 63**



Фиг. 63 Процентно разпределение на инициалните метастатични локализации при жените

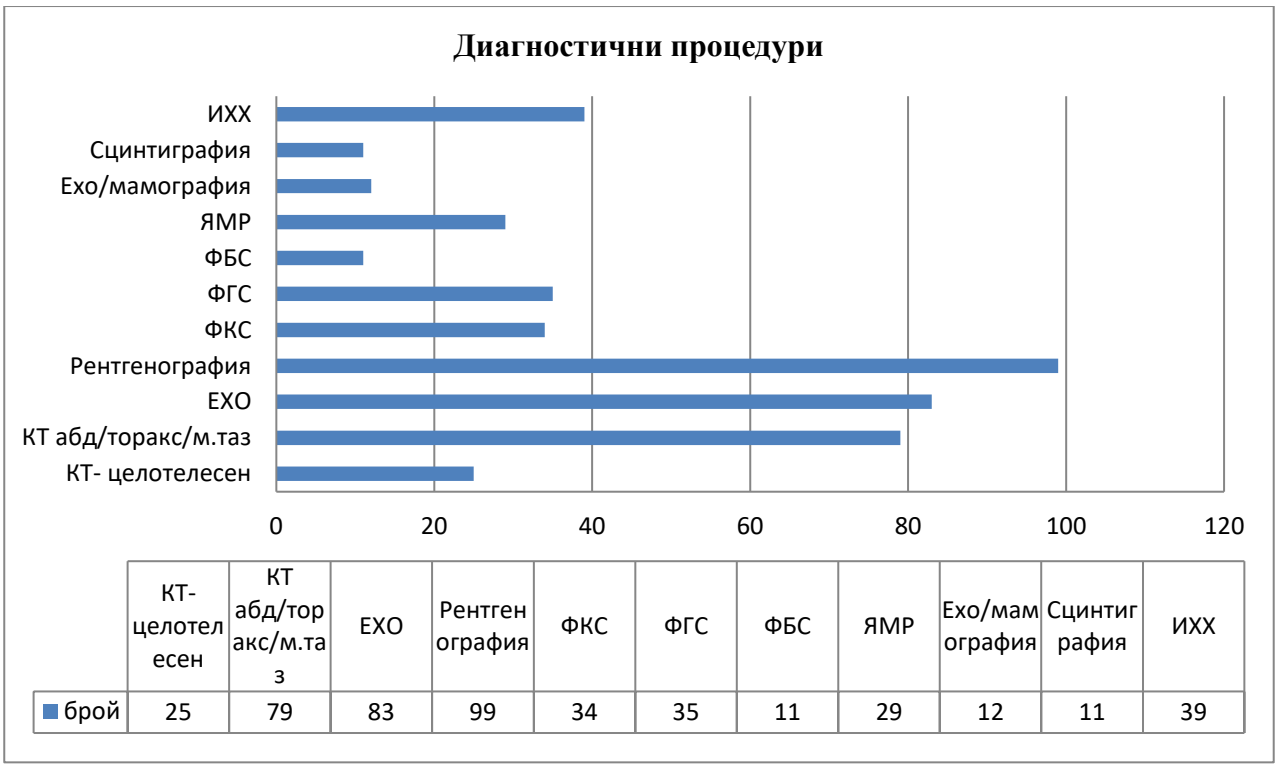
При пациентите от мъжки пол се оформиха следните групи основани на честотното разпределение на инициалните метастатични локализации при клиничния дебют на заболяването: черен дроб (n = 23), кости (n = 13), бял дроб/плевра (n = 9), плеврален излив/асцит (n = 8), перитонеум (n = 1), други по-редки локализации (n = 7) и завишени туморни маркери (n = 4) – **Фиг. 64**



Фиг. 64 Процентно разпределение на инициалните метастатични локализации при мъжете

От гореизложените данни отчетливо се забелязва, че водещите три инициални метастатични локализации са еднакво застъпени при пациентите от женски и мъжки пол, както следва: черен дроб (29-35%), кости (около 20%) и бял дроб/плевра (около 15%).

Осъществена беше оценка на броя и вида на проведените диагностични процедури преди провеждане на PET/CT в извадката, със следните резултати: целотелесен CT (25/130; **19.23%**); CT на една или две анатомични области (79/130; **60.76%**); УЗД (83/130, **63.84%**) Ro-графия (99/130; **76.15%**); ФКС (34/130; **26.15%**); ФГС (35/130; **26.92%**); ФБС (11/130; **8.46%**); MRI (29/130; **22.30%**); Ехо/мамография (12/130; **9.23%**); сцинтиграфия (11/130; **8.46%**); ИХХ (39/130; **30%**) – **Фиг. 65**



	КТ-целотелесен	КТ абд/торакс/м.таз	ЕХО	Рентгенография	ФКС	ФГС	ФБС	ЯМР	Ехо/мамография	Сцинтиграфия	ИХХ
брой	25	79	83	99	34	35	11	29	12	11	39

Фиг. 65 Видове диагностични процедури

От работната група само 9 пациенти (6,92%) имаха проведена терапия преди PET/CT, съответно: химиотерапия (n = 3), съчетана химио – и лъчетерапия (n = 1), лъчетерапия (n = 1), оперативно лечение (n = 3), термоаблация (n = 1).

В останалите 121 пациенти (93,07%) бяха без назначена терапия преди провеждане на PET/CT.

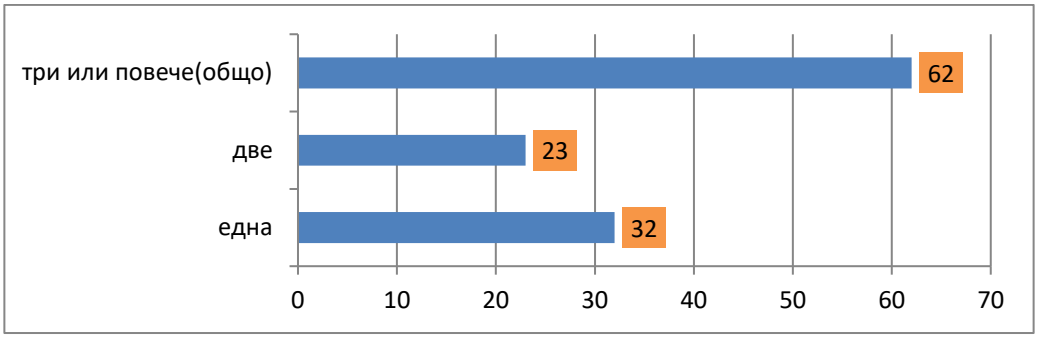
3.1 Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с органни и костни метастази от НПО

Следващите резултати са съсредоточени върху анализа на данните за диагностичната и прогностичната роля на PET/CT при пациенти с органни и костни метастази.

Работната група беше разделена на две категории спрямо наличието (n = 117; 90%) или отсъствието на FDG-положителни метастатични лезии (n = 13; 10%). По отношение на метастатичните лезии беше осъществено и допълнително подразделяне спрямо броя на засегнатите области установени чрез FDG PET/CT, съответно: една, две, три или повече от три анатомични зони.

От общия брой на пациентите с органни метастази, разпределението спрямо по-горе описаните четири основни категории е (**Фиг. 66**):

- с ангажиране на една област – при 32 от 117 пациенти (**27%**)
- с ангажиране на две области – при 23 от 117 пациенти (**20%**)
- с ангажиране на три области – при 29 от 117 пациенти (**25%**)
- с ангажиране на повече от три области – при 33 от 117 пациенти (**28%**).



Фиг. 66 Брой на вторично ангажирани органи/области, установени от FDG PET-CT

При всички пациенти беше осъществена оценка на идентифицираните метастатични локализации, които са подредени по честота, съответно: черен дроб (n = 48/117; **41%**), бял дроб/плевра (n = 37/117; **37%**), лимфни възли (n = 79/117; **68%**), кости (n = 61/117; **52%**), перитонеум (n = 22/117; **19%**), други по-редки локализации (надбъбреци, слезка, меки тъкани и т.н; n = 16/117; 14%).

От получените данни ясно се забелязва, че при работната група с органни метастази от окултен карцином, повече от 50% от пациентите се наблюдава генерализирана метастатична болест с ангажиране на три или повече от три анатомични зони. Най-често засегнатите органи са лимфни възли, кости, черен дроб и бял дроб.

Реализирана беше сравнителна оценка върху допълнителната диагностична стойност на ^{18}F-FDG PET/CT спрямо вече проведената начална диагностична обработка (клинична информация и проведени образни изследвания). Резултатите от PET/CT предоставиха допълнителна информация в 86 (66,15%) от случаите. От тях при 63 (73,25%) допълнителни находки бяха свързани с идентификация на първични туморни огнища заедно с неизвестни до този момент метастатични лезии. В останалите 23 (26,74%) резултатите демонстрираха единствено метастатични лезии. Въз основа на информацията от PET/CT се постигна промяна (планиране) на терапевтичния подход в 74 от 130 (56,92%). Значително по-голям беше процентът на пациентите подлежащи на системна терапия, комбинирана с ЛТ в 37 от 74 (50%) или таргетна/имунотерапия при 33 от 74 (44,59%), за разлика от единични случаи подходящи за радикално оперативно лечение плюс системна терапия при 4 от 74 (5,40%).

От общия брой пациенти в работната група (n = 130) ^{18}F-FDG PET/CT успя да идентифицира съмнителни за първични туморни находки при 78/130 (60%), от които 74 (57%) впоследствие бяха доказани правилно позитивни случаи чрез хистопатологично потвърдително изследване и/или клинично проследяване като референтен стандарт. Разпределението на правилно идентифицираните чрез PET/CT първични туморни локализации спрямо тяхната честота е следното: бял дроб (27/74; **36%**), панкреас (12/74; **16/%**), дебело черво (7/74; **10%**), стомах (6/74; **8%**) мезотелиом на плеврата (5/74; **7%**), млечна жлеза (4/74; **5%**), яйчник (4/74; **5%**), множествен миелом (2/74; **3%**), хранопровод (1/74; **1%**), жлъчни пътища (1/74; **1%**), жлъчен мехур (1/74; **1%**), първичен чернодробен (1/74; **1%**), уретер (1/74; **1%**), тънко черво (1/74; **1%**) и малигнен меланом (1/74; **1%**) – **Табл. 31**

Възраст и пол	Локализация на метастазите	Хистологични/образно-диагностични метастази	Първичен тумор
1.71, Ж	Черен дроб	Метастази от КТ	Стомах
2.59, М	Метастаза в тънко черво	Нискодиференциран Ка	Бял дроб
3. 65, М	Висок ту-маркер СА 19-9	Без хистология	Панкреас
4.75, М	Черен дроб	Нискодиференциран Ка	Панкреас
5. 72, Ж	Черено дроб	Нискодиференциран Ка	Гърда
6.32, Ж	Висок ту-маркер СА 19-9	Без хистология	Панкреас
7. 37, М	Бял дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
8. 54, М	Обс. Ту на хранопровод	Без хистология	Хранопровод/ кардия
9.62, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб
10. 58, Ж	Черен дроб	Нискодиференциран аденокарцином	Панкреас
11. 68, М	Черен дроб	НЕТ	Панкреас
12. 60, М	Черен дроб	Нискодиференциран аденокарцином	Бял дроб
13. 53, Ж	Обс. Ту-панкреас от КТ	Без хистология	Панкреас
14. 66, Ж	Множествени мета	Нискодиференциран аденокарцином	Дебело черво
15. 73, Ж	Черен дроб	Аденокарцином	Стомах
16. 83, М	Плеврален излив	ПКК	Множествен миелом
17. 61, Ж	Завишени туморни маркери СА 19-9, СЕА	Без хистология	Панкреас
18. 65, Ж	Обс Ту на бял дроб	Без хистология	Бял дроб
19. 54, Ж	Черен дроб	Аденокарцином	Холангиокарцином
20. 58, М	Плевра	Аденокарцином	Бял дроб
21. 78, М	Плевра	Аденокарцином	Мезотелиом
22. 60, М	Перитонеум	Аденокарцином	Панкреас
23. 54, М	Черен дроб	Дребноклетъчен Ка	Панкреас
24. 70, М	Кости	Без хистология	Бял дроб
25. 59, М	Кости	Нискодиференциран аденокарцином	Дебело черво
26. 42, М	Абдоминални ЛВ	Нискодиференциран планоцелуларен Ка	Панкреас
27. 52, Ж	Кости	Аденокарцином	Бял дроб
28. 67, М	Черен дроб	Аденокарцином	Бял дроб
29. 63, Ж	Мета в плика везико утерина	Папиларен аденокарцином	Яйчник
30. 38, М	Черен дроб	Аденокарцином	Стомах
31. 61, М	Черен дроб	Аденокарцином	ХЦК
32. 70, М	Бял дроб	Негативна ФБС	Бял дроб
33. 65, М	Бял дроб	Без хистология	Бял дроб
34. 65, Ж	Плеврален излив	Аденокарцином	Яйчник
35. 72, М	Обс Ту на бял дроб	Без хистология	Бял дроб
36. 71, М	Черен дроб	Нискодиференциран Ка	Бял дроб
37. 57, Ж	Меки тъкани	Аденокарцином	Бял дроб
38. 71, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб
39. 72, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Мезотелиом
40. 64, Ж	Меки тъкани/кожа/	Метастатичен бластом	Гърда
41. 80, Ж	Бял дроб	Различен хистологичен резултат	Бял дроб
42. 60, М	Черен дроб	Аденокарцином	Дебело черво
43. 64, М	Висок ту-маркер СА19-9	Без хистология	Панкреас
44.60, Ж	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб
45.72, Ж	Плеврален излив	Аденокарцином	Яйчник
46. 79, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб

47. 41,М	Меки тъкани	Аденокарцином	Бял дроб
48. 65, Ж	Черен дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
50. 68, М	Бял дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
51. 68, М	Бял дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
52. 62, Ж	Кости	Аденокарцином	Бял дроб
53. 51, М	Кости	Метастази от КТ	Множествен миелом
54. 63, Ж	Кости	Метастаза от карцином	Мезотелиом
55. 57, Ж	Кости	Дуктален карцином	Гърда
56. 76, М	Кости	ПКК	Бял дроб
57. 65, Ж	Кости	Нискодиференциран карцином	Гърда
58. 67, М	Кости	Без хистология	Уретер
59. 75, М	Черен дроб	Дребноклетъчен Ка	Бял дроб
60. 62, М	Черен дроб	Аденокарцином	Бял дроб
61. 47, Ж	Перитонеум	Недиференциран Ка	Яйчник
62. 65, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Стомах
63. 62, М	Бял дроб	Аденокарцином	Бял дроб
64. 66, М	Черен дроб	НЕТ	Тънко черво
65. 73, Ж	Перитонеум	Муцинозен аденокарцином	Дебелочервo
66. 53, Ж	Бял дроб	Аденокарцином	Дебело черво
67. 57, М	Черен дроб	Муцинозен карцином	Панкреас
68. 59, М	Черен дроб	Аденокарцином	Стомах
69. 61, М	Асцит/перикарден излив	Аденокарцином	Дебело черво
70. 67, Ж	Черен дроб	Аденокарцином	Дебело черво
71. 64, Ж	Перитонеум	ГИСТ	ГИСТ-стомах
72. 77, Ж	Черен дроб	Метастаза от КТ	Жлъчен мехур
73. 40, Ж	Кости	Метастази от КТ	Малигнен меланом
74. 67, М	Кости	Метастази от ЯМР	Бял дроб

Табл. 31 Правилно положителни тумори18F-FDGPET/CT при пациенти с органни и костни метастази от НПО.

* Ка- карцином; Ту – тумор; НПО – неизвестно първично огнище; НЕТ – невроендокринен тумор; ГИСТ- гастро-интестинален стромален тумор; Обс- обсервацио; КТ- компютърна томография; ЯМР – ядрено магнитен резонанс

Средната стойност на SUVmax на правилно диагностицираните първични тумори е 8,33±5,35 SD. За метастатичните лезии тази стойност е 8,24± 6,72SD.

В изследваната работна група само четири резултата бяха категоризирани като фалшиво-позитивни (3%), както следва (**Табл. 32**):

- При жена с метастаза във фемура, със суспекция за първичен костен тумор, доказана като костна метастаза от нискодиференциран аденокарцином.
- Локално авансирал туморен процес в абдомена, със съмнение за тумор на Клацкин и инфилтрация по съседство на стомашна стена, впоследствие приета диагноза за умерено диференциран аденокарцином на стомаха с инфилтрация на съседни органи.
- Съмнение за първичен мезотелиом на перитонеума, представляващ дифузна перитонеална карциноматоза от яйчников произход.
- При мъж със съмнение за бял дроб – простатен карцином с дисеминационни лезии в бял дроб и кости.

Възраст и пол	Локализация на метастазите	ПЕТ/КТ диагноза	Патология на лезията	Финална диагноза
69, Ж	Кости	Костен Ту	Аденокарцином	НПО
57, М	Стомашна лигавица	Тумор на Клацкин, локално авансирал	Аденокарцином	Стомашен Ка, локално авансирал
48, Ж	Перитонеум	Първичен перитонеален Ту	Аденокарцином	Яйчник
74, М	Кости	Бял дроб	Аденокарцином	Простатна жлеза

Табл. 32Фалшиво-позитивни резултати на 18 FFDGPET/CTпри пациенти с органни и костни метастази от НПО.* Ка- карцином; Ту – тумор; НПО – неизвестно първично огнище

Първичен туморен процес не беше идентифициран при общо 52/130 пациенти (40%). Правилно-негативните резултати бяха 37/52 (71%), докато при останалите 15 пациенти (29%),18F-FDG PET/CT не успя да отдиференцира съмнителни за първичен тумор лезии, но такъв беше доказан на по-късен етап чрез провеждане на допълнителни изследвания (фалшиво негативни случаи) –**Табл. 33**

Възраст и пол	Локализация на метастазите	Финална диагноза	Патология на първичен тумор
76, М	Черен дроб	Бял дроб	Недиференциран Ка
59, М	Тестис	Дебело черво	Аденокарцином
73, М	Плеврален излив	Бял дроб	Аденокарцином
66, Ж	Бял дроб	Бял дроб	Сарком, алвеоларен тип
55, Ж	Яйчници и матка	Млечна жлеза	Лобуларен Ка
65, Ж	Черен дроб	ХЦК	Хепатоцелуларен Ка
67, Ж	Бял дроб	Бял дроб	Аденокарцином
67, Ж	Черен дроб	Панкреас	Тубуларен аденокарцином
54, Ж	Черен дроб	Маточна шийка	Кистаденокарцином
69, Ж	Карциноматозен асцит	Яйчник	Цистаденокарцином
41, М	Завишен Ту маркери	Щитовидна жлеза	Папиларен карцином
55, Ж	Кости	Бял дроб	Аденокарцином
60, Ж	Кости	Бъбрек	Светлоклетъчен карцином
55, М	Кости	Стомах	Пръстеновидноклетъчен Ка
64, Ж	Кости	Маточно тяло	Аденосквамозен Ка

Табл. 33 Фалшиво-негативни резултати на 18F-FDG PET/CT. * Ка – карцином; ХЦК – хепатоцелуларен карцином

- Жена с костни метастази и хистология за аденосквамозен карцином – карцином на маточно тяло.
- Мъж с образно-диагностични данни за костни метастази, без хистологична верификация – карцином на стомаха, пръстеновидно-клетъчен, G3.
- Жена с образно-диагностични данни за костни метастази, без хистологична верификация – карцином на бъбрек.
- Жена с образно-диагностични данни за костни метастази, без хистологична верификация – карцином на бял дроб.
- Мъж със завишени туморни маркери, без малигнена хистология – папиларен карцином на щитовидна жлеза.

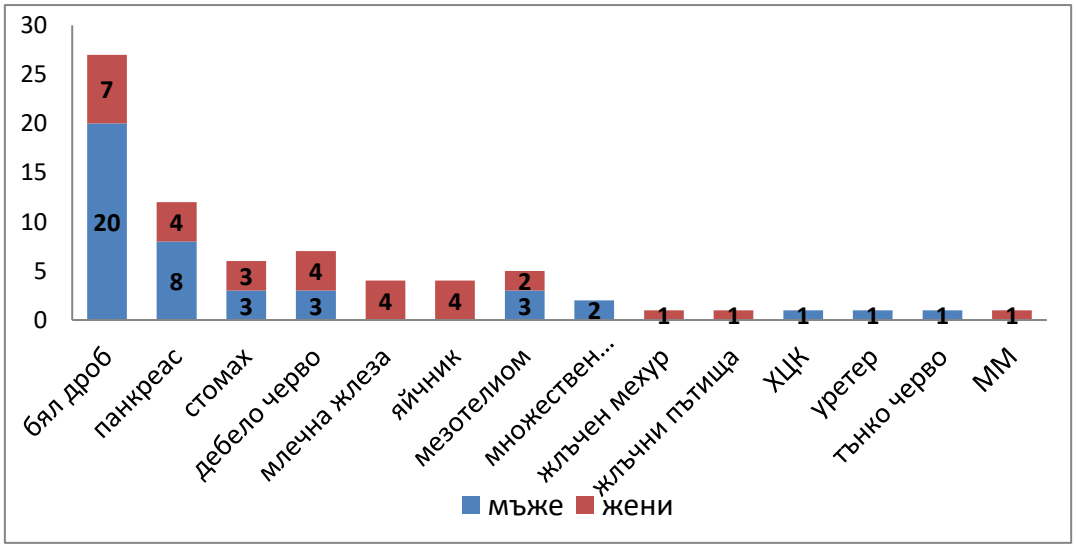
- Жена с карциномотазен асцит и данни за жлезист карцином – карцином на яйчник, цистаденокарцином.
- Жена с чернодробни метастази и хистология за цистаденокарцином – карцином на маточна шийка.
- Жена с чернодробни метастази от аденокарцином – карцином на панкреас, умерено диференциран тубуларен аденокарцином.
- Жена с белодробни метастази и хистология за нискодиференциран аденокарцином – карцином на бял дроб.
- Жена с чернодробни метастази от нискодиференциран аденокарцином – първичен хепатоцелуларен карцином.
- Жена с карциноматозна инфилтрация на яйчници и маточно тяло от гърда – карцином на млечна жлеза, умерено диференциран лобуларен карцином.
- Жена с образно-диагностични данни за Ту/мета на бял дроб, без хистологична верификация – карцином на бял дроб, сарком алвеоларен тип.
- Мъж с плеврален излив и незаключителна хистология – карцином на бял дроб.
- Мъж с метастаза в тестис от аденокарцином – карцином на дебело черво, G2.
- Мъж с чернодробни метастази от недиференциран карцином – карцином на бял дроб.

Извършена беше сравнителна оценка на разпределението на най-често срещаните първични тумори, диагностицирани чрез PET/CT в изследваната работна група, спрямо признака „пол", със следните резултати:

<u>При женския пол</u>: бял дроб (n = 7), панкреас (n = 4), млечна жлеза (n = 4), яйчник (n = 4), дебело черво (n = 4), стомах (n = 3), мезотелиом на плеврата (n = 2), жлъчни пътища (n = 1), жлъчен мехур (n = 1), малигнен меланом (n = 1).

<u>При мъжкия пол</u>: бял дроб (n = 20), панкреас (n = 8), стомах (n = 3), дебело черво (n = 3), мезотелиом на плеврата (n = 3), мултиплен миелом (n = 2), хранопровод (n = 1), ХЦК (n = 1), уретер (n = 1), тънко черво (n = 1).

Графично представяне на разпределението на първичните тумори в популацията спрямо признака „пол" – **Фиг. 67**



Фиг. 67 Съотношение на първичните тумори при мъже и жени

От графиката се наблюдава определена предиспозиция на белодробния и панкреасен карцином към мъжкия пол, докато при първичните тумори от ГИТ тяхната честота при двата пола е сравнително еднакво застъпена.

Реализирана беше сравнителна оценка на инициалните метастатични прояви при три от най-често срещаните първични огнища в работната група: бял дроб, панкреас и дебело черво.

Бял дроб: образно-диагностични и/или хистологични лезии в бял дроб (n = 9), чернодробни метастази (n = 6), кости (n = 5), плеврален излив (n = 3), мекотъканни лезии (n = 2), плевра (n = 1) и метастаза в тънко черво (n = 1). Панкреас: чернодробни метастази (n = 5), завишени туморни маркери (n = 4), съмнителна за Ту находка от СТ (n = 1), перитонеум (n = 1), абдоминални лимфни възли (n = 1). Дебело черво: чернодробни метастази (n = 2), перитонеум (n = 2), бял дроб (n = 1), кости (n = 1), многоорганни метастази (n = 1).

От така изпълнената оценка се отчитат определени предилекционни метастатични и/или клинични презентации при пациентите с доказан първичен белодробен карцином (белодробни, чернодробни и костни лезии) и тези с карцином на панкреас (чернодробни и завишени туморни маркери). За разлика от тях, при пациентите с първичен дебелочревен карцином не се забелязва определена зависимост в метастатичната локализация при презентация на заболяването, с доста хетерогенен характер на клиничната презентация.

При първичните туморни локализации, които се срещат само при пациентите от женски пол в изследваната група, разпределението на инициалните метастатични лезии е следното: за пациентките с доказан първичен карцином на млечна жлеза – кости (n = 2), кожна лезия (n = 1) и черен дроб (n = 1); с първичен карцином на яйчници – перитонеум (n = 2) и малигнен плеврален излив (n = 2).

В обобщение чувствителността, степента на специфичност, точността, ППС и ПНС на ^{18}F-FDG PET/CT за откриване на първичен тумор при пациентите с органни и костни метастази от окултен карцином, бяха съответно: Sn-**83.15%** (95%CI 73.73% – 90.25%), Sp-**90.24%** (95%CI 76.87% – 97.28%), PPV-**85.38%** (95%CI 78.12% – 90.97%), PNV-**94.87%** (95%CI 87.89% – 97.92%) и Acc-**71.15%** (95% CI 60.60% – 79.82%).

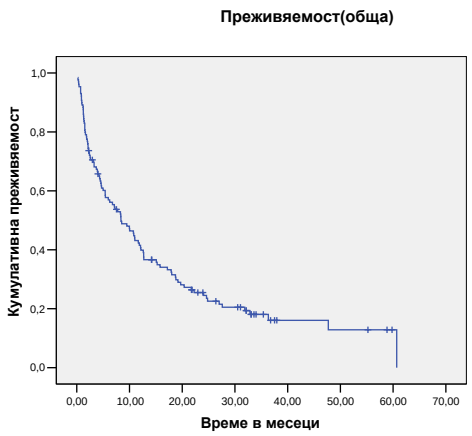
3.2 Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с органни и костни метастази от НПО

Преживяемостта на пациентите е проследена за целия период от 2012-2019г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглежданият материал е 17,203 месеца при 95% доверителен интервал 13,503 -20,902 месеца. **Табл. 34**

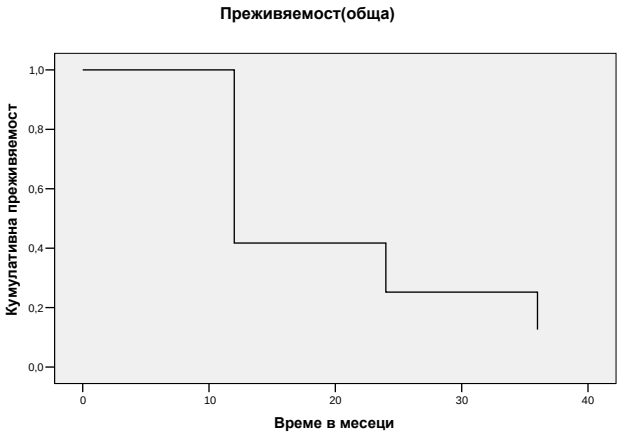
Средна преживяемост				**Медианна преживяемост**			
изчислена	**статистическа грешка**	**95% доверителен интервал**		**изчислена**	**статистическа грешка**	**95% доверителен интервал**	
		Долна граница	**Горна граница**			**Долна граница**	**Горна граница**
17,203	1,887	13,503	20,902	**8,378**	1,703	5,039	11,716

Табл. 34 Средната и медианната преживяемост

Фиг. 68 илюстрира общата преживяемост(А) и функцията на общата преживяемост(Б) на пациентите с органни метастази от окултен карцином.



Фиг. 68А



Фиг. 68Б

Общата преживяемост на пациентите с органни метастази на 0-ва, 1-ва и 2-ра година беше 42%, 25% и 17%.

За установяване на прогностичните фактори отнасящи се до преживяемостта се анализираха редица фактори., както следва:

- **Брой FDG-положителни метастатични лезии.**

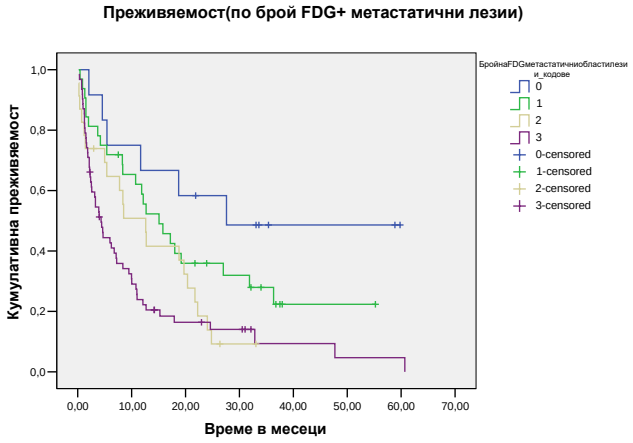
Един от изключително важните прогностични фактори за преживяемостта е броят на FDG-положителните метастатични лезии, които са разпределени в следните четири категории: 0,1,2 и ≥ 3. При анализа на резултатите веднага прави впечатление, че средната преживяемост на пациентите намалява с увеличаване на регистрираните вторични лезии. Средната преживяемост при пациентите без FDG-положителни лезии е 35,287 месеца (95%ДИ 21,13-49,44 месеца), а при пациентите ≥ 3 вторични лезии е 11,271 месеца (95% ДИ 6,87 – 15,67 месеца). **Табл. 35**

За да се оцени статистическото влияние на броя на метаболитно активните метастатични лезии върху преживяемостта се използва метода на Mantel-Cox. Теста показа, че броя на FDG-положителните метастатични области е значим прогностичен фактор за преживяемостта, със следните резултати: между група 0 и група 2 (p = 0,018); между група 0 и група 3 (p = 0,002); между група 1 и група 3 (p = 0,005).

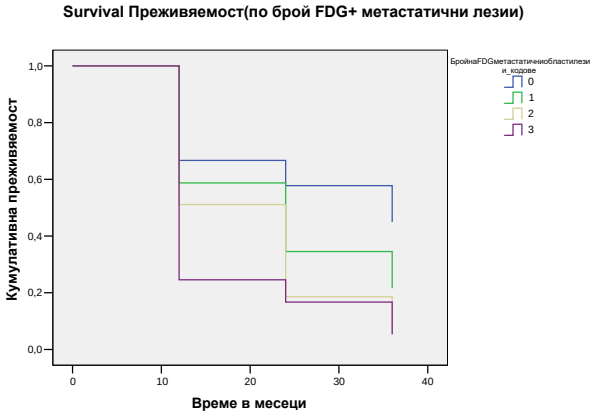
Брой на FDG метастатични лезии	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
0	35,287	7,223	21,131	49,444	27,598	.	.	.
1	22,265	3,679	15,055	29,475	15,080	3,447	8,324	21,836
2	13,029	2,235	8,648	17,410	12,616	3,323	6,103	19,129
3	11,271	2,245	6,872	15,670	4,337	,735	2,897	5,776
Общо	17,203	1,887	13,503	20,902	8,378	1,703	5,039	11,716

Табл. 35 Средна и медианна преживяемост на пациентите в зависимост от броя на FDG (+) метастатични области

Фиг. 69 представя графично средната и медианната преживяемост(А) и функцията на общата преживяемост(Б) на пациентите в зависимост от броя на FDG(+) метастатични области.



Фиг. 69А



Фиг. 69Б

Общата преживяемост в зависимост от броя на FDG-положителните лезии на 0-ва, 1-ва и 2-ра година е съответно: без FDG(+) лезии (67%, 58%, 45%); една (59%, 35%, 26%); две(51%, 19%, 6%); три (25%, 17%, 11%), което е статистически значим показател (p = ,002).

- **Видът на първичния тумор диагностициран чрез PET/CT.**

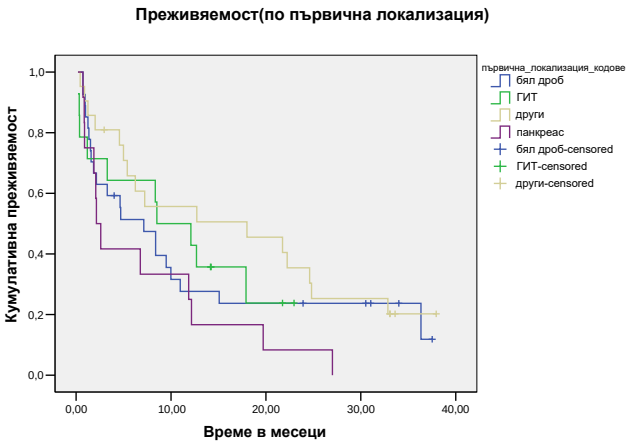
Сравнихме и преживяемостта на пациентите, спрямо вида на първичния тумор диагностициран чрез PET/CT, като бяха обособени четири групи в зависимост от най-честите локализации: бял дроб, панкреас, ГИТ и други. Прави впечатление, че при карцинома на панкреаса се наблюдава най-ниска средна преживяемост от 7,387 месеца (95%ДИ 2,506 – 12,267месеца). При пациенти с белодробен карцином е 12,469 месеца (95%ДИ 7,037-17,901 месеца), ГИТ 10,955 месеца и други по-редки локализации 17,277 месеца – **Табл. 36**

Приложения тест на Mantel-Cox не установи статистически значими разлики – всички p-стойности са по-големи от 0,05.

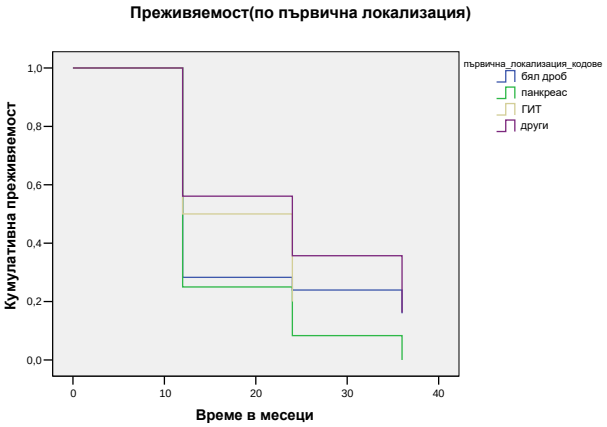
Първична локализация	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
бял дроб	12,469	2,772	7,037	17,901	7,129	2,306	2,609	11,650
панкреас	7,387	2,490	2,506	12,267	2,136	,455	1,243	3,028
ГИТ	10,955	2,361	6,328	15,583	8,509	3,503	1,642	15,376
други	17,277	3,084	11,233	23,321	18,004	10,655	,000	38,887
Общо	13,181	1,591	10,063	16,299	8,345	1,693	5,027	11,663

Табл. 36 Средната и медианна преживяемост на пациентите спрямо вида на първичната лезия.

Фиг. 70 представя графично средната и медианната преживяемост(А)и функцията на общата преживяемост(Б)на пациентите спрямо вида на първичната лезия.

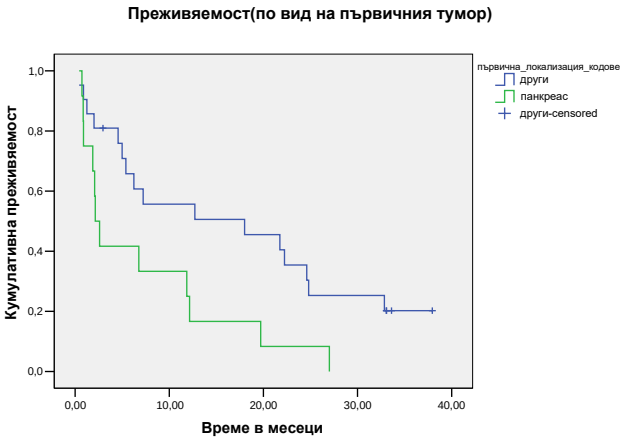


Фиг. 70А



Фиг. 70Б

Повторихме анализа с две групи: пациенти с панкреасен карцином и всички останали категории, при което приложения тест на Mantel-Cox показа статистически значим резултат (p = 0,019) – графично представена на **Фиг. 71**



Фиг. 71

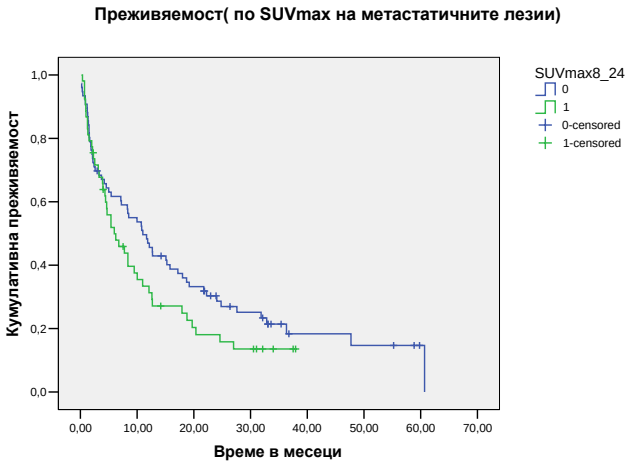
- **Спрямо стойността SUVmax на метастатичните лезии**

Средната стойност на SUVmax на метастатичните лезии беше анализирана като фактор на преживяемостта. За гранична стойност на метастатичните лезии е приета SUVmax над и под 8,24. При пациентите с вторични лезии със SUVmax≥ 8,24 медианната преживяемост е 5,98 месеца в сравнение с тази при стойности на SUVmax≤ 8,24 равняваща се на 11,00 месеца, но приложения тест на Mantel-Cox не установи статистически значими разлики – (p = ,**141**).**Табл. 37**

SUVmax-метастази	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
≥ 8,24	11,581	1,753	8,145	15,017	**5,979**	1,766	2,517	9,442
≤ 8,24	19,271	2,535	14,301	24,240	**11,006**	2,072	6,945	15,067
Общо	17,203	1,887	13,503	20,902	**8,378**	1,703	5,039	11,716

Табл. 37 Средната и медианна преживяемост на пациентите спрямо определена граница на SUVmax на метастатичните лезии

Фиг. 72 представя графично средната и медианната преживяемост на пациентите спрямо SUVmax на метастатичните лезии.



Фиг. 72

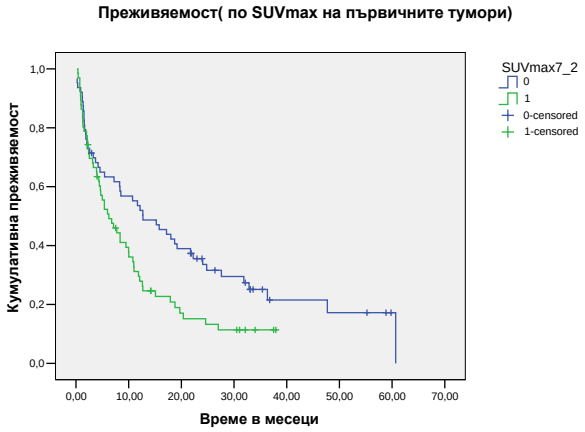
- **Спрямо стойността на SUVmax на правилно-положителните тумори.**

Анализирахме и средната стойност на SUVmax на първичните тумори като фактор на преживяемостта. За граница беше приета SUVmax над и под 7,2. При SUVmax ≤ 7,2 на първичния тумор се наблюдава по-добра медианна преживяемост от 12,71 месеца спрямо 6,24 месеца за пациенти със SUVmax≥ 7,2 на първичните лезии. Приложения тест на Mantel-Cox показа статистически значим резултат (p **= ,016**). **Табл. 38**

SUVmax-първичен тумор	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
≥ 7,2	10,847	1,478	7,949	13,745	**6,242**	1,542	3,221	9,264
≤ 7,2	21,433	2,907	15,736	27,130	**12,715**	3,594	5,671	19,758
Общо	17,203	1,887	13,503	20,902	**8,378**	1,703	5,039	11,716

Табл. 38 Средната и медианна преживяемост на пациентите спрямо определена граница на SUVmax на първичните туморни лезии

Фиг. 73 представя графично средната и медианната преживяемост на пациентите спрямо SUVmax на първичните тумори.



Фиг. 73

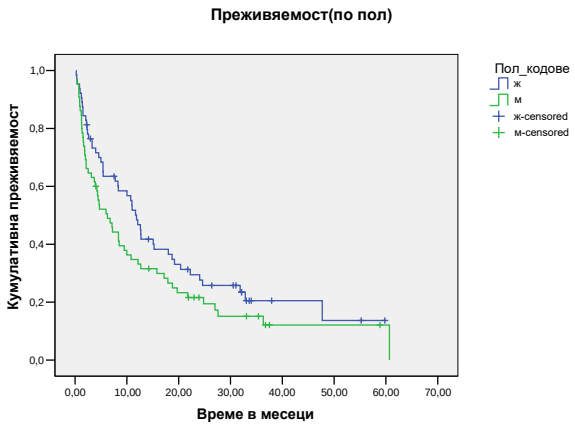
- **Пол**

По отношение на пола не се наблюдава значима разлика в преживяемостта (p = ,118). При жените средната преживяемост е 19,584 месеца, а при мъжете е 14,768 месеца. **Табл. 39**

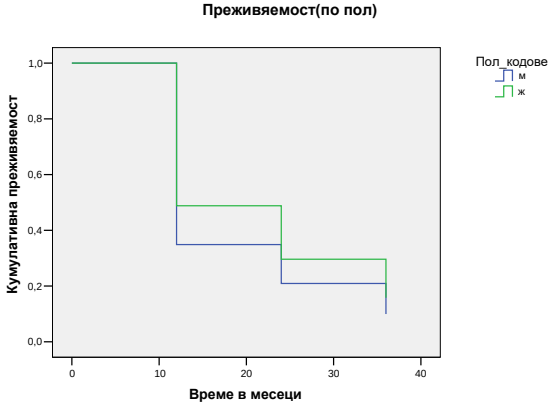
Пол	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
м	14,768	2,519	9,832	19,705	**6,242**	1,574	3,157	9,327
ж	19,584	2,720	14,253	24,915	**11,860**	1,058	9,786	13,934
Общо	17,203	1,887	13,503	20,902	**8,378**	1,703	5,039	11,716

Табл. 39 Средна и медианна преживяемост спрямо признака „пол”

Средната преживяемост (А) и функцията на общата преживяемост(Б) по отношение на пола при пациенти с органни метастази от окултен карцином е представена на **Фиг. 74**



Фиг. 74А



Фиг. 74Б

Общата преживяемост при пациентите от мъжки пол на 0-ва, 1-ва и 2-ра година беше 35%, 21% и 14%, в сравнение с тези от женски пол, при които се наблюдаваха по-добри стойности (49%, 30% и 20%), но без това да бъде статистически значимо (p = **,057**).

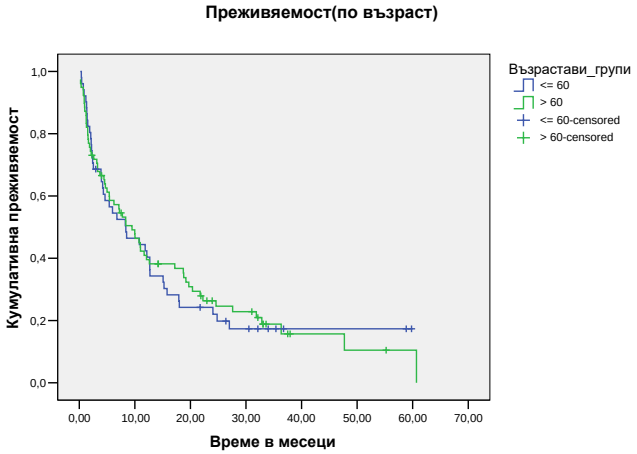
- **Възраст**

Възрастовата категория на пациентите под и над 60 години не е статистически значим показател. При пациенти с възраст под 60 г., средната преживяемост е 17,023 месеца (95%ДИ 11,219 – 22,827 месеца). При тези над 60 г. средната преживяемост е 17,401 месеца (95%ДИ 12,689 – 22,112 месеца). Приложения тест на LogRank (Mantel-Cox) за оценка на влиянието на възрастовата категория за преживяемостта е несигнификантен (p > 0,05). **Табл. 40**

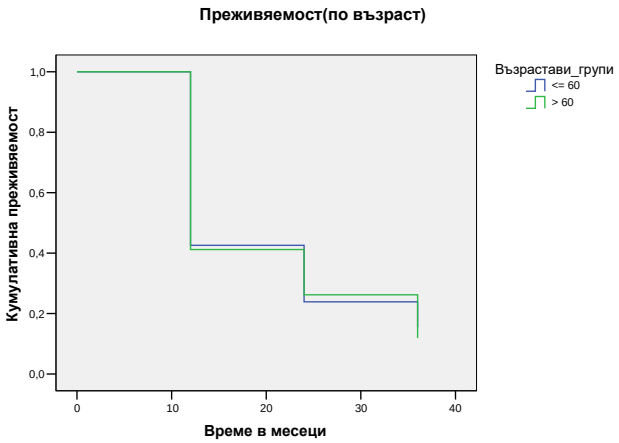
Възрастови групи	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
< = 60	17,023	2,961	11,219	22,827	**8,378**	3,159	2,187	14,569
> 60	17,401	2,404	12,689	22,112	**9,495**	1,801	5,965	13,024
Общо	17,203	1,887	13,503	20,902	**8,378**	1,703	5,039	11,716

Табл. 40 Средна и медианна преживяемост спрямо възрастта на пациентите.

Средната и медианната преживяемост (А) и функцията на общата преживяемост (Б) на пациентите в зависимост **от възрастовата категория** е представена графично на **Фиг. 75**



Фиг. 75А



Фиг. 75Б

Общата преживяемост във възрастовите групи под 60 и над 60 години на 0-ва, 1-ва и 2-ра година демонстрира почти сходни резултати, съответно: (43%, 24% и 15%) и (41%, 26% и 18%), без статистическа значимост (p = **,872**).

- **Инициална метастатична локализация**

Анализирахме данните за вида на **инициалната метастатична локализация** като фактор на преживяемостта. За тази цел пациентите бяха разделени на четири групи – с метастази в **1.** черен дроб, **2.** бял дроб/плевра/ плеврален излив, **3.** кости и **4.** други по-редки локализации.

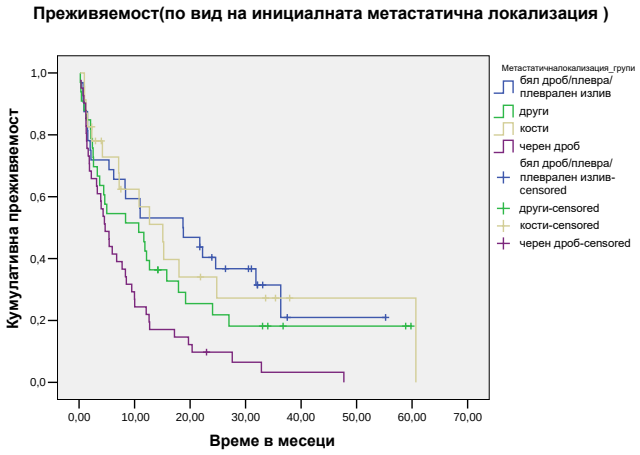
Пациентите с чернодробни метастази от окултен карцином имат средна преживяемост 8,826 месеца (95%ДИ 5,497-12,155 месеца). Най-голяма е преживяемостта при инициални метастатични лезии в групата бял дроб/плевра/ плеврален излив, които имат средна преживяемост 22,496 месеца (95% ДИ 14,847 – 30,146 месеца). **Табл. 41**

Метастатична локализация групи	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Бял дроб/плевра/ плеврален излив	22,496	3,903	14,847	30,146	**18,727**	7,620	3,792	33,662
други	17,787	3,777	10,385	25,189	**10,743**	4,150	2,609	18,878
кости	23,567	5,678	12,437	34,696	**15,080**	2,973	9,253	20,907
черен дроб	8,826	1,699	5,497	12,155	**4,698**	,925	2,884	6,512
общо	17,203	1,887	13,503	20,902	**8,378**	1,703	5,039	11,716

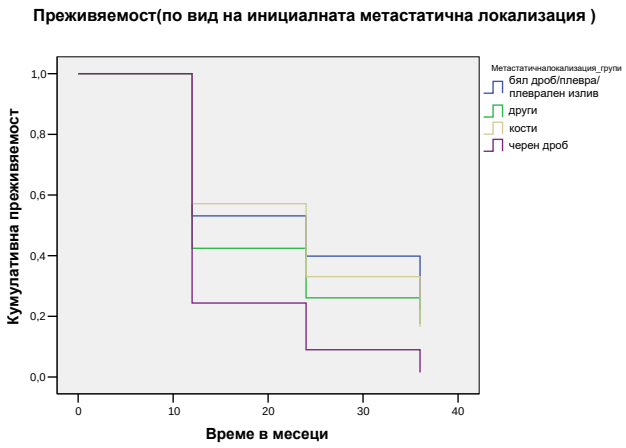
Табл. 41 Средна и медианна преживяемост спрямо вида на инициалната метастатична локализация

От анализа на резултатите установихме статистически значима разлика на преживяемостта между черен дроб и останалите 3 категории с p-стойности (0,001; 0,037 и 0,006).

Преживяемостта (А) и функцията на общата преживяемост (Б) на групата пациенти в зависимост от вида на инициалната метастатична локализация е представена на **Фиг. 76**



Фиг. 76А



Фиг. 76Б

Общата преживяемост на 0-ва, 1-ва и 2-ра година спрямо вида на инициалната метастатична локализация е съответно: бял дроб/плевра/плеврален излив (53%, 40%, 30%), при други по-редки локализации (42%, 26%, 17%), черен дроб (57%, 33%, 25%) и кости (24%, 9%, 3%). Статистически разлики се наблюдаваха между следните двойки категории: бял дроб – черен дроб (p = **,012**); черен дроб- кости (p = **,023**); кости – бял дроб (p = **,012**). Следователно местоположението на инициалните вторични лезии е важен прогностичен фактор за общата преживяемост на пациентите с органни метастази от окултен карцином (p = **,036**).

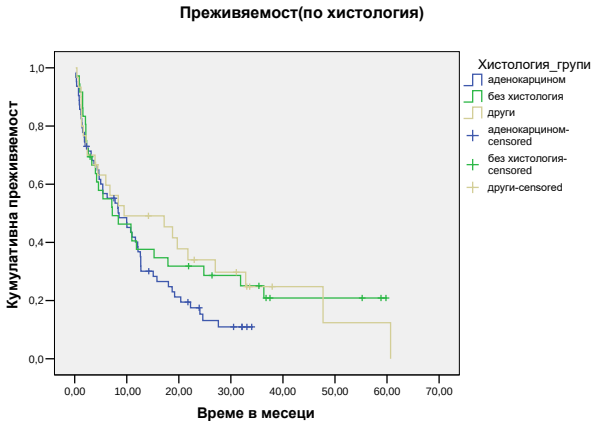
- **Хистологичен вид**

По отношение на **хистологичния вариант** на метастатичните лезии (аденокарцином или други), както и тези при които диагнозата за НПО е основана само на клинични и/или образни данни за метастатичен процес от окултен карцином, но липсва биопсична верификация, отново не се установяват статистически значими разлики от приложения метод на Mantel-Cox – всички p-стойности са по-големи от 0,05.**Табл. 42**

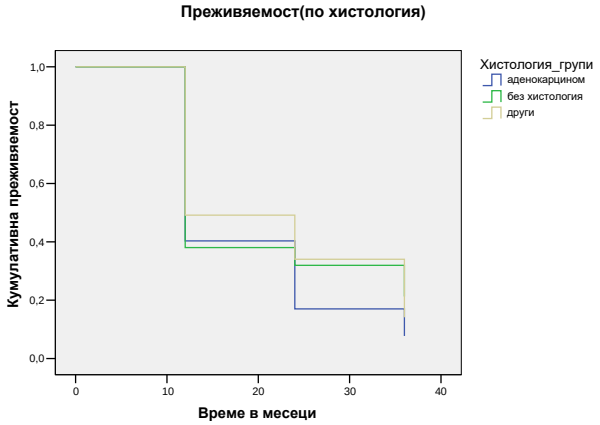
Хистология групи	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
аденокарцином	11,486	1,380	8,781	14,191	**8,509**	2,448	3,711	13,307
без хистология	19,647	3,867	12,067	27,227	**7,228**	3,638	,098	14,358
други	20,918	4,235	12,617	29,218	**9,495**	7,632	,000	24,454
Общо	17,203	1,887	13,503	20,902	**8,378**	1,703	5,039	11,716

Табл. 42 Средна и медианна преживяемост спрямо хистологичния вариант на метастатичните лезии

Фиг. 77 представя графично средната и медианната преживяемост (А) и функция на общата преживяемост (Б) на пациентите в зависимост от хистологичния вид.



Фиг. 77А

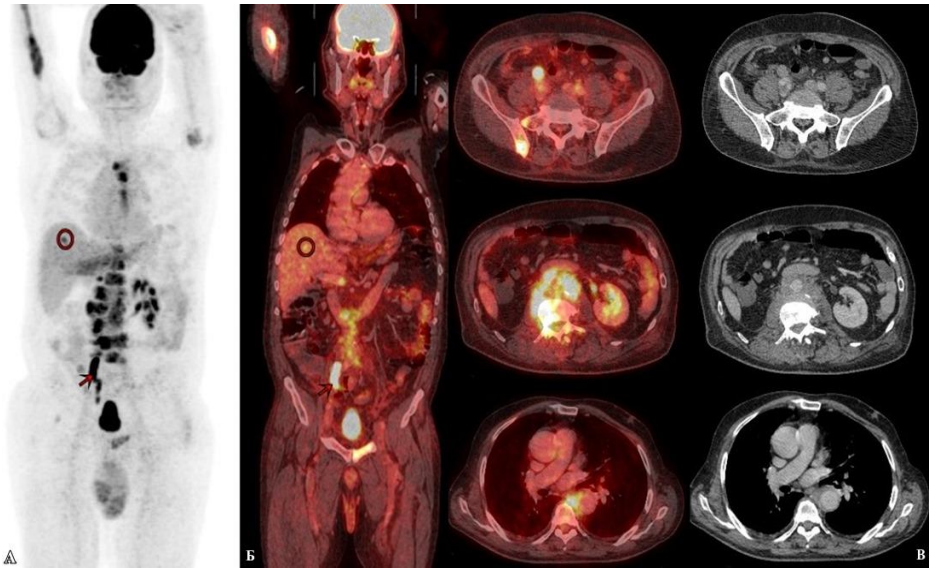


Фиг. 77Б

Общата преживяемост на 0-ва, 1-ва и 2-ра година при пациентите с хистология за аденокарцином е (40%,17% и 8%), без хистология (38%, 32% и 25%) и при други хистологични видове (49%, 34% и 24%), което не е статистически значимо (p = ,**562**).

3.3 Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с органни и костни метастази от окултен карцином

Клиничен случай №1



67- годишен мъж с болков синдром от няколко месеца. От целотелесен CT със суспектни данни за метастатични лезии в лумбални прешлени (ДД дегенеративна болест, ДД фиброзна дисплазия).

MRI и костна сцинтиграфия потвърждават данните за метастатичен характер на лезиите. Без хистологична верификация.

Фиг. 78: MIP и 18F-FDG PET/CT изображения (А и Б) показват повишена метаболитна активност в медиастинални и ретроперитонеални лимфни възли, десен уретер (*червена стрелка*), множество скелетни лезии и съмнение за злокачествен фокус в черния дроб (*червен кръг*). Аксиални FDG PET/CT и CT изображения (В) демонстрира интензивно поглъщане на FDG в десния уретрален чукан, съответстващ на солидна мекотъканна формация в лумена на CECT компонента (*горен ред*), съвместим с първичен тумор. Аксиални FDG PET/CT (*долен и среден ред*) образи показват увеличени и хиперметаболитни лимфни възли в медиастинална и ретроперитонеална област, която се представя като неясно дефинирана инфилтративна лимфаденопатия върху CECT изображенията (В).

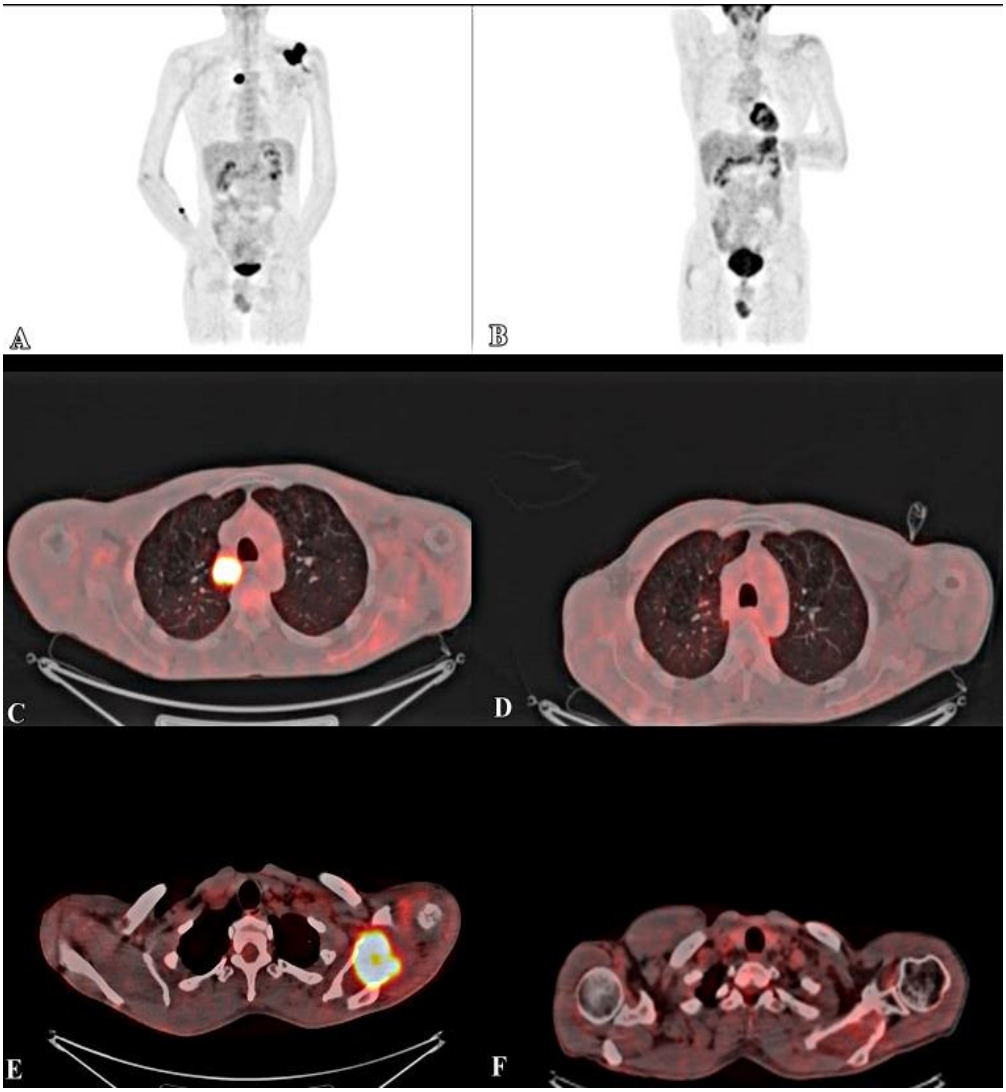


Фиг. 78(Г) PET/CT сагитално изображение на множество FDG-положителни лезии в аксиалния скелет, съответстващи на остеосклеротични костни метастази на CT.

Въз основа на проведено FDG PET-CT изследване се потвърди хистологично съмнението за първичен тумор на уретера (папиларен преходноклетъчен карцином), както и точния обем на метастатичните лезии – прие се IV-клиничен стадий на заболяването. При пациента беше проведено оперативно лечение, химиотерапия и палиативна лъчетерапия.

Клиничен случай №2

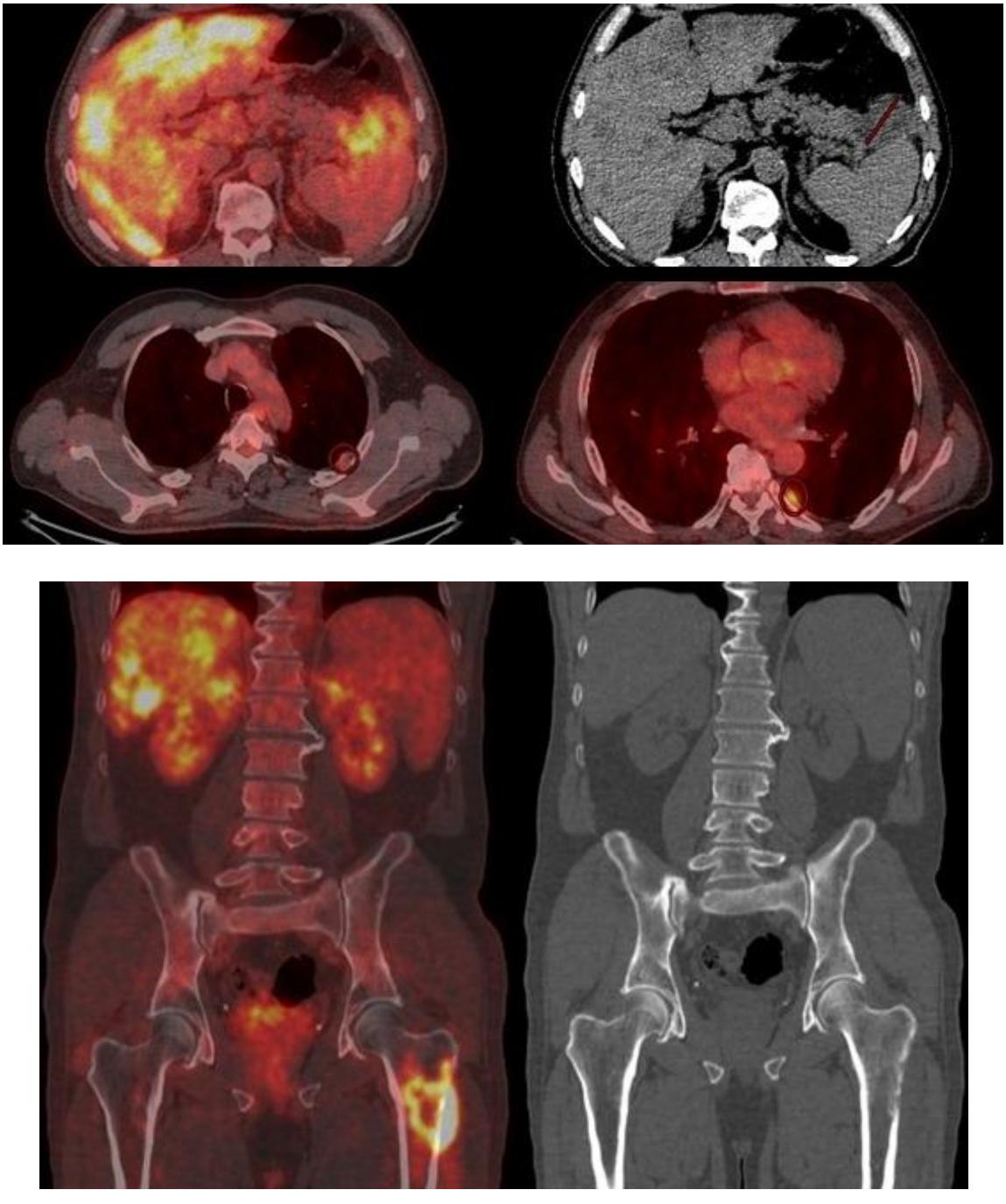
48-годишен мъж с болка и обездвижване на ляво рамо. От MRI – мекотъканна формация в тялото на лява скапула. Хистологични данни за метастаза от карцином със зони на светлоклетъчна диференциация с положителна експресия на СК7 и СД10. Насочен за СТ на гръден кош и абдомен – вдясно неправилна парамедиастинална лезия, локализирана по хода на вена азигос, нехомогенна структура и спикули към белодробния паренхим; бъбреци – интактни.



Фиг. 79 MIP и аксиални хибридни PET/CT образи показващи зона с фокално и интензивно повишен глюкозен метаболизъм, разположена високо и парамедиастинално в десен бял дроб, кореспондираща с мекотъканна формация (A,C) и голяма метаболитно активна литична лезия с мекотъканна компонента в лява скапула (E). PET/CT потвърждава известните находки и обсервира първичен белодробен карцином. Следва ревизия на хистологичния препарат и провеждане на допълнителна ИХХ, с поставяне на окончателна диагноза – метастаза от нискодиференциран ПКК – СК7 + експресия; TTF1- ; p40 +; PAX8 +. Проведена ЛТ на скапула, съчетана с ХТ. От контролен PET/CT (B,D,F) – пълен метаболитен отговор и парциален морфологичен.

Клиничен случай №3

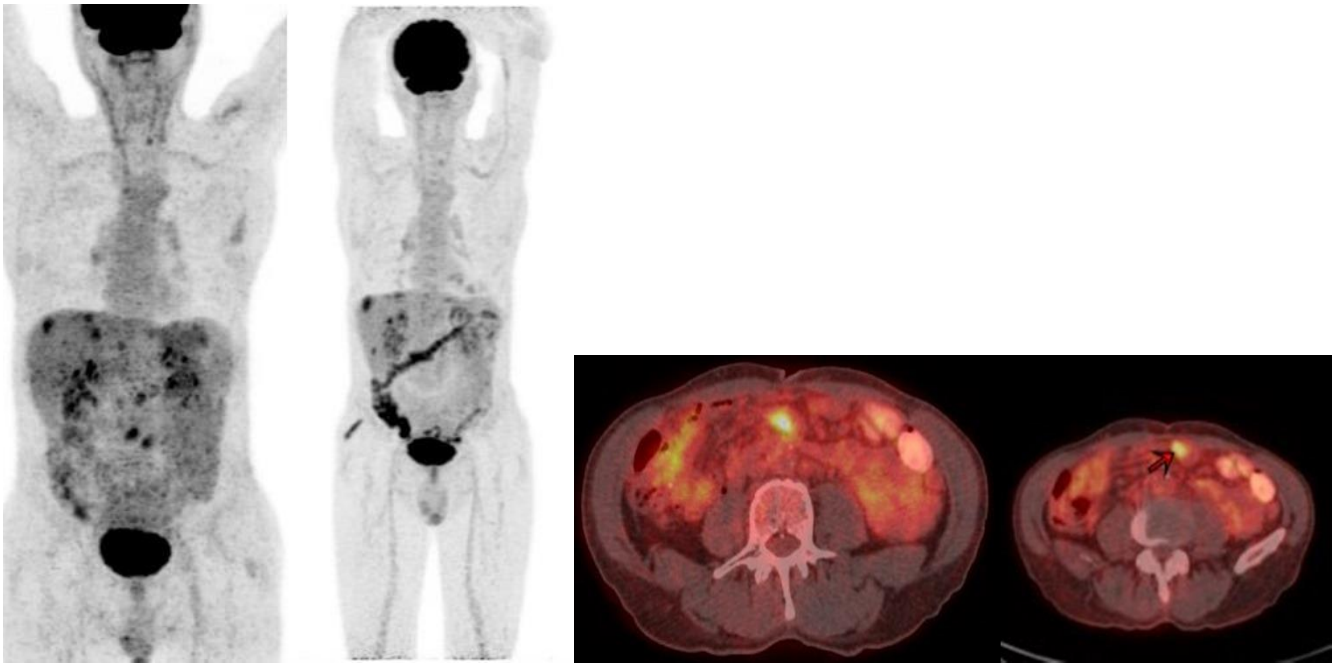
57-годишен мъж с оплаквания от постоянна тъпа болка в горна коремна половина, повече в дясно подребрие при съхранен апетит и дефекационен ритъм. От контраст-усилена СТ на абдомен и ехография– множествени метастази в черен дроб. Останалите абдоминални органи- б.о.ФГС- пангастрит; ФКС- полипоза. Данни от проведена чернодробна биопсия – метастаза от умерено диференциран аденокарцином(панкреас?), ДД мултиплен холангиоцелуларен карцином. Проведена ИХХ – Chromogranin A – липсва експресия в туморните клетки; Synaptohysin – липсва експресия; СК 20 – слаба дифузна експресия; СК 7 – интензивна дифузна експресия. Диагноза: високо диференциран слузопродуциращ карцином на панкреаса.



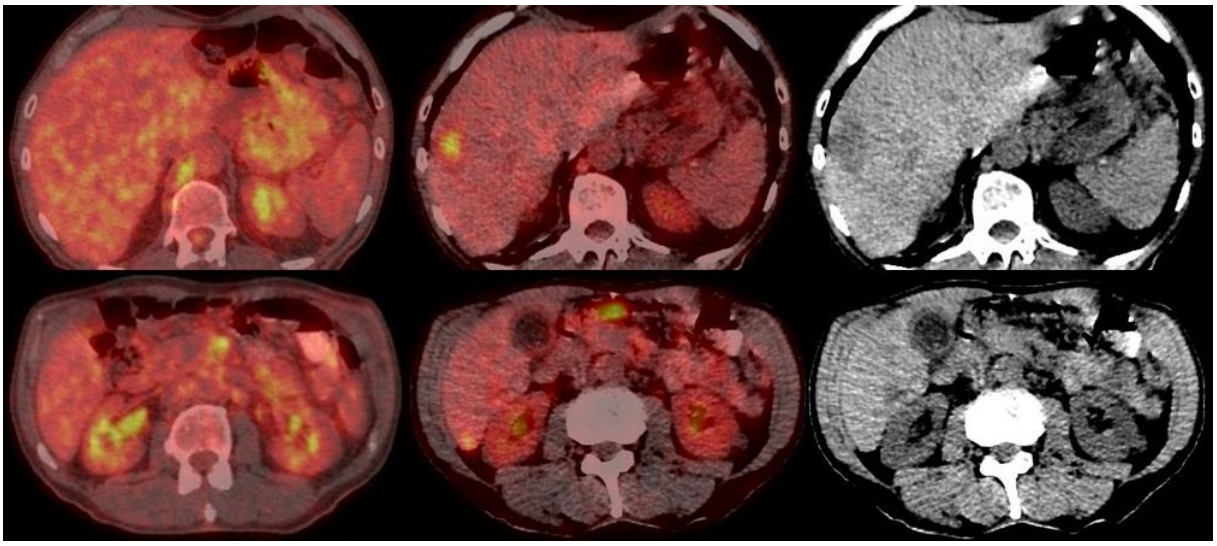
Фиг. 80 PET/CT и CT – образи с данни за множествени метаболитно активни чернодробни лезии в двата дяла, с неясно демаркиран хиподенсен субстрат от CT, метаболитно активна туморна формация в опашката на панкреаса (съвместима с първичен тумор – *червена линия*), единични метаболитно активни плеврални лезии (*червен кръг*) и метаболитно активна литична лезия в проксимална част на ляв фемур.

Клиничен случай № 4

66-годишен мъж с оплаквания от епигастрална болка по често на гладно, нощна болка, редуване на запек с разстройство, значителна редукция на тегло – около 20кг за 1 г. Установени чернодробни метастази и ретроперитонеална лимфаденомегалия от ехография и контраст-усилена СТ на коремни органи. ФГС и ФКС – б.о. Данни от проведена биопсия, с хистология и ИХХ за метастаза от НЕТ -Synaptophysin, Chromogranin, CDX2 – позитивна реакция в туморни клетки.CD56 – позитивна реакция в единични клетки.TTF1 – негативна реакция., с най-вероятен произход от ГИТ.



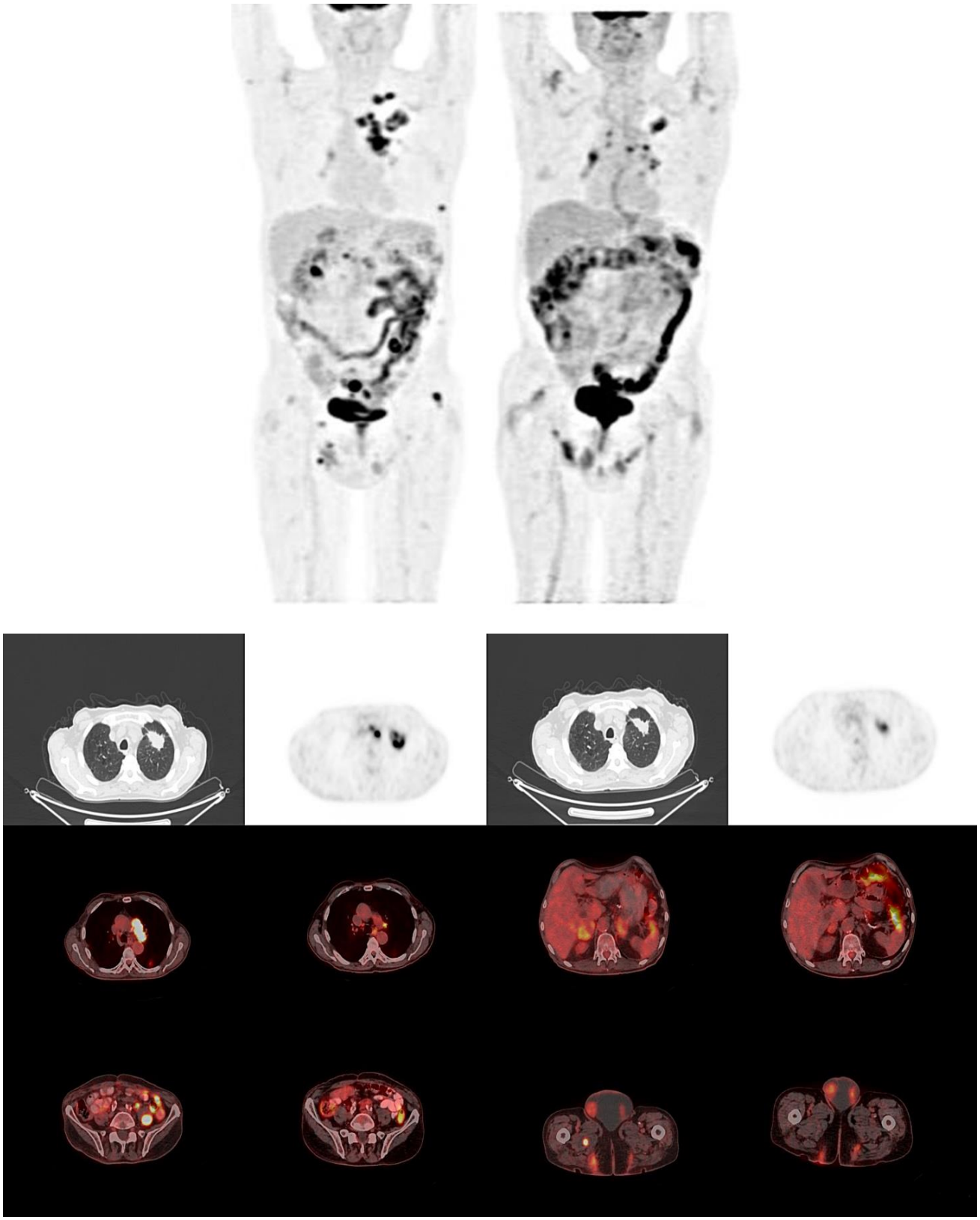
Фиг. 81 От MIP-изображение (*ляво*) се визуализират няколо метаболитно активни лезии в чернодробния паренхим, ретроперитонеално, мезентериално и към лява абдоминална половина. На Fusion-образ (*дясно*) се установява метаболитно активна мезентериална лимфаденомегалия и фокално повишена метаболитна активност в тънкочревна бримка зад предна коремна стена вляво от срединна линия (йеюнум? – червена *стрелка*). Проведена резекция на тънко черво, терапия със сандостатин и ХТ.



От контролен PET-CT се установяват нови метаболитно активни чернодробни лезии, по-големите с хиподенсен субстрат от СТ – прогресивен ход на заболяването.

Клиничен случай № 5

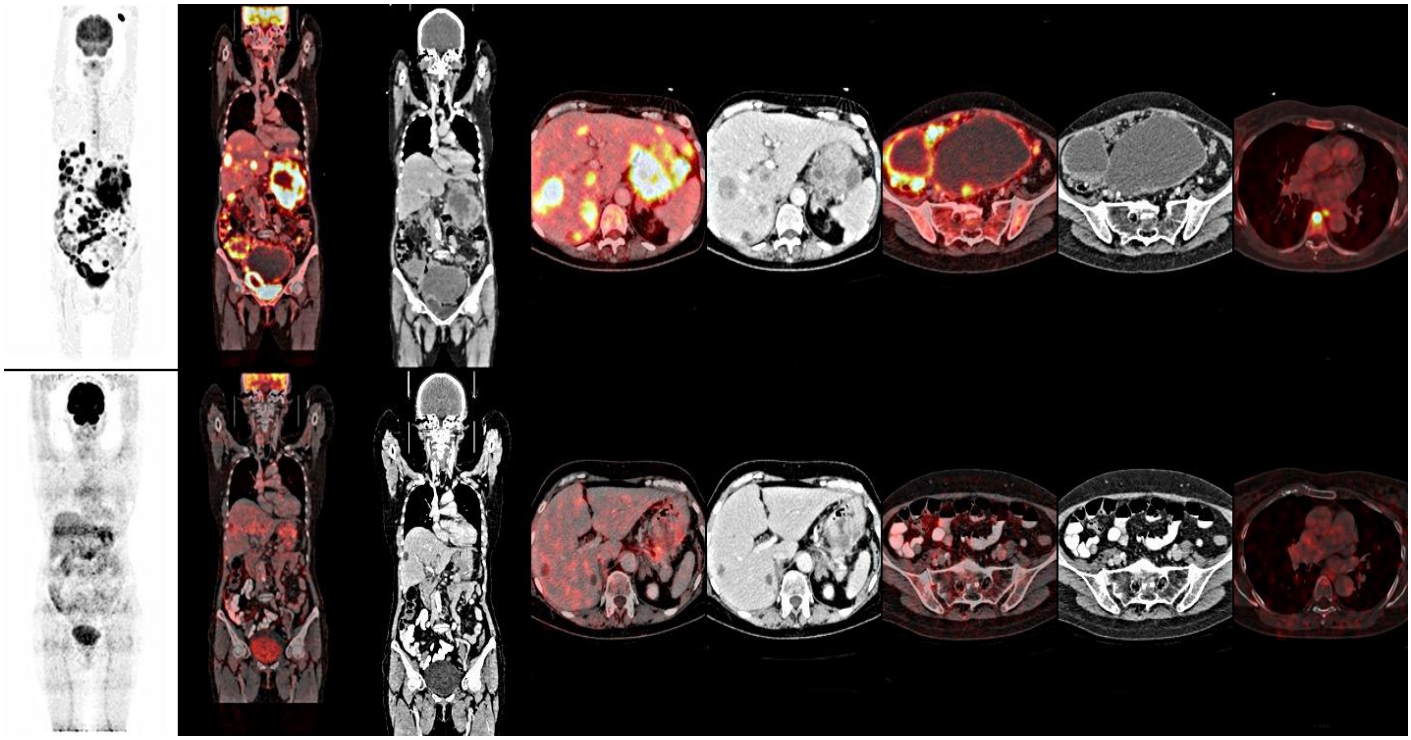
71-годишен мъж с резекция на тънко черво (йеюнум) по повод на тумор/метастаза. Хистология – метастаза от нискодиференциран карцином.



Фиг. 82 Аксиални CT, MIP и Fusion-образи от проведен стадиращ PET/CT с данни за метаболитно активна мекотъканна формация със спикуловидни очертания в горен дял на ляв бял дроб, съвместима с първичен тумор и вторична дисеминация в над- и поддиафрагмални лимфни възли, надбъбречни жлези и мекотъканни лезии в ляв м.псоас и медиално в бедрена мускулатура. Проведена ХТ. От контролен PET/CT с данни за парциален метаболитен и морфологичен отговор.

Клиничен случай №6

64-годишна жена с оплаквания от загуба на апетит и тегло, тежест, дискомфорт и подуване на корема. От образни изследвания СТ и ехография са установени разнокалибрени формации в коремна кухина, чернодробни лезии.Завишени туморни маркери, Са 125 – 249,7; СА 19 9 – 4,2; СЕА – 0,8; От ФГС – патологични находки, повече по задна стена, аперисталтична зона с патологичен лигавичен релеф. Взета биопсия: ДД тумор вентрикули, ДД инфилтрация на панкреаса, ДД еритемоексудативен гастрит. Проведена експлоративна лапароскопия установява генерализирана карциноматоза на перитонеума, метастази в черен дроб и хеморагичен асцит (ДД карцином на яйчник). От цитология – без категорични данни за туморни/атипични клетки. Хистология: фрагментиран материал от туморна тъкан с морфология и имунофенотип, съответстващ на профила на гастроинтестинален стромален тумор (GIST) – епителоиден хистологичен вариант. СД 117 – позитивен; СД 34 – позитивен; СД10 – (+/-) фокално позитивен. СК 20, СК 5/6, СК АЕ1-АЕ3, СК7, SMA, Inhibin – негативен.

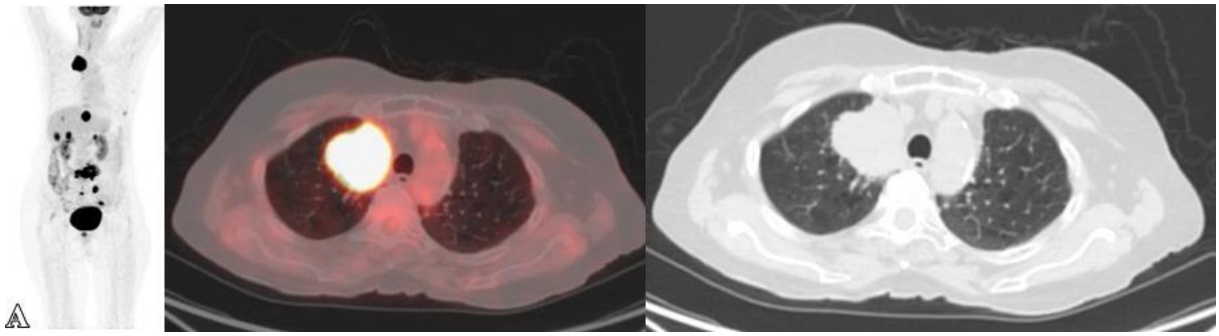


Фиг. 83 От стадиращ PET/CT (*горен ред*) се установява голяма метаболитно активна хетероденсна формация в областта на стомаха, множество метаболитно активни кистични лезии с контрастно усилване и повишена метаболитна по периферията (перитонеални), билобарни метаболитно активни хиподенсни лезии, както и метаболитно активна литична лезия в тялото на Тн6. Доказан ГИСТ на стомах.

От контролен рестадиращ PET/CT (*долен ред*) след проведена таргетна терапия се установява частичен метаболитен и морфологичен отговор, с наличие на резидуални хиподенсни лезии в чернодробния паренхим и туморна формация в областта на стомаха, която е с редуциран размер и значително намалена метаболитна активност.

Клиничен случай № 7

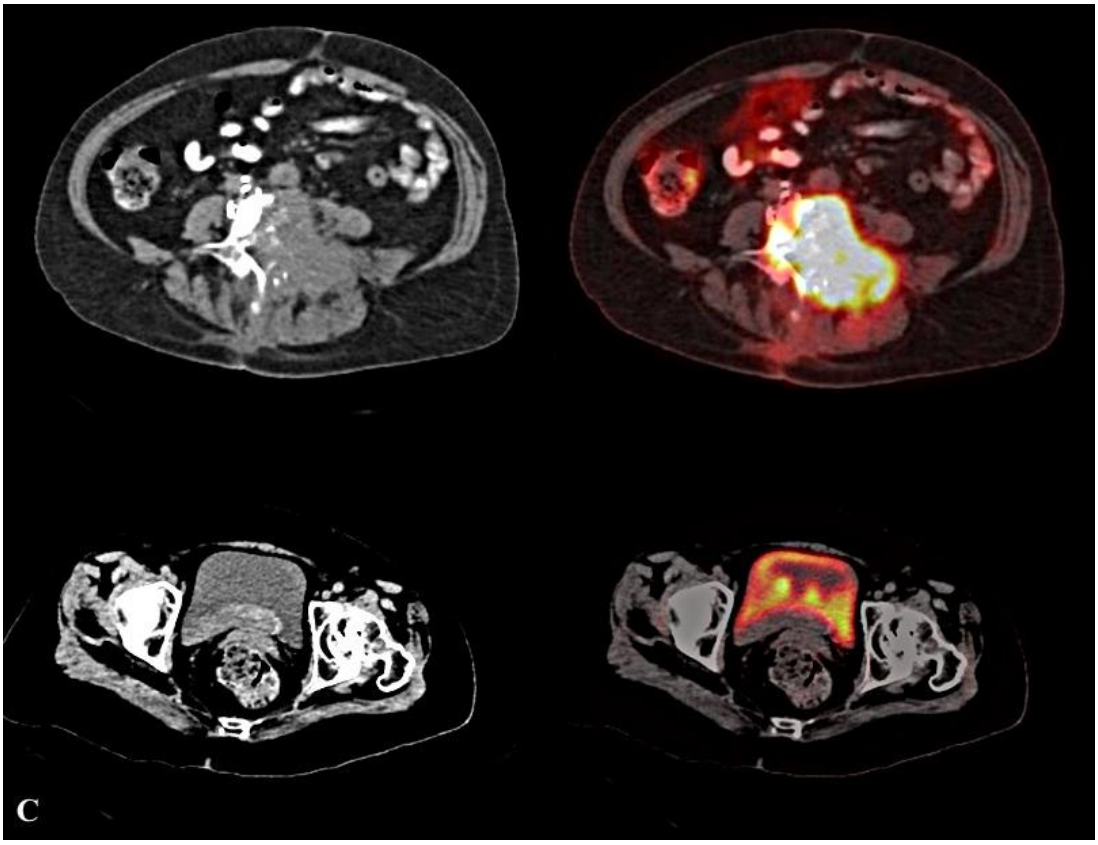
71-годишна жена с оплаквания от силна болка в областта на кръста от около 2 месеца, както и слабост предимно за левия крак с невъзможност за самостоятелна походка. Лекувана консервативно, без траен терапевтичен ефект. Придружаващи заболявания: НХЛ – преди 30год, проведена спленектомия, ХТ ет ЛТ. Проведени лабораторни изследвания в пълен обем. От рентгенография на гръден кош – туморна формация, разположена субклавикуларно и паравертебрално вдясно с размер около 51мм. ЦКС с ^{99м}Tc MDP, комбинирана със SPECT/CT на малък таз и абдомен: данни за мекотъканна метастатична лезия в Л4. Чернодробна стеатоза. Абдоминална лимфаденомегалия. MRI на лумбален отдел – ангажиране на тялото на Л4 от туморна формация, както и левите артикуларни, трансверзален израстък и педикул. Маркоморфология в най-голяма степен с вторичен ЦНС лимфом. Проведена декомпресия, парциална туморна ексцизия и биопсия, с вертебропластика на Л4. Хистологичен резултат- метастаза от нискодиференциран аденокарцином.



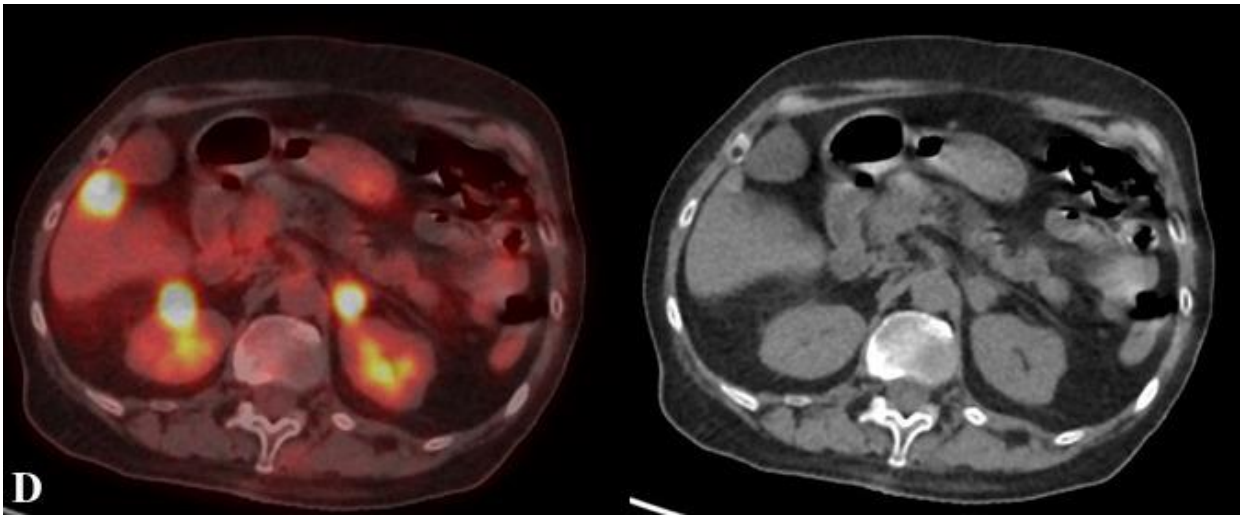
Фиг. 84 (A). От MIP образ – визуализират се множество метаболитно активни лезии, разположени върхово в десен бял дроб, черен дроб, ретроперитонеално, лумбално и в лява половина на малък таз. От аксиален PET/CT и CT-изображения се визуализира метаболитно активна мекотъканна формация, разположена парамедиастинално високо в горен дял на десен бял дроб, с размер 46x47мм, SUVmax 22,7 (макроморфологично съвместима с първичен белодробен тумор).



Фиг. 84(B) MRI-образ на мекотъканна лезия в тялото на Л4, с кореспондираща интензивно повишена метаболитна активност на сагитален PET/CT-образ.



Фиг. 84(C) Аксиален CT и PET/CT- образ на голяма мекотъканна формация в тялото на Л4, която инфилтрира гръбначния канал и паравертебралната мускулатура, с максимален диаметър в аксиален план до 75мм, SUVmax до 19,7. Пикочен мехур – нехомогенен фон, като в условията на субоптимално изпълнен мехур, по задната стена се установява голяма мекотъканна лезия, с размер в сагитален план до 21х50мм (ДД синхронен тумор).



Фиг. 84 (D). Аксиален Fusion и CT-образ на огнищни лезии с интензивно повишена метаболитна активност в черен дроб със SUVmax. 19,1 (интерпретирани от предходен нативен и нискодозен CT за чернодробна стеатоза). Метаболитно активна вторична лезия с размер 18мм в лява надбъбречна жлеза, SUVmax 11,5.

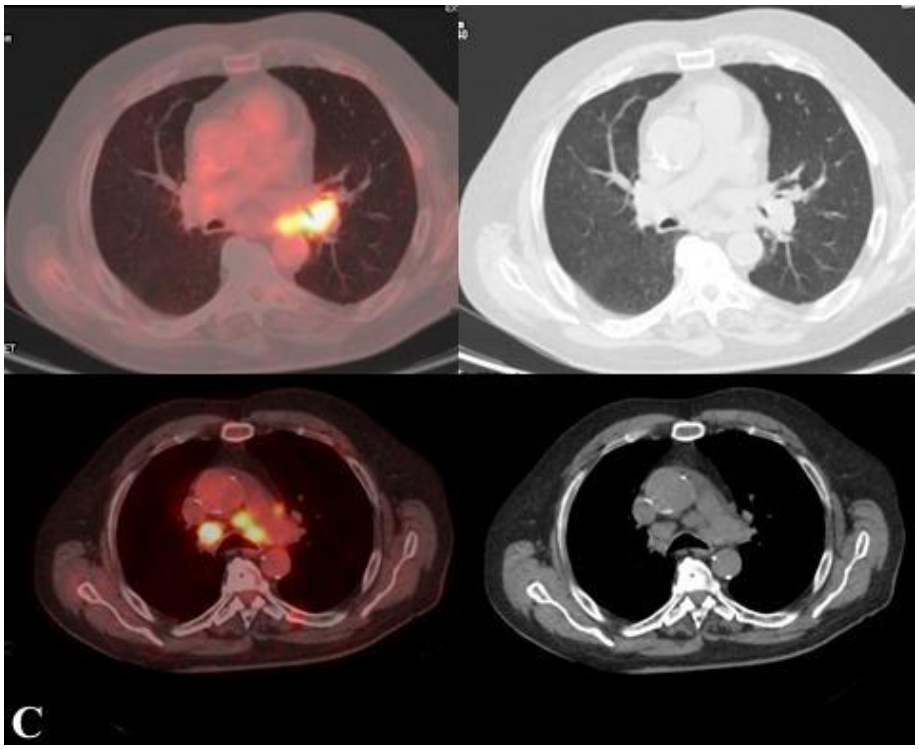
Клиничен случай №8



67-годишен мъж с оплаквания от няколко седмици от болка в тазовоседалищна област, ирадираща в дясно.

- От MRI на лумбален гръбнак: данни за изразен костномозъчен оток в структурата на маса латералис на сакрума вдясно и на задните сегменти на Ec1-Ec3, с ангажиране на дясна илиачна кост. Клинична диагноза: ДД 1.мета от НПО, 2. Плазмоцитом, 3. Остеосарком.
- Проведена парциална ексцизия на туморна формация и биопсия. От хистологичен резултат: метастаза от плоскоклетъчен карцином.

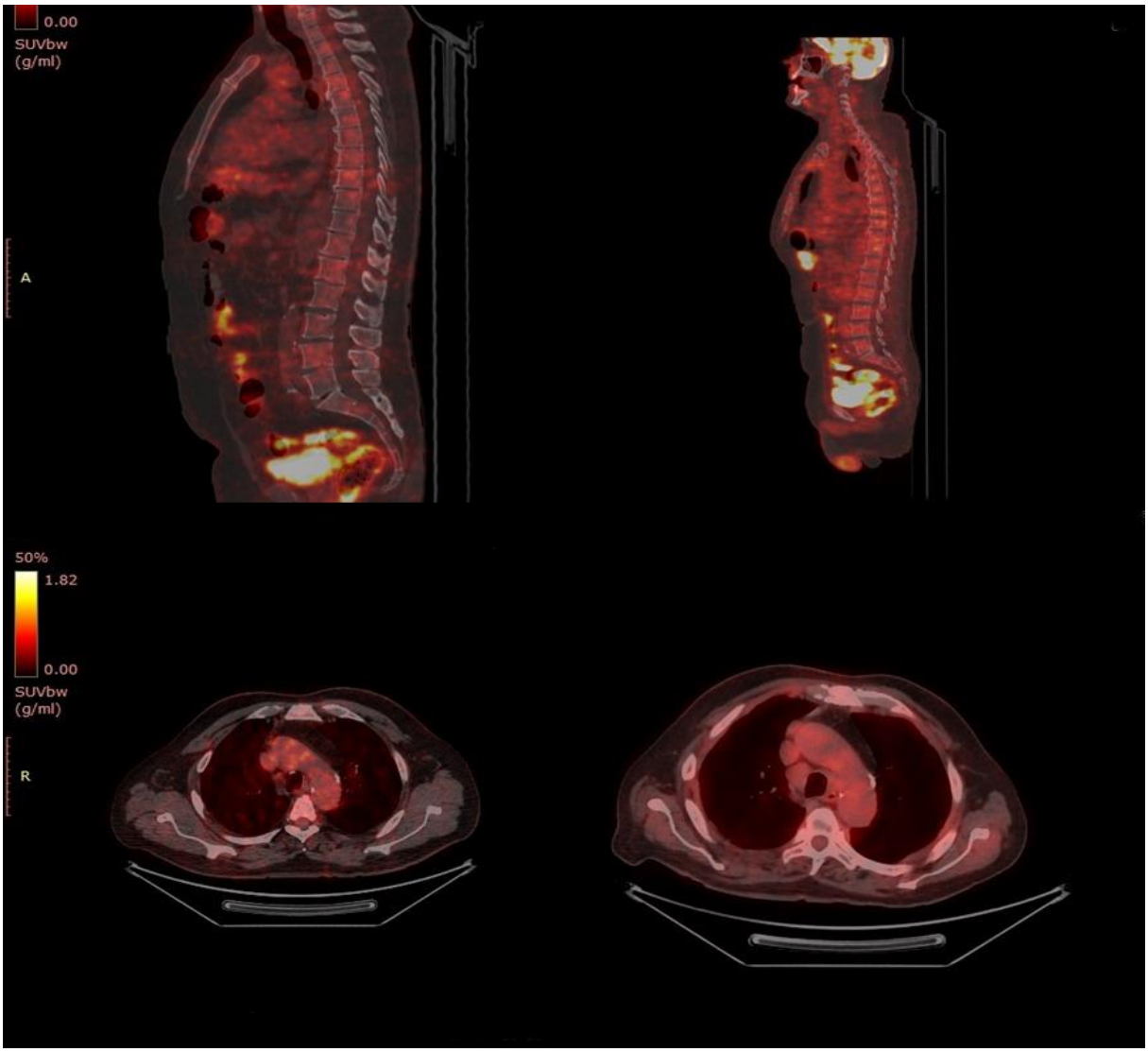
Фиг. 85(А) От MIP- образ се визуализират метаболитно активна формация в малък таз, както и множество огнищни лезии в медиастинум, ляв белодробен хилус и супра- и субклавикуларна област. (Б) MRI данни за голяма мекотъканна формация в дясна маса латералис на сакрум, с кореспондиращ PET/CT – образ (SUVmax 12,6).



Фиг. 85(С) От аксиални Fusion и CT-образи се визуализира метаболитна активна мекотъканна формация в областта на ляв хилус, дорзално по хода на ляв главен бронх и в областта на бифуркацията му, с интензивно повишена метаболитна активност, SUVmax 9,9 и приблизителен размер в аксиален план до 24х46мм (съвместима с централен белодробен тумор). Медиаснинум – метаболитно активни и уголемени лимфни възли паратрахеално, прекаринално, АП-прозорец и парааортално, SUVmax 11,5 и размер 16х19мм. Дорзално в 6-то ляво ребро, близо до косто-вертебралната става се установява литична лезия с леко повишена метаболитна активност, SUVmax 3,2.

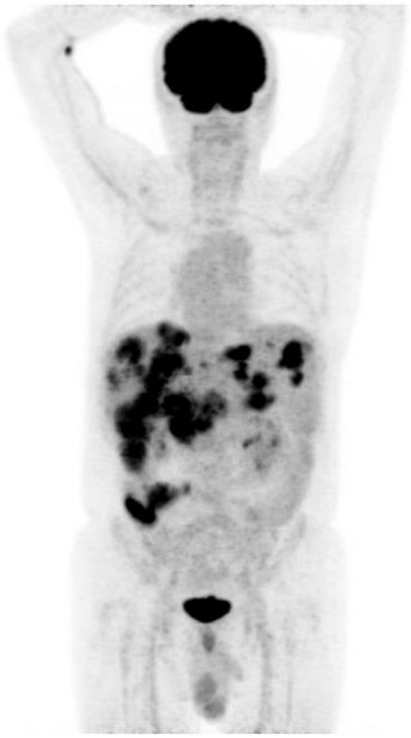
Клиничен случай № 9

66-годишен мъж с анеличен синдром и тромбоцитопения, без данни за активно кървене от ГИТ. ФКС – полипектомия на сигма и ректум. От миелограма данни за абнормни епителни клетъчни комплекси, като при карциномни метастази в костен мозък. Туморни маркери ПСА, СЕА и СА 19-9 – в референтни граници. СТ на гръден кош и абдомен – без данни за обемен процес и вторични лезии. Насочен за PET/CT и трепанобиопсия.



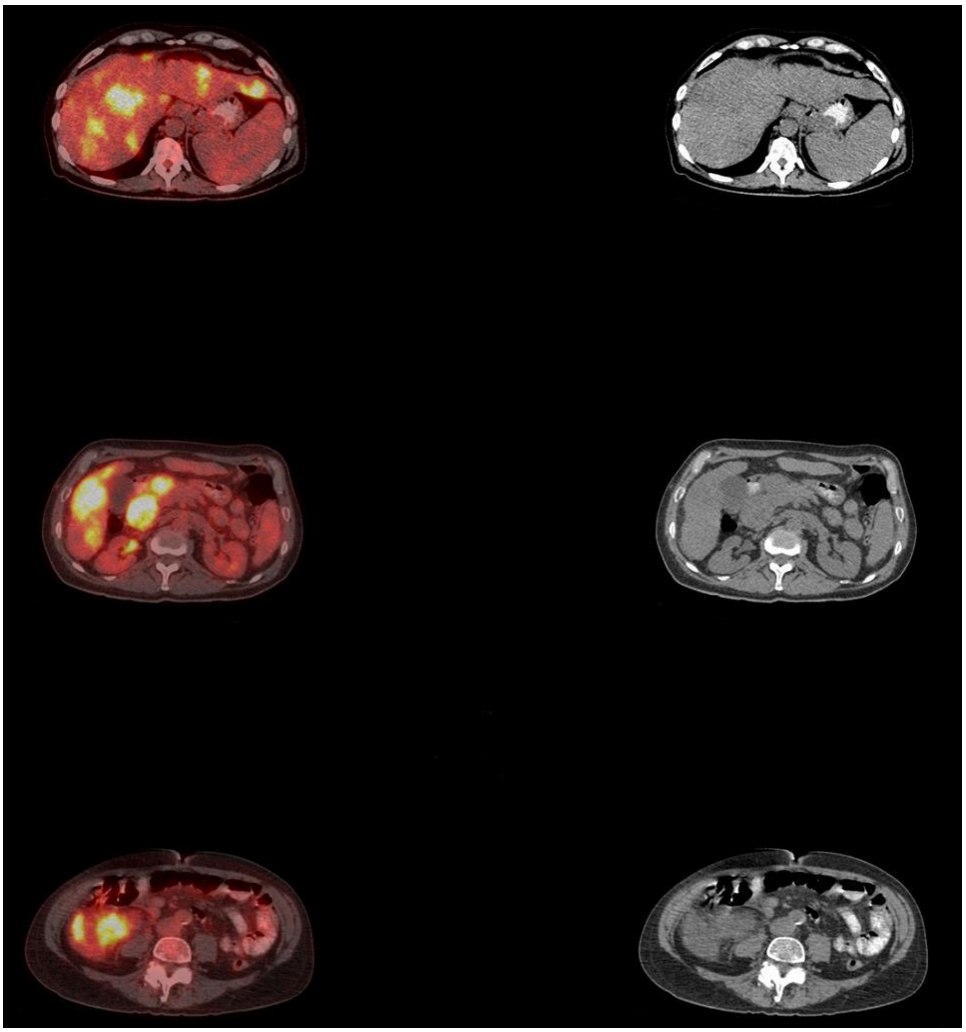
Фиг. 86 От стадиращ PET/CT (*лява колона*) – без метаболитно активни патологични лезии. Доказан множествен миелом. На рестадиращ PET/CT (*дясна колона*) се установява морфологична прогресия на заболяването с поява на медиастинална лимфаденопатия и неравномерно задебелена костална плевра, без повишена метаболитна активност. Без метаболитно активни промени в скелета. ФН – резултат.

Клиничен случай № 10



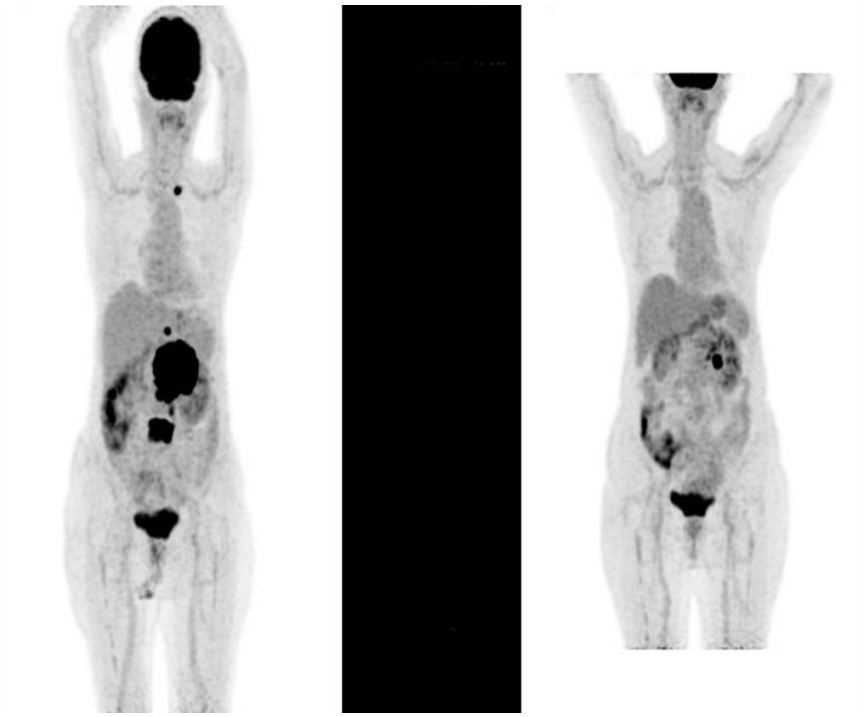
60-годишен мъж с оплаквания от отпадналост, тежест в дясно подребрие, безсилие и лесна умора. Данни за чернодробна цироза и прекарана HCV инфекция. Без смущения от дефекация и уриниране. УЗД – дифузен паренхимен процес на черен дроб, ДД ДПП по типа на чернодробна стеатоза, ДД мултицентричен хепатоцелуларен карцином. Спленомегалия. ФГС – язва на стомаха и артрофичен пангастрит. Биопсия на черен дроб – метастаза от умерено диференциран аденокарцином, с имунофенотип за ГИТ – дебело черво (Туморните клетки показват експресия за CDX2, CK20 и липса на експресия на CK7, PCA, TTF1, Hepatocyte).

Фиг. 87(A) MIP- изображение с данни за множествени метаболитно активни чернодробни лезии, абдоминални лимфни възли и суспектна лезии в областта на десен колон.



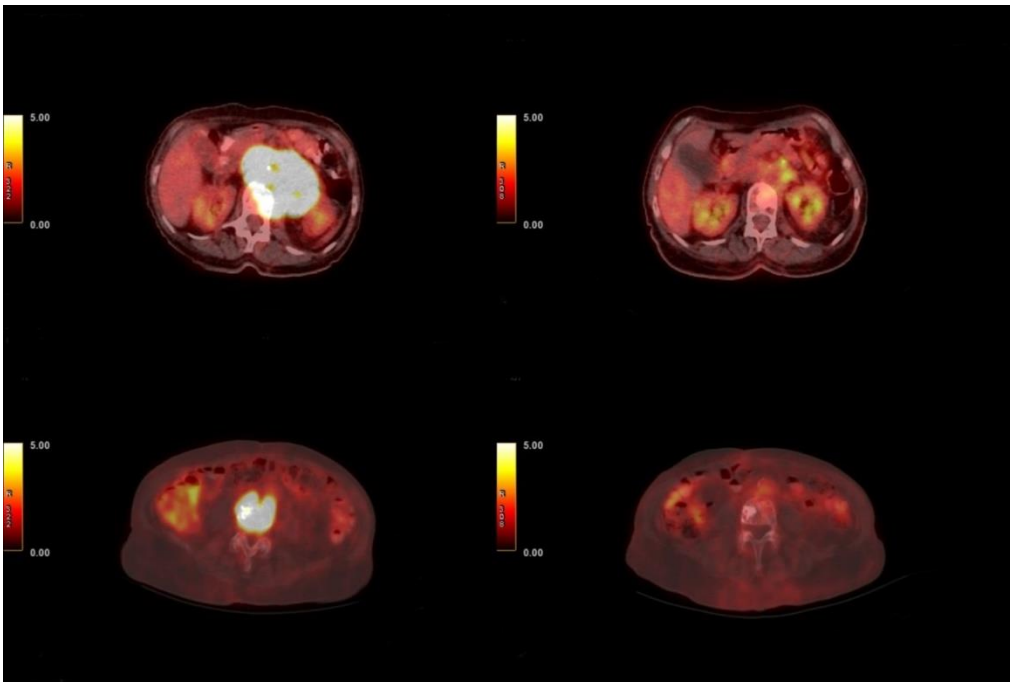
Фиг. 87(B). Fusion и CT- образи с данни за множествени билобарни метаболитно активни чернодробни лезии, без ясен морфологичен субстрат от нативната КТ, пакети лимфни възли ад портам хепатис (*първи и втори ред*). Метаболитно активна лезия в дебелочревната стена на ниво цекум/колон асценденс, с наличие на уголемени и метаболитни активни лимфни възли в параколичната мастна тъкан (*трети ред*). Доказан първичен дебелочревен карцином.

Клиничен случай № 11



78-годишна жена с оплаквания от няколко месеца за силна болка в кръста, която прогресира и се засилва при изправен стоеж и изминаване на определено разстояние. MRI на лумбален отдел – вторични лезии в телата на Л1, Л2 и Л4. Проведена биопсия – нискодиференциран аденокарцином (с малки папили). УЗД – ДД тумор абдоминис, ДД съдово-паренхимна аномалия; аневризма на абдоминалната аорта; CT на абдомен и малък таз – парааортална мекотъканна формация на нивото на бъбречни съдове с инфилтративен растеж.

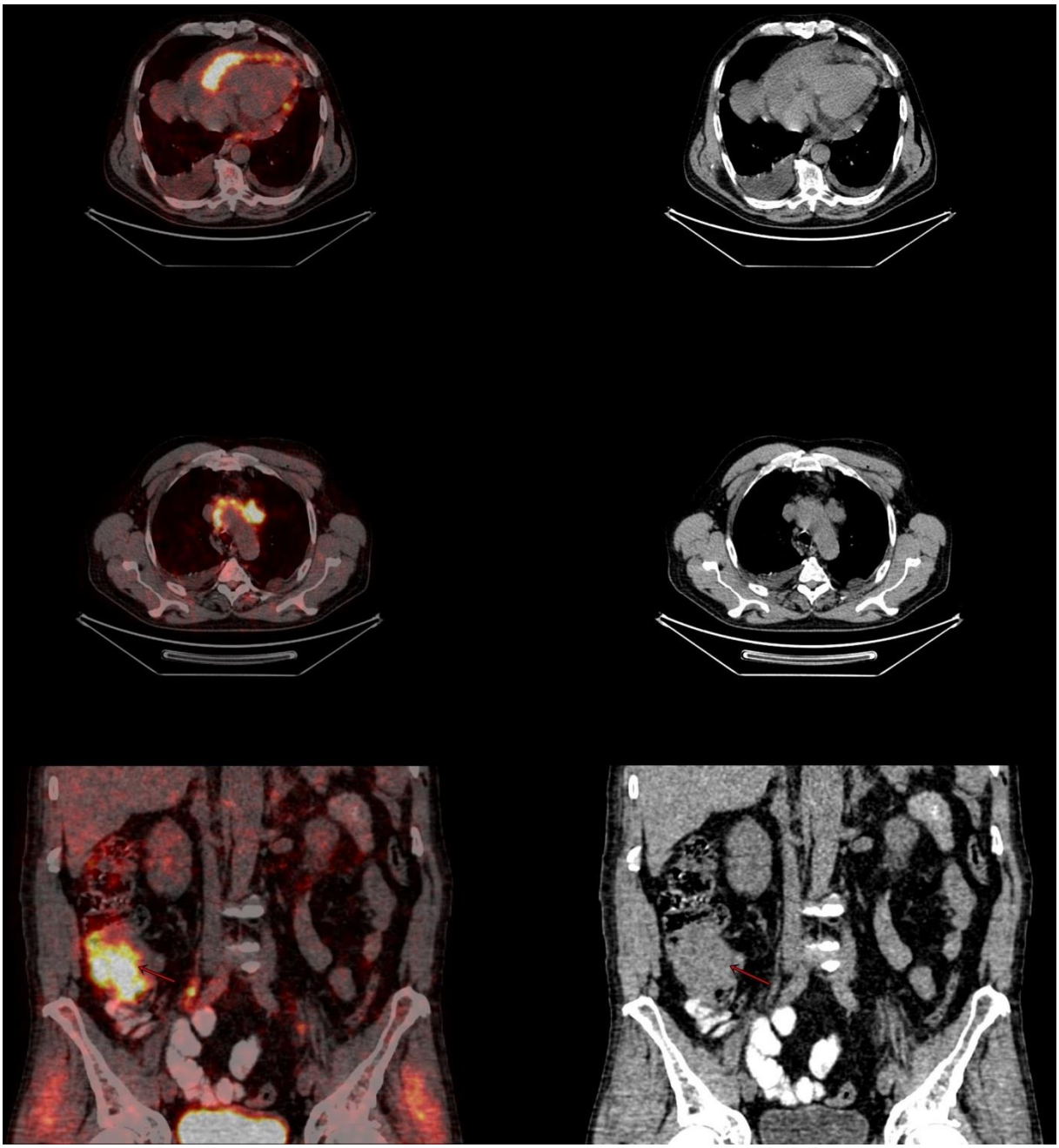
Фиг. 88(A) MIP – образ стадиращ (*ляво*) и рестадиращ (*дясно*) след проведена ХТ – с данни за парциален метаболитен и морфологичен отговор от страна на проследяваните лезии в лява супраклавикуларна област, абдомен и кости.



Фиг. 88(B). Fusion-образи (*ляво*) с данни за хетерогенна туморна формация пре- и парааортално вляво, прилежаща на широка основа към аортата, с повишена метаболитна активност, SUV max 21.2. В условията на нативно CT лезията обхваща и силно затруднява визуализацията на долната куха вена, абдоминалната аорта, левите ренални съдове, лиеналната артерия, горна мезентериална артерия, ляв уретер? – данни за ангажиране. Находката инфилтрира левия бъбрек и лявото диафрагмално краче. Аксиален размер на формацията около 55/91 мм. Метаболитно активни лезии ангажираща изцяло тялото на L5. Без потвърден първичен тумор. Насочена за ХТ. На рестадиращ PET/CT (*дясно*) с парциален метаболитен и морфологичен отговор по отношение на познатата мекотъканна формация парааортално, която е с неясни граници към големите съдове на това ниво, както и към контура на ляв бъбрек, ляв уретер и пиелон, SUVmax 4,9. Пълен метаболитен отговор от страна на лезията в тялото на Л5.

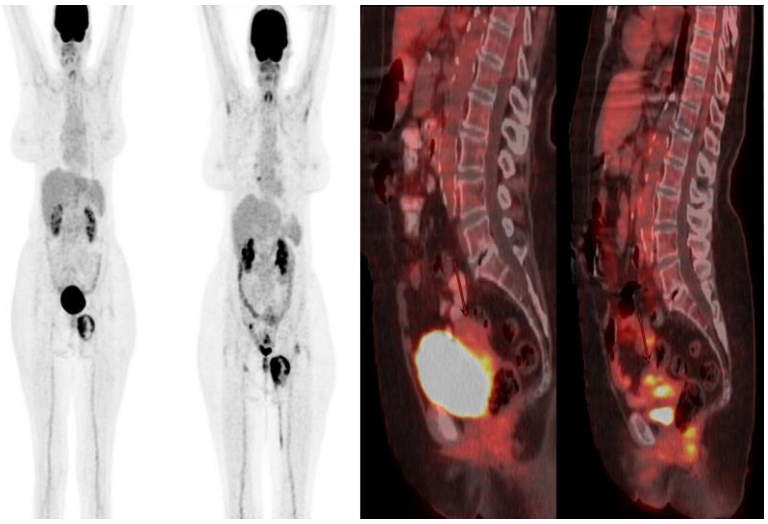
Клиничен случай №12

61-годишен мъж с оплаквания от тежест в гърдите, задух при обичайно физическо натоварване. Съобщава за болка и тежест в горна коремна половина и затруднена дефекация от около 2-3 седмици. От Ро графия – с данни за уголемена сърдечна сянка, по повод на което е проведена кардиологична консултация, с установен ехографски голям перикарден излив. Преди няколко седмици с данни за мелена. ФГС- бо. От целотелесен СТ – голям перикарден излив. Малък плеврален в ДБД. Медиастинални лимфни възли. Дифузно уплътнен париетален перитонеум и абдоминална мастна тъкан, асцит. От цитологично изследване на плеврален пунктат – изобилие от групи атипични клетки с характеристика на аденокарцином (Карциноза).



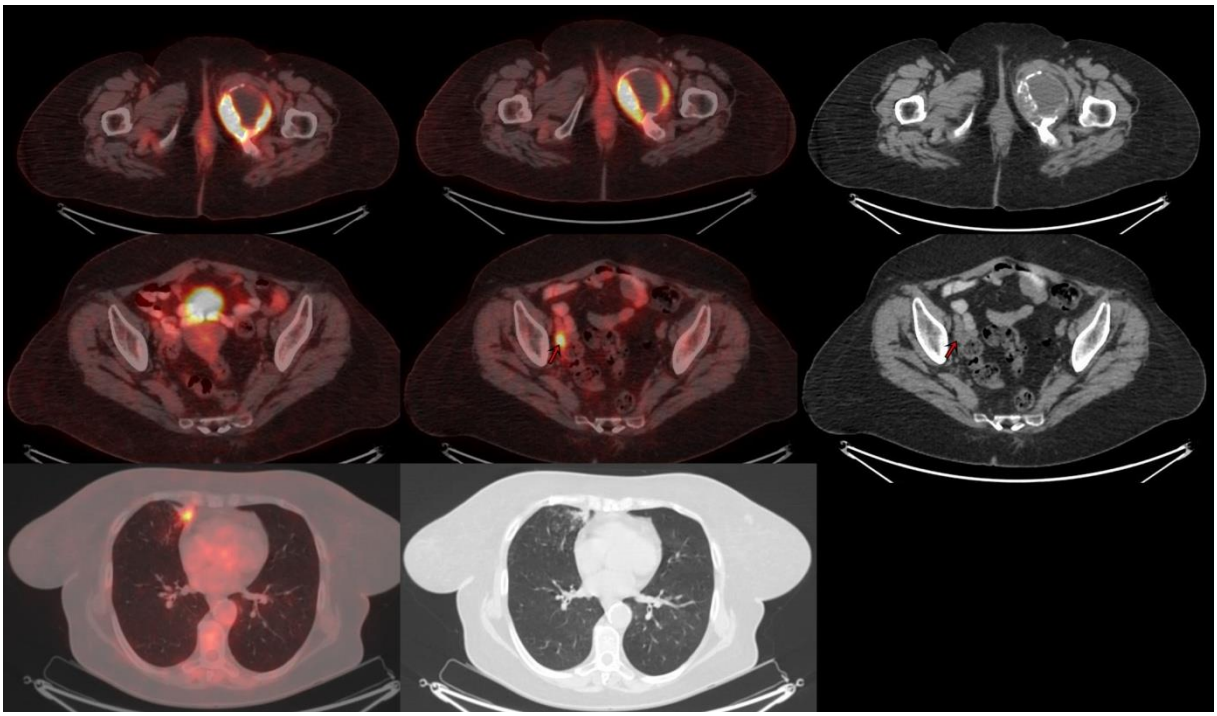
Фиг. 89 PET/CT и CT – образи с данни за интензивно повишена метаболитна активност по перикарда на лява камера, перикарден и плеврални изливи, медиастинална лимфаденомегалия (*първи и втори ред*). Наличие на голяма метаболитно активна мекотъканна формация изпълваща дебелочревния лумен в областта на цекума, съвместима с първичен тумор (*трети ред*).

Клиничен случай №13



64-годишна жена с оплаквания от болки в лява тазова половина в продължение на няколко седмици с рентгенографски данни за патологична зона в тазовите кости. От проведен целотелесен СТ с данни за мекотъканна формация, ангажираща долния клон на лява пубисна кост, лява седалищна кост и обтураторната мускулатура. Проведена биопсия с ИХХ – метастаза от аденосквамозен карцином с най-вероятен произход от бял дроб или маточно тяло. Започната ХТ.

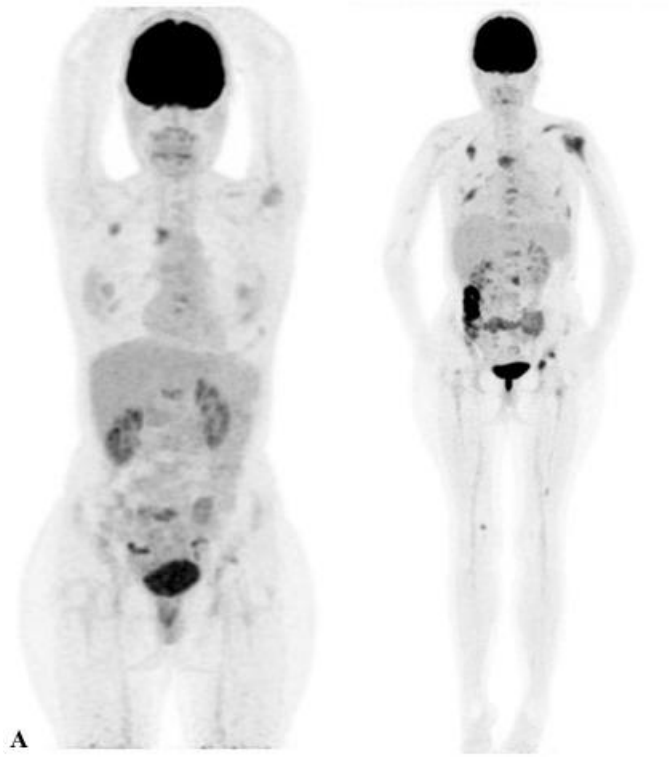
Фиг. 90(А) От стадиращ MIP- образ се установява солитарна метаболитно активна лезия в лява тазова половина на нивото на симфизата. На контролен MIP-образ се установяват данни за прогресия с поява на нови метаболитно активни лезии, съответно паракардиално в десен бял дроб и малък таз (*ляво изображение*). От Fusion-образи не се визуализират метаболитно активни лезии в маточното тяло на стадиращ PET/CT, докато на контролен скен се установява метаболитна прогресия в зоната на първичния тумор от последваща контрола (*дясно изображение*).



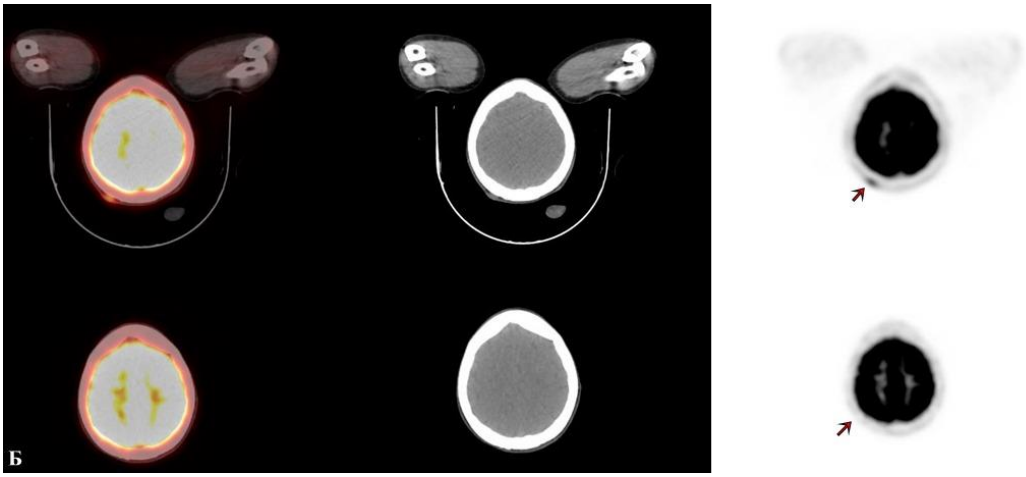
Фиг. 90(В). Стадиращи и рестадиращи Fusion и CT – образи показващи персистенция на проследяваната туморна формация с хетерогенна структура, която ангажирана лява пубисна и седалищна кост. Находката е с хетерогенна структура, размер до 68x69мм в аксиален план и интензивно повишена метаболитна активност със SUVmax 9,1 предимно по периферията и хипометаболитна зона централно (некротична зона) – първи *ред*. Поява на нов метаболитно активен лимфен възел по хода на десни външни илиачни съдове (SUVmax 9,0), който не се отдиференцира отчетливо от нативната CT – втори *ред*. Данни за метаболитно активни ретикуло-нодуларни субплеврални уплътнения в среден дял в десен бял дроб (SUVmax 5,5) – с морфологични белези на възпалителни промени – трети *ред*.

Клиничен случай № 14

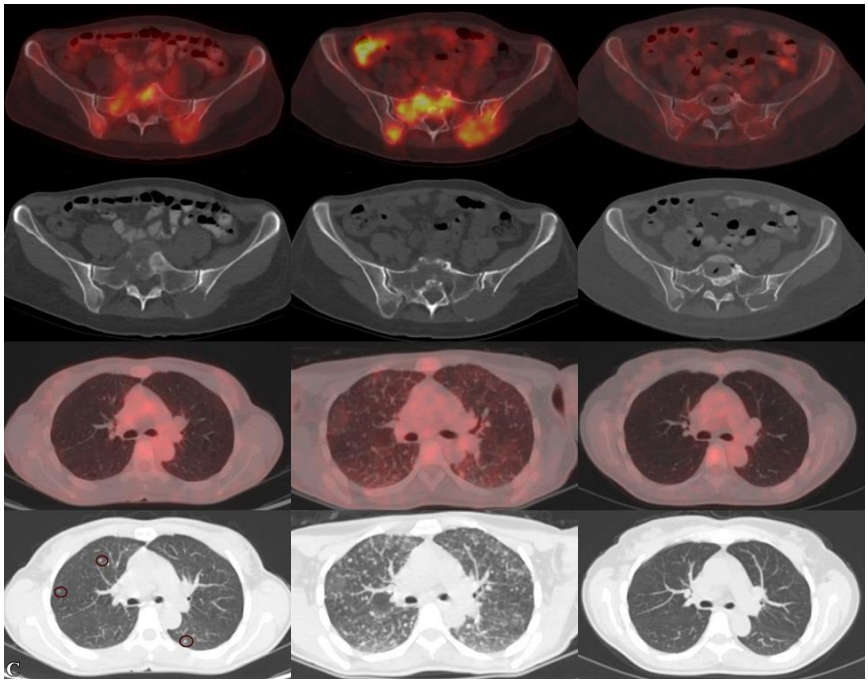
40-годишна жена с оплаквания за болки в кръста от няколко седмици. От MRI на лумбален отдел – суспектни данни за вторични костни лезии и хиперинтенсни лезии в черен дроб. АГ – миоматозна матка.



Фиг. 91(А). MIP- образ преди (*ляво*) и след (*дясно*) терапия, с данни за умерено повишена метаболитна активност във вторични скелетни лезии, които прогресират на контролен PET/CT.



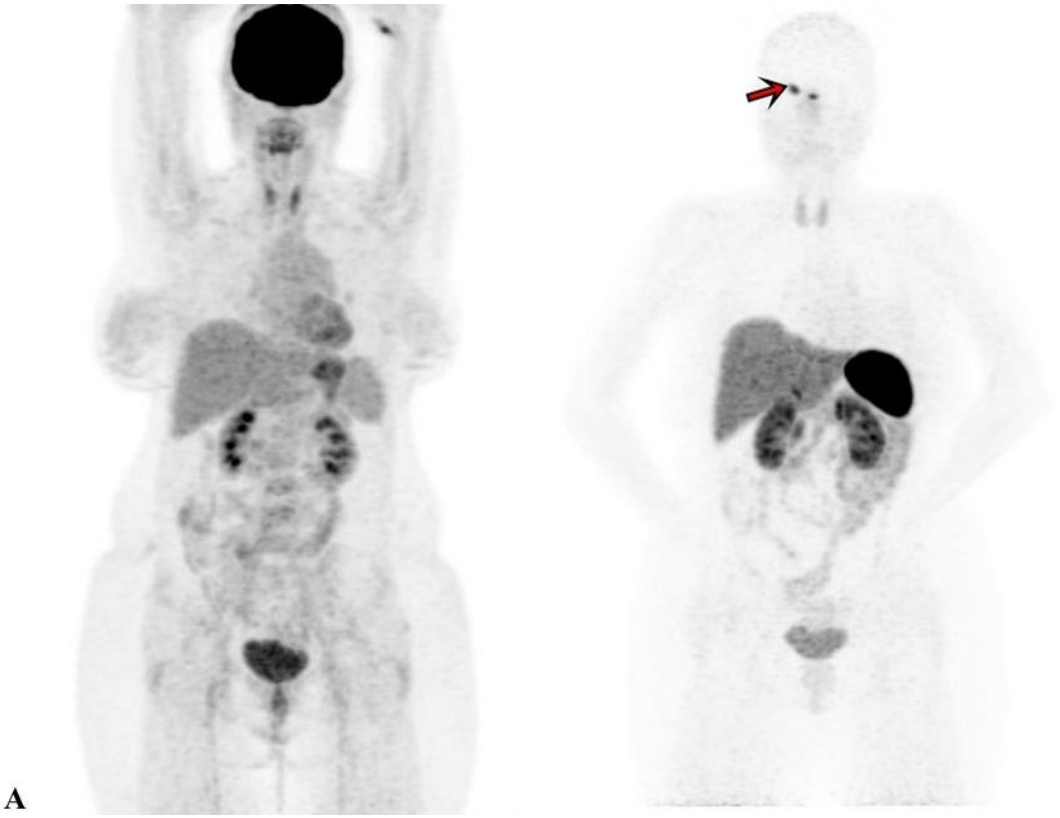
Фиг. 91(Б). Fusion, CT и MIP- образи на стадиращ (*горен ред*) и рестадиращ (*долен ред*) скен с данни метаболитно активна мекотъканна лезия с SUVmax 4,1 и размер 6x12мм в подкожието на дясна париетo-окципитална област (ексцизирана и верифицирана впоследствие като малигнен меланом). Без данни за локален рецидив на контролата.



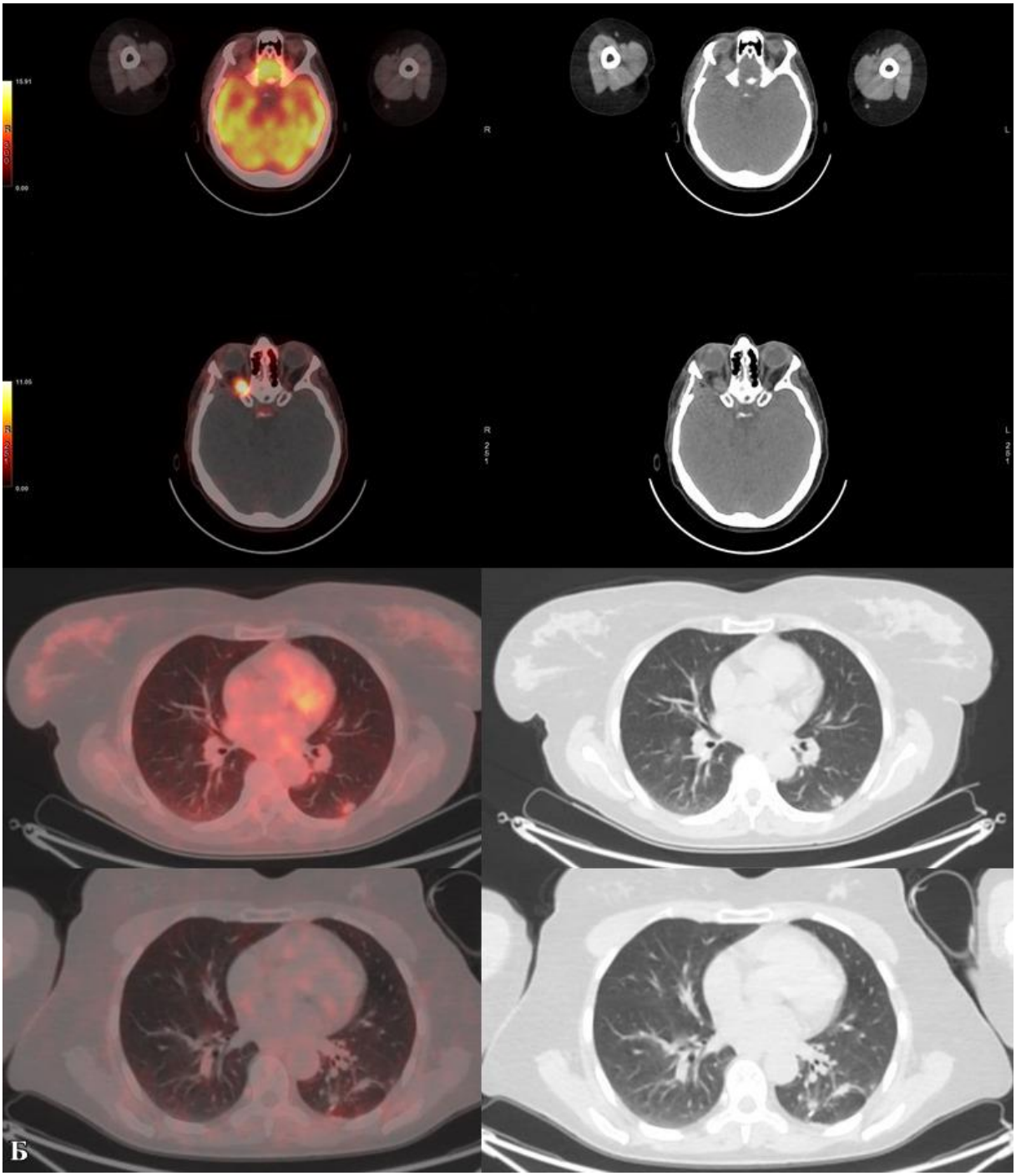
Фиг. 91(C). Fusion и CT – образи на стадиращ скен, първа и втора контрола (колони *отляво на дясно*) и проследяване на терапевтичен отговор (след ЛТ на Л1, Л5 и сакрум; имунотерапия) по отношение на единични неактивни микронодули в бял дроб, които прогресират до милиарна карциноматоза на първа контрола и достигат пълен морфологичен отговор на втора контрола. Костните метастази прогресират метаболитно и морфологично на първа контрола и достигат пълен метаболитен и частичен морфологичен отговор на втора контрола.

Клиничен случай № 15

55-годишна жена с данни за ретробулбарна формация в дясна орбита. Проведена ексцизионна биопсия с данни за инфилтрация от невроендокринен тумор, с ниска пролиферативна активност (25%) и силна равномерна експресия на цитокератин, липсата на p-53 позитивност – находка, насочваща за атипичен карциноид на бял дроб.



Фиг. 92(A) MIP-образ на стадиращ FDGPET/CT (*ляво*) и рестадиращ 68Ga DOTATOC PET/CT (*дясно*). Без данни от MIP за метаболитно активни лезии на базов скен. Зона с фокално повишена фиксация на DOTATOC в областта на дясна орбита на контрола.



Фиг. 92(Б).Fusion и CT – образи след проведена атипична резекция по повод на суспектна за първичен тумор лезия с размер 10x14мм и слаба надфонова метаболитна активност на стадиращ скен (верифицирана като тумор със смесена невроендокринна и неневроендокринна компонента – MiNEN, като невроендокринния компонент се състои от атипичен карциноид с висок пролиферативен индекс, G3, M1B1 30-40%). Познатата ретробулбарна метастаза не показва повишен глюкозен метаболизъм на базов FDG PET/CT. Проведена ЛТ в областта на ретробулбарната лезия, без съществена морфологична динамика, но с повишена фиксация на DOTATOC PET/CT.

4 Обобщена сравнителна оценка на резултатите от 18F-FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни, мозъчни, органни и костни метастази от неизвестен първичен тумор

В изследователския материал бяха включени общо 260 пациенти с метастатични лезии от неизвестно първично огнище, при които беше реализирана сравнителна оценка на следните основни признаци и прогностични фактори:

- разпределение по пол и възраст.
- хистология на инициалните метастатични лезии.
- брой и вид на диагностичните процедури преди провеждане на PET/CT в групите.
- вид и брой на установените чрез FDG PET/CT метастатични лезии.
- вид и честота на първичните тумори установени чрез FDG PET/CT.
- показатели за диагностична стойност на FDG PET/CT в трите групи (чувствителност, специфичност, точност, ППС и ПНС).
- промяна в терапевтичния подход, базирана на установената констелация от вторични и/или първични малигнени лезии.
- Обща преживяемост и влиянието на прогностични фактори върху преживяемостта, РОК-анализ.

Пол	Лимфогенни метастази	Органни метастази	Мозъчни метастази
мъже	65%	50%	57%
жени	35%	50%	43%

Табл. 43 Процентно разпределение на пациентите по признака „пол” в групите

В повечето случаи, заболеваемостта между двата пола е еднаква, въпреки че проучвания съобщават за лек превес при мъжете.

Вид на метастатична лезия	мъже – средна възраст	жени – средна възраст
Лимфогенни метастази	55,43г.	59,06г.
Органни метастази	61,93г.	62,04г.
Мозъчни метастази	63,38г.	59,35г.

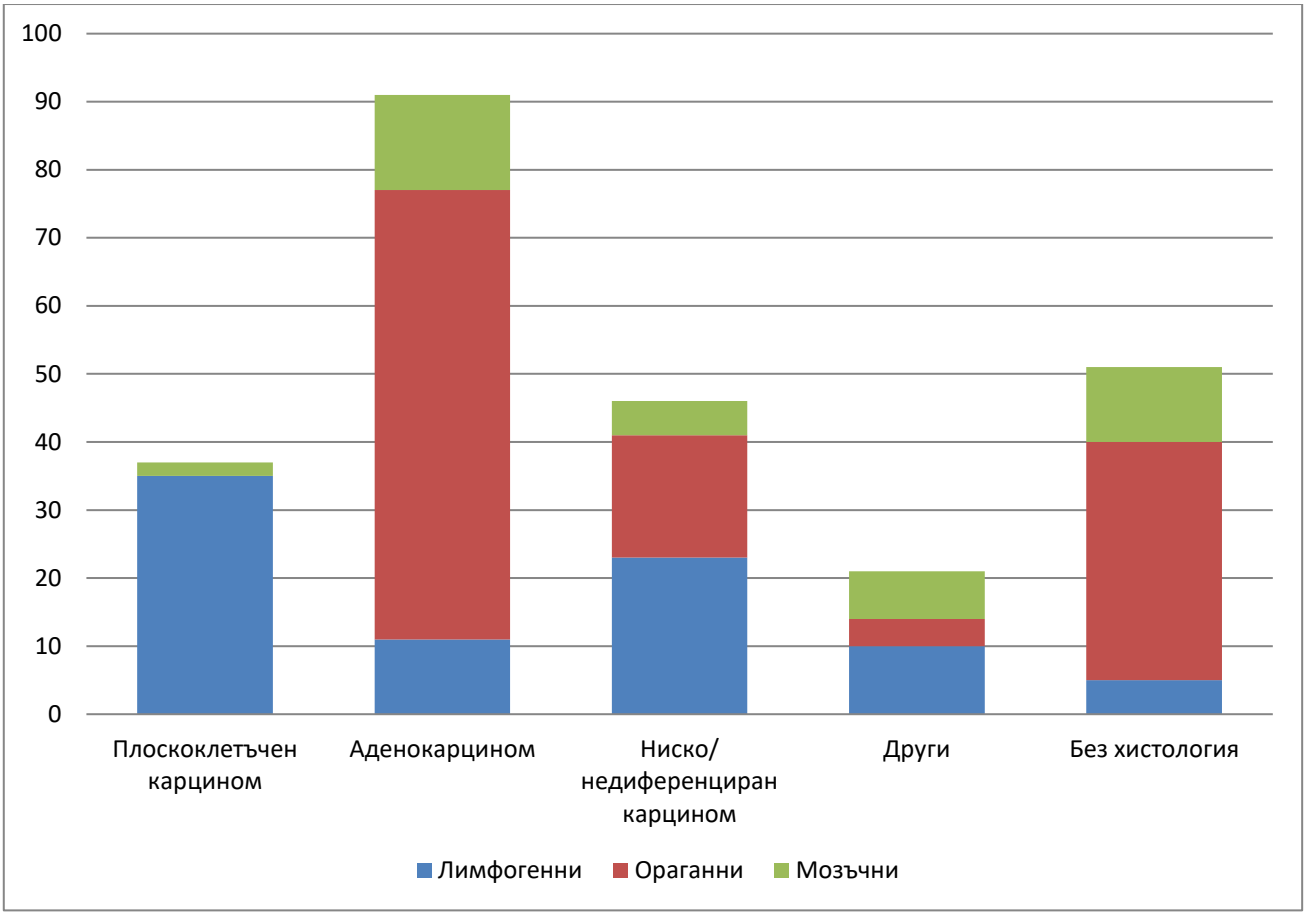
Табл. 44 Средна възраст при пациентите с лимфогенни, органни и мозъчни метастази

Средната възраст за пациентите от мъжки пол в трите групи е в диапазона между 55-63 г., докато при жените е 59-62 г.

Разгледани бяха хистологичните варианти в трите групи спрямо оформените пет основни категории: плоскоклетъчен карцином, аденокарцином, ниско-/недиференциран карцином, други по-редки видове и тези, които са без хистологично верифициран малигнен метастатичен процес.

От графиката ясно се вижда, че при пациентите с лимфогенни метастази, водещите хистологични видове са: плоскоклетъчен карцином (42%), ниско-/недиференциран карцином (17%) и аденокарцином (13%). За разлика от тях при органните метастази се наблюдава предимно аденокарцином (51%), без хистологичен резултат (27%), ниско- и недиференциран карцином (14%). При пациентите с мозъчни метастази разпределението е сходно: аденокарцином (41%), ниско- и недиференциран карцином (13%) и такива без хистология (26%) – **Фиг. 93**

Прави впечатление сравнително високия процент на пациенти насочени за провеждане на PET/CT преди да е налично хистологично потвърден метастатичен процес, преимуществено в групите на органни и мозъчни метастази и минимално при тези с лимфогенни метастази от окултен карцином.

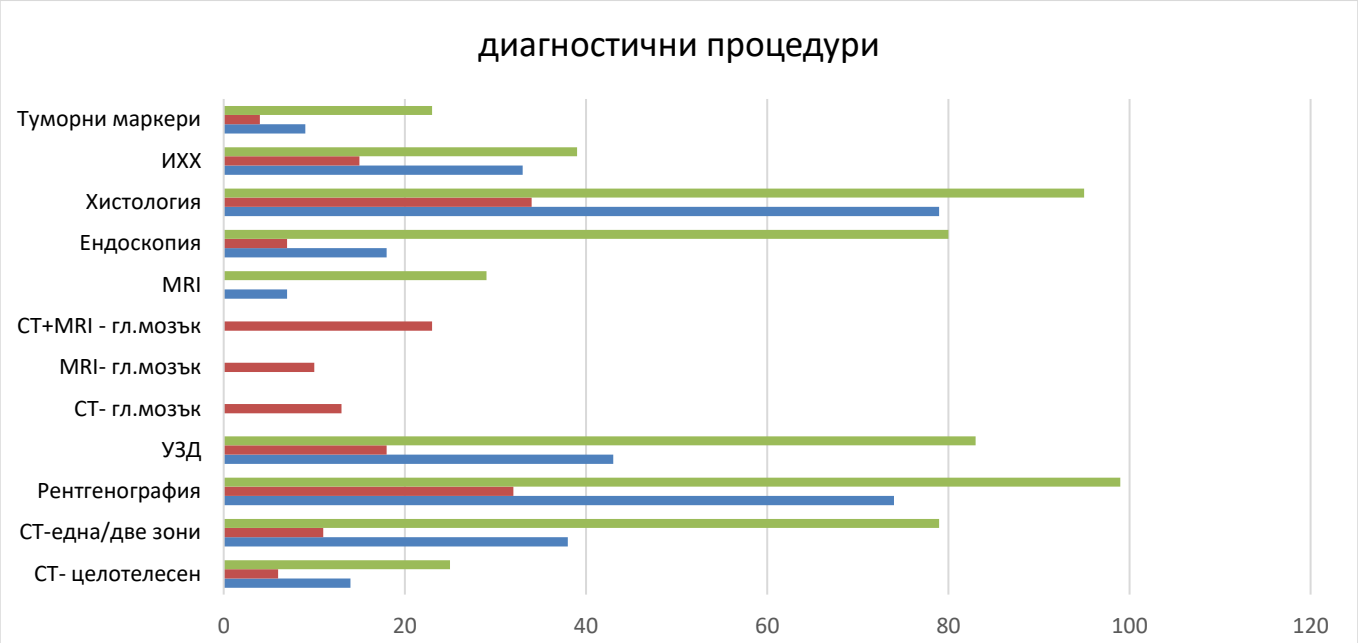


Фиг. 93 Хистологични видове в групите.

Видно е, че най-често използваният метод е рентгеновото изследване. То е достъпно, лесно изпълнимо, безболезнено, но е доста субективно и с недостатъчна информативна стойност за целите на стадирането на пациента преди планиране на терапия. Това е причината да се използват и други инструментални изследвания в подкрепа на диагнозата.

Особен интерес в посочена графика представляват процентните съотношения на наличните CT изследвания при органни и мозъчни метастази от окултен карцином, където тяхното провеждане е целесъобразно и почти облигантно – целотелесен протокол за органни метастази (20%) и на една/две анатомични области (61%); за мозъчните метастази (13%) и (24%) – Фиг. **94**

Този нисък процент на проведени морфологични изследвания по целотелесен протокол преди PET/CT би могъл да е свързан от една страна с липсата на изчерпателна диагностична обработка и прибързано поставяне на диагнозата „НПО”, а от друга би могъл да рефлектира желанието на клинициста за избор на високо чувствителна и специфична методика, която да елиминира и/или селектира нуждата от последващи диагностични процедури.



	CT-целотелесен	CT-една/две зони	Рентгенография	УЗД	CT-гл.мозък	MRI-гл.мозък	CT+MRI - гл.мозък	MRI	Ендоскопия	Хистология	ИХХ	Туморни маркери
органни	25	79	99	83	0	0	0	29	80	95	39	23
мозъчни	6	11	32	18	13	10	23	0	7	34	15	4
лимфогенни	14	38	74	43	0	0	0	7	18	79	33	9

Фиг. 94 Използвани диагностични методи

Ключов етап в оптималното стадиране на един пациент освен идентификацията на първичната туморна лезия, представлява и точната оценка на всички метастатични прояви.

Следователно всички групи в нашето проучване бяха оценени за броя на вторично засегнатите органи установени допълнително чрез FDG PET/CT. **Табл. 45**

Брой метастатични анатомични области	**Лимфогенни метастази**	**Органни метастази**	**Мозъчни метастази (екстракраниални)**
една	47%	27%	16%
две	23%	20%	30%
три или повече	30%	53%	44%

Табл. 45 Процентно разпределение на вторично ангажираните анатомични области

Получените резултати ясно показват, че значително по-висок процент на напреднал дисеминационен процес се наблюдава при пациентите с органни и мозъчни метастази от окултен карцином, налагайки необходимостта от провеждане на целотелесно стадиращо образно изследване, което да може с висока точност да предостави информация за цялостния туморен обем.

От друга страна се забелязва, че при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином честота на генерализан метастатичен процес е по-ниска, и тук трябва да се положи максимално усилие за прилагане на лечебен терапевтичен подход, поради факта, че това е една от т.нар. „ благоприятни групи”, за която съществуват множество доказателства в световната литература за постигане на добри терапевтични резултати и по-дълга преживяемост.

Отдиференцирането на първичен тумор чрез FDG PET/CT и неговата процентна честота беше сравнена, като са представени трите най-чести видове в трите групи – **Табл. 46**

Инициални метастази	Видове и честота на първични тумори в категориите		
Лимфогенни	Тумори на глава и шия – 46%	Бял дроб – 17%	Млечна жлеза – 11%
Органни	Бял дроб – 36%	Панкреас – 16%	ГИТ – 18%
Мозъчни	Бял дроб – 75%	Тестис – 6%	Други – х 3% всеки

Табл. 46 Видове и честота на първични тумори в категориите

Изчислените показателни на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал в трите категории са представени в **Табл. 47**

Показател	Лимфогенни	Органни	Мозъчни
Чувствителност	76% (95% CI 61% – 87%)	83% (95%CI 74% – 90%)	100% (95% CI 89% -100%)
Специфичност	84% (95% CI 69% – 94%)	90% (95% CI 77% – 97%)	71% (95% CI 42% – 92%)
Точност	80% (95% CI 70% – 88%)	71% (95% CI 61% – 80%)	91% (95% CI 79% – 96%)
ППС	85% (95% CI 73% -93%)	85% (95% CI 78% -91%)	89% (95%CI 78% – 95%)
ПНС	74% (95% CI 63% – 83%)	95% (95% CI 88% – 98%)	100%

Табл. 47 Показатели за диагностична валидация

Изчислена беше общата преживяемост в групите, която беше значително по-висока при лимфогенните метастази от окултен карцином, в сравнение с по-неблагоприятни резултати за органни и мозъчни метастази.

Локализация	Средна преживяемост			
	Изчислена	Статистическа грешка	95%доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Лимфни възли	**61,661**	4,743	52,365	70,958
Органни метастази	**17,203**	1,887	13,503	20,902
Мозъчни метастази	**19,868**	4,472	11,102	28,633

Табл. 48 Средна преживяемост в трите групи

Изследвани бяха редица фактори за тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите в трите категории, както следва: пол, възраст, хистологичен вид, местоположение на инициалните метастатични лезии, брой на FDG-положителните метастатични лезии, SUVmax на метастазите и първичните огнища и вид на първичния тумор.

По отношение на **пола** на пациентите се наблюдава статистически значима разлика единствено при лимфогенните метастази от окултен карцином, където средната преживяемост за мъжете е 45,76 месеца, докато при женския пол е 78,45 месеца (p = **0,013**). В групите на мозъчните и органните метастази се наблюдава отново по-ниска средна преживяемост за пациентите от мъжки пол 12,85 и 14,76 месеца, спрямо женския пол 27,93 и 19,584 месеца, но разликата не е статистически значима (p = **0,172; 0,118**).

Възрастта на пациентите (над и под 60 г.) е статистически значим показател при групите с лимфогенни и мозъчни метастази от окултен карцином. По-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост, съответно: за тези с лимфогенни метастази във възрастова категория под 60 г., средната преживяемост е 70,27 месеца, докато над 60год е 35,958 месеца (p = **0,026**). При пациентите с мозъчни метастази под 60 г. средната преживяемост е 33,586 месеца, а над 60год е 10,15 месеца (p = **0,012**). Липса на статистически значима разлика се наблюдава единствено при пациентите с органни метастази, където при възраст под 60 г., средната преживяемост е 17,02 месеца, а при тези над 60 г. е 17,40 месеца (p> **0,05**).

Хистологичният вид на инициалните метастатични лезии е статистически значим показател в две от трите групи: с лимфогенни и мозъчни метастази. При пациентите с лимфогенни от плоскоклетъчен карцином се установи значително по-ниска преживяемост от 32,38 месеца спрямо тези с не-плоскоклетъчен тумор с 69,533 месеца (p **= ,042**). За разлика от тях, при органните метастази, хистологичния вариант (аденокарцином или други), както и тези с клинични и/или образни данни за метастатичен процес от окултен тумор, но без биопсична верификация, отново не се установява статистически значима разлика – p**>0,05**. Средната преживяемост за пациентите с аденокарцином (11,48 месеца), без хистология (19,64 месеца) и други (20,91 месеца). При пациентите с мозъчни метастази от НПО, които са били насочени за стадиращ PET/CT, без предварително проведена биопсия се наблюдава значително по-ниска средна преживяемост от 8,39 месеца спрямо тези с хистологични данни за аденокарцином 21,76 месеца. Установява се статистически значима разлика на преживяемостта между случаите без хистология и аденокарцином – p = **0,024**.

Местоположението на инициалните вторични лезии е статистически значим показател при пациентите с органни метастази от НПО. За оценка на преживяемостта пациентите бяха разделени на четири групи – с метастази в *1. черен дроб, 2. бял дроб/плевра/ плеврален излив, 3. кости и 4. други по-редки локализации*. Пациентите с чернодробни метастази от НПО имат най-ниска средна преживяемост от 8,82 месеца. Най-голяма е преживяемостта при инициални метастатични лезии в групата бял дроб/плевра/плеврален излив и кости, съответно: 22,49 и 23,56 месеца. Статистически значима разлика на преживяемостта се установява между черен дроб и останалите 3 категории със съответните p-стойности: 0**,001; 0,037 и 0,006.**

При пациентите с лимфогенни метастази от окултен тумор, които бяха разделени в три категории спрямо тяхното местоположение (шийни, аксиларни и други) не се установи статистическа значима разлика в преживяемостта (p>**0,05**). При лимфогенните метастази в шийна област средната преживяемост е 56,11 месеца. При лимфогенни метастази от други по-рядко срещани локализации средната преживяемост е 69,86 месеца, докато най-ниска стойност се наблюдава при пациентите с метастази в аксиларни лимфни възли – 38,32 месеца.

Броят на регистрираните FDG-положителни лезии е друг статистически значим показател при пациентите с лимфогенни и органни метастази от окултен карцином. Пациентите с лимфогенни метастази и нулев брой FDG (+) лезии извън инициалната вторична локализация имат средна преживяемост 89,38 месеца, в сравнение със средната преживяемост при пациенти с повече от 1, 2, ≥ 3 FDG (+) лезии, съответно: 36,24, 23,00 32,64 месеца. От анализа на резултатите установихме, че се наблюдава статистическа значимост единствено в първата група с нулев брой FDG-положителни резултати спрямо всички други останали категории (p = ,**007**; ,**000**; ,**000**).

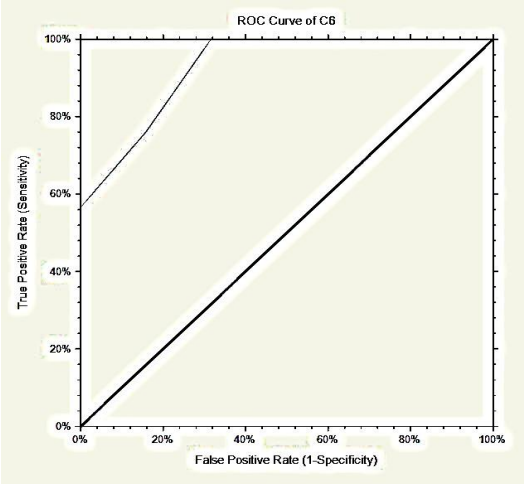
При пациентите с органни метастази от окултен карцином, броят на FDG-положителните метастатични лезии, разпределени в следните четири категории (0,1,2 и ≥ 3) е един от изключително важните прогностични фактори за преживяемостта. При анализа на резултатите веднага прави впечатление, че средната преживяемост на пациентите намалява драстично с увеличаване на регистрираните вторични лезии. Средната преживяемост при пациентите без FDG-положителни лезии е 35,28 месеца, а при пациентите ≥ 3 вторични лезии е 11,271 месеца. Теста на Mantel-Cox показа, че броя на FDG-положителните метастатични области е значим прогностичен фактор за преживяемостта, със следните резултати: между група 0 и група 2 (p = **0,018**); между група 0 и група 3 (p = **0,002**); между група 1 и група 3 (p = **0,005**).

Видът на първичния тумор е статистически значим фактор единствено в групата на органните метастази, където бяха обособени следните четири категории (бял дроб, панкреас, ГИТ и други). При карцинома на панкреаса се наблюдава най-ниска средната преживяемост от 7,38 месеца при 95% доверителен интервал 2,50 -12,26 месеца. Втората локализация с ниски стойности на средната преживяемост са пациентите с ГИТ – 10,95 месеца. Белодробния карцином и другите по-редки локализации имат средна преживяемост от 12,46 и 17,27 месеца. Теста на Mantel-Cox, показа, че карцинома на панкреаса е първичната локализация със статистическа значимост за преживяемостта (p = ,0**19**).

Групата на мозъчните метастази от окултен карцином сравнението беше осъществено между първичната локализация с най-висока честота (бял дроб) срещу всички други категории. Средната преживяемост на пациентите с белодробен карцином е 21,60 месеца при 95% доверителен интервал 10,09- 33,10 месеца, докато при другите видове първични огнища средната преживяемост е 6,48 месеца при 95% доверителен интервал 1,92 -11,02 месеца. Теста на Mantel-Cox не установява статистическа значимост (p = ,**082**).

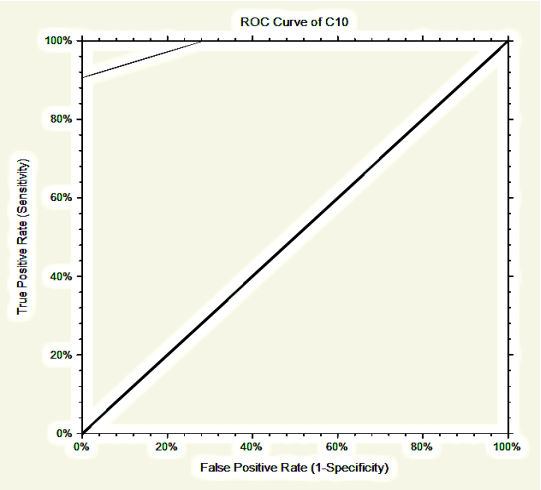
За оценка на диагностична стойност на 18F-FDG PET/CT използвахме ROC – анализ чрез приложението на четиристепенна скала за оценка на лезията.

При пациентите с лимфогенни метастази от неизвестен първичен източник стойността на **AUC** е **0,93** (95% ДИ 0,86 – 0,96), което демонстрира висока диагностична успеваемост на метода – **Фиг. 95.**



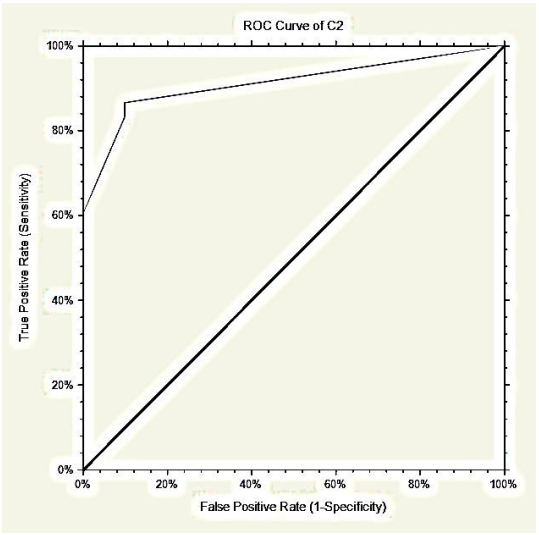
Фиг. 95 ROK-анализ на диагностичната стойност на FDG PET/CT за детекция на първични тумори при пациенти с лимфогенни метастази от НПО (AUC – **0,93**).

В групата на мозъчните метастази от неизвестен първичен източник стойността на AUC е **0,98** (95% ДИ 0,95-0,99) – **Фиг. 96**



Фиг. 96 ROK-анализ на диагностичната стойност на FDG PET/CT за детекция на първични тумори при пациенти с мозъчни метастази от НПО (AUC – **0,98**)

При пациентите с органни метастази от неизвестен първичен карцином стойността на AUC е **0,91** (95% ДИ 0,86- 0,95) – **Фиг. 97**



Фиг. 97 ROK-анализ на диагностичната стойност на FDG PET/CT за детекция на първични тумори при пациенти с органни метастази от НПО (AUC – **0,91**)

Проведения ROK-анализ демонстрира висока диагностична стойност на FDG PET/CT за идентификацията на първични тумори и в трите групи със стойности на AUC над 0,90. Групата, при която се наблюдава най-висока успеваемост на хибридния метод да открие първичен туморен процес са пациентите с мозъчни метастази от окултен тумор (AUC – **0,98**). Това най-вероятно е пряко свързано с факта, че белодробният карцином е водещата първична туморна локализация. От друга страна ръководството на NCCN препоръчва провеждане на FDG PET/CT, за оценка на пациенти с NSCLC от I-ви до IV-ти стадий. Съгласно насоките на NCCN, положителните лезии на PET/CT, които са съвместими за далечна дисеминация, се нуждаят от хистопатологично или радиологично потвърждение, а повишеното поглъщане на FDG в медиастиналните възли е уместно да се верифицира хистопатологично.

VII. ОБСЪЖДАНЕ

1 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни метастази от неизвестен първичен произход

Злокачествените заболявания от неизвестно първично огнище представляват специфична нозологична единица, при която първичен тумор не се открива след клиничен преглед и диагностични процедури. Причините могат да бъдат инволюция или по-бавен темп на растеж поради различни генетични промени в първичната лезия. Според литературата в около 70% от тези случаи първичният тумор може да бъде идентифициран, докато в останалите 30% остава неизвестен. В световен мащаб заемат седмо до осмо място по честота сред онкологичните заболявания и четвърто по карцином-зависимите смъртни случаи при мъже и жени, като представляват 2 – 5% от солидните тумори у човека [154, 156, 165].

Приема се, че случаите на НПО не са толкова често срещан клиничен проблем, като част от причините вероятно са свързани с наличието на голям набор от високо технологични образно-диагностични методи, генетичните постижения и имунохистохимичната диагностика, но въпреки това се нареждат сред най-разпространените онкологични заболявания (съпоставими по честота с Неходжкинов лимфом) – [154, 193].

Демографският анализ на случаите с метастатични лимфни възли от окултен карцином по наши данни показва честотно разпределение на 84 случая с НПО включващо 55 (65.47%) мъже и 29 (34.52%) жени, като съотношението между тях е 1,9:1, което е в корелация с наличните литературни данни за сходна заболеваемост в двата пола, с лек превес на мъжете [154, 156].

Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е от 22 г. до 80 г., като средната възраст е 57 г. Пикът е в шестата декада при двата пола. От тях 38% са във възрастта между 60 – 70 г., а най-малък е процентът във възрастовия диапазон под 30 г. и над 80 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че НПО обикновено се развива във възрастта между 59 и 66 години [156], което ги прави рядкост в млада и старческа възраст.

В литературата честотата на вторичните неопластични лезии варира в зависимост от критериите за подбор на пациента и задълбоченост на диагностичната разработка през десетилетията. Въпреки съществуването на известни числови разлики, за най-често срещани метастатични локализации от окултен карцином се приемат лимфните възли, костите, черния дроб и белите дробове, докато мозък, плевра, перитонеум и други се наблюдават значително по-рядко [103].

Нашите резултати са в пълно съответствие със съвременните литературни данни, като пациентите с лимфогенни метастази са една от водещите метастатични локализации от изследваните групи, равняваща се на 32% от общия брой. Шийните лимфни възли са най-честата локализация на метастатично засягане в нашето проучване (71%), следвани от тези в аксилата (15%) и други по-редки локации (14%). Тези резултати потвърждават известните данни от различни литературни източници, че най-често засяганите от окултен неопластичен процес лимфогенни области, подредени по честота, са: шията, аксила, медиастинум и т.н. [154, 156]. Цервикалните метастази от окултен плоскоклетъчен карцином (ПКК) се равняват на 3 – 9% от всички тумори в областта на главата и шията. ПКК е най-разпространения хистологичен вид, следван от аденокарцинома, недиференциран карцином и други малигнени заболявания (например лимфом и меланом) – [26, 134].

Резултатите от нашето проучване демонстрират почти сходно разпределение на трите водещи хистопатологични видове в тази група, както следва: плоскоклетъчен карцином (42%), анапластичен/недиференциран карцином (15%) и аденокарцином (13%). Разгледани бяха водещите хистологични типове сред двете най-чести метастатични локализации при лимфните възли в изследвания от нас материал, съответно: шийни (71%) и аксиларни (15%) лимфни възли. В групата на шийните лимфни възли се наблюдават следните водещи хистологични резултати: плоскоклетъчен карцином (57%), недиференциран/анапластичен карцином (17%), аденокарцином (10%). При аксиларните лимфни възли разпределението е съответно: нискодиференциран карцином (38%), аденокарцином (30%) и анапластичен карцином (15%).

Нашите резултати кореспондират отлично с данните от съвременната литература, според които трите най-често срещани хистологични варианта са: аденокарцином, недиференциран/нискодиференциран и плоскоклетъчен карцином [154, 156, 57].

Допълнително беше осъществен и анализ, оценяващ зависимостта на хистологичния вариант от признака „пол“ в изследваната от нас популация, като се установи сигнификантна предиспозиция към мъжкия пол единствено при пациентите с плоскоклетъчен карцином (80% – мъже и 20% – жени). В останалите групи не се наблюдаваха ясно изявени разлики в разпределението между двата пола съответно: при метастази от анапластичен/недиференциран карцином (62% – мъже и 38% – жени), аденокарцином (55% – мъже и 45% – жени), ниско диференциран карцином (60% – жени и 40% – мъже), с по-редки хистологични варианти (60% – мъже и 40% – жени) и в последната категория от пациенти без хистологичен резултат за малигнен процес (60% – мъже и 40% – жени).

Следователно метастатичната лимфаденомегалия от окултен карцином представлява една от основните клинични презентации със сравнително еднаква степен на заболеваемост при двата пола и средна възраст между 55 – 59 години. Най-често срещаните хистологични видове са: плоскоклетъчен карцином, аденокарцином, недиференциран/нискодиференциран. Предиспозиция към мъжкия пол се установява единствено при засягането на шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином, което най-вероятно е свързано с преимуществено по-висока честота на табако-зависими неоплазии при тях.

Клиничната картина често е неспецифична. Признаците и симптомите са пряко свързани с местоположението на метастатичната проява. Тяхната изява е най-често, когато туморната формация е нараснала твърде много и/или ангажира околни органи. Метастатичните лезии в областта на шията могат да бъдат твърди или кистозни, солитарни или множествени. В анализа на проследените пациенти в съответствие със съвременните литературни данни най-честата клинична презентация на заболяването беше под формата на подутина (бучка) в съответната област със или без съпътстваща болкова симптоматика. Сходни резултати се съобщават и в серията от 352 пациенти на Grau и колектив [63], където най-честият симптом, който обикновено подтиква първоначалната консултация, е туморна маса в областта на шията в 94% от случаите, докато болка и загуба на тегло са наблюдавани в едва в 9% и 7% от тях. В друга поредица от 167 пациенти, съобщени от Issing и съавт., [84] честотата на цервикален оток, болка и дисфагия е 100, 9 и 3,6%, съответно.

Лимфогенните маси обикновено са разположени във II-ро ниво (30 – 50%), последвано от I-во и III-то (10 – 20%), IV-то и V-о (5 – 10%), като двустранно засягане на шията се среща при по-малко от 10% от случаите [26, 63]. Местоположението на лимфните възли би могло да даде насоки за най-вероятна локализация на първичния туморен процес. Така например наличието на кистозна злокачествена метастаза от II-ро ниво често се счита за отличителен белег на индуциран от човешкия

папиломен вирус (HPV) плоскоклетъчен карцином, при които обикновено се срещат субклинични първични тумори в областта на орофаринкса (предимно тонзили и основата на езика) – [225].

От друга страна, лимфаденопатия от III-то шийно ниво, без участието на II-ро, предполага първична локализация в областта на супраглотис, ларинкс или хипофаринкс, тъй като първичните тумори в тези места по-често дават лимфогенна дисеминация в средната трета на шията. За разлика от тях метастатичните възли, които са ограничени в долния шиен сегмент, тоест IV-то ниво и/или надключичната ямка, рядко биха могли да са свързани с туморен процес в областта на главата и шия, като най-често при тях трябва да се търси първично огнище под нивото на клавикулите – [39, 40, 109].

Следователно клиничната картина на пациентите с лимфогенни метастази най-често е под формата на голяма туморна формация в областта на шията, предимно от II-ро, III-то и I-во ниво, което предполага наличие на субклинични първични тумори в областта на орофаринкс, хипофаринкс или ларинкс. Местоположението на лимфните възли представлява първата отправна точка за планиране на последващи образни изследвания, които са неотменна част от диагностичния алгоритъм.

Образните изследвания са в основата на предтерапевтичната диагностика поради липсата на специфични клинични данни и лабораторни изследвания. Добре известно е, че CT и MRI все още са водещи изобразяващи техники в клиничната практика при пациенти с НПО. Те се базират предимно на анатомични доказателства за увеличен размер, асиметрията, анатомична деформация и патологичен модел на контрастното усилване. За разлика от тях молекулярното изображение от 18F-FDG PET/CT е в състояние да открие много ранни промени в тумора на метаболитно ниво.

Минималният начален обем на изследвания включва CT или MRI за определяне на степента на разпространение на заболяването. Целта на морфологичните образни изследвания при такива пациенти е, първо, откриването на възможен първичен тумор в областта на главата и шията и второ, поетапна оценка на състоянието на лимфните възли преди предприемането на локорегионално лечение. Оценката е уместно да се извърши преди всяка инвазивна процедура или лечение, за да се избегне неправилно диагностично тълкуване.

Разпространението и местоположението на цервикалните лимфни възли, както и връзката им със съседните структури, наличието на екстракапсулна инвазия, състоянието на ретрофарингеалното пространство и контралатералния шиен сегмент са обект на изчерпателна предтерапевтична оценка. При данни за метастатични лимфни възли от IV-то или V-о ниво се препоръчва провеждане на целотелесен CT протокол поради по-висока честата на първични лезии с екстрацервикална локализация. В търсене на първичен тумор в областта на главата и шията, компютърната томография може да бъде заменена или допълнена от контраст-усилена MRI, която притежава по-добра мекотъканна разделителна способност, по-специално за оценка на назофаринкса или орофаринкса. Потенциалът на CT, MRI или комбинацията от двете да открият първичен тумор варира от 9,3 до 23%, като се увеличава до 60%, когато съмнителните находки се верифицират чрез насочена ендоскопска биопсия [225].

Нашите резултати демонстрират, че най-често използваният метод в България е рентгеновото изследване, което беше налично при 88% от пациентите. Недостатък на рентгенографията на гръден кош е, че може успешно да разграничи първичен белодробен карцином от метастатична болест едва в една трета от случаите [142]. Въпреки това е едно от първите изследвания поради факта, че е лесно изпълнимо, достъпно, евтино, но с ограничена информативна стойност. Значително по-голяма диагностична стойност има CT. Тя може да даде най-точна информация за големината и локализацията на туморната формация, ако такава бъде открита. Детайлно би могла да характеризира

формацията, инфилтрацията на съседни съдове и органи. CT е метод, който предтерапевтично прецизно определя резектабилността на процеса, наличието на метастази и последващото терапевтично поведение. Такова е становището на повечето съвременни автори [134, 196].

В нашето проучване CT е използвана в 62% от пациентите. В 17% е била под формата на целотелесно изследване, докато при останалите 45% е включвала една или две анатомични области. Тези резултати ясно демонстрират противоречивите мнения сред клиницистите за рутинно извършване на целотелесно изследване при пациентите с неизвестен първичен тумор въпреки факта, че това е основна препоръка на повечето от световните ръководства за добра медицинска практика (ESMO, NCCN) [51, 138]. От другите видове образни методи УЗД или мамография (при жени) заемаха около 51%, докато MRI беше налична при едва 8%. Това най-вероятно произтича от факта, че УЗД е безопасен, ефективен и достъпен метод за образна диагностика, способен да осигури клинично приложима информация относно повечето части на тялото по бърз и евтин начин, но е доста субективен.

18F FDG PET/CT е добре установен и широко използван инструмент при стадиране на почти всички солидни тумори, включително утвърдена е неговата роля за предтерапевтична диагностика и проследяване на пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия. Освен това нараства неговото приложение при откриването на окултни първични тумори. Съществуват все повече доказателства, че 18F-FDG PET/CT е с по-голяма диагностична стойност от конвенционалните методи за изобразяване на първични тумори при пациенти с НПО, въпреки че ролята му в основния диагностичен алгоритъм е все още спорна и на места реимбурсацията на изследването може да бъде предизвикателство и пречка за рутинното му приложение [109]. Скорошен метаанализ на Zhu и колектив [224] оценява ефективността на PET/CT за откриване на първични тумори при пациенти с цервикални лимфогенни метастази от неизвестен произход. Те анализират седем доклада, включващи резултати за 246 пациенти, и откриват, че PET/CT има отлични диагностични показатели за идентификация на първично огнище: комбинираната чувствителност е 97%, а специфичността е 68%. По-специално степента на туморна детекция е била само 44%, което отразява съществуването на много истински-негативни случаи, при които не е открит първичен тумор дори след обширна диагностична обработка.

Yoo J и съавт. [221] препоръчват навременно приложение на FDG PET/CT при шийни метастази от окултен карцином, но отбелязват, че невинаги може да се намери първично огнище. Друго проучване демонстрира, че PET/CT открива повече първични локализации (24 – 40%), отколкото CT или MRI (20 – 27%) – [10]. В своя труд Gutzeit и колектив [69] показват, че CT успява да установи първичен тумор само при 8 от 45 пациенти (18%), докато 18F-FDG PET/CT е правилно-позитивна при 15 от 45 пациенти (33%). В проспективно изследване на 60 пациенти FDG-PET открива първичен тумор, пропуснат от другите модалности в 29% от случаите. Освен това PET/CT, направен преди панендоскопията, е с по-малко фалшиво-положителни резултати [89, 178]. Така, в своя труд Kwee и съавт. [105] подчертават, че ако FDG PET/CT не успее да открие първичен тумор, вероятността и другите диагностични процедури да се провалят, е еквивалентно висока, следователно 18F-FDG PET/CT би могла да се използва като първа линия образно-диагностична методика при тези пациенти.

Тези данни корелират изключително добре с нашите резултати, които показват успеваемост от 42% на FDG PET/CT да отдиференцира правилно-положителните случаи в извадката.

Според голямо кохортно пост мортем проучване [157], най-честите локализации на първична лезия включват бял дроб (27%), панкреас (24%), черен дроб и жлъчните пътища (8%), бъбрек или надбъбречни жлези (7%), дебело черво (7%), полова система (7%) и стомах (6%). От друга страна,

когато се обсъжда конкретно плоскоклетъчен карцином, с най-вероятен произход от областта на главата и шията, честотата на първичните окултни тумори е следната: небни тонзили, назофаринкс, основа на езика и пирифомен синус [197].

В нашето проучване в съответствие със съвременните литературни данни най-честите първични тумори бяха: карцином на глава и шия (46%); бял дроб (17%); млечна жлеза (11%). При индивидуално разглеждане на случаите с лимфогенни шийни метастази трите зони с най-висока честота са: орофаринкс (n = 8, 4 от тях в небната тонзила), бял дроб (n = 4) и назофаринкс (n = 4). **Фиг. 17, Фиг. 15.**

В проспективно проучване на Jane A и съавтори [86] с общ брой от 56 пациенти с метастатична болест в лимфни възли, които са разделени на две категории – цервикални (n = 35) и екстрацервикални (n = 21) лимфни възли. Разпределението на първичните огнища сред групите показва сходни резултати, които най-ясно корелират с нашите данни, предимно по отношение на лимфогенните метастази с шийна локализация, при които се съобщават за следните първични огнища: назофаринкс (n = 5), тонзила (n = 4) и бял дроб (n = 3). От страна на метастатичната екстрацервикална лимфаденопатия се наблюдава значително по-голяма хетерогенност сред първичните огнища, без да се обособява ясна предиспозиция към дадена първична локализация, което е налице и в нашата извадка – аксиларни (млечна жлеза – 3; бъбрек – 1; бял дроб -1) и абдоминални/тазови лимфни възли (панкреас – 1; бял дроб – 1; лимфом – 1; ларинкс – 1 и простата – 1).

18F-FDG PET/CT е доказал своята полезност при идентификацията на първичен тумор в областта на главата и шията в сравнение с контраст-усилената CT и MRI, и може да се препоръча като ранна диагностична модалност при стадирането на тези пациенти [36, 165]. В сравнение с другите метастатични лимфогенни локализации, нашите данни предполагат най-високата чувствителност и специфичност на FDG PET/CT в групата с цервикални лимфни метастази – съответно 74% и 80%. Този резултат корелира добре с проучване на Roh и съавт. [177], където степента на чувствителност на 18F-FDG PET/CT (87,5%) е значително по-висока от CT (43,7%) за откриване на първичен тумор при пациенти с метастази в шийни лимфни възли от окултен карцином. Общо за цялата група в нашето проучване основните показатели на методиката, като чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС), негативна предиктивна стойност (НПС) и точност на 18F-FDG PET/CT в групата на пациентите с лимфогенни метастази от НПО са: 76.09%, 84.21%, 85.37%, 74.42% и 79.76%. Тези резултати в своята цялост кореспондират добре със съвременните литературните данни от други проучвания. Така напр. Seve и съавт. 2007 [187] съобщават за степен на детекция на първичен тумор около 63%, с обща чувствителност и специфичност от 91,9% и 81,9% съответно.

По същия начин Fleming и съавт. 2007 [53] демонстрират висок процент на откриваемост на първичен тумор от 73% и значително по-добри стойности на общата чувствителност (94%) и специфичност (100%), което най-вероятно се дължи на факта, че проучването им включва само пациенти с цервикални метастази.

В труда на Rusthoven и съавт [182]., включващ изчерпателен преглед върху 16 проучвания, се съобщава, че степента на детекция на окултни първични тумори с 18F FDG PET е 24,5% (74 от 302 пациенти с НПО), но резултатите показват, че 18F FDG PET има ниска специфичност за тумори на сливиците и ниска чувствителност към злокачествени заболявания в основата на езика.

В настоящата работа FDG PET/CT показва висока степен на детекция на първично огнище в близо половината от случаите с чувствителност (>70%) и специфичност (>80%) на метода. Най-често

наблюдаваните тумори при пациенти с метастатична цервикална лимфаденомегалия от окултен карцином, произхождат от областта на главата и шията или бял дроб, докато при екстрацервикалната метастатична болест не се обособява предилекционна локализация, с изключение на клиничната картина за изолирана аксиларна лимфаденопатия при жени, която е свързана предимно с окултен тумор на млечната жлеза.

В нашето проучване бяха регистрирани общо 43 (51%) негативни резултата за възможен първичен тумор, презентиращи с лимфогенни метастази, като 11 от тях бяха фалшиво-негативни. Интерпретацията на PET/CT изображения може да бъде голямо предизвикателство, произлизащо от оценката на сложна анатомична област (напр. глава и шия), физиологични варианти на повишен глюкозен метаболизъм и необичайни модели на усвояване на FDG след лъчелечение или хирургия. По-рядко PET/CT може да пропусне лезии поради техния слаб или липсващ глюкозен метаболизъм, малък размер или ниска резолюция на скенера. Често наблюдаваните артефакти в областта на главата и шията, свързани с метални импланти, зъбни протези или движение на пациента компрометират правилното интерпретиране и в някои случаи водят до невъзможност за синхронна регистрация на CT и PET–компонента (т.нар. Fusion-образ) [168]. При клинична картина, предполагаща в най-голяма вероятност първична локализация в областта на главата и шията, ограничението на PET/CT може да бъде свързано с резолюцията, която е приблизително в диапазона 5 – 7 mm, поради което малки или повърхностни лезии могат да бъдат пропуснати. Физиологично високата метаболитна активност в нормалните лимфоидни тъкани на Валдайеровия пръстен и слюнчените жлези допълнително може да затруднят интерпретацията на образа [105]. Друг важен фактор, който оказва влияние върху способността на PET/CT да открие първичен тумор, е хистологичната принадлежност на лезията. Така например, докато някои доброкачествени тумори могат да показват много високо усвояване на FDG (обикновено Вартин тумори и плеоморфни аденоми), имитирайки злокачествено заболяване. Обратно, съществуват малигнени новообразувания с определена хистологична картина, при които може да липсва сигнификантно повишен глюкозен метаболизъм (напр. аденоидно-кистичен карцином, високо диференциран мукоепидермоиден или некротичен плоскоклетъчен карцином на паротидната жлеза).

Тези източници на грешки и ограничения на метода се наблюдават и в резултатите от нашето проучване, където 9 от 11 случая на фалшиво-негативен резултат бяха при пациенти с шийни лимфогенни метастази, съответно: (назофаринкс – 1, орофаринкс – 1, хипофаринкс – 1, епифаринкс – 1, бял дроб – 1, кожен тумор – 1, щитовидна жлеза – 1, паротидна жлеза – 1 и лимфом – 1). Четирима от пациентите с първичен ТГШ и негативен резултат от FDG PET/CT бяха провели локална ЛТ, което би могло да окаже негативен ефект върху възможността за правилно отдиференциране на първична лезия. В два случая се наблюдава погрешна интерпретация на първична лезия за метастатични прояви. В друг ФН резултат се отнася за пациент с доказан папиларен карцином на щитовидна жлеза, който не се диагностицира и проследява рутинно с FDG PET/CT, освен в случаите, когато има съмнение за дедиференциация на процеса. Останалите двама души бяха с данни за локално авансирала метастатична болест в шийна област, което затруднява категоричното разграничаване на първичен от вторичен процес.

Базирайки се на данните от световната литература, карциномът на млечната жлеза е една от водещите причини за фалшиво-негативен резултат от PET/CT. Това произтича от редица фактори, като: високо- и умерено диференцирани тумори, тубуларен и лобуларен карцином, ин-ситу карцином, плътен жлезен паренхим, ранен туморен стадий или малък размер на първичната лезия (под 8 мм). Тези източници на ФН резултати винаги трябва да бъдат вземани под внимание, когато е налице клинично съмнение за окултен тумор на млечната жлеза (т.е. изолирани метастази в аксиларни лимфни възли). В нашето проучване бяха установени само 2 от общо 11 ФН резултата

(18%), които в последствие са доказани да бъдат първичен карцином на млечната жлеза – Фиг. **23**. Независимо от това на този етап мненията от световната литература са сравнително единодушни и препоръчват мамография и/или ехография за оценка на локален статус и евентуална идентификация на първичен тумор при тези пациенти. На втори етап може да бъде използван MRI при пациенти с отрицателни данни от клиничния преглед, мамография или ултразвук, която е в състояние да открие първичните окултни карциноми на гърдата в 50 – 86% от случаите [25, 145].

В този ред на мисли ние също подкрепяме тезата и изводите от различни проучвания, че приложението на PET/CT при тази клинична индикация има по-скоро допълваща роля за цялостната оценка на отдалечени метастатични огнища, отколкото да се избира за водеща техника на изобразяване и интерпретация на локален статус. **Фиг. 18.**

В настоящото проучване фалшиво положителни резултати при пациентите с лимфогенни метастази бяха общо шест, както следва: погрешна интерпретация на образа при напреднал метастатичен процес, с приемане на метастатична лезия за първичен тумор (**Фиг. 24**) или при локално авансирал процес погрешно тълкуване на вторична лезия за първична локализация при четирима, доказан възпалителен процес (гастрит) при един и хиперпластичен полип на дебелото черво при последния. Според данните от проучванията на Metser и съавт. 2007 [128] и Dong и съавт. 2008 [42] възпалителните лезии са сред най-честата неонкологична причина за повишено поглъщане на FDG, съответно при 37% от доброкачествените лезии. Така че, внимателният преглед на историята на пациента, клинична симптоматика и коректната оценка на морфологичните CT промени е от първостепенно значение за увеличаване на специфичността при интерпретацията на резултатите от FDG-PET/CT.

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 (напр. глава и шия), където честота на артефакти вследствие на движение или зъбни протези е най-висока; местоположение на първичната лезия в зони с физиологично висока метаболитна активност, като лимфоидни тъкани на Валдайеров пръстен и слюнчените жлези; 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. При локално авансирал тумор, правилното отдиференциране на първичната лезия от съпътстваща инфилтрация на околните структури или метастатичен депозит често е невъзможно. 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.

Едно от неоспоримите предимства на 18F-FDG PET/CT е възможността за откриване на отдалечени лезии и извършване на цялостно стадиране чрез провеждане на еднократна диагностична процедура. Определянето на точната степен на дисеминация на заболяването има важни последици за клиничното управление на пациента и планирането на терапевтичен подход. Ние също подкрепяме тезата, демонстрирана и от други автори, че при диагностичния подход на пациентите с НПО, клиничните и образните характеристики могат да създадат една обща картина и да послужат като „пътна карта“ за последващи стъпки, докато патологията заедно с и имунохистохимията могат да предоставят ценна информация за вероятната органна принадлежност на метастазите и да спомогнат за окончателната диагноза [99, 203].

Това е от особено значение за пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином, тъй като нашите наблюдения демонстрират, че почти половината от тях имат само една метастатична локализация, следвани от тези с две (около 23%) и напреднала метастатична болест с повече от 3 метастатични лезии (около 30%). Най-честите локализации на откритите чрез FDG PET-CT неизвестни до този момент метастатични лезии бяха, съответно: други групи лимфни възли (n = 25), кости (n = 11), бял дроб (n = 10), други по-редки локализации (n = 5) и черен дроб (n = 4).

Всъщност способността му да изключва допълнителни вторични депозити може да бъде особено интересна при случаите с окултен карцином, които имат метастатично заболяване само в лимфните възли, тъй като М стадият, който има важни терапевтични и прогностични последици, все още е неизвестен при тези пациенти. Също така, откриването на неизвестни лимфни възли от други нива чрез FDG PET/CT може да послужи за оптимално модифициране и планиране на полето на лъчелечение, което е един от основните видове терапия при тази група. Освен това базово FDG PET/CT изследване може да предостави по-пълноценна информация за ефекта от проведената терапия като много по-точно отдиференцира резидуален тумор от посттерапевтична фиброза.

Белодробният карцином, от друга страна, е втората най-често срещана първична локализация в клиничния сценарий на цервикални метастази от окултен тумор, които съставляват 71% от нашата извадка. По отношение на недребноклетъчния рак на белия дроб (NSCLC), PET/CT притежава значителни предимства пред конвенционалните методи, в резултат на точната съпоставка между анатомията и метаболитните нарушения, което подобрява възможността за установяване на фокална инфилтрация на гръдната стена, медиастинална инвазия и разграничаване на тумор от ателектаза. Неочаквани екстраторакални метастази в меките тъкани или скелета (особено костно-мозъчни) успешно могат да бъдат разкрити чрез PET/CT в случаите, когато другите методи за изобразяване не демонстрират отдалечени метастази. Степента на разпространение на тумора е основният фактор, който определя дали пациентът ще се подложи на радикална, или системна терапия.

Спрямо литературните данни от различни проучвания, приблизително една трета (29,4 до 33,8%) от всички пациенти с окултен карцином са променили терапевтичната си стратегия, ръководени от изследването с FDGPET/CT – [105, 187, 53]. В нашата извадка установихме допълнителни солидни метастази в органи и лимфни метастази при 41 от 84 пациенти (48,81%) от изследваните пациенти**,** което доведе до модификация на лечението в почти половината от случаите. Въз основа на получените резултати хода на терапията беше планиран, съответно: съчетана ХТ и ЛТ (16/41, 39,02%), само системна терапия (16/41, 39,02%), оперативно лечение ± ХТ, ЛТ (5/41, 12,19%) и друго (4/41, 9,76%). Относително високият процент на модификация на терапевтичния подход ние отдаваме предимно на нееднородния характер на образно-диагностичните изследвания, проведени преди назначаването на PET/CT, невъзможност за адекватно сравнение на протоколите, предвид ниската честота на целотелесна СТ в популацията (под 20%).

Подобни резултати са докладвани и в друго проучване, потвърждаващо, че FDG PET/CT е довело до модификация на лечението общо при 29% от всички пациенти, и по-специално в 32,2% при случаите с цервикални метастази от окултен карцином [182].

Изглежда обаче, че липсата на хомогенни кохортни широко мащабни проспективни проучвания, валидиращи употребата на 18F-FDG PET/CT и неговата рентабилност при пациенти с НПО, е попречила на рутинното прилагане на хибридната технология като част от стандартната диагностика в светлината на тази специфична нозологична единица [105, 203, 224]. 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.

В резултат на гореизложените факти от приложението на 18F-FDG при пациенти с лимфогенни метастази от НПО в нашето проучване може да се направят следните обобщения: 18F-FDG PET/CT е хибриден метод с висока чувствителност (76%), специфичност (84%) и степен на детекция на първичен тумор от 42% при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином, което корелира добре с данните от другите проучвания, съобщаващи за отдиференциране на първично огнище в повече от една трета. В близо половината от случаите PET/CT предоставя допълнителна информация, за статуса на пациента, като успешно открива: първичен тумор и метастатични лезии (56,09%); само метастатични лезии (29,26%); и само първични тумори (14,63%). В допълнение методът определя пълноценно разпространението на заболяването, което е под формата на напреднал дисеминационен процес в около 30%, при които са установени три или повече метаболитно активни лезии във висцерални органи и далечни лимфни възли. Това модифицира и подпомага терапевтичния подход в близо половината от случаите – в най-голям процент от случаите се наблюдава т.нар. upstaging с преход към системна терапия или комбинация от ХТ и ЛТ.

2 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с мозъчни метастази от неизвестен първичен произход

Мозъчните метастази (ММ) са вторични лезии с огромно въздействие върху преживяемостта и качеството на живот на пациентите. Световната здравна организация (СЗО) е определила метастатичните тумори на централната нервна система (ЦНС) като „тумори, които произхождат извън ЦНС и се разпространяват вторично по хематогенен път (метастази) или чрез директна инвазия от съседни тъкани“ [217].

Мозъчните метастази са най-честата форма на интракраниални неоплазми при възрастни. Те надвишават броя на първичните мозъчни тумори поне 10 пъти и се срещат при около 25% от всички пациенти с раково заболяване. Установено е, че между 20% и 40% от пациентите с неоплазии развиват метастатични лезии в ЦНС по време на тяхното заболяване [106]. В главния мозък метастазират всички злокачествени тумори, но най-често възникват при рак на белия дроб (40 – 50%), млечната жлеза (15 – 25%), малигнен меланом (15 – 20%) и бъбреците (5 – 10%). При възрастните болни метастази се намират предимно в главния мозък (80%), малкия мозък (15%) и мозъчния ствол (5%) [38]. Клиничната изява на мозъчните метастази се обуславя от ефекта на туморната маса (повишено вътречерепно налягане), инфилтрация или деструкция на нормалната тъкан, като честотата на наблюдавана симптоматика включва главоболие (70%), припадъци и гърчове (30 – 60%), когнитивно увреждане (30%), папиледем (8%) и различни фокални неврологични дефицити [140].

Напредъкът в образната технология допринесе значително за диагностиката и лечението на пациенти със съмнения за неопластични заболявания на централната нервна система [11]. Компютърната томография с контрастно усилване (CECT) се използва широко поради своята лесна достъпност и ниска цена. MRI с контрастно усилване е по-чувствителен от CECT и остава „златен стандарт“ при откриване на мозъчни метастази, особено малки лезии или такива, разположени в задната ямка [37]. MRI се препоръчва при пациенти с единична метастаза от CT или такива с ограничено заболяване (т.е. белодробен тумор), при които откриването на асимптомни мозъчни метастази би променило терапевтичното управление [198]. Приблизително 25% от пациентите, които умират от онкологично заболяване, имат метастази в ЦНС, които се откриват по време на аутопсия, от които 15% са в мозъка, а в останалите 10% мозъка е единствената метастатична локализация [60]. Въпреки това, до

15% от всички пациенти с ММ нямат ясно установено първично огнище независимо от началната клинична оценка [140, 149].

По литературни данни средната възраст на пациентите с ММ-НПО варира от 50 до 60 години, с лека предиспозиция към мъжкия пол [150]. В своето проучване Johnson и Young [90] отбелязват, че обикновено пациентите диагностицирани с мозъчни метастази са между 5-о до 7-о десетилетие.

От изследваните 46 пациенти **в нашето проучване** с ММ-НПО 26 са мъже (57%) и 20 са жени (43%). Съотношението мъже:жени е 1,3:1, без това да е статистически значима разлика. Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е от 26 г. до 85 г., като средната възраст е 62 г. Пикът е в шестата декада и за двата пола, като 41% от тях са във възрастта между 60 – 70 г., а най-малък е процентът във възрастовия диапазон под 30 и над 80 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература – ММ-НПО са рядкост в млада и старческа възраст.

Съществуват различни проучвания, които съобщават, че при началната клинична презентация на заболяването до 63% от пациентите имат множествени вторични лезии, докато 37 – 50% са със солитарна ММ [114, 17]. Нашите данни, макар и скромни, са в противовес на съвременните публикации, като резултатите от настоящата извадка демонстрират преимуществено по-висока честота на солитарните метастази (57%), няколко на брой вторични лезии (26%) и множествени лезии (17%). Това може да се обясни с факта, че белодробният карцином е най-често срещата първична локализация в нашия материал, равняващ се на 75% от случаите в тази група. Според литературните данни мозъчни метастази се срещат приблизително в 30% до 50% от пациентите с NSCLC, като близо половината от тях са под формата на солитарна метастатична лезия [169]. Броят на ММ е важен фактор за избора на терапевтична стратегия, особено за пациентите с олигометастатично заболяване (обикновено 1 – 3 лезии), при които е възможно предприемане на по-радикални лечебни процедури: стереотактична радиохирургия (SRS) или конвенционална хирургична резекция за поставяне на диагнозата и отстраняване на единствена мозъчна метастаза, при пациенти с добър пърформанс статус и ограничена екстракраниална болест, особено ако хистологичната оценка не е постижима по друг начин.

Диференциалната диагноза на единичните мозъчни лезии в някои случаи може да бъде предизвикателство, тъй като липсват ясно обособени патогномонични характеристики на CT или MRI, които категорично да разграничават мозъчните метастази от първични мозъчни тумори (злокачествени глиоми, лимфоми) или други не-неопластични състояния (абсцеси, инфекции, демиелинизиращи заболявания, съдови лезии). Периферното разположение, сферична форма, пръстеновидно контрастно усилване с изразен перитуморен едем, както и присъствие на множество лезии предполагат метастатично засягане: тези характеристики са полезни, но не са диагностични, дори при пациенти с положителна анамнеза за раково заболяване в миналото [191].

Образните изследвания са в основата на предтерапевтичната диагностика поради липсата на специфични клинични данни и лабораторни изследвания. При клинична картина на метастатична лезия от окултен карцином всички водещи световни гайдлайни (ESMO, NCCN) са единодушни за необходимостта от провеждане на целотелесно морфологично изследване. Ето тук например, в изследвания материал при 54% от пациентите, бяха налични резултати от предходни образно-диагностични и инструментални изследвания, докато при останалите 46% FDG PET/CT беше проведена като първи образен метод за оценка на екстракраниалните анатомични области целотелесно. Тази тенденция би могла да се обясни с факта, че при наличието на метастатичен мозъчен тумор следва да се извършат голям брой диагностични процедури за постигане на системна оценка. Те включват рентгенография на гръдния кош; мамография (при жени); сонография на корема; сканиране на костите; CT на гръден кош, корем и таз. Тези процедури отнемат много време и

ресурси, като много от тях обикновено се оказват ненужни или незаключителни. Това създава необходимост от прилагане на диагностичен инструмент, чрез който да може да се получи системна оценка на състоянието на пациента по лесен, ефикасен, безопасен и надежден начин. Чрез 18F-FDG PET/CT се постига регистрация на целотелесно изображение, включително мозъка, в рамките на еднократно сканиране. Този вид целотелесен протокол може да се използва за откриване на неизвестен първичен тумор и да подпомогне избора на най-подходяща допълваща диагностична процедура за оценка на първичната лезия. Използвайки тази информация, може да се оцени състоянието на пациента и да се формулира подходящ план за лечение в най-кратки срокове [88]. От изследвания контингент с целотелесен CT-протокол разполагаха едва 13% от тях, с две анатомични области (7%) и само с една анатомична област (17%). При съпоставянето на данните от PET/CT и наличната информация от други образни изследвания се установява съвпадение между резултатите от двете звена в 46%, докато при 50% от случаите PET/CT успява да отдиференцира повече находки спрямо наличните конвенционални образно-диагностични методи. Контраст-усилената MRI остава златен стандарт за диагнозата на мозъчните тумори. Въпреки точността на MRI, компютърната томография често се използва, когато MRI не е налична или има противопоказания за нейното провеждане. Резултатите от нашето проучване показват, че при половината от пациентите бяха осъществени и двете образни изследвания, докато 28% разполагаха само със CT, а 22% с MRI на главен мозък.

Според данните от 11-годишно ретроспективно проучване на Patnayak и сътр [151]., включващо 40 случая, е установено, че аденокарциномът (56,67%) е най-честият източник на метастази в мозъка, следван от плоскоклетъчен карцином (16,67%), малигнен меланом (6,67%), герминативноклетъчен тумор (6,67%) и невроендокринен карцином (бял дроб; 3,33%), докато 10% от тях са били недиференцирани. Тези данни корелират относително добре с нашия материал, при който хистологично верифициран метастатичен процес имаха 74% от пациентите, съответно: аденокарцином (41%), ниско- и недиференциран карцином (13%), плоскоклетъчен карцином (7%), и други по-редки хистологични варианти (13%). Останалите 26% не разполагаха с хистологично верифициран малигнен процес, основавайки своето съмнение на клинични и радиологични доказателства за метастатичен мозъчен тумор.

Нашите данни показват, че 18F-FDG PET коректно идентифицира първичната лезия при 32 от 46 пациенти с мозъчни метастази (ПП стойност; 70%). Няколко клинични доклада предполагат, че 18F-FDG PET е полезен за откриване на НПО при различни метастатични прояви [28, 29, 98, 174], особено при метастатичен мозъчен тумор, Gupta и съавт. [68] съобщават, че PET успешно локализира до 82% от първичните туморни огнища; този резултат е много подобен на нашия, видно от представените по-горе данни.

Известно е, че най-често срещаните злокачествени тумори, които метастазират в мозъка, са рак на белия дроб, колоректален карцином, меланом и карцином на млечната жлеза, подредени в низходяща последователност [62].

В нашето проучване ракът на белия дроб също е най-често **срещаният** първичен тумор, открит от FDG PET/CT в 24 от 32 случая (75%). Другите първични огнища с по-ниска честота са следните: тестис (6%), бъбрек (3%), яйчник (3%), матка (3%), простата (3%), дебело черво (3%) и първичен мозъчен тумор (3%). **Фиг. 53 и Фиг. 54.**

Реализираните наблюдения в голяма степен съответстват с проучване Chason и съавт. [29], включващо 200 пациенти, при които отново белият дроб е най-честият първичен тумор, доказан при 61% от пациентите, следван от млечна жлеза (16%), колоректален (4%), меланом (5%) и бъбреци (4%). В друго по-съвременно проучване на Jeong и колеги [88] първичен белодробен карцином се

доказва в (78.7%) от случаите. От друга страна, резултатите от някои проспективни проучвания в тази сфера не демонстрират предимство на PET/CT спрямо конвенционалната образна диагностика за установяване на първичния тумор. В своя труд Wolpert F и колектив [218] правят сравнителна оценка на данните от FDG-PET/CT и CECT на гръден кош/корем. Резултатите показват сходна чувствителност за самостоятелното приложение на CECT спрямо PET/CT в откриването на първичен тумор, което те свързват с факта, че това са предимно първични белодробни тумори. Добавената диагностична стойност на PET/CT в проучването се базира на процента на идентифицираните неизвестни екстракраниални метастатични лезии при 27 от 64 пациенти (42%), което пряко афектира върху очакваната преживяемост на пациентите.

Следователно независимо от факта, че при близо половината от пациентите тази първичната лезия също е открита при конвенционалната радиологична обработка, като рентгенография и/или CT на гръдния кош, ние считаме, че необходимостта от PET сканиране все още остава, защото правилното определяне на нодалния статус (N-stage) и разпространението на метастази в други региони (M-stage) трябва да бъдат адекватно оценени, с оглед изграждане на терапевтични решения. В случаите с карцином на белия дроб целта на хирурзите не се ограничава само в прилагане на минимално инвазивно лечение на мозъчните метастази (използвайки например кибернож), но също така и да се оперира агресивно върху първичното огнище и лимфните възли (когато няма данни за контралатерални и отдалечени метастази), с което да се постигне поддържане или подобряване на качеството на живот. Lassen и съавт. [107] съобщават, че макар и детайлната анамнеза, клиничен преглед, рентгенологични изследвания на гръдния кош и хистологични резултати да бъдат достатъчни в някои случаи, 18F-FDG PET/CT е полезна целотелесна процедура при пациенти с НПО и би могла да се извършва преди провеждане на други диагностични тестове. От друга страна, в своя труд Go и съавт. [62] отбелязват, че по отношение на фактора „разход – полза“, изследването с 18F-FDG PET е по-малко подходящо като заместител на конвенционалните морфологични техники за установяване на дисеминационни лезии целотелесно, но може да ускори диагностичния процес и да бъде използван за скринингов метод в търсене на отдалечени метастази, позволявайки по този начин другите изследвания да се фокусират върху оценката на първичната лезия.

Чувствителността, специфичността, ППС, ПНС и точността на 18F-FDG PET/CT за откриване на първично огнище при пациенти с мозъчни метастази в нашето изследване са: **100%** (95%CI 89.1% – 100.0%), **71.4%** (95%CI 41.9% – 91.6%), **89%** (95%CI 77.7% – 94.8%), (**100%**) и **91.30%** (95%CI 79.2% – 97.5%). В своето проучване Jeong и колеги [88] съобщават сходни високи стойности на проследяваните параметри, като чувствителност, специфичност, ППС, ПНС и точност на 18F-FDG PET са: 79.2%, 94.0%, 95.3%, 74.6% и 85.0%.

При пациенти с NSCLC лимфните възли с размер повече от 1 cm по късата ос на CT или MRI изображения се приемат за метастатична болест. Чувствителността и специфичността на CT за отдиференциране на вторично ангажирани лимфни възли варират в съответните диапазони: 51% – 64% и 74% – 86% [210]. Доказано е, че FDG PET/CT има чувствителност от 58% до 94% и специфичност от 76 до 96% за откриване на метастатични медиастинални лимфни възли [185]. Допълнително FDG PET CT е метод на избор за оценка на екстракраниални метастази при пациенти с NSCLC. Отдалечени метастази (M) се срещат при 11% – 36% със следните чести местоположения: надбъбречни жлези, черен дроб, мозък, кости и абдоминални лимфни възли [45]. В скорошен метаанализ от 2013 г. [112]., включващ девет проучвания, FDG PET/CT има 93% чувствителност и 96% специфичност за откриване на отдалечени метастази.

Изборът между биопсия и хирургична резекция зависи от много фактори: брой мозъчни лезии, местоположение, общото състояние на пациента (KPS, възраст, съпътстваща коморбидност), както и наличие или липса на достъпни екстракраниални метастази – [150]. При клинично агресивни тумори

в напреднал стадий съвременните терапевтични насоки препоръчват извършване на PET преди предприемане на диагностична биопсия, за да се изберат абнормални находки, които биха потвърдили най-висок стадий. Пациентите с единична екстраторакална метастатична лезия в един орган – мозък, черен дроб, кост, отдалечен лимфен възел, кожа, перитонеум или надбъбречна жлеза – имат по-добра степен на преживяемост от тези с множество екстраторакални лезии и могат да бъдат кандидати за хирургична резекция или локална аблативна терапия [209]. Следователно приложението на 18F-FDG PET/CT на един по-ранен етап има преди всичко решаваща роля за отдиференцирането на олигометастатичен от генерализиран малигнен процес, което от своя страна има значение за клиничното управление.

Нашите резултати установиха допълнителни екстракраниални метастази при 67% от пациентите. Тяхното честотно разпределение спрямо вида на лезията е следното: лимфни възли (61%), бял дроб (28%), кости (28%), черен дроб (15%), надбъбречни жлези (11%) и други по-редки вторични лезии в перитонеум, меки тъкани, плевра и т.н. (13%). PET/CT успя да открие неизвестни екстракраниални метастатични лезии в 5 от 10 пациенти, при които PET/CT беше негативна за първичен тумор (50%). PET/CT успешно предостави допълнителна информация спрямо наличните клинични и образни данни в 31/46 пациенти (67,39%), като въз основа на получения резултат терапевтичният подход беше планиран, съответно: само системна терапия (17/31 – 54,83%), системна терапия ± ТТ/Имунотерапия (8/31 – 25,80%) и оперативно лечение ± ЛТ, ХТ (6/31 – 19,35%).

В резултат на гореизложеното, както и позовавайки се на факта, че в мнозинството от пациентите с мозъчни метастази от окултен карцином в най-голям процент се открива първичен белодробен тумор, ние считаме за обосновано приложението на FDG PET/CT като първоначална стадираща процедура. Това е свързано с нейната вече доказана по-висока чувствителност и специфичност в сравнение CT, като същата е добре документирана и инкорпорирана в големи световни гайдлайни за поведение при белодробен карцином [138].

В разглеждания материал беше осъществен и анализ на броя на регистрираните FDG – положителни метастатични лезии, които бяха разделени в следните категории: само главен мозък (11%), една (16%), две (30%), три и повече от три екстракраниални локализации (44%). Оценка беше осъществена и на разположението на метастатичните находки спрямо нивото на диафрагмата, съответно: наддиафрагмално (41%), поддиафрагмално (2%) и над- и поддиафрагмално (37%). Към настоящия момент не сме наблюдавали детайлна оценка метастатичния процес при пациентите с мозъчни метастази от окултен карцином. Целта на този анализ независимо от ограничения брой пациенти, които са включени в извадката, е да даде информация за очакваната честота на генерализиран метастатичен процес в конкретната група (ММ-НПО) и да се установи доколко провеждането на целотелесен тип образна диагностика е обоснована.

В обобщение приложението на 18F-FDG PET/CT при пациенти с мозъчни метастази от окултен карцином би могло да се използва на един по-ранен етап, поради неговата документирана висока чувствителност 100%, специфичност 71%, ППС 89%, ПНС 100% и точност 91%, с изключително висока степен на детекция на първично огнище в близо три четвърти от случаите (70%). Най-честата първична лезия е тумор на белия дроб (75%). PET/CT успешно отдиференцира екстракраниалната метастатична болест, като генерализирано заболяване се наблюдава в близо половината от случаите (44%), с почти еквивалентно честотно разпределение на вторичните лезии както наддиафрагмално (41%), така и в комбинация от над- и поддиафрагмално (37%) местоположение, което е предпоставка за провеждане на целотелесно изследване при тези пациенти за постигане на оптимален стадиращ процес. Честотното разпределение на водещите екстракраниални метастатични лезии в нашия материал е: лимфни възли (61%), бял дроб (28%), кости (28%), черен дроб (15%) и др. Дори и при негативен за първична лезия резултат PET/CT успешно открива метастатични депозити в 50% от

случаите. Следователно коректното разграничаване на олигометастатично заболяване от генерализиран дисеминационен процес е от съществено значение за правилно планиране на терапевтичния подход – локално агресивен или системен.

3 Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с органни и костни метастази от неизвестен първичен произход

Терминологията НПО е открита и обособена като отделна туморна единица през 40-те години на миналия век, първоначално като метастатичен лимфен възел в шията, докато метастатичен процес във висцералните органи от окултен карцином е описан 20 години по-късно [49].

По литературни данни [154, 156, 155] заболеваемостта в двата пола е една и съща, което се потвърждава и от нашите резултати – мъже (50%) и жени (50%). НПО обикновено се развива във възрастта около 60 години – [154, 155]. Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е от 24 г. до 84 г., като средната възраст е 62 г. Пикът е в шестата декада и за двата пола – 41%. 23% са във възрастта между 70 – 79 г., а най-малък е процентът на пациенти под 30 и над 80 г. Тези резултати корелират добре с данните от световната литература, че НПО са рядкост в млада и старческа възраст.

Пациентите с органни и костни метастази от НПО в нашето проучване разполагаха с хистологична верификация в 73% от случите, докато при останалите 27% клиничното съмнение се основаваше предимно на лабораторни и високо суспектни образно-клинични данни за такъв. Най-често срещаните хистологични находки бяха: аденокарцином (51%), ниско- и недиференциран карцином (14%), и други по-редки видове (8%). Нашите резултати кореспондират добре с информацията от световната литература, спрямо която преобладаващи хистологични варианти са тези на аденокарцином (до 60%), ниско диференцирани карциноми (до 35%), следвани от плоскоклетъчния карцином (5 – 15%) и много малка част от тях (около 5%) представляват други по-редки видове (НЕТ, лимфом, меланом, сарком и др.) – [51, 154, 156, 33].

Разпределението на пациентите, съобразно локализацията на органните метастази/клинични индикации при презентация на заболяването в нашето проучване, е съответно: чернодробни (32%), костни (19%), белодробни (15%) метастази, малигнен плеврален излив/асцит (12%), други по-редки вторични лезии в меки тъкани, тънко черво и други органи (12%), високи туморни маркери (6%) и перитонеални лезии (4%). Тези резултати демонстрират относително добра съпоставимост спрямо данните от сравнително голямо и скорошно проучване, при което също най-честите метастатични локализации са в костната система (36%), черен дроб (32%) и бял дроб (25%) – [103]. Това разпределение е отражение на част от т.нар. „неблагоприятна група“, която включва: метастатичен аденокарцином в черен дроб или други органи; не-папиларен малигнен асцит (аденокарцином); множествени белодробни/плеврални/ костни лезии (аденокарцином) [154].

Правилното отдиференциране на първичния тумор при пациентите органни метастази от НПО е една от главните задачи на диагностичния алгоритъм. CT и MRI са все още водещи методи за изобразяване в клиничната практика при пациенти с НПО, докато ролята на 18F-FDG PET/CT е обект на персистиращи дебати. Както стана ясно в предходните раздели, според последните насоки на NCCN и ESMO употребата на FDG PET/CT се ограничава до откриване на първичен тумор при метастатични шийни лимфни възли с хистология за плоскоклетъчен карцином и солитарна метастатична лезия преди вземане на решение за локална дефинитивна терапия. Независимо от този факт FDG PET/CT добива все по-голямо одобрение и по-широко приложение като образно-

диагностична методика за стадиране на пациенти с висцерални метастази от окултен тумор, въпреки че рутинната му употреба предстои да бъде валидирана чрез мащабни хомогенни кохортни проспективни проучвания.

Данните от няколко проучвания показват, че степента на детекция на първичен тумор чрез 18F-FDG PET при пациентите с окултен тумор варира между 24,5 – 53% [40, 105, 42].

В съответствие с литературата в настоящата извадка първичните тумори бяха правилно открити при 74 от 130 пациенти с органни метастази (57%) чрез 18F-FDG PET/CT. Документираната от нас, чувствителност, специфичност, ППС, ПНС и точност на 18F-FDG PET/CT са: **83.15%** (95%CI 73.73% – 90.25%), **90.24%** (95% CI 76.87% – 97.28%), **85.38%** (95% CI 78.12% – 90.97%), **94.87%** (95%CI 87.89% – 97.92%) и **71.15%** (95% CI 60.60% – 79.82%).

Така например в своя труд Moller и съавт [133]. съобщават, че PET/CT е открила първичен тумор при 39,5% от пациентите с екстрацервикални лезии. Степента на чувствителност, специфичност и точност е била 87%, 88% и 87,5%. В друг доклад на Bruna и съавт [24]. първичен тумор е открит в 38%, с чувствителност 93% и специфичност 77%.

Всички гореизброени резултати корелират добре с данните от нашето проучване, демонстрирайки висок процент на показателите чувствителност, специфичност и точност на 18F-FDG PET/CT при окултни карциноми, с вариабилна, но също сравнително висока степен на детекция на първична лезия в близо половината от случаите.

Независимо от този факт някои доклади твърдят, че в присъствието на завършена диагностична информация от останалите образно-диагностични и клинико-лабораторни методи, PET/CT е възможно да не демонстрира значителни допълнителни предимства в детекцията на първичен тумор, нито да окаже решаващо влияние върху клиничното поведение. Такова скорошно проспективно проучване [132] сравнява диагностичното представяне на FDG PET/CT спрямо контраст-усилена CT, като показва липса на статистически значима разлика в степента на откриване на първична лезия (28,1% срещу 31,9%), чувствителност (57,6% срещу 65,2%), специфичност (71% срещу 60,9%) и точност (64,4% срещу 63%) между тези две модалности. В споменатото проучване, хиперметаболитни лезии от PET-образа, които са без видим кореспондиращ субстрат на CT изображения, са били считани за отрицателни, в резултат на което малки по размер първични лезии могат лесно да бъдат пропуснати при наличието на такива критерии за интерпретация на образа. Следователно диагностичната ефективност на FDG PET/CT в конкретното изследване може би е подценена.

Въпреки че ролята на 18F-FDG PET/CT като първа линия на образно-диагностична техника при пациенти с НПО все още предстои да бъде установена, тя има значителни предимства. Както вече беше споменато, целотелесното изображение показва точната степен на метастатично разпространение на заболяването в допълнение към възможността за откриване на първичен тумор, като елиминира необходимостта от други образни изследвания и/или инвазивни процедури, предотвратявайки забавяне при започването на подходящо лечение. Все повече нараства и броят на доказателствата, които сочат, че FDG PET/CT има основна роля в стадирането на пациентите с рак на белия дроб, панкреас, черен дроб и дебело черво, които са често срещани първични тумори при НПО – [137, 199].

Разпределението на идентифицираните първични туморни локализации спрямо тяхната честота в нашето проучване е следното: бял дроб (36%), панкреас (16%), дебело черво (10%), стомах (8%) мезотелиом на плеврата (7%), млечна жлеза (5%) яйчник (5%), множествен миелом (3%),

хранопровод (1%), жлъчни пътища (1%), жлъчен мехур (1%), първичен чернодробен (1%), уретер (1%), тънко черво (1%) и малигнен меланом (1%). **Фиг. 79, Фиг. 80, Фиг. 87.**

Според данните от аутопсионни изследвания [157] се установява предполагаемо първично огнище при 60% – 80% от пациентите с НПО, най-често в белия дроб (27%), панкреаса (24%) и хепатобилиарното дърво (8%), които са в пълно съответствие с резултатите от настоящото проучване.

Извършена беше сравнителна оценка върху разпределението на най-често срещаните първични тумори в изследваната работна група, спрямо признака „пол“, като се наблюдава определена предразположение на белодробния и панкреасен карцином към мъжкия пол, докато при първичните тумори от ГИТ тяхната честота при двата пола е сравнително еднакво застъпена.

Реализирана беше сравнителна оценка на инициалните метастатични прояви при три от най-често срещаните първични огнища в работната група: бял дроб, панкреас и дебело черво. От така изпълнената оценка се отчита обособяване на определени водещи метастатични и/или клинични презентации конкретно при пациентите с доказан първичен белодробен карцином (белодробни, чернодробни и костни лезии) и тези с карцином на панкреас (чернодробни лезии и завишени туморни маркери). За разлика от тях при пациентите с първичен дебелочревен карцином не се наблюдава определена зависимост към дадена предилекционна метастатична локализация при презентация на заболяването под формата на окултен тумор, с доста хетерогенен характер на клиничната картина.

В настоящото проучване бяха регистрирани само четири ФП резултата, като три от тях бяха свързани с погрешна интерпретация на вторични промени за първична лезия на фона на напреднал дисеминационен процес, а в четвъртата невъзможност за коректно отдиференциране на първичния орган поради локално авансирал туморен процес. Следователно при наличие на генерализиран или локално авансирал метастатичен процес е уместно хистологична верификация, с цел избягване на възможността за ФП-резултат. Повечето автори докладват, че източниците на ФП резултати в по-голямата част от случаите са свързани със специфични (туберкулоза, гранулом) и неспецифични инфекции или доброкачествени тумори, като белият дроб е една от най-честите локализации – [168, 128].

В нашето проучване 18F-FDG PET/CT не успя да открие първичен тумор при общо 52 пациенти (40%). ПН резултати бяха 37 (71%), докато при останалите 15 пациенти (29%) с ФН резултати, такъв беше доказан на по-късен етап чрез провеждане на допълнителни изследвания. ФН находки бяха съответно: приемане на първична лезия за метастаза на фона на генерализирано метастатично заболяване при 5-а пациенти, дебело черво (1), лобуларен карцином на млечната жлеза (1), ХЦК (1), тубуларен аденокарцином на панкреас (1), маточна шийка (1), цистаденокарцином на яйчник (1), папиларен карцином на щитовидна жлеза (1), бял дроб (1), пръстеновидно-клетъчен карцином на стомаха (1) и аденосквамозен карцином на матка (1).

Черният дроб беше най-честата инициална метастатична локализация в нашата извадка (32%).

Данните от аутопсионни серии показват, че белият дроб, дебело черво, панкреас, млечна жлеза и стомах са най-често срещаните източници на метастатично чернодробно заболяване, равняващи се на 24,8%, 15,7%, 10,9%, 10,1% и 6,1%, съответно. Вторични чернодробни метастази от овариален, ендометриален, простатен и уротелен карцином се наблюдават значително по-рядко, в около 4% или по-малко от случаите [189]. В проучване на Ayoub и колектив [16], включващо общо 500 пациенти с чернодробни метастази от окултен карцином, първична локализация е установена при 135 от тях (27%), като обикновено това са били тумори на бял дроб, дебело черво и панкреас.

Нашите резултати демонстрират сходна честота с изключение на дебелочревния произход, който не се нарежда сред най-застъпените първични локализации в извадката (само 2-ма от 42). От всички пациенти с вторични чернодробни лезии от окултен карцином в нашето проучване трите най-чести първични тумори бяха: бял дроб (5 от 42), панкреас (5 от 42) и стомах (4 от 42).

Скелетът, особено неговите аксиална и проксимална апендикуларна част, е често срещана метастатична локализация за множество видове карциноми и хематологични злокачествени заболявания. Скелетните лезии могат да бъдат първата проява на малигнено заболяване в 25 – 30% от случаите [92]. Това се наблюдава и в нашите резултати, при които костната система беше **втората** най-честа метастатична локализация от окултен карцином (20%). Според различните проучвания белите дробове, черният дроб, панкреасът и стомашно-чревният тракт са най-често срещаните окултни тумори при пациентите презентиращи с костни метастази. Аденокарциномът е основният хистологичен тип, представляващ 70% от всички случаи, следван от недиференциран 15% и плоскоклетъчен карцином 10% [7].

Сходни резултати се установяват и от нашата извадка, при която от всички пациенти с костни метастази водещият хистологичен резултат беше аденокарцином (24%), следван от недиференциран (16%) и плоскоклетъчен карцином (12%). Основната разлика е значително високият процент на пациенти в нашето проучване, които се насочват за PET/CT, позовавайки се предимно на клинични и образни данни за метастатична костна болест, без предхождащ опит за хистологична верификация (48%).

При пациенти, засегнати от костни метастази с неизвестен произход, един от най-важните фактори за прогнозата и планиране на лечение е хистологичният тип. Следователно биопсията е задължителна процедура в процеса на идентификация на първичен тумор. Тя обикновено се извършва от най-достъпната костна или съпътстваща висцерална лезия, като анализът на добитата тъканна проба трябва да включва хистохимия, имунохистология и електронна микроскопия. Костната биопсия е ключов компонент в диагностичната стратегия и хистологичното потвърждение е особено ценно при пациенти, които имат солитарна костна метастаза или необичайни радиологични признаци, предполагащи миелом или сарком, а не карцином. Въпреки че хистологичното изследване рядко би успяло самостоятелно да идентифицира точния характер на първичната лезия, то често предоставя важни диагностични улики: силно предполагащи хистологични модели могат да бъдат открити при дребноклетъчен карцином на белия дроб, свелоклетъчен рак на бъбреците или добре диференцирен карцином на щитовидна жлеза. Имунохистохимията помага да се определи вероятният произход на първичното огнище, най-вече в случаите, когато диференциацията е минимална [162].

В нашата извадка първична лезия беше правилно установена чрез PET/CT в близо половината от всички пациенти (48%) с метастатична костна болест от окултен карцином. Най-често това беше карцином на бял дроб (20%), без да се обособява друга предилекционна локализация сред останалите първични тумори, съответно: млечна жлеза (8%), дебело черво, множествен миелом, мезотелиом, уретер и малигнен меланом (всички x 4%). **Фиг. 78, Фиг. 91.**

В проучване на Hemminki и съавт [78]., с общ брой 501 пациенти, първичен тумор е установен при 60%, със следната нисходяща честота: бял дроб (128), урологични (29), простата (16), гърда (14), дебело черво (12), панкреас/стомашно-чревен тракт (10), черен дроб (9), жлъчни пътища (4), стомах (3), медиастинум (2), други (19). В друго голямо проучване на Murata и колектив [135]., включващо 286 пациенти, първичен тумор е открит при 89% със следното разпределение: бял дроб (72), миелом (41), простата (26), лимфом (23), бъбрек (18), черен дроб (12), гърда (12), стомах (10), панкреас (10), щитовидна жлеза (9), жлъчни пътища/дебело черво (6), хранопровод (3), други (6). Интерес в съответното проучване представлява разделянето на диагностичните методи и процедури в две

големи категории: базови изследвания (анамнеза, физикален преглед, рентгенография, кръвни тестове и целотелесен СТ) и високо специализирани диагностични процедури (биопсия, симптом-насочени ендоскопски изследвания (ФКС, ФГС и др.), мамография и т.н., костно-мозъчна пункция и PET/CT). Авторите съобщават, че близо 53,3% са диагностицирани чрез т.нар. „общи изследвания“, докато PET/CT не е бил достатъчно ефективен метод за установяване на първичен тумор в тяхната кохорта.

Независимо от противоречията, които се срещат в различните авторски колективи, ние считаме, че PET/CT позволява едновременно както евентуална идентификация на първичен злокачествен тумор, така и предоставяне на насоки за провеждане на тъканна биопсия при пациенти със съмнение за костни метастази, особено за откриване на FDG-положителни екстраскелетни метастатични лезии.

Пациентите с инициални метастатични лезии в бял дроб/плевра бяха **третата** най-често наблюдавана клинична индикация в изследвания материал, представляващи 32 от 130 (25%).

Ракът на белия дроб (37.5%) е най-честата причина за метастатичен тумор в плеврата при мъжете, докато ракът на гърдата (16.8%) е основен източник при жените. Заедно и двата вида представляват 50 – 65% от всички злокачествени изливи. Лимфомите, туморите на уринарния и гастроинтестиналния тракт представляват още 25%. Плеврален излив от НПО се среща в 7 – 15% от всички малигнени плеврални изливи [113, 176, 91]. В проспективно проучване на Ebata T и колектив [44] върху 35 пациенти с малигнен плеврален излив от окултен карцином (28,6%) са диагностицирани с рак на белия дроб, (20%) с рак на яйчниците или перитонеума, (11,4%) със злокачествен плеврален мезотелиом, по един (3%) с лимфом, рак на гърдата и панкреаса, докато при (31,4%) първичният произход е останал неизвестен.

В обобщение нашата извадка демонстрира ПП първични тумори при 23/32 пациенти (72%) с метастатични лезии в бял дроб/плевра, с отлична корелация спрямо литературните данни за честотата на водещите първични туморни локализации, които бяха съответно: бял дроб (41%), малигнен мезотелиом (13%), яйчник (6,2%), дебело черво (6,2%), стомах (3,1%) и множествен миелом (3,1%).

Въпреки че повечето солидни тумори показват високо усвояване на FDG, такова липсва или е минимално при много други. Възможността за откриване на малигнени лезии чрез PET/CT е в пряка зависимост от редица фактори, включително размера на лезията, способността на тумора да концентрира FDG, правилната подготовка на пациента, фоновото натрупване на FDG в околните тъкани и вида на използвания скенер. Познати са редица тумори с вариабилна акумулация на FDG, съответно: добре/умерено диференциран белодробен аденокарцином, бъбречно-клетъчен карцином, хепато-целуларен карцином (ХЦК), простатен карцином, муцинозни неоплазми и други [52].

Добре известен факт е, че злокачествените образувания с муцинозен хистологичен модел имат ниско ниво на акумулация на FDG. Следователно чувствителността на FDG PET/CT за откриване на муцинозни новообразувания е доказано относително ниска, с документирана чувствителност от 59% в ретроспективно проучване от Berger и съавт. [19]. По сходен начин туморите с големи кистозни или некротични компоненти могат също да дадат фалшиво-отрицателни резултати на FDG PET/CT поради редуциран клетъчен дял и по-малко жизнеспособни ракови клетки [48]. При карцинома на яйчника обикновено най-честите източници за ФН негативни резултати се наблюдават при добре диференцирани серозни цистаденокарциноми, муцинозен цистаденокарцином, както и при милиарна перитонеална карциноматоза, която е трудна за отдиференциране, и най-вече в присъствие на висок метаболитен фон в ГИТ от физиологичен характер (напр. при пациенти, приемащи перорална антидиабетна терапия) или възпалителен характер.

Друга онкологична единица, при която все още има противоречиви мнения за ролята на PET/CT, е стомашният карцином. При него определени хистологични видове са причина за значителни вариации в усвояването на 18F-FDG. Умерено диференцираният тип тубулен аденокарцином и интестинален тип на авансирал рак на стомаха демонстрират значително по-голямо усвояване (SUV:7,7 – 13,2). Неинтестинален дифузен тип, муцинозен аденокарцином и карциноми съдържащи клетки „тип пръстен с камък“ имат ниска откриваемост на PET. Както дълбочината на туморната инвазия, така и хистологичните подтипове са независими фактори, влияещи върху 18F-FDG – авидността [220, 15].

В нашата извадка наблюдавахме един ФН случай при 55-годишен пациент с образни данни за костни метастази без хистологична верификация преди PET/CT. Резултатът от нашето изследване откри единствено, че става въпрос за генерализирана метастатична костна болест, която не демонстрира сигнификантно повишен глюкозен метаболизъм (индиректен белег, който предполага първичен тумор с много ниска или липсваща фиксация на маркираната глюкоза). Първичната локализация, доказана на по-късен етап при този пациент, беше стомах (пръстеновидноклетъчен карцином, G3), който е прогресирал с перитонеални лезии и асцит.

Специфична онкологична единица представляват и високо диференцираните невроендокринни тумори (NET). Те са хетерогенна група новообразувания, които възникват от клетките на ендокринната система в човешкото тяло и най-често произлизат от стомашно-чревния тракт и панкреаса (GEPNETs), като се наблюдават много различни подтипове, с вариращa агресивност от индолентни тумори, които прогресират в продължение на десетилетия до силно агресивни злокачествени заболявания. Уникална характеристика на NET е експресията на соматостатинови рецептори (SSTR), които могат да бъдат използвани за изобразяване и лечение с радиомаркирани пептиди. Клиничното представяне на GEPNET зависи от ангажираните анатомични области, биологията и функционалния статус на тумора. Хирургична резекция остава единствената възможност за дефинитивно лечение на пациенти с ранен стадий; въпреки това обемът, времето и ефектът от хирургичната интервенция за напреднали, метастатични GEPNET остават противоречиви. Идентифицирането на метастатичното заболяване и хистологичния вид на тумора са най-важните прогностични фактори при пациенти с напреднал стадий GEPNET. Между 9% и 19% от пациентите с NET презентират с метастатично заболяване от НПО [61].

В нашето проучване имахме само 4 пациенти (трима мъже и една жена) с хистологичен резултат за NET от биопсия на чернодробни метастази. Първичен тумор беше открит в 2-ма от 4-ма пациенти, съответно: *1. панкреасен карцином* (SUVmax 8), с FDG позитивни метастатични лезии в черен дроб и медиастинални лимфни възли (SUVmax 9,2); *2. тънко черво* (SUVmax 4,4) и FDG+ метастатични лезии в абдоминални и мезентериални лимфни възли и суспектна костна лезия (SUVmax до 5,2) – **Фиг. 81**. Останалите два случая бяха ПН, при които първичният тумор остана недоказан, но с налични метастатични лезии, съответно: 1. бял дроб, черен дроб и медиастинални лимфни възли (SUVmax 3,4); 2. изолиран метастатичен процес в черен дроб без повишен глюкозен метаболизъм. Последните два случая ясно демонстрират, че NET са хетерогенно заболяване, при което усвояването на маркираната глюкоза е пряко свързано със степента на диференциация на тумора и митотичния индекс, като може да варира от липсващо до интензивно повишен глюкозен метаболизъм.

В скорошен метаанализ на 22 проучвания [61], включващи повече от 2000 пациенти, Ga68 DOTA PET/CT демонстрира чувствителност от 93% и специфичност 95%.

Следователно ние считаме, че оптималното предтерапевтично стадиране в тези случаи задължително трябва да включва извършването на соматостатинова сцинтиграфия, която в днешно време може да бъде заменена с Ga68- DOTA- пептид (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) PET/CT, поради добре

документирана по-висока чувствителност и специфичност на метода в сравнение със соматостатин-рецепторната сцинтиграфия с 111In-octreotide/Tc-99m-tektrotyd, в комбинация с 18F-FDG PET/CT, CT и MRI.

Изборът на хибриден метод за стадиране на пациенти с NET е пряко свързан със степента на диференциация на тумора, като добре диференцираните тумори (G1) обикновено запазват високи нива на експресия на SSTR, докато при слабо диференцираните се наблюдава значително понижена до липсваща експресия на SSTR, което ги прави неподходящи за оценка чрез соматостатинова сцинтиграфия. Обратно такива тумори обикновено имат висок глюкозен метаболизъм и следователно се визуализират по-добре чрез FDG PET/CT – т.нар. flip-flop феномен. От друга страна, умерено диференцираните тумори (G2) представляват средата на спектъра и могат да демонстрират както повишена фиксация на 68GaDOTA-, така и завишен глюкозен метаболизъм на 18F-FDG. В този случай факторът, който има отношение за избора на инициална стадираща хибридна методика, е пролиферативният индекс – Ki 67%. **Фиг. 92.**

В проучване [167] с общ брой от 59 пациенти с данни за NET от НПО, Ga-DOTA-NOC PET/CT е открила първично огнище при (59%): илеум/йеюнум (n = 14), панкреас (n = 16), ректум/дебело черво (n = 2), бели дробове (n = 2) и параганглиом (n = 1). В сравнение самостоятелното приложение на CT потвърждава констатациите едва при 20% от случаите. В обширен метаанализ [122], включващ общо 10 проучвания (484 пациенти), изчислената чувствителност и специфичност на 68Ga-DOTA-SSTR при идентифициране на окултни NET са съответно 82% и 55%. По отношение на вторичните депозити 68Ga-DOTA-SSTR е открила най-много метастази в черен дроб (57,9%), последван от лимфни възли (22,8%), кости (12,8%), бял дроб (2,8%) и други (1,7%). Степента на детекция на 68Ga-DOTA-SSTR за НПО-NET е била 61%.

В нашата извадка пациентите с NET бяха с много ниска честота, равняваща се едва на 3%. Иницалната метастатична локализация при всички от тях беше черен дроб. Първичен тумор беше установен при половината (панкреас и тънко черво). Изолирано чернодробно ангажиране се наблюдаваше само при един пациент, докато при останалите се установиха допълнителни метастатични лезии със следното разпределение: лимфни възли (n = 3), бял дроб (n = 2), кости (n = 2) и перитонеум (n = 1). Независимо от малкия брой пациенти в тази категория получените данни корелират добре със световната литература, както беше отбелязано по-горе.

В обобщение NET са изключително хетерогенни тумори, изискващи задълбочено познание за тяхната биология и поведение, както и изчерпателен хистопалогичен анализ, който да послужи в подбора на правилната последователност на провеждане на нуклеарномедицински изследвания. Рутинната употреба единствено на 18F-FDG е незадоволитен подход, чиито последици могат да бъдат предпоставка за висок процент на ФН-резултати, особено при пациенти с добре- и умерено диференцирани тумори. Следователно хистологично верифициран метастатичен процес е едно от основните изисквания преди провеждането PET/CT поради пряката връзка върху чувствителността, специфичността и степента на детекция.

Първичният ХЦК представлява друга туморна единица, водеща до ФН резултати поради вариабилното включване на FDG. В своя труд Torizuka и съавт. [201] показва, че акумулацията на маркирана глюкоза в ХЦК корелира със степента на неговата диференциация; Ниско диференцираните ХЦК са с висока метаболитна активност (SUV 6,89 ± 3.39) в сравнение с добре/умерено диференцираните карциноми (средно SUV 3,21 ± 0,58). В нашето проучване имаше 1 ФН резултат във връзка с ХЦК, при 64-годишна жена, с оплаквания от обща отпадналост, тежест и болка в дясно подребрие с нощни изпотявания. Данни от CT и ехография за множество огнищни лезии в черен дроб и лимфаденомегалия ад портам хепатис. Завишени стойности на АФ до 812 и

ГТП до 287. Негативни ФГС и ФКС. С резултат от проведена чернодробна биопсия за метастаза от нискодиференциран аденокарцином, хепатоиден вариант, с огнищна невроендокринна диференциация, без специфичен имунофенотип (позитивна реакция за СК7 в 100, СД56 в 90%, огнищно слаба експресия за хепатоцит в голям процент, много слаба експресия в част от туморните клетки за синаптофизин и негативна реакция за мамаглобин, СК20, Хромогранин А, СДХ2, TTF1, WT-1.Ki 67 маркира около 30% от туморните клетки), който да насочва към определена локализация (възможен произход от бял дроб, панкреас, ГИТ, ХЦК?). PET/CT показа интензивно повишена метаболитна активност (SUVmax 12,6) в известните чернодробни и лимфогенни метастази, които бяха погрешно приети за метастатична болест.

Изследване на Khan и съавт. [96] установява, че чувствителността на FDG PET за правилното характеризиране на ХЦК е 55%, в сравнение с 90% за контраст-усилена CT. Следователно FDG PET не е достатъчно чувствителен метод за самостоятелна диагностика на първичен ХЦК.

Бъбречно-клетъчният карцином представлява друга локализация, при която оценката на локален статус чрез FDG PET/CT е силно затруднена главно поради физиологичната екскреция на FDG от бъбреците, което намалява контраста между бъбречните лезии и нормалната тъкан, като по този начин може да прикрие или маскира патологичните бъбречни лезии, особено при нативен характер на CT-компонентата. Този недостатък се отбелязва и в различни клинични проучвания, които съобщават за обединена чувствителност около 50 – 60% на метода в откриване и характеризиране на лезии на бъбреците [215]. В нашето проучване наблюдавахме един ФН резултат при 60-годишна жена с костни метастази без хистологична верификация. PET/CT установи ретроперитонеален туморен процес, костни и лимфогенни метастази с повишен глюкозен метаболизъм (SUVmax 7,1), които бяха интерпретирани за метастатични лезии, на фона на локално авансирал ретроперитонеален тумор, с последваща хистология за светлоклетъчен карцином и най-вероятен бъбречен произход. **Фиг. 88.**

Простатният карцином е друга нозологична единица, за която приложението на FDG PET/CT има ограничена стойност: първо, защото само много малък процент (около 1%) от първичните или вторичните лезии са FDG-положителни, и второ, защото в повечето случаи зоните, демонстриращи фокална акумулация на FDG в простатата, са доброкачествени [74]. От друга страна обаче, в литературата се срещат доказателства, че FDG PET/CT може да се прилага при не-ацинарни тумори на простатата, които притежават агресивно поведение, имат по-лоша прогноза и висока метаболитна активност, съответно: дуктален аденокарцином, плоскоклетъчен и аденосквамозен карцином, дребноклетъчен карцином, саркоматоиден карцином и сарком на простатата [205].

Независимо от изброените множество тумори с вариабилна метаболитна активност спрямо данните от световната литература карцинома на млечната жлеза и яйчника са най-честите причини за ФН резулат от PET/CT- [105]. Тези данни корелират в голяма степен и с резултатите от нашето проучване, където близо половината от случаите с ФН резултат при пациентите от женски пол бяха свързани с първичен тумор в областта на гърдата или половата система, съответно: млечна жлеза – 1; яйчник – 1; маточна шийка – 1; маточно тяло – 1. Интересен случай от извадката представлява 64-годишна жена със солитарна костна лезия от аденосквамозен карцином, при която първичната локализация се позитивира на втора PET-CT контрола – **Фиг. 90.**

Следователно, базирайки се на гореизложените факти във връзка с основните източници на ФН резултати в нашето проучване, считаме, че е от изключително значение да се познават задълбочено основните фактори, които биха могли да окажат отрицателно влияние върху успеваемостта на хибридната методика да идентифицира първично огнище. Познавайки тези слаби страни на метода, може по-лесно да се изгради диагностична стратегия, да се определи по-точно последователността на

образно-диагностичните процедури предвид тяхната очаквана степен на детекция и да се прецени доколко стойността на негативен PET/CT резултат е достатъчно висока за целите на правилната диагностика.

Друг лимитиращ фактор, който би могъл да има негативно влияние върху високия брой ФН случаи, е отсъствието на хистологично верифициран метастатичен процес преди PET/CT изследването при 5 от 15 пациенти с ФН резултат (33,3%), което теоретично е в пряко несъответствие с основната дефиниция за НПО, отразявайки неизчерпателна диагностична обработка преди назначаването на хибридната методика. Това от своя страна превръща процеса в „гледане на сляпо“, без информация за очакваната степен на чувствителност, специфичност, ППС и ПНС, създавайки трудности и несигурност при интерпретацията на PET/CT-изображението.

Освен за откриване на първично огнище 18F-FDG PET/CT е с доказани ползи при екзактното определяне на разпространение на метастатично заболяване, което може да има важни последици за клиничното управление. Целотелесното морфологично изследване е заложено в началото на диагностичния алгоритъм при пациентите НПО, търсейки потенциални първични тумори, идентифициране на всички вторични прояви и определяне на места за провеждане на минимално инвазивни биопсични процедури. В изследвания материал едва 19,2% от пациентите разполагаха с целотелесно изследване, докато CT на една или две области беше налична при 61%. Основният контингент разполагаше предимно с базови и лесно достъпни изследвания като УЗД (64%) и рентгенография (76%). Това значително разминаване между препоръчителния минимум диагностични процедури, вероятно олицетворява липсата на единодушие в клиничната практика. Оценка на тези пациенти трябва да се реализира чрез мултидисциплинарен и интегративен поетапен диагностичен подход, като се обмислят образните и клиникопатологични данни, за да се постигне максимално оптимизиране на терапевтичната стратегия. В този ред на мисли образната диагностика заема централна роля в управлението на пациенти с окултен тумор поради възможността за характеризиране на клиникопатологичните НПО субтипове, с оглед ограничаване на т.нар. „благоприятни групи“, които биха могли да се възползват от специализирани терапевтични стратегии.

В изследвания материал се наблюдава значително висок процент на пациентите с FDG-положителни метастатични лезии (90%) спрямо FDG-негативни (10%). Тяхното честотно разпределение беше: черен дроб (41%), бял дроб/плевра (37%), лимфни възли (68%), кости (52%), перитонеум (19%), други по-редки локализации (надбъбреци, слезка, меки тъкани и т.н.; 14%). Броят на вторично ангажираните метастатични области, разделен в четири категории, е: една (27%), две (20%), три (25%), и повече от три области (28%). От получените данни ясно се забелязва, че в работната група с органни метастази от окултен карцином, в повече от 50% от пациентите се наблюдава генерализирана метастатична болест с ангажиране на три или повече от три анатомични зони, като това са предимно лимфни възли, кости, черен дроб и бял дроб. Тези резултати са в съответствие с литературните източници, в които се съобщава за дисеминиран метастатичен процес в (75 – 85%) от случаите с честотно разпределение на преобладаващите вторични лезии, съответно: лимфни възли (40 – 45%), черен дроб (30 – 40%), кости (25 – 35%) и бял дроб (30 – 40%) [154, 223].

В заключение FDG PET/CT е хибриден метод с висока чувствителност (83%), специфичност (90%) и точност (71%) за локализиране на първичен тумор при пациенти с органни и костни метастази от окултен карцином, с детекция на първична лезия в повече от половината пациенти (ПП-стойност, 57%). Най-често наблюдаваните първични огнища са: бял дроб (36%), панкреас (16%) и ГИТ (18%). PET/CT предоставя пълноценна информация за целите на стадиращия процес предвид данните за напреднало метастатично заболяване в над 50%, със следното местоположение на водещите вторични депозити: черен дроб (41%), бял дроб/плевра (37%), лимфни възли (68%), кости (52%),

перитонеум (19%), други по-редки локализации (надбъбреци, слезка, меки тъкани и т.н.; 14%). Това води до т.нар. upstaging и преход към системна терапия или в комбинация с палиативна лъчетерапия/таргетна терапия, особено при откриване на неизвестни костни или костно-мозъчни лезии при пациенти с екстраскелетна локализация на инициалната метастатична лезия.

4 Обобщено обсъждане за прогностичната роля на 18F-FDG PET/CT при пациентите с метастази от неизвестен първичен тумор

Обобщеният демографски анализ на изследвания материал показва, че пикът на заболяемостта при пациентите с НПО е след шестата декада от живота. Средната възраст и при двата пола е приблизително еднаква – лимфогенни (мъже – 55, 43 г.; жени – 59,06 г.), органни (мъже – 61,93 г.; жени – 62,04 г.) и мозъчни (мъже – 63,38 г.; жени – 59,35 г.) метастази от окултен карцином. Възрастовата граница на тези заболявания по наши данни е от 20 до 84 години. В трите групи най-често боледуващи са мъжете и жените във възрастовия диапазон 60 – 69 години, със следната честота: лимфни възли (38%), висцерални (41%) и мозъчни (41%) метастази. Разпределението им по пол показва близо 2 пъти повече мъже в съотношение 1,9:1 спрямо жените единствено при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином, което вероятно е пряко свързано с вида на преобладаващите първични табако-зависими тумори в тази група, съответно: глава и шия (46%) и бял дроб (17%). В останалите две групи на органни и мозъчни метастази от окултен тумор съотношението на мъже: жени е сравнително еднакво – 1:1 и 1,3:1.

Видът на инициалната метастатична локализация е в пряка корелация с очакваната честота на хистологичния вид на метастазите. При пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином, където е най-висок броят на тези с вторично ангажирани шийни лимфни възли, двата най-често наблюдавани хистологични видове са плоскоклетъчен и недиференциран карцином. За разлика от тях, при пациентите с висцерални и костни метастази, които представляват най-обширния контингент на случаите с окултен карцином, преобладават хистологични данни за умерено до слабо диференциран аденокарцином (64%) и недиференцирани тумори. Хистопатологично, интракраниалните лезиите са най-често метастатичен аденокарцином или метастатичен плоскоклетъчен карцином – [154].

Резултатите от нашето проучване демонстрираха сходно честотно разпределение на хистологичните видове в трите групи, съответно: лимфогенни метастази – плоскоклетъчен карцином (42%), ниско-/недиференциран карцином (27%) и аденокарцином (13%). За разлика от тях при пациентите с органни и костни метастази се наблюдава предимно аденокарцином (51%) без хистологичен резултат (27%), ниско- и недиференциран карцином (14%). При пациентите с мозъчни метастази разпределението е сходно: аденокарцином (41%), ниско- и недиференциран карцином (13%) и такива без хистология (26%). Прави впечатление сравнително високият процент на пациенти насочени за провеждане на FDG PET/CT, преди да е налично хистологично потвърден метастатичен процес, предимно в групите с органни (27%) и мозъчни (26%) метастази и минимално при тези с лимфогенни метастази от окултен тумор (6%).

Базирайки се на наличните данни в трите групи за проведената предтерапевтична лабораторна и инструментална диагностика е възможно да става въпрос за очевидни погрешни диагнози, при които се пропуска хистологично потвърждение на образни находки, подозрителни за първичен тумор, или случаи с непълна диагностична обработка. Обикновено задължителният диагностичен стандарт, установен в насоките на Европейското общество по медицинска онкология (ESMO), би трябвало да се извършва рутинно: това включва хистология и щателна имунохистохимия, задълбочен физически преглед, кръвен и биохимичен анализ, CT или MRI на гръден кош, корем и малък таз. По-нататъшни

тестове, определени въз основа на клиничната картина и имунохистологичния профил, понякога могат да се пропускат. От собствения ни опит с пациенти, насочени за стадиращо изследване в нашата клиника, прави впечатление, че усилията за диагностика между центровете и пациентите се различават значително. Въпреки че при някои пациенти е извършен минималният брой тестове, изисквани от насоките на ESMO, много други са получили редуцирана и незадълбочена диагностична обработка, далеч непокриваща препоръчителните изисквания, като по този начин липсата или недостатъчни диагностични тестове могат да доведат до погрешна диагноза при някои пациенти.

Особен интерес в нашата извадка представляват процентните съотношения на наличните CT изследвания при органни и мозъчни метастази от окултен тумор, където тяхното провеждане е целесъобразно и почти облигантно – целотелесен протокол (20%) и на една/две анатомични области (61%) за органни метастази; (13%) и (24%) за мозъчните метастази. Този нисък процент на целотелесно морфологично изследване преди PET/CT би могъл да отразява, от една страна, липсата на изчерпателна диагностична обработка и прибързаното им характеризиране с термина НПО, а от друга, да рефлектира върху желанието на клиницист за избор на високо чувствителна и специфична методика, която да елиминира и/или селектира нуждата от последващи диагностични процедури.

В нашия материал 18F-FDG PET/CT беше първи метод за целотелесно изобразяване, използван за откриване на първичен тумор в по-голямата част от пациентите. Независимо от това ролята на 18F-FDG PET/CT като първа линия на образна диагностика при пациенти с НПО все още остава спорна в световен мащаб и предстои да 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 пълноценно показва степента на дисеминационния процес в допълнение към евентуална идентификация на първичен тумор, като по този начин елиминира необходимостта от допълнителни образни изследвания, други инвазивни процедури и предотвратява забавяне на подходящо лечение. Ключов етап в оптималното стадиране на един пациент освен разпознаването на първичната туморна лезия, представлява и точната оценка на всички метастатични прояви.

Повече от 50% от пациентите с НПО имат множествени дисеминационни лезии с ангажиране на поне два органа, главно черен дроб в 40 – 50% от случаите, последван от лимфни възли (35%), бели дробове (31%), кости (28%) и мозък (15%) – [154, 33, 155, 223].

В изследвания контингент на пациенти с окултен карцином получените резултати ясно показват, че значително по-висок процент на напреднал дисеминационен процес, със засягане на две или ≥ три анатомични зони, се наблюдава при пациентите с органни (общо – 73%) и мозъчни (общо – 74%) метастази. Това показва необходимост от провеждане на стадиращо целотелесно образно изследване, което да може с висока точност да предостави информация за цялостния туморен обем. От друга страна, се забелязва, че при пациентите с лимфогенни метастази от НПО честотата на генерализано метастатично заболяване е по-ниска (общо 53%), и тук следва да се положи максимално усилие за прилагане на по-аргесивен локален лечебен подход, като за тази цел отново правилното определяне на М-стадий има решаващо значение.

Белодробният карцином е един от най-често срещаните първични тумори, откриван при пациенти с метастатично заболяване от неизвестен произход. В преглед на 12 аутопсионни проучвания, върху 884 пациенти с диагноза за НПО, първично огнище е открито при 73% от тях. Това са били предимно тумори в белия дроб (23%) и панкреаса (24%), но също и в хепатобилиарния тракт (8%), бъбреци и надбъбречни жлези (8%), дебело черво (7%), генитална система (7%) и стомах (6%) [157].

Тази статистика се потвърждава и от нашите наблюдения в групите, съответно: при пациентите с органни метастази най-често се наблюдават следните първични тумори: бял дроб – 36%; панкреас – 16% и ГИТ – 18%. В групата на мозъчните метастази от окултна неоплазия се срещат предилекционно тумори на бял дроб (75%), без да се обособява друга локализация със сигнификантно честотно разпределение. При пациенти с лимфогенни метастази от окултен карцином най-честите първични тумори са: в областта на глава и шия (46%), бял дроб (17%) и млечна жлеза (11%).

Показателите чувствителност, специфичност, ППС, ПНС и точност на метода зависят от редица фактори, като биологично поведение, размер и местоположение на тумора. Съществуват множество проучвания, повечето от които с ретроспективен характер, малък брой пациенти и вариабилни включващи критерии, в които анализът на данните се осъществява върху общ брой метастастични лезии от различни локализации или се подразделят основно в две големи категории – с цервикални и екстрацервикални вторични лезии от НПО.

В проучване на Cengiz A и съавт. [28] върху 121 пациенти, 95 от които с хистопатологично потвърдени метастази и 26 пациенти със суспекция от конвенционални образи. Правилно-позитивни първични тумори са установени при 59 от 121 пациенти (49%) чрез 18F-FDG PET/CT, с чувствителност, степен на специфичност и точност от 84%, 78% и 82%. При 36 пациенти с метастази в лимфните възли, които са били оценени поотделно, първичните тумори са правилно идентифицирани при 14 от 36 пациенти. Изчислените показатели чувствителност, специфичност и точност в тези случаи са: 66%, 75% и 70%. В голям метаанализ [75] върху 30 проучвания, включващи пациенти с цервикални лимфогенни метастази от окултен карцином, PET/CT открива 30,7% от туморите, които не са били установени след конвенционална обработка. Общата чувствителност, специфичност и точност на метода са били 82,5%, 80,2% и 81,4% съответно.

Нашите резултати демонстрират сходни показатели, със степен на детекция от 42%, чувствителност 76% (95% CI 61% – 87%), специфичност 84% (95% CI 69% – 94%) и точност 80% (95% CI 70% – 88%) в групата на лимфогенните метастази, където най-висок е процентът на шийната локализация (71%).

По отношение на пациентите с екстрацервикални метастази все още в литературата се срещат противоречиви становища относно добавената диагностична стойност на PET/CT спрямо конвенционалните технологии. Това най-вероятно е свързано с факта, че липсват големи, проспективни и рандомизирани проучвания, които да оценят ефективно потенциалната полза от използването на 18F-FDG PET/CT на един по-ранен етап от диагностичния алгоритъм, както и да се прецени дали и кога е уместно да се прилага 18F-FDG PET/CT при тези пациенти.

В проспективно проучване на Moller и съавт. [132], включващо 136 пациенти с екстрацервикални метастази от окултен карцином, е осъществен анализ между PET/CT и CT за детекция на първичен тумор. Резултатите показват, че PET/CT и CT успяват да идентифицират сходен брой първични тумори, съответно: 38 (28,1%) и 43 (31,9%). Не са наблюдавани статистически значими разлики между двата метода за изобразяване по отношение на специфичността, чувствителността и точността: PET/CT (71%, 57.6%, 64.4%) и CT (60.9%, 65.2%, 63%).

Независимо от този факт 18F-FDG PET/CT получава все по-широко признание и утвърждение на клиничното му приложение като метод за изобразяване, който да се използва в диагностиката на пациенти с НПО. Това е в пряка връзка с неговата комплексна технология, която позволява да се постигне функционална оценка на биологичното поведение на тумора, неговия метаболизъм, рецепторна експресия, неоангиогенеза и т.н. По-високата чувствителност на метода се допълва и от

възможността да се откриват тумори с много малки размери или липсващо контрастно-усилване от СТ поради по-висок контраст лезия/фон [152].

В няколко доклада степента на детекция на първичен тумор варира между 24,5 – 53% за 18F-FDG PET/CT при пациенти с НПО [40, 182, 117].

В съответствие с данните от световната литература в нашето проучване правилно-положителни първични тумори бяха установени при 74 от 130 пациенти (ПП – стойност, 57%) с органни и костни метастази от НПО. Чувствителността, степен на специфичност, ППС, ПНС и точност на *18F-FDG PET/CT* на 18F-FDG PET/CT при екстрацервикални метастази от НПО бяха: **83.15%** (95%CI 73.73% – 90.25%), **90.24%** (95%CI 76.87% – 97.28%), **85.38%** (95%CI 78.12% – 90.97%), **94.87%** (95%CI 87.89% – 97.92%) и **71.15%** (95%CI 60.60% – 79.82%).

Подобни резултати се съобщават и в проучване на Han и съавт. [73] – чувствителност, специфичност и точност на метода от 91,5%, 85,2% и 88,3%. В друго проучване чувствителността, специфичност и точност на 18F-FDG PET/CT за откриване на първичен тумор са 80%, 74% и 78% [174].

По отношение на основните източници на мозъчни метастази, разглеждани в големи серии, най-често наблюдаваните първични тумори, подредени в низходяща честота, включват недребноклетъчен рак на белия дроб, гърда, малигнен меланом, карциноми на бъбреците и ГИТ [140].

В друг по-съвременен доклад Jeong и съавт. [88] първичен тумор е бил установен при 61 от 77 пациенти с мозъчни метастази (79%). Чувствителността, специфичността, ППС, ПНС и точността на PET за откриване на първичен произход е: 79,2%, 94,0%, 95,3%, 74,6% и 85,0%, съответно. Интерес в проучването представлява степента на съответствие между 18F-FDG PET и конвенционалната радиологична обработка за идентифициране на първичното огнище, равняваща се на 80%. Това се дължи на факта, че предимно се доказват тумори на бял дроб, включително и в конкретното проучване (48/61, 78.7%). Независимо от това авторите подкрепят идеята, че необходимостта от 18F-FDG PET остава, защото точното разделяне на локализиран от дисеминиран метастатичен процес е важна предпоставка в избора на оптимално лечение. В своя материал те съобщават за костно-мозъчни и костни метастази (или и двете) при 14 пациенти (18%) и дисеминирани, метастатични лезии в 2 или повече региона в областта на главата и шията, торакс, абдомен и малък таз при 24 пациенти (31%).

Нашите резултати не се различават от повечето литературни източници със степен на детекция 32 от 46 пациенти (ПП стойност; 70%). Белият дроб е най-честата първична лезия – (24/32, 75%). Процентът на установените от нас екстракраниални метастази PET/CT беше значително по-висок (37/46, 80%), което отдаваме на ограничения брой конвенционални изследвания в популацията, от която е направена извадката. Чувствителността, специфичността, ППС, ПНС и точността на метода за пациентите с мозъчни метастази от окултен тумор в нашето проучване са: **100%** (95%CI 89.1% – 100.0%), **71.4%** (95%CI 41.9% – 91.6%), **89%** (95%CI 77.7% – 94.8%), **100%** и **91.30%** (95%CI 79.2% – 97.5%).

В обобщение на горепредставените факти могат да се систематизират следните по-важни причини за ФН резултати от FDG PET/CT, влияещи върху чувствителността и специфичността на метода: провеждане на системна или лъчетерапия преди PET/CT; физиологични варианти на повишен глюкозен метаболизъм и необичайни модели на усвояване на FDG след лъчелечение или хирургия; оценката на сложна анатомична област (напр. глава и шия); затруднена интерпретация на образа поради физиологично висока метаболитна активност в нормалните лимфоидни тъкани на Валдайеровия пръстен и слюнчените жлези; компрометиране на правилното тълкуване при

невъзможност за синхронна регистрация на CT и PET–компонента (т.нар. Fusion-образ) във връзка с двигателни артефакти, често наблюдавани в областта на главата и шията; твърде малък размер на лезията и повърхностно разположение; ниска или липсваща степен на акумулация на маркираната глюкоза при малигнени новообразувания с определена хистология (напр. аденоиден кистозен карцином, високо диференциран мукоепидермоиден или некротичен плоскоклетъчен карцином на паротидната жлеза). За пациентите с органни и мозъчни метастази от окултен тумор основните източници на ФН са свързани отчасти отново с проведена терапия преди назначаването на PET/CT; невъзможност за отдиференциране на първичната лезия в присъствие на генерализиран метастатичен процес; тумори с определена хистология, свързани с много ниска или отсъстваща метаболитна активност (яйчников произход; муцинозни карциноми с произход от ГИТ; НЕТ; ХЦК и др.).

В проведеното от нас проучване средната преживяемост на пациентите с лимфогенни метастази от НПО е 61,66 месеца (95%ДИ 52,36 – 70,96 месеца). За разлика от тях, преживяемостта на пациентите с мозъчни и органни метастази е значително по-ниска, съответно: 19,87 месеца (95%ДИ 11,10 – 28,63 месеца) и 17,20 месеца (95%ДИ 13,50 – 20,90 месеца).

По отношение на анализа на демографските показатели „пол“ и „възраст“ получихме следните резултати: полът на пациентите е статистически значим показател единствено при лимфогенните метастази от НПО, където средната преживяемост за мъжете е 45,76 месеца, докато при женския пол е 78,45 месеца (p = 0,013). В групите на мозъчните и органните метастази се наблюдава отново по-ниска средна преживяемост за пациените от мъжки пол 12,85 и 14,76 месеца, спрямо женския пол 27,93 и 19,58 месеца, но разликата не е статистически значима (p = 0,172; 0,118). Нашите резултати се припокриват с данните от световната литература, че мъжкият пол е свързан с по-лоша прогноза от женския [3, 200]. Така напр. в своя труд Löffler и съавт. [115], съобщават за преживяемост от 19,3 месеца при жените срещу 12,3 месеца при мъжете.

По литературни данни по-високата възраст корелира с по-неблагоприятна прогноза [79, 50]. Това се потвърждава в голяма степен и от нашата извадка, където възрастта на пациентите (над и под 60 г.) е статистически значим показател в групите с лимфогенни и мозъчни метастази от НПО, където по-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост, съответно: за тези с лимфогенни метастази във възрастова категория под 60 г., средната преживяемост е 70,27 месеца, докато над 60 г. е 35,96 месеца (p = 0,026). При пациентите с мозъчни метастази под 60 г. средната преживяемост е 33,586 месеца, а над 60 г. е 10,15 месеца (p = 0,012). От друга страна, няколко други серии не показват такава зависимост [3, 115]. В нашия материал липса на статистически значима разлика се наблюдава единствено при пациентите с органни метастази, където при възраст под 60 г. средната преживяемост е 17,02 месеца, а при тези над 60 г. е 17,40 месеца (p > 0,05).

Съществуват различни проучвания за корелацията между хистологичния вид на лезия и прогнозата на пациента, които съобщават, че плоскоклетъчния карцином спада към т.нар. „благоприятна група“, докато аденокарциномите, които представляват по-голямата процентна част от НПО, са свързани с по-лоша прогноза [120, 50]. Данните от нашето проучване показват, че хистологичният вид на инициалните метастатични лезии е статистически значим показател в две от трите групи: с лимфогенни и мозъчни метастази. При пациентите с лимфогенни метастази от плоскоклетъчен карцином се установи значително по-ниска преживяемост от 32,38 месеца спрямо тези с не-плоскоклетъчен тумор с 69,53 месеца (p = 0,042). За разлика от тях при органните метастази хистологичният вариант (аденорацином или други), както и тези с клинични и/или образни данни за метастатичен процес от окултен тумор, но без биопсична верификация, отново не се установява статистически значима разлика – p>0,05. Средната преживяемост за пациентите с аденокарцином (11,48 месеца), без хистология (19,64 месеца) и други (20,91 месеца). При пациентите с мозъчни метастази от НПО, които са били насочени за стадиращ PET/CT, без предварително проведена

биопсия се наблюдава значително по-ниска средна преживяемост от 8,39 месеца спрямо тези с хистологични данни за аденокарцином 21,76 месеца, която е статистически значима (p = 0,024).

От изложените дотук резултати прави впечатление, че при общо сравнение на хистологията аденокарцином спрямо прогностично „благоприятни групи“, към каквато спада най-често срещаният хистопатологичен резултат за плоскоклетъчен карцином при пациентите с лимфогенни метастази от окултен тумор се наблюдава по-добра преживяемост за последния, което вероятно е пряко свързано с по-голямата честота на локално органичен малигнен процес в тази група. От друга страна, липсват достатъчно доказателства относно въпроса дали плоскоклетъчните карциноми са свързани с благоприятна прогноза и в дисеминиран стадий. В нашата извадка резултатите показаха, че при изолирано разглеждане и сравнение на пациенти с лимфогенни метастази от НПО, хистологията за плоскоклетъчен карцином е свързана със значително по-ниска преживяемост спрямо тези с не-плоскоклетъчен тумор.

Относно местоположението на метастатичните лезии съществуват редица публикации, които показват, че засягането на определени органи е свързано със сигнификантни разлики в преживяемостта. Един от най-добре проучените и установен предиктор за неблагоприятен изход са метастазите в черния дроб, които показват значителни корелации с по-лоша преживяемост в няколко независими изследвания [207, 188, 202].

В анализирания от нас материал получените резултати по сходен начин демонстрират най-ниска средна преживяемост от 8,82 месеца за пациентите с инициално чернодробно ангажиране, следвани от тези с метастази в групата бял дроб/плевра/плеврален излив и кости, които имат средна преживяемост 22,49 и 23,56 месеца. Статистически значима разлика на преживяемостта се установява между черен дроб и останалите 3 категории със съответните p-стойности: 0,001; 0,037 и 0,006.

Спрямо някои автори лимфогенната локализация корелира с благоприятна прогноза [3, 200], докато други кохорти не разкриват такава зависимост, въпреки че повечето доклади показват тенденция към по-добра преживяемост за пациентите с метастази в лимфните възли [115, 202]. Нашите данни показват, че когато сравнението се осъществява между трите категории, подчертано по-добра преживяемост се наблюдава при пациентите лимфогенни метастази, но при изолирана сравнителна оценка спрямо тяхното местоположение (шийни, аксиларни и др.) не се установи статистическа значима разлика в преживяемостта (p > 0,05). Така напр., средната преживяемост е 56,11 месеца при пациенти с метастази в шийни лимфни възли, 69,86 месеца при други по-рядко срещани локализации, докато най-ниска стойност се наблюдава при пациентите с метастази в аксиларни лимфни възли – 38,32 месеца. Следователно остава отворен и непълно решен въпросът дали плоскоклетъчният карцином е благоприятен прогностичен фактор при неговото индивидуално разглеждане в контекста на метастатична лимфаденомегалия от НПО.

За количествена оценка на степента на дисеминационния процес в групите използвахме броя на засегнатите органи (напр. лимфни възли, черен дроб, бели дробове). Няколко публикации откриват негативна връзка между броя на метастатичните лезии върху прогнозата на пациентите [207, 200, 206].

Данните от нашето проучване демонстрират сходни данни със съответни специфики в отделните групи. Влиянието на броя на метастатичните лезии върху преживяемостта на пациентите е най-отчетливо изразено при органните метастази, където средната преживяемост на пациентите драстично намалява с увеличаване на регистрираните вторични лезии. Средната преживяемост при пациентите без FDG-положителни лезии е 35,28 месеца, а при пациентите ≥ 3 вторични лезии е 11,27

месеца. Теста на Mantel-Cox показа, че броят на FDG-положителните метастатични лезии е значим прогностичен фактор за преживяемостта: между група 0 и група 2 (p = 0,018); между група 0 и група 3 (p = 0,002); между група 1 и група 3 (p = 0,005).

При пациентите с лимфни възли се наблюдава по-различна ситуация поради факта, че статистическа значимост има единствено в първата група с нулев брой FDG-положителни лезии спрямо всички други категории с 1, 2, ≥ 3 FDG (+) вторични находки, със средна преживяемост 89,38 месеца в сравнение със средната преживяемост при пациенти с регистрирани FDG (+) метастази съответно: 36,24, 23,00 и 32,64 месеца (p = ,007; ,000; ,000).

Осъществена беше оценка за влиянието на SUVmax на първичните тумори и метастатичните лезии в трите групи върху преживяемостта на пациентите. Анализът помогна за откриването на т.нар. гранични стойности (cut-off). При лимфогенните метастази от НПО средната преживяемост на пациентите с първични тумори с SUVmax под 10,7 е 48,15 месеца (95%ДИ 37,20 – 59,10 месеца). При стойности на SUVmax >10,7 средната преживяемост е 24,11 месеца (95%ДИ 13,20 – 35,03 месеца). Тестът на Mantel-Cox показа, че има статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от стойността на параметъра SUVmax (p = ,021). Средната преживяемост на пациентите с метастатични лезии със SUVmax под 8,25 е 69,45 месеца (95%ДИ 58,98 – 79,93 месеца), докато при стойности на SUVmax > 8,25 показателят е 26,28 месеца (95%ДИ 17,89 – 34,68 месеца) – (p = ,009).

В групата на органните и костните метастази от НПО стойността на SUVmax на метастатичните лезии беше анализирана като фактор на преживяемостта. При пациентите с вторични лезии със SUVmax≥ 8,24 медианната преживяемост е 5,98 месеца в сравнение с тази при стойности на SUVmax≤ 8,24, равняваща се на 11,00 месеца, но приложеният тест на Mantel-Cox не установи статистически значими разлики (p = ,141). Анализирахме и стойността SUVmax на правилно-положителните тумори като фактор на преживяемостта. За граница беше приета SUVmax над и под 7,2. При пациенти, които имат първичен тумор със SUVmax ≤ 7,2, се наблюдава по-добра медианна преживяемост от 12,71 месеца спрямо 6,24 месеца за тези със SUVmax ≥ 7,2 на първичните лезии. Приложеният тест на Mantel-Cox показа статистически значим резултат (p = ,016).

При мозъчните метастази от окултен карцином средната преживяемост на пациентите със SUVmax ≤ 12,9 на екстракраниалните метастази е 23,78 месеца (95%ДИ 12,98 – 34,57 месеца), докато при SUVmax ≥ 12,9 средната преживяемост е 6,00 месеца (95%ДИ 2,69 – 9,31 месеца). Тестът на Mantel-Cox установи статистическа значимост (p = 0,017). Определихме и преживяемостта на базата на SUVmax на първичните тумори. Стойността на показателя при SUVmax ≤ 7,8 е 24,60 месеца (95%ДИ 1,84 – 47,36 месеца). При SUVmax ≥ 7,8 е 4,46 месеца (95%ДИ 0,83 – 8,10 месеца). Тестът на Mantel-Cox установи статистическа значимост (p = 0,017.)

Интерес в изследвания материал представляват пациентите с мозъчни метастази от НПО, при които средната преживяемост с негативен за екстракраниални метастази PET/CT скен е 15,64 месеца с 95% ДИ 7,81 – 23,47 месеца спрямо 20,32 месеца с 95%ДИ 8,98 – 31,65 в присъствие на екстракраниална метастатична болест. От проведения тест на Mantel-Cox се установи, че присъствието на FDG-позитивни екстракраниални метастази нямат статистическа значимост за преживяемостта в популацията, от която е направена извадката (p = 0,978). Друг спорен аспект в проучения материал е липсата на статистическа значимост в преживяемостта между пациентите със солитарна мозъчна метастаза и тези с повече от една (няколко 2 – 4/множествени), съответно: средна преживяемост от 25,58 месеца (95%ДИ 12,01 – 39,14) и 11,31 месеца (95% ДИ 6,08 – 16,54) – (p = 0,078).

Получените данни е възможно да бъдат свързани със сравнително по-малък брой индивиди в тази категория, хетерогенност на популацията и преобладаващ висок брой на пациентите със солитарна

мозъчна метастаза, което е възможно да окаже негативно влияние върху добиването на статистически валиден резултат.

Противоположни са повечето мнения от световната литература, които отчетливо доказват, че броят на мозъчните метастази и присъствието на екстракраниална метастатична болест са валидирани прогностични фактори.

Така например в труда на Jakhar [87] и съавт., включващ 186 пациенти с мозъчни метастази, осъществяват анализ върху следните фактори за обща преживяемост: възраст, пол, пърформанс статус, брой мозъчни лезии, първичен тумор, екстракраниални метастази, химиотерапия и лъчетерапия. Средната обща преживяемост е била 4 месеца (95% доверителен интервал: 3,56 – 4,43), докато 1- и 2-годишната степен на преживяемост са били съответно 8,57% и 3,57%. Най-често срещаните първични тумори са произхождали от белите дробове (n = 82; 44,08%), последвани от млечната жлеза (n = 46; 24,73%), бъбреци (n = 11; 5,91%) и неизвестни първични (n = 11; 5,91%). В това проучване пациентите с по-висок пърформанс статус (P = 0,199), единична мозъчна метастаза (P <0,0001), жени (P = 0,201) и контролиран първичен тумор (P = 0,223) са имали по-добра преживяемост. От изброените прогностични фактори, само солитарната мозъчна метастаза е статистически значим (P <0,0001); авторите свързват липсата на статистическа значимост по отношение на останалите показатели с малкия брой на пациентите в изследването.

В материална на Park YH и съавт. [148] върху 897 пациенти с ММ са проучени следните прогностични фактори: възраст, пърформанс статус (KPS), комбинацията от първичен тумор и екстракраниален метастатичен статус, брой ММ и лечебна група. Всичките са били значими прогностични фактори за OS (P<0,05). В своето проучване авторите отбелязват, че е концептуално трудно да се отдели влиянието на първичния тумор от този на екстракраниалния метастатичен статус, но и двата фактора допринасят за OS. За да преодолеят тази пречка, те използват следната класификация (и двете контролирани, една контролирана и нито една контролирана) и показват, че средната OS се различава значително между тези групи (съответно 13,4 месеца, 5,5 месеца и 3,4 месеца) – (P <0,001).

Видът на първичния тумор е друг прогностичен фактор, който беше анализиран в нашето проучване.

В групата на органните метастази карциномът на панкреаса е първичната локализация с най-ниска средна преживяемост от 7,38 месеца (95% ДИ 2,50 – 12,26 месеца), следвана от пациентите с ГИТ – 10,95 месеца. Белодробният карцином и другите по-редки първични огнища имат средна преживяемост от 12,46 и 17,27 месеца. Тестът на Mantel-Cox, показва, че карциномът на панкреаса е първичната локализация със статистическа значимост за преживяемостта (p = ,019). При мозъчните метастази от НПО средната преживяемост на пациентите с белодробен карцином е 21,60 месеца (95%ДИ 10,09 – 33,10 месеца), докато всички други категории е 6,47 месеца (95%ДИ 1,92 – 11,02 месеца). Тестът на Mantel-Cox не установи статистическа значимост (p = ,082).

Въз основа на откритите първични тумори или метастатични депозити влиянието на FDG PET/CT върху терапевтичното решение в трите групи доведе до планиране („промяна“) в подхода в над 1/3 от пациентите с лимфогенни метастази, които се насочват предимно за съчетана химио- и лъчетерапия или системна терапия. В групата на мозъчните метастази се наблюдава най-висок процент в подпомагането на терапевтичния план, който е под формата на системна терапия (ХТ ± ТТ/ имунотерапия) в близо ¾ от тях, докато само около 20% от популацията остават подходящи за предприемане на по-радикален лечебен подход. По отношение на пациентите с органни метастази се наблюдава влияние върху терапевтичния подход в малко над половината от тях (>50%). Лечебната стратегия обикновено включва вид системна терапия, комбинирана в част от случаите с ЛТ, която е

свързана предимно с откриване на неподозирани вторични костни или костно-мозъчни лезии, при пациентите с извънскелетна локализация на базовата метастатична лезия.

Сравнително високият процент на промяна на терапевтичния подход, особено при пациентите с мозъчни метастази от окултен карцином, вероятно отчасти е свързан с липсата на изчерпателна и стандартизирана диагностика преди PET/CT и неговата роля за стадираща процедура в голяма част от случаите, въз основа на което е постигнато оптимално планиране на лечебната стратегия.

Като последна стъпка в използваните от нас статистически методи се проведе т.нар. ROC-анализ, с оценка на площта под кривата (AUC). Това е класически метод за валидизация на използвания тест и получените резултати. Той се прилага от много автори за по-точна преценка на ефективността на методиката, отколкото процента на положителните резултати. Диагностична стойност и възможност на 18F-FDG PET/CT да идентифицира първични тумори в трите групи беше съответно – за пациентите с лимфогенни (AUC-0,93 (95%ДИ 0,86 – 0,96)), мозъчни (AUC-0,98 (95% ДИ 0,95 – 0,99) и органни метастази (AUC-0,91 (95%ДИ 0,86 – 0,95). Получените резултати демонстрираха изключително висока диагностична стойност на FDG PET/CT в правилното отдиференциране на първични тумори и в трите групи с AUC над 0,90.

Данните от специализирата литература по отношение на ROC- кривата за FDG PET/CT в клиничната ситуация на неизвестен първичен тумор са доста лимитирани, съставени предимно от единични серии с малък обем [47, 109], или по-рядко в метаанализи [40]. 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 първичен тумор от неизвестно първично огнище.

Друг спорен аспект, който следва да се проучи при тази категория пациенти, е сравнителен ROC-анализ между FDGPET/CT и целотелесен протокол на CECT, какъвто ние нямахме възможност да проведем поради изразената хетерогенност в броя и вида на проведените диагностични процедури преди PET/CT, с посочената различна степен на застъпеност в отделните групи.

Независимо от този факт по наши данни това е първото по рода си по-голямо проучване за България, включващо над 200 пациенти с НПО, при което е проведен изчерпателен анализ върху водещите метастатични локализации от окултен карцином, с цел да се дадат препоръки за мястото на 18F-FDG PET/CT в диагностичния алгоритъм на тези пациенти.

5 Недостатъци и ограничения на настоящото проучване върху ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с неизвестно първично огнище

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. Преживяемостта е проследена според официалните данни от Националния раков регистър или чрез осъществени контролни PET/CT изследвания.

Второ, броят на пациентите варира значително от 46 (мозъчни метастази) до 130 (органни и костни метастази), като междинно се нареждат пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином с общ брой от 84 души.

Трето, поради висок клиничен интерес, вероятно целящ ускоряване на диагностичния процес, не успяхме да приложим стандартизиран критерий по отношение на диагнозата НПО, което наложи в трите групи да бъдат включени и пациенти с работна диагноза „клинична суспекция за малигнено заболяване“, обикновено въз основа на проведени предходни образни изследвания, завишени туморни маркери или комбинация от двете. Този процент беше най-висок при пациентите с органни и мозъчни метастази, където близо 1/3 от тях не разполагаха с хистологично верифицирано метастатично заболяване.

В същия ред на мисли дефиницията за „стандартизирана диагностична обработка“ преди PET/CT сканиране не беше пълноценно изпълнена в голям процент от случаите. В нашето проучване най-отчетливо този недостатък присъстваше при пациентите с мозъчни метастази, където процентът на проведените конвенционални образни изследвания за оценка на екстракраниалния статус беше съответно: целотелесен протокол (13%) и общо на една/две анатомични (24%), докато за пациентите с органни метастази стойностите бяха по-добри, тъй като повече от половина разполагаха с изображение на една или две зони (общо 61%), но процентът на целотелесен протокол и при тях се запази доста нисък (20%).

Друг важен въпрос е видът на прилагания референтен стандарт, който е от ключово значение за диагностичната точност на проучването, като за предпочитане е хистопатологично изследване. В нашето проучване ние също сме използвали хистологично потвърждение на суспектните от PET/CT първични тумори като основен стандарт, но в някои случаи, когато са били неубедителни или 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.) по изключение се използва клинично проследяване, резултати от други диагностични процедури и изследвания (напр. образни методи, ендоскопии и т.н.).

И накрая, специално внимание представлява правилният избор на оптимален времеви интервал 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: приложението на PET/CT на по-късен етап, когато е налице напреднало метастатично заболяване, значително затруднява и ограничава способността на хибридния метод правилно да посочи първичната лезия. Обикновено повечето от тези случаи се приемат парадоксално за ФН, което се потвърждава и от нашите резултати, при които погрешно се интерпретира първична лезия за метастатична на фона на напреднал дисеминационен процес. От друга страна, назначаването на многобройни изследвания преди PET/CT забавя поставянето на окончателна диагноза, увеличава възможността за странични реакции от проведените инвазивни процедури и значително нарастват здравните разходи.

Следователно се очертава явна необходимост от единична модалност, която би могла да предостави пълноценна информация за целите на адекватно предтерапевтично стадиране на пациенти с НПО. 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 на по-ранен етап в диагностиката, когато очакваната полза е по-висока, вместо да се прилага със закъснение или като последен вариант, следва да бъде валидирана чрез обширно проспективно рандомизирано проучване, с унифицирани критерии и използване на FDG PET/CT като модалност от първа линия в едното рамо спрямо конвенционалните методи в другото.

В **ЗАКЛЮЧЕНИЕ** можем да отбележим, че НПО са предизвикателство за клиницисти и патоморфолози. Макар че представляват около 3 – 5% от злокачествените заболявания, тяхната значимост е голяма поради основните им характеристики: ранно разпространение, клинично отсъствие на първичен тумор, непредсказуем метастатичен модел и агресивност.

Таргетната група пациенти се намират между 60 – 70 години, като голям процент от случаите са със средна преживяемост около 1 година.

Диагнозата на тези тумори е силно затруднена поради липсата на специфични симптоми, разнообразна клинична картина, неспецифични лабораторни изследвания и фактът, че близо 50% от тях презентират с мултиорганно засягане в началото на диагностичния процес.

Диагностиката на НПО изисква мултидисциплинарен подход, включващ близка комуникация между водещите квалифицирани звена, които са ангажирани с управлението на тези пациенти – рентгенолози, хирурзи, патолози, лъчетерапевти и онколози.

От първостепенно значение е предприемането на обоснован и поетапен диагностичен подход, който да бъде ръководен от вида на конкретната клинико-патологична ситуация.

Основната задача на диагностичния процес е ранното дефиниране на коректния индивид към една от т.нар. „благоприятни“ или „неблагоприятни“ подгрупи, като целта е постигане на баланс между извличането на диагностична и терапевтична полза за пациента при избягване на „свръхдиагностика“.

Образно-диагностичните методи заемат централна роля и стоят в началния етап от клиничното управление на пациентите с неизвестен първичен тумор. Тяхната основна цел е да отговорят на следните задачи: потенциално откриване на първично огнище, идентификация на всички метастатични прояви, провеждане на насочена биопсия, разграничаване на клинико-патологичния субтип и селектиране на пациенти с „благоприятна“ прогноза, при които се очаква по-дълга преживяемост след прилагане на специализирана терапия.

VIII. ИЗВОДИ

1. Неизвестните първични тумори се характеризират с разнообразна клинична картина, която често пъти поставя значителни затруднения пред клиницистите. Изборът на диагностична стратегия трябва да бъде индивидуализиран и зависи от проявените симптоми, локализацията на инициалните метастатични лезии, тяхната хистология и напредналост на процеса, като за тази цел е необходимо прилагане на мултидисциплинарен подход.

2. Болшинството от пациентите с НПО принадлежат към т.нар. „неблагоприятна“ група, при която процентът на авансирал дисеминационен процес е много висок (над 50%), което обуславя предприемане на системно емпирично или палиативно лечение. FDG PET/CT позволява извършване на пълноценно стадиране чрез еднократно изследване, като с голяма точност може да се определи степента на метастатично разпространение, което е под формата на генерализиран процес в 73% и 74% от пациентите в нашето проучване, презентиращи с органни и мозъчни метастази от окултен карцином, като по този начин се валидира необходимостта от прилагане на целотелесен диагностичен протокол.

3. FDG PET/CT е високо чувствителен (76%, 83% и 100%) метод за диагноза на първичен тумор при пациенти с лимфогенни, органни и мозъчни метастази. Високата правилно предиктивна стойност на изследването в трите групи (85%, 85% и 89%), както и неговата негативна предиктивна стойност (74%, 95% и 100%) може с голяма степен на сигурност да потвърди или отхвърли присъствието на първично огнище.

4. Установихме най-често наблюдаваните метастатични лезии в трите групи пациенти от нашето проучване, съответно: при лимфогенни метастази (1. лимфни възли от други нива, 2. кости и 3. бял дроб); органни метастази (1. черен дроб, 2. бял дроб, 3. лимфни възли и 4. кости) и мозъчни метастази (1. лимфни възли, 2. бял дроб и 3. кости).

5. На базата на проведеното от нас проучване установихме, че значими фактори за преживяемостта са: пол, възраст, инициална метастатична локализация, хистологичен вид, брой на регистрирани FDG (+) метастатични лезии, вида на първичния тумор и стойността на SUVmax.

6. 18F-FDG PET/CT е ценен метод на избор за точно определяне на цялостния обем на вторичната дисеминация при туморите от неизвестен произход, независимо от местоположението на инициалните метастатични лезии (лимфни възли, висцерални органи и главен мозък). Комплексната диагноза, включваща не само морфологична информация, но и функционална, която е налице при PET/CT методиката, позволява да се добие по-голяма сигурност при отдиференцирането на суспектни или незаключителни за вторични или първични лезии от конвенционалните образни методи. Получената информация може да подпомогне планирането на радикален терапевтичен подход, особено при пациенти със солитарни находки, както и да улесни вземането на биопсичен материал чрез онагледяване на малигнени лезии с висок глюкозен метаболизъм, подходящи за провеждане на минимално инвазивни процедури. Най-голям процент на неочаквани лезии се наблюдава в групата на мозъчните метастази от окултен тумор, където PET/CT открива допълнително разпространение в 50% от случаите, които имат проведени конвенционални образни

изследвания, като тази стойност нараства близо до 70% за пациентите с редуцирана образно-диагностична информация.

7. PET/CT е чувствителен (76%) и специфичен (84%) метод за откриване на първичен тумор в повече от 1/3 (ПП-стойност – 42% от нашата извадка) при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином. Туморите на главата и шията (46%) и бял дроб (17%) са сред най-честите първични локализации, предимно при пациентите с цервикални метастази (71%) и хистология за плоскоклетъчен (57%) и недиференциран карцином (17%). В близо половината от случаите PET/CT предоставя допълнителна информация за статуса на пациента, като успешно открива: първичен тумор и метастатични лезии (56,09%); само метастатични лезии (29,26%); само първични тумори (14,63%). Определя пълноценно разпространението на заболяването, което е под формата на напреднал дисеминационен процес в около 30% (три или повече метаболитно активни лезии във висцерални органи и далечни лимфни възли), като модифицира и подпомага терапевтичния подход в близо половината от случаите.

8. PET/CT е хибриден метод с висока чувствителност (83%), специфичност (90%) и точност (71%) за локализиране на първичен тумор при пациенти с органни метастази от окултен карцином. Първична лезия се установява в повече от половината в изследвания материал (ПП-стойност, 57%). Най-често наблюдаваните първични огнища са: бял дроб (36%), панкреас (16%) и ГИТ (18%). PET/CT предоставя пълноценна информация за целите на стадиращия процес, предвид данните за напреднало метастатично заболяване в над 70%, с което води до т.нар. upstaging и преход към системна терапия или в комбинация с палиативна лъчетерапия/таргетна терапия, особено при откриване на неизвестни костни или костно-мозъчни лезии при пациенти с екстраскелетна локализация на инициалната метастатична лезия.

9. PET/CT показва отлична чувствителност (100%), специфичност (71%) и точност (91%) за локализиране на първичен тумор при пациенти с мозъчни метастази от НПО, с изключително висока степен на детекция на първично огнище в близо три четвърти от случаите (70%). Най-честата първична лезия е тумор на белия дроб (75%). PET/CT успешно отдиференцира екстракраниалната метастатична болест, която е под формата на генерализирано заболяване (три или повече вторично ангажирани органи) в близо половината от случаите (44%), с почти еквивалентно честотно разпределение на вторичните лезии с наддиафрагмално (41%), така и в комбинация от над- и поддиафрагмално (37%) местоположение, което е предпоставка за провеждане на целотелесно изследване при тези пациенти за постигане на оптимален стадиращ процес. PET/CT успешно идентифицира метастатични депозити в 50% от случаите с негативен за първична лезия резултат, като по този начин коректното разграничава олигометастатично заболяване от генерализиран дисеминационен процес, което е от важно значение за правилно планиране на терапевтичния подход по отношение на екстракраниалната болест – локално агресивен или системен.

10. Въз основа на нашите резултати и наблюдения ние считаме, че мястото на FDG PET/CT в цялостния алгоритъм на образните методи при пациентите с тумори от неизвестен първичен произход е:

- На първо място за пациенти с мозъчни метастази, при които има клинична и хистопатологична суспекция за вероятен белодробен произход, като отлична алтернатива на

конвенционалната СТ, или в случаи на висок оперативен риск с цел онагледяване на подходяща екстракраниална лезия за провеждане на потвърждаваща биопсия.

- При пациенти с шийна лимфаденомегалия с хистология за плоскоклетъчен карцином преди провеждане на ендоскопска биопсия или терапия.
- В присъствието на солитарна лезия от конвенционалната диагностика, преди предприемане на локална терапия с радикален характер (операция или лъчетерапия).
- При пациенти с екстрацервикални метастази, където адекватната оценка на цялостния туморен обем има потенциала да променя и насочва терапевтичния подход особено ако бъде приложен на по-ранен етап от диагностичния алгоритъм.

11. Ограничено приложение, свързано с възможността за по-висок процент на фалшиво-негативни резултати от 18F-FDG PET/CT при пациенти с НПО, може да се очаква в следните клинични ситуации:

- Мъже с остеобластни метастази и завишен ПСА (еквивалент за окултен простатен карцином). Това не се отнася за пациенти с необичайна хистология, като: невроендокринни тумори, аденосквамозен карцином, саркоматоиден вариант, муцинозен и пръстеновидноклетъчен карцином и др., които спадат към по-агресивен вид тумори и следва да се позитивират на FDG PET/CT.
- При хистология за невроендокринен тумор, където степента на акумулация на FDG е пряко свързана с диференциация на тумора (G) и пролиферативния индекс (Ki 67%). Желателно е оценката на тази нозологична единица да включва комбинацията от 18F-FDG и 68GaDOTA-PET/CT или 18F-FDGPET/CT плюс соматостатинрецепторна SPECT/CT сцинтиграфия с 99мTc-Tektrotyd.
- Хистология за аденокарцином от изолирана лимфаденомегалия при жени (еквивалент за окултен карцином на гърдата) и една от най-често споменаваната причина за фалшиво-отрицателен резултат. В тази категория приложението на FDG PET/CT е свързано предимно с оценка на М-стадий, отколкото на локален статус.
- При клинично съмнение за овариален карцином, който се счита за втора по честота причина за фалшиво-негативен резултат от FDG PET/CT.
- При следните хистологични варианти и клинично съмнение за първичен тумор от ГИТ – пръстеновиден клетъчен карцином, муцинозен аденокарцином, слабо диференциран карцином с дифузен инфилтративен растеж, дифузен не-интестинален тип аденокарцином.
- За оценка на локален статус при пациенти със съмнение за първичен хепатоцелуларен карцином поради нисък или липсващ глюкозен метаболизъм при високо- и умерено диференциран аденокарцином.
- За оценка на локален статус при пациенти със съмнение за бъбречен произход поради вариабилната акумулация на FDG в първичната лезия и затруднена оценка вследствие на нормалната екскреция на радиофармацевтика и присъствие на висок физиологичен фон.
- За локализация на първична лезия при наличие на метастази в лимфни възли от малигнен меланом поради ниската успеваемост на метода да открие първичната лезия, но спомага за точна оценка на разпространението на заболяването и проследяване на ефекта от терапия.

IX. ПРИНОСИ

1. Дисертационният труд е първото цялостно проведено проучване у нас върху възможностите на PET/CT за диагностика на вторична метастатична болест от неизвестен първичен тумор, което е значимо заболяване поради агресивното му и неблагоприятно развитие в повечето случаи.

2. Проучени са възможностите на PET/CT за визуализиране на първичен тумор във връзка с инициалната метастатична локализация при клиничната презентация на заболяването, като са дадени препоръки за мястото на метода в диагностичния алгоритъм в зависимост от първоначалната презентация на заболяването.

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 с неизвестен първичен тумор в отделните групи.

5. Анализирани са и е доказано значението на факторите: възраст, пол, локализация на инициална метастатична лезия, хистологичен вид, брой на FDG+ лезии, вид на първичен тумор, стойност на SUVmax на метастазите и първичните тумори, за влиянието им върху преживяемостта.

6. Доказана е високата диагностична точност на PET/CT при отдиференцирането на първичен тумор в отделните категории, съответно: лимфогенни (80%), органни (71%) и мозъчни (91%) метастази от окултен карцином.

7. Доказана е добавената стойност на PET/CT за постигане на цялостна и адекватна оценка на разпространението на заболяването, като по този начин е направено сравнение за очакваната честота на напреднал дисеминационен процес в групите, което да обоснове необходимостта от провеждане на целотелесно изследване при тези пациенти. Понастоящем PET/CT е единственият метод, който позволява комплексна диагноза, включваща не само функционална, но и морфологична информация, като по този начин с еднократно изследване може да се осигури ранно, адекватно и ефективно лечение на болните чрез спестяване на време и „свръхдиагностика“.

8. За първи път в България е направено задълбочено проучване и са обобщени данните от приложението на 18F-FDG PET/CT при пациенти с метастатична болест от окултен карцином, като е направено предложение за мястото му в комплекса от образни методи, както следва:
    - Обоснована е ролята на 18F-FDG PET/CT в диагностиката на неизвестни първични тумори и са посочени най-честите източници на грешки.
    - Направено е сравнение на възможностите на метода за диагноза на НПО с тези на някои от най-често прилаганите образни методи и е определено мястото на нуклеарно медицинското изследване в диагностичния алгоритъм на пациентите с доказана или суспектна метастатична болест от окултен тумор.

X. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Костадинова И. Основи на нуклеарната медицина. Медицина и физкултура, София, 2006.

2. Карен Джабалян, Цветан Тончев. ТЪНКОИГЛЕНА АСПИРАЦИОННА БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКАТА НА НОВООБРАЗУВАНИЯ В ОБЛАСТТА НА ГЛАВАТА И ШИЯТА: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР. Варненски медицински форум, т. 5, 2016, брой 1

3. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol. 1994;12(6):1272 – 80. PubMed.

4. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol. 1995;13(8):2094 – 103.

5. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, Emberton M, Kirkham A. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level-can it rule out clinically significant prostate cancer? Urol Oncol. 2013;32:17 – 22.

6. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland- Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, et al. Comparison of PET imaging with a (68) Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(1):11 – 20.

7. Airoldi, G. (2012). Cancer of unknown primary origin: utility and futility in clinical practice. Italian Journal of Medicine, 6(4), 315 – 326. https://doi.org/10.4081/itjm.2012.315

8. Alberts AS, Falkson G, Falkson HC, van der Merwe MP. Treatment and prognosis of metastatic carcinoma of unknown primary: analysis of 100 patients. Med Pediatr Oncol. 1989;17(3):188 – 92. PubMed.

9. Alonso O, Rodriguez-Taroco M, Savio E, Bentancourt C, Gambini JP, Engler H. (68) Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. Ann Nucl Med. 2014;28(7):638 – 45.

10. Ambrosini V, Nanni C, Rubello D, et al. 18F-FDG PET/CT in the assessment of carcinoma of unknown primary origin. Radiol Med (Torino) 2006; 111:1146 – 1155

11. Andleeb A, Teli MA, Lone MM, Afroz F, Ahmad HI, Fatima K. Brain metastases: A single institute experience. Clin Cancer Investig J 2016;5:213-7

12. Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel WT, et al. Pathology of neuroendocrine neoplasms. Chirurg Z Alle Geb Oper Med. 2011;82(7):567 – 73. PubMed PMID: 21487814. Pathologie neuroendokriner Neoplasien.

13. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. JAMA. 2003;290(24):3199 – 206.

14. Ashraf M, Biswas J, Jha J, Nayak S, Singh V, Majumdar S, Bhowmick A, Dam A. Clinical utility and prospective comparison of ultrasonography and computed tomography imaging in staging of neck metastases in head and neck squamous cell cancer in an Indian setup. Int J Clin Oncol. 2011;16(6):686 – 93.

15. Atay-Rosenthal S, Wahl RL, Fishman EK. PET/CT findings in gastric cancer: potential advantages and current limitations. Imaging in Medicine. 2012;4(2):241-250. doi:10.2217/iim.12.5

16. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors metastatic to liver. J Clin Oncol. 1998 Jun;16(6):2105-12. doi: 10.1200/JCO.1998.16.6.2105. PMID: 9626210

17. Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. J Neurooncol. 2003;64(3):249-253. doi:10.1023/a:1025621819250

18. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, Rizel S, Menczer J, Seidman DS. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol. 1996;60(3):393 – 6. PubMed PMID: 8774644.

19. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. AJR Am J Roentgenol 2000;174(4):1005 – 1008.

20. Bolondi Let al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005 Jul; 42(1):27-34.

21. Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. Hum Pathol. 2014;45:1315 – 26.

22. Braxton DR, Cohen C, Siddiqui MT. Utility of GATA3 immunohistochemistry for diagnosis of metastatic breast carcinoma in cytology specimens. Diagn Cytopathol. 2015;43(4):271 – 7. PubMed PMID: 25088841.

23. Breuer N, Behrendt FF, Heinzel A, Mottaghy FM, Palmowski M, Verburg FA. Prognostic relevance of (18)F-FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. Clin Nucl Med. 2014;39(2):131 – 5.

24. Bruna C, Journo A, Netter F et al. On the interest of PET with 18FFDG in the management of cancer of unknown primary (CUP). Med Nucl. 31:242 – 249; 2007

25. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, Van Zee KJ. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2005;12(12):1045 – 53.

26. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, Chiesa F. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005 Feb;25(1):2-12. PMID: 16080309; PMCID: PMC2639847.

27. Califano J, et al. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. J Natl Cancer Inst. 1999;91(7): 599 – 604. doi:10.1093/jnci/91.7.599.

28. Cengiz A, Göksel S, Yürekli Y. Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Patients with Carcinoma of Unknown Primary. Molecular Imaging and Radionuclide Therapy. 2018;27(3):126-132. doi:10.4274/mirt.64426

29. Chason JL, Walker FB, Landers JW. Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia. A prospective autopsy study. Cancer 1963;16:781-7.

30. Chinnamani Eswar, Nagabhushan Seshadri. PET/CT in Cancer of Unknown Primary. PET/CT. Springer International Publishing, 2017.

31. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. J Urol. 1991;145(2):313 – 8. PubMed PMID: 1703240.

32. Clark JW, Snell L, Shiu RP, Orr FW, Maitre N, Vary CP et al.; The potentialrole for prolactininducible protein (PIP) as amarker of human breast cancer micrometastasis.Br J Cancer 1999;81:1002 – 1008.

33. Collado Martín, R., A. García Palomo, L. de la Cruz Merino, P. Borrega García, and F. J. Barón Duarte. "Clinical Guideline SEOM: Cancer of Unknown Primary Site." Clinical and Translational Oncology 16, no. 12 (December 2014): 1091 – 97. https://doi.org/10.1007/s12094-014-1244-0.

34. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. J Clin Oncol. 2002;20(24):4679 – 83. PubMed.

35. Culine S. Prognostic factors in unknown primary cancer. Semin Oncol. 2009;36(1):60 – 4. PubMed PMID: 19179189.

36. D. Oldan J, S. Yoo D, T. Lee W, K. Hoang J. PET/CT for Head and Neck Squamous Cell Cancer—Uses and Updates for Radiologists. Current Radiology Reports. 2014;2(5). DOI:10.1007/s40134-014-0047-y

37. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC Jr. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 1991;12:293-300.

38. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol 1988;45:741-4

39. Dandekar M R, Kannan S, Rangarajan V, Purandare N C, Chaukar D A, Deshmukh A, D'cruz A K. Utility of PET in unknown primary with cervical metastasis: A retrospective study. Indian J Cancer 2011;48:181-6

40. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J Nucl Med. 2003;44(8):1301 – 14.

41. DeYoung BR, Wick MR; Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. Semin Diagn Pathol 2000; 17:184-93.
42. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of Fluoro-deoxyglucose PET versus fluorodeoxyglucose-PET/ computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. Nucl Med Commun. Sep; 29 (9): 791-802; 2008.

43. Downes MR, Torlakovic EE, Aldaoud N, et al. Diagnostic utility of androgen receptor expression in discriminating poorly differentiated urothelial and prostate carcinoma. J Clin Pathol. 2013;66:779 – 86

44. Ebata T, Okuma Y, Nakahara Y, et al. Retrospective analysis of unknown primary cancers with malignant pleural effusion at initial diagnosis. Thorac Cancer. 2016;7(1):39-43. doi:10.1111/1759-7714.12271

45. Erasmus JJ, Macapinlac HA, Swisher SG. Positron emission tomography imaging in nonsmall-cell lung cancer. Cancer 2007;110(10):2155 – 2168.

46. Etchebehere EC, de Oliveira SA, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, Ichiki WA, de Almeida Filho JG, Cantoni S, Camargo EE, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT, 9 9mTc-HYNIC-o ctreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. J Nucl Med. 2014;55(10):1598 – 604.

47. Fatima N, Zaman MU, Zaman A, Zaman U, Zaman S, Tahseen R. Detection efficiency of18F-flourodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for primary tumors in patients with carcinoma of unknown primary. World J Nucl Med 2020;19:47-51

48. FDG PET/CT Pitfalls in Gynecologic and Genitourinary Oncologic Imaging | RadioGraphics. Accessed September 18, 2020. https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2017160059

49. Fenster LF, Klatskin G. Manifestations of metastatic tumors of the liver. Am J Med. 1961;31:238 – 48.

50. Fernandez-Cotarelo MJ, Guerra-Vales JM, Colina F, de la Cruz J. Prognostic factors in cancer of unknown primary site. Tumori. 2010;96(1):111 – 6. PubMed.

51. Fizazi, K., F. A. Greco, N. Pavlidis, G. Daugaard, K. Oien, and G. Pentheroudakis. "Cancers of Unknown Primary Site: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." Annals of Oncology 26, no. suppl 5 (September 2015): v133 – 38. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305.

52. Flavell RR, Naeger DM, Mari Aparici C, Hawkins RA, Pampaloni MH, Behr SC. Malignancies with Low Fluorodeoxyglucose Uptake at PET/CT: Pitfalls and Prognostic Importance. Published online May 30, 2018. doi:10.1148/rg.2016150073.pres

53. Fleming AJ, Smith SP, Paul CM et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/ computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. Laryngoscope.117:1173 – 1179; 2007

54. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):143 – 7. PubMed PMID: 10758316.

55. Froeling V, Rottgen R, Collettini F, Rothe J, Hamm B, Brenner W, Schreiter N. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2014;58(3):310 – 8.

56. Fukui, Melanie B., Todd M. Blodgett, Carl H. Snyderman, et al. "Combined PET-CT in the Head and Neck: Part 2. Diagnostic Uses and Pitfalls of Oncologic Imaging." Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc 25, no. 4 (August 2005): 913 – 30. https://doi.org/10.1148/rg.254045136.

57. Furrukh, Muhammad, and Ikram Burney. "Cancer of Unknown Primary Site: Not All Is Lost!" JBR Journal of Clinical Diagnosis and Research 03, no. 01 (2015). https://doi.org/10.4172/2376-0311.1000115.

58. Gaiani S et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. J Hepatol. 2004 Sep; 41(3):421-6.

59. Galloway TJ, Ridge JA. Management of Squamous Cancer Metastatic to Cervical Nodes With an Unknown Primary Site. J Clin Oncol. 2015 Oct 10;33(29):3328-37. doi: 10.1200/JCO.2015.61.0063. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26351351.

60. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005;75:5-14.

61. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40(11):1770 – 1780

62. Go KG, Pruim J, Que TH, Vaalburg W, Haaxma-Reiche H. Evaluation of dissemination studies with FDG whole-body positron emission tomography in patients with suspected metastatic tumours of brain and spine. Acta Neurochir (Wien). 2000;142:627631

63. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al: Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol 55: 121-129, 2000.

64. Greco FA. Cancer of unknown primary site: evolving understanding and management of patients. Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Aug;10(8):518-24. PMID: 23073050.

65. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th edn. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1997, 2423 – 2443

66. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. Ann Intern Med. 1986;104(4):547 – 53. PubMed.

67. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2010;21 Suppl 5:v184 – 6. PubMed PMID: 20555077.

68. Gupta NC, Nicholson P, Bloomfield SM. FDG-PET in the staging work-up of patients with suspected intracranial metastatic tumors. Ann Surg. 1999;230: 202206

69. Gutzeit A, Antoch G, Kühl H, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT – initial experience. Radiology. 2005;234:227 – 234. doi: 10.1148/radiol.2341031554.

70. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. Semin Oncol 2009; 36: 44 – 51.

71. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol. 1992;10(6):912 – 22. PubMed.

72. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, Davis BW, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: clinical usefulness of immunoperoxidase staining. J Clin Oncol. 1991;9(11):1931 – 8. PubMed.

73. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of 18F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. Cancer Epidemiol 2012;36:470-475.

74. Han EJ, H OJ, Choi WH, Yoo IR, Chung SK. Significance of incidental focal uptake in prostate on 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography CT images. Br J Radiol. 2010; 83(995) : 915 -20

75. Hassan O, Hamdy TA, Medany MM. The role of FDG PET in the diagnosis of occult primary with cervical lymph node metastases: A meta-analysis study. Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences. 2014;15(1):7-16. doi:10.1016/j.ejenta.2013.10.002

76. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, Reincke M, Wangler B, Uebleis C, Schmidt GP, Goke B, Bartenstein P, Hacker M. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2012;53(11):1686 – 92.

77. Haug AR, Heinemann V, Bruns CJ, Hoffmann R, Jakobs T, Bartenstein P, Hacker M. 18F-FDG PET independently predicts survival in patients with cholangiocellular carcinoma treated with 90Y microspheres. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(6):1037 – 45.

78. Hemminki, K.; Riihimäki, M.; Sundquist, K.; Hemminki, A. Site-specific survival rates for cancer of unknown primary according to location of metastases. Int. J. Cancer 2013, 133, 182 – 189.

79. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. Clin Cancer Res. 1999;5(11):3403 – 10. PubMed.

80. Hewitt MJ, Hall GD, Wilkinson N, Perren TJ, Lane G, Spencer JA. Image-guided biopsy in women with breast cancer presenting with peritoneal carcinomatosis. Int J Gynecol Cancer. 2006;16 Suppl 1:108 – 10.

81. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin Receptor Imaging with 68 Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. RadioGraphics. 2015;35(2):500-516. doi:10.1148/rg.352140164

82. Hollowell KL, Agle SC, Zervos EE, Fitzgerald TL. Cutaneous apocrine adenocarcinoma: defi ning epidemiology, outcomes, and optimal therapy for a rare neoplasm. J Surg Oncol. 2012;105(4):415 – 9. PubMed PMID: 21913192.

83. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2013;24(5):1141 – 62. PubMed PMID: 23303340.

84. Issing WJ, Taleban B and Tauber S: Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 260: 436-443, 2003

85. Iwamura H, Hatakeyama S, Tanaka Y, Tanaka T, Tokui N, Yamamoto H, et al. A case of metastatic cancer with markedly elevated PSA level that was not detected by repeat prostate biopsy. BMC Res Notes. 2014;7:64. PubMed PMID: 24476098. Pubmed Central PMCID: 3909476.

86. Jain A, Srivastava MK, Pawaskar AS, Shelley S, Elangovan I, Jain H, et al. Contrast-enhanced [18F] fluorodeoxyglucosepositron emission tomography-computed tomography as an initial imaging modality in patients presenting with metastatic malignancy of undefined primary origin. Indian J Nucl Med 2015;30:213-20.

87. Jakhar SL, Kapoor A, Singh D, Patidar AK, Hirapara PH, Kumar HS. Prognostic factors affecting the survival of patients with brain metastasis treated by whole brain radiotherapy: A regional cancer center experience from North West India. Clin Cancer Investig J 2015;4:29-33

88. Jeong HJ, Chung JK, Kim YK, Kim CY, Kim DG, Jeong JM, Lee DS, Jung HW, Lee MC. Usefulness of whole-body (18)F-FDG PET in patients with suspected metastatic brain tumors. J Nucl Med. 2002 Nov;43(11):1432-7. PMID: 12411544.

89. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. Head Neck. 2008;30(4):471 – 8. PubMed PMID: 18023031.

90. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. Neurosurg Clin N Am 1996;7:337-44

91. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologicdiagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. Cancer1985;56:905-9.

92. Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugiura H, Ito S, Iwata H. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. Cancer. 1999;86(3):533 – 7. PubMed PMID: 10430264.

93. Kaya, Ali Osman, Ugur Coskun, Mustafa Unlu, et al. "Whole Body 18F-FDG PET/CT Imaging in the Detection of Primary Tumours in Patients with a Metastatic Carcinoma of Unknown Origin." Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP 9, no. 4 (December 2008): 683 – 86.

94. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. Cancer. 2008;112(11):2447 – 55

95. Kazmierczak PM, Nikolaou K, Rominger A, Graser A, Reiser MF, Cyran CC. Radiological diagnostics in CUP syndrome. Radiologe. 2014;54(2):117 – 23

96. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2000; 32:792 – 797

97. Killackey MA, Davis AR. Papillary serous carcinoma of the peritoneal surface: matched-case comparison with papillary serous ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 1993;51(2):171 – 4. PubMed PMID: 8276289.

98. Kim DG, Kim CY, Paek SH, et al. Whole-body [18F] FDG PET in the management of metastatic brain tumours. Acta Neurochir (Wien). 1998;140:665673.

99. Kim KW, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Cancer of Unknown Primary Sites: What Radiologists Need to Know and What Oncologists Want to Know. American Journal of Roentgenology. 2013;200(3):484-492. doi:10.2214/AJR.12.9363

100. Kim MJ, Shin HC, Shin KC, et al. Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens. Ann Diagn Pathol. 2013;17:85 – 90.

101. Kim TK et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. AJR Am J Roentgenol. 2008 Jan; 190(1):58-66
102. Klop WM, Balm AJ, Keus RB, Hilgers FJ, Tan IB. [Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary origin, referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1979-98].

103. Kolling S, Ventre F, Geuna E, et al. "Metastatic Cancer of Unknown Primary" or "Primary Metastatic Cancer"? Frontiers in Oncology. 2020;9. doi:10.3389/fonc.2019.01546

104. Krämer, Alwin, and Harald Löffler, eds. Cancer of Unknown Primary. Cham: Springer International Publishing, 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22581-4.

105. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2009;19(3):731 – 44.

106. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.

107. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole-body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). Eur J Cancer. 1999;35:10761082.

108. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2013;24 Suppl 6:vi24 – 32. PubMed PMID: 24078660.

109. Lee JR, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. Radiology. 2015 Mar;274(3):764-71. doi: 10.1148/radiol.14141073. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25405771.

110. Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumours. Eur J Cancer. 2002;38(13):1810 – 2. PubMed.

111. Levy A, Massard C, Gross-Goupil M, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary site: a curable disease? Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2008;19(9):1657 – 8. PubMed PMID: 18647966.

112. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. Surg Oncol 2013;22(3):151 – 155.

113. Light RW. Management of pleural effusions. J Formos Med Assoc 2000;99:523-31

114. Linskey ME et al. "The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline," J NeuroOncol 2010;96:45-68.

115. Löffler H, Puthenparambil J, Hielscher T, Neben K, Krämer A. Patients with cancer of unknown primary: a retrospective analysis of 223 patients with adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(27 – 28):481 – 7. PubMed.

116. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on F-PET/CT in oncologic imaging. Insights Imaging. 2011;2(6):679 – 98.

117. Lonneux M, Reffad A. Metastases from Unknown Primary Tumor. PET-FDG as Initial Diagnostic Procedure? Clin Positron Imaging. 2000;3:137-141. 15.

118. Losa F, Soler G, Casado A, et al. SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). Clinical and Translational Oncology. 2018;20(1):89-96. doi:10.1007/s12094-017-1807-y

119. Losa Gaspa F, Germa JR, Albareda JM, Fernandez-Ortega A, Sanjose S, Fernandez Trigo V. Metastatic cancer presentation. Validation of a diagnostic algorithm with 221 consecutive patients. Rev Clin Esp. 2002;202(6):313 – 9.

120. ltman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. Cancer. 1986;57(1):120 – 4. PubMed.

121. Lu X, Hu C, Ji Q, Shen C, Feng Y. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. Tumori. 2009;95(2):185 – 90. PubMed PMID: 19579864.

122. Ma H, Kan Y, Yang J. Clinical value of 68Ga-DOTA-SSTR PET/CT in the diagnosis and detection of neuroendocrine tumors of unknown primary origin: a systematic review and meta-analysis. Acta Radiologica. September 2020. doi:10.1177/0284185120958412
123. Mackey B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasm with unknown primary tumor site. Semin Oncol 1993, 20, 206 – 228.

124. Mani H, Zander DS. Immunohistochemistry: applications to the evaluation of lung and pleural neoplasms: part 1. Chest. 2012;142:1316 – 23.

125. McMillan J, Levine E, Stephens R. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. A retrospective study. Radiology 1983;143:143 – 6.

126. Mentrikoski MJ, Wick MR. Immunohistochemical distinction of primary sweat gland carcinoma and metastatic breast carcinoma: can it always be accomplished reliably? Am J Clin Pathol. 2015;143(3):430 – 6. PubMed PMID: 25696802.

127. Mertens LS, Fioole-Bruining A, Vegt E, Vogel WV, van Rhijn BW, Horenblas S. Impact of (18) F-fl uorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle. BJU Int. 2013;112(6):729 – 34.

128. Metser, U., Even-Sapir, E. Increased (18)F-fluorodeoxyglucose uptake in benign, non physiologic lesions found on whole-body positron emission tomography/ computed tomography (PET/CT): accumulated data from four years of experience with PET/ CT. Semin Nucl Med 37, 206 – 22; 2007.

129. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. Med Sci Monit 2002, 8, MT25 – MT30.

130. Mizrachi A, Feinmesser R, Bachar G, Hilly O, Cohen M. Value of ultrasound in detecting central compartment lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271:1215 – 8.

131. Mlika M, Zendah I, Braham E, El Mezni F. CD56 antibody: old-fashioned or still trendy in endocrine lung tumors. J Immunoassay Immunochem. 2015;36(4):414 – 9. PubMed PMID: 25140506.

132. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, Pedersen KD, Graff J, Christensen CB, Costa JC, Skovgaard LT, Perell K, Petersen BL, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. Oncologist. 2012;17(9):1146 – 54.

133. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, Damgaard Pedersen K, Graff J, Christensen CB, Perell K, Petersen BL, Daugaard G. 18F-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: a literature review. Oncologist. 2011;16(4):445-51. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0189. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21427201; PMCID: PMC3228126.

134. Müller von der Grün J, Tahtali A, Ghanaati S, Rödel C, Balermpas P. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site – current status and challenges. Radiation Oncology. 2017;12(1). doi:10.1186/s13014-017-0817-9

135. Murata, H.; et al. Skeletal Metastasis of Unknown Primary Origin at the Initial Visit: A Retrospective Analysis of 286 Cases. PLoS ONE 2015, 10, e0129428.

136. Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, Gutzeit A, Freudenberg L, Kuehl H, et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/computed tomography. Acta Radiol 2007;48:1101 – 8.

137. National Comprehensive Cancer Network web-site, [Accessed April 2013] 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET and PET/CT Practice Guidelines in Oncology. A summary of the recommendations and practice guidelines of professional groups. April 2013

138. NCCN. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_ gls/f_guidelines.asp

139. Nuclear Medicine: The Requisites – 4th Edition. Accessed December 3, 2020. https://www.elsevier.com/books/nuclear-medicine-the-requisites/ziessman/978-0-323-08299-0

140. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery and survival. Cancer 1996;78:1781-8.]

141. Nystrom JS, Weiner JM, Hellelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin Oncol 1977, 4, 53 – 58

142. Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. JAMA. 1979 Jan 26;241(4):381-3. PMID: 758556.

143. Oien KA, Dennis JL. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling. Annals of Oncology. 2012;23:x271-x277. doi:10.1093/annonc/mds357

144. Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2006;19(1):34 – 48. PubMed PMID: 16056246.

145. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology. 1999;212(2):543 – 9.

146. Ozis SE, Soydal C, Akyol C, Can N, Kucuk ON, Yagci C, Erkek AB, Kuzu MA. The role of 18F-fl uorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the primary staging of rectal cancer. World J Surg Oncol. 2014;12:26.

147. Park JS, Yim JJ, Kang WJ et al. Detection of primary sites in unknown primary tumors using FDG-PET or FDG-PET/CT. BMC Res Notes 2011;4:56

148. Park YH, Kim TH, Jung SY, et al. Combined primary tumor and extracranial metastasis status as constituent factor of prognostic indices for predicting the overall survival in patients with brain metastases. J Korean Med Sci. 2013;28(2):205-212. doi:10.3346/jkms.2013.28.2.205

149. Patchell R. Brain metastases. Handbook Neurol 1997;25:135-49

150. Patchell RA. The management of brain metastases. Cancer Treat Rev. 2003 Dec;29(6):533-40. doi: 10.1016/s0305-7372(03)00105-1. PMID: 14585263.

151. Patnayak R, Jena A, Vijaylaxmi B, Lakshmi AY, Prasad BCM, Kumar A, et al. Metastasis in central nervous system: Clinicopathological study with review of literature in a tertiary care centre in South India. South Asian J Cancer 2013;2:245-9.

152. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary(CUP). Crit Rev Oncol Hematol.2009;69:271-8.

153. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briasoulis E, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary.Med Pediatr Oncol 1994, 22, 162 – 167.

154. Pavlidis, N., E. Briasoulis, J. Hainsworth, and F.A. Greco. "Diagnostic and Therapeutic Management of Cancer of an Unknown Primary." European Journal of Cancer 39, no. 14 (September 2003): 1990 – 2005. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00547-1.

155. Pavlidis, Nicholas, Hussein Khaled, and Rabab Gaafar. "A Mini Review on Cancer of Unknown Primary Site: A Clinical Puzzle for the Oncologists." Journal of Advanced Research 6, no. 3 (May 2015): 375 – 82. https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.11.007.

156. Pejčić, Ivica, Svetislav Vrbić, Mirjana Todorović, Ivan Petković, Mirjana Balić, and Ana Stanković. "Cancer of Unknown Primary Site Syndrome-CUP Syndrome – Diagnostic and Therapeutical Dillemas." Acta Facultatis Medicae Naissensis 31, no. 2 (June 26, 2014): 87 – 94. https://doi.org/10.2478/afmnai-2014-0010.

157. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. Eur J Cancer. 2007;43:2026 – 36.

158. Pentheroudakis G, Greco FA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: A systematic literature review. Cancer Treat Rev. 2009;35:221 – 227

159. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. Breast Cancer Res Treat. 2010;119(1):1 – 11. PubMed

160. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 75: 27 – 42.

161. Petrakis D, Pentheroudakis G, Voulgaris E, Pavlidis N. Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature. Cancer Treat Rev. 2013;39(7):701 – 8. PubMed.

162. Piccioli A, Maccauro G, Spinelli MS, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. Journal of Orthopaedics and Traumatology. 2015;16(2):81-86. doi:10.1007/s10195-015-0344-0

163. Piga A, Gesuita R, Catalano V, Nortilli R, Cetto G, Cardillo F, et al. Identifi cation of clinical prognostic factors in patients with unknown primary tumors treated with a platinum-based combination. Oncology. 2005;69(2):135 – 44. PubMed.

164. Piver MS, Eltabbakh GH, Hempling RE, Recio FO, Blumenson LE. Two sequential studies for primary peritoneal carcinoma: induction with weekly cisplatin followed by either cisplatindoxorubicin- cyclophosphamide or paclitaxel-cisplatin. Gynecol Oncol. 1997;67(2):141 – 6. PubMed PMID: 9367697.

165. Podoloff, Donald A. "PET/CT and Occult Primary Tumors." Journal of the National Comprehensive Cancer Network 7, no. 3 (2009): 6.

166. Ponce Lorenzo J, Segura Huerta A, Diaz Beveridge R, Gimenez Ortiz A, Aparisi Aparisi F, Fleitas Kanonnikoff T, et al. Carcinoma of unknown primary site: development in a single institution of a prognostic model based on clinical and serum variables. Clin Transl Oncol. 2007;9(7):452 – 8. PubMed.

167. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2010 Jan;37(1):67-77. DOI: 10.1007/s00259-009-1205-y

168. Purohit BS, Ailianou A, Dulguerov N, Becker CD, Ratib O, Becker M. FDG-PET/CT pitfalls in oncological head and neck imaging. Insights into Imaging. 2014;5(5):585-602. doi:10.1007/s13244-014-0349-x

169. Qin, Hong et al. "Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review." Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research vol. 21 144-52. 12 Jan. 2015, doi:10.12659/MSM.892405

170. Queisser A, Hagedorn SA, Braun M, Vogel W, Duensing S, Perner S. Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2015;28(1):138 – 45. PubMed PMID: 24925052.

171. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2001;12(11):1605 – 9. PubMed PMID: 11822762.

172. Rawson JV, Pelletier AL. When to Order Contrast-Enhanced CT. 2013;88(5):5.

173. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(4):797 – 802. PubMed PMID: 9128954.

174. Riaz S, Nawaz MK, Faruqui ZS, Saeed Kazmi SA, Loya A, Bashir H. Diagnostic Accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in the Evaluation of Carcinoma of Unknown Primary. Mol Imaging Radionucl Ther 2016;25:11-18.

175. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K. Causes of death in patients with extranodal cancer of unknown primary: searching for the primary site. BMC Cancer. 2014;14:439

176. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group.Management of malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii32-40.

177. Roh, Jong-Lyel, et al. "Utility of combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors." Oral oncology 45.3 (2009): 218-224.

178. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, Bosch JD, Kloiber R, Molnar CP, Dort JC. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. Head Neck. 2011 Jul;33(7):935-40. doi: 10.1002/hed.21566. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21674668.

179. Rollins-Raval M, Chivukula M, Tseng GC, Jukic D, Dabbs DJ. An immunohistochemical panel to differentiate metastatic breast carcinoma to skin from primary sweat gland carcinomas with a review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(8):975 – 83. PubMed PMID: 21809988.

180. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics 2007;27(Suppl 1):S215 – 29.

181. Rueth NM, Black DM, Limmer AR, Gabriel E, Huo L, Fornage BD, et al. Breast conservation in the setting of contemporary multimodality treatment provides excellent outcomes for patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22(1):90 – 5. PubMed PMID: 25249256.

182. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer 2004;101(11):2641 – 2649.

183. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, Fagan JJ, Mendenhall WM, Paleri V, Silver CE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head Neck. 2013;35(1):123 – 32.

184. Sangoi AR, Shrestha B, Yang G, Mego O, Beck AH. The Novel Marker GATA3 is Signifi cantly More Sensitive Than Traditional Markers Mammaglobin and GCDFP15 for Identifying Breast Cancer in Surgical and Cytology Specimens of Metastatic and Matched Primary Tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem. 2015;21. PubMed PMID: 25906123.

185. Schimmer C, Neukam K, Elert O. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2006;5(4):418 – 423.

186. Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B, Pijnappel RM, Beets-Tan RG, Lobbes MB, Smidt ML. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value? Breast. 2013;22(6):1108 – 13.

187. Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2- deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. Cancer. Jan 15; 109(2):292-9;2007.

188. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. Cancer. 2006;107(11):2698 – 705. PubMed.

189. Shak K, Goodman Z, Stocker J, eds. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. 3rd series. Vol 31. Washington, DC: AFIP; 2001; 1. Centeno BA. Pathology of Liver Metastases. Cancer Control. 2006;13(1):13-26. doi:10.1177/107327480601300103.

190. Shaw PH, Adams R, Jordan C, Crosby TD. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. Clin Oncol. 2007;19(1):87 – 95.

191. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. Brain Metastases. In: European Handbook of Neurological Management. Wiley-Blackwell; 2010:437-445. doi:10.1002/9781444328394.ch30

192. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol. 2009;36(1):52 – 9. PubMed PMID: 19179188.

193. Stella GM, Senetta R, Cassenti A, Ronco M, Cassoni P. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. Journal of Translational Medicine. 2012;10(1).doi:10.1186/1479-5876-10-12

194. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors. Cancer Treat Rev. 2011;37(5):358 – 65. PubMed.

195. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, Burnett LS, Jones 3rd HW, Greco FA, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. A distinctive subset of adenocarcinoma. Ann Intern Med. 1989;111(3):213 – 7. PubMed PMID: 2502058.

196. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head Neck 2013;35:123 – 32

197. Subramaniam RM, Truong M, Peller P, Sakai O, Mercier G. Fluorodeoxyglucose–Positron-Emission Tomography Imaging of Head and Neck Squamous Cell Cancer. Am J Neuroradiol. 2010;31(4):598. doi:10.3174/ajnr.A1760

198. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. Lung Cancer 2004;46:357-60.

199. The Royal College of Physicians and the Royal College of Radiologists. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the UK. London: RCP, RCR, 2013

200. Thöm I, Rogers C, Andritzky B, Witzel I, Schuch G, Hossfeld DK, et al. Single-center management of 136 patients with cancer of unknown primary site (CUP syndrome) over a period of 10 years. Onkologie. 2009;32(12):741 – 6. PubMed.
201. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. J Nucl Med 1995; 36:1811 – 1817

202. Trivanovic D, Petkovic M, Stimac D. New prognostic index to predict survival in patients with cancer of unknown primary site with unfavourable prognosis. Clin Oncol. 2009;21(1):43 – 8. PubMed.

203. Taylor MB, Bromham NR, Arnold SE. Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *The British Journal of Radiology*. 2012;85(1014):661-671. doi:10.1259/bjr/75018360

204. UK.CR: Cancer Stats monograph 2010. http:/www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/incidence/commoncancers/

205. Use of FDG PET-CT for atypical prostate cancers. Accessed September 18, 2020. http://jnm.snmjournals.org/content/55/supplement_1/1343

206. Uzunoglu S, Erdogan B, Kodaz H, et al. Unknown primary adenocarcinomas: a single-center experience. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2016 Nov;16(4):292-297. DOI: 10.17305/bjbms.2016.1495.

207. van de Wouw AJ, Jansen RL, Griffioen AW, Hillen HF. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. Anticancer Res. 2004;24(1):297 – 301. PubMed.

208. van der Gaast A, Verweij J, Planting AS, Hop WC, Stoter G. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. J Clin Oncol. 1995;13(7):1720 – 5. PubMed.

209. Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Dis 2014;6(suppl 2): S217 – S223.

210. Walker CM, Chung JH, Abbott GF, et al. Mediastinal lymph node staging: from noninvasive to surgical. AJR Am J Roentgenol 2012;199(1):W54 – W64. https://www.ajronline. org/doi/pdf/10.2214/AJR.11.7446

211. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, Oh JL, Woodward W, Yu TK, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. Cancer. 2010;116(17):4000 – 6. PubMed PMID: 20564117. Pubmed Central PMCID: 4329781.

212. Walsh R, Kornguth PJ, Soo MS, Bentley R, DeLong DM. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. AJR Am J Roentgenol. 1997;168(1):33 – 8. PubMed PMID: 8976915.

213. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic Carcinoma of the Neck of Unknown Primary Origin: Evolution and Efficacy of the Modern Workup. Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2009;135(10):1024-1029. doi:10.1001/archoto.2009.145

214. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. Laryngoscope. 2009;119(1):102 – 6. PubMed PMID: 19117304

215. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F] FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging (2012) 12:464 – 74.10.1102/1470-7330.2012.0042

216. Weichert W, Schewe C, Denkert C, Morawietz L, Dietel M, Petersen I. Molecular HPV typing as a diagnostic tool to discriminate primary from metastatic squamous cell carcinoma of the lung. Am J Surg Pathol. 2009;33:513 – 20.

217. Wesseling P, von Deimling A, Aldape KD. Metastatic tumors of the CNS. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon; 2007. pp 247-51.

218. Wolpert F, Weller M, Berghoff AS, et al. Diagnostic value of 18F-fluordesoxyglucose positron emission tomography for patients with brain metastasis from unknown primary site. Eur J Cancer. 2018;96:64-72. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.010

219. Xu HX et al. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience. J Ultrasound Med. 2006 Jan; 25(1):23-33

220. Yamada A, Oguchi K, Fukushima M, Imai Y, Kadoya M. Evaluation of 2-deoxy-2-18F fluoro-d-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression. Ann. Nucl. Med. 20, 597 – 604 (2006)

221. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. Clin Oncol. 2013 Apr;25(4):e33-66.

222. Yu X, Li X, Song X, et al. Advantages and disadvantages of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of unknown primary. Oncology Letters. 2016;12(5):3785-3792. doi:10.3892/ol.2016.5203

223. Zaun G, Schuler M, Herrmann K, Tannapfel A: CUP syndrome—metastatic malig nancy with unknown primary tumor. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 157 – 62. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0157

224. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. Surg Oncol. 2013 Sep;22(3):190-4

225. Zhuang SM, Wu X-F, Li J-J, Zhang G-H. Management of lymph node metastases from an unknown primary site to the head and neck (Review). Molecular and Clinical Oncology. 2014;2(6):917-922. doi:10.3892/mco.2014.361

XI. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Реални публикации във връзка с дисертационния труд:

1. Nikolova PN, Hadzhiyska VH, Mladenov KB, Ilcheva MG, Veneva S, Grudeva VV, Dineva SE, Asenov YN. The impact of 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymph node metastasis of unknown primary origin. Neoplasma. 2021 Jan;68(1):180-189. doi: 10.4149/neo_2020_200315N263. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32880466.

2. П.Николова, В. Хаджийска. Злокачествени тумори от неизвестен първичен произход-обзор на литературата. Приложение на позитронно-емисионната томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с неизвестен първичен тумор. Рентгенология и Радиология, 2020, LIX, 4, 300-309

3. П. Николова, Т.Петров, В. Хаджийска, М. Илчева, С. Венева. 18F-FDG ПЕТ/КТ при изолирана ретроперитонеална локализация на лимфом. Рентгенология и Радиология, 2017, LVI: 248-287

Научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

1. P.Nikolova, V.Hadzhiyska, T.Petrov. The impact of PET/CT in therapeutic management of patients with lymph node metastasis and cancer of unknown primary.VI-ти Балкански конгрес по Нуклеарна Медицина, 20-23 Април, 2017г., София, България

2. Nikolova P., Hadzhiyska V., Petrov T., The application of PET/CT in patients with lymph node metastasis and cancer of unknown primary. XVII конгрес на Българската асоциация по радиология, 28-30 септември, 2017г., Пловдив

3. Николова П., Хаджийска В., Младенов К., Илчева М., Венева С., 18F - флуородезоксиглюкозна позитронна емисионна томография (18F-FDG PET/CT) като атрактивна онкологична образна методика при пациенти с мозъчни метастази от неизвестен първичен произход – първоначален опит. XVIII Конгрес на БАР, 26-28 септември, 2019., Варна

4. P. Nikolova, V. Hadzhiyska, K. Mladenov, M. Ilcheva, V. Grudeva.18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) as an attractive oncology imaging modality in patients with brain metastasis of unknown origin – initial experience. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 22 – 30, 2020

5. P. Nikolova, V. Hadzhiyska, T. Petrov. The impact of PET/CT in therapeutic management of patients with lymph node metastasis and cancer of unknown primary., Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2017