

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**

*Катедра по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология*

*Клиника по нуклеарна медицина*

Д-р Михаела Георгиева Илчева

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

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

Научен ръководител:

Доц. д-р Валерия Х. Хаджийска, дм

**София  
2022**

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I</b>	<b>Увод.....</b>	<b>7</b>
<b>II</b>	<b>Литературен обзор.....</b>	<b>8</b>
1	Епидемиология и характеристики на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания (СМПЗЗ).....	8
1.1	Дефиниция и обща характеристика на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.....	8
1.2	Етиология на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания:.....	10
1.3	Честота на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.....	12
2	Образни методи за диагноза на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания. ....	14
2.1	Компютърна томография (СТ) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания. ....	14
2.2	Ултразвукова диагностика (УЗД) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.....	15
2.3	Ядрено-магнитен резонанс (MRI) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.....	16
3	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.....	17
3.1	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на глава и шия (ТГШ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.....	19
3.2	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на бял дроб, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	21
3.3	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на гърдата (КМЖ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	23
3.4	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на гастроинтестинален тракт (ГИТ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	25

3.4.1	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином в областта на хранопровода и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	25
3.4.2	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином в областта на стомаха и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	26
3.4.3	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на черния дроб и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	28
3.4.4	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на панкреас и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор. ....	29
3.4.5	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на колон/ректум и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	30
3.5	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на урогенитален тракт (УГТ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	32
3.5.1	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на бъбреци и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор. ....	32
3.5.2	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на тестиси и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	33
3.5.3	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на пикочен мехур и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор. ....	34
3.5.4	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на яйчници и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор. ....	35
3.5.5	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на маточно тяло и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	36
3.5.6	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на маточна шийка и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	37
3.5.7	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на вагина и вулва и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.....	38
3.6	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първично лимфопролиферативно заболяване, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	39
3.7	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен мезенхимен тумор, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	41
3.8	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първични кожни малигноми, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	42

3.8.1	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен малигнен меланом и суспекция за друг синхронно или метакхронно протичащ тумор.....	42
3.8.2	Ролята на PET/CT при пациенти с друг първичен кожен карцином и суспекция за друг синхронно или метакхронно протичащ тумор. ....	43
3.9	Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен тумор с ниска/вариабилна утилизация на FDG, синхронно и метакхронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им. ....	44
3.9.1	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен тумор на простатна жлеза и суспекция за друг синхронно или метакхронно протичащ тумор.....	44
3.9.2	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен тумор на щитовидна жлеза и суспекция за друг синхронно или метакхронно протичащ тумор.....	45
3.9.3	Ролята на PET/CT при пациенти с първичен невроендокринен тумор и суспекция за друг синхронно или метакхронно протичащ тумор.....	47
<b>III</b>	<b>Обобщение на литературните данни.....</b>	<b>50</b>
<b>IV</b>	<b>ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....</b>	<b>51</b>
<b>V</b>	<b>МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....</b>	<b>52</b>
1	Материал.....	52
2	Методи на изследване.....	54
2.1	Позитронно-емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (PET-CT)   54	
2.1.1	Подготовка на пациентите.....	54
2.1.2	Използван радиофармацевтик.....	55
2.1.3	Използвана апаратура, протокол на изследване и регистрация.....	56
2.1.4	Анализ на данните .....	57
2.1.5	Използвани статистически методи.....	58
<b>VI</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>60</b>
1	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакхронно протичащ малигнен процес в областта на главата и шията.....	60
2	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакхронно протичащ малигнен процес в белия дроб. ....	64
3	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакхронно протичащ малигнен процес в млечна жлеза. ....	70

4	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в гастроинтестиналния тракт. ....	77
5	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в урогенитален тракт. .	86
6	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ лимфопролиферативен процес. ....	94
7	Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес в вариабилна/ниска утилизация на FDG. ....	94
8	Обобщена сравнителна оценка на резултатите от 18F-FDG PET/CT при пациенти с при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес.....	106
<b>VII</b>	<b>Обсъждане.....</b>	<b>135</b>
1	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на глава и шия (ТГШ) и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица:.....	135
2	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на бял дроб и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица.....	137
3	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на гърдата (КМЖ) и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица.....	139
4	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на ГИТ и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица. ....	141
5	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първичен карцином на УГТ и на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица. ....	144
6	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични лимфопролиферативни заболявания и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица. ....	148
7	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични кожни малигноми и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологични единици.....	150
8	Ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с първични тумори с ниска/вариабилна утилизация на FDG, вкл. и мезенхимни тумори и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологични единици. ....	151
9	Обобщено обсъждане на ролята на 18F-FDG PET/CT при пациентите със синхронни и метакронни първични неоплазми.....	153
10	Недостатъци и ограничения на настоящото проучване върху ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти със синхронни и метакронни първични злокачествени заболявания. ....	164

<b>VIII</b>	<b>ИЗВОДИ.....</b>	<b>167</b>
<b>IX</b>	<b>ПРИНОСИ .....</b>	<b>171</b>
<b>X</b>	<b>БИБЛИОГРАФИЯ .....</b>	<b>172</b>
<b>XI</b>	<b>НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....</b>	<b>189</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

**СМПЗЗ** – синхронните и метакронните първични злокачествени заболявания  
**МПН** – множествени първични неоплазии  
**МЕН** – множествените ендокринни неоплазии  
**IARC/IACR** – Международната агенция за изследване на рака и Международната асоциация на раковите регистри  
**ТГШ** – тумор на глава и шия  
**КМЖ** – карцином на млечна жлеза  
**КРК** – колоректален карцином  
**ГИТ** – гастроинтестинален тракт  
**УГТ** – урогенитален тракт  
**PSA** – простатно-специфичен антиген  
**SSTR** – соматостатинови рецептори  
**GEPNET** – гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори  
**NET(НЕТ)** – невроендокринен тумор  
**NSCLC** – недребноклетъчен рак на белия дроб **OS** – обща преживяемост  
**ТТ** – таргетна терапия  
**ЛТ** – лъчетерапия  
**ХТ** – химиотерапия  
**ПКК** – плоскоклетъчен карцином  
**ДД** – диференциална диагноза  
**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  
**СЕСТ** – контраст-усилена компютърна томография  
**MRI** – магнитно-резонансната томография **DCE** – динамично контрастно-усилено изображение  
**DWI** – дифузионна техника  
**Ro графия** – рентгенография  
**УЗД** – ултразвукова диагностика  
**КУЕ** – контраст 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  
**G** – грейд  
**Ki 67%** – пролиферативен индекс  
**ТАБ** – тънкоиглена аспирационна биопсия

## I Увод

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

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

До този момент в клиничната практика липсва ясно изграден алгоритъм за провеждане на образните методи при пациенти със СМПЗЗ. Повечето от познатите образни методи не предоставят достатъчно изчерпателна и достоверна информация при тези пациенти, особено когато се използват самостоятелно. Независимо че позитронно-емисионната томография, комбинирана с компютърна томография (PET-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 със СМПЗЗ, не е изяснен.

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

## II Литературен обзор

### 1 Епидемиология и характеристики на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания (СМПЗЗ).

#### 1.1 Дефиниция и обща характеристика на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.

Синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания представляват два или повече първични тумора, установени в един индивид, по едно и също време или последователно т.е. това са два или повече първични тумора, възникнали синхронно или метакронно в един орган или различни органи (1).

Въпреки че съществуват няколко доклада за синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания, като например този на Whipham (2), който описва случай с левкоза и карцином на панкреаса през 1878 г., истинското откритие и началото на изучаване на този феномен е било започнато от Billroth през 1889 г. (1). Тогава той докладва за множествени първични карциноми на млечната жлеза. Billroth въвежда и 3 критерия за идентифициране на тези независими тумори:

1. Те трябва да се характеризират с различна хистологична структура, за да може ясно да се определи, че лезиите са от различен произход;
2. Всяка неоплазма трябва да се е развила от нейния „родителски“ епител (т.е. трябва ясно да се определи макро- и микроскопски, че те възникват в различни места);
3. Всяка лезия трябва да метастазира независимо (3).

Тъй като той смятал, че не е възможно два карцинома с еднакви хистологични особености да възникнат независимо един от друг, докладваната честотата на СМПЗЗ е била по-ниска (4). Критериите, предложени от Warren и Gates през 1932 г., се оказали по-логични, те били и по-широко използвани за множествени първични неоплазми (МПН) с различна локализация:

1. Всеки от туморите представлява категорична картина на малигненост;
2. Всеки трябва да е обособен (отделен);
3. Възможността единият да е метастаза на другия трябва да бъде изключена (5).

В следващото столетие, докладите значително се увеличили, което превърнало синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания в значим и разпознаваем проблем. Броят на случаите достигнал до 10 000, документирани от хиляди автори, които варирали от единични доклади, до големи проучвания, като това на Watson, включващо 1170 случая на СМПЗЗ (6). С времето нараствала и честотата на СМПЗЗ. През 1932 г. Warren и Gates успели да съберат над 1200 случая от световната литература. В литературата се появили доклади на Warren и сътрудници, които при аутопсия открили, че 3,7% от пациентите в интервала от 1926 г. - 1932 г. (5), имали множествени неоплазми, и 6,8% в интервала от 1932 г. – 1943 г. (7). Подобна тенденция се появила и в хирургичните доклади - през 1929 г. Hurt and Broders

докладвали, че 3,3% от пациентите с онкологични заболявания, лекувани с хирургични методи в Mayo Clinic, имали СМПЗЗ (8), а през 1937 г. - в същата структура, Stalker и сътрудници открили че 4,5% от пациентите имат СМПЗЗ (9). Въпреки това, са съществували твърдения като това на Peller през 1941 г. (10), че излекуването на първия тумор осигурява защита срещу развитието на други неоплазми или това на Watson през 1953 г., според което честотата на възникване на СМПЗЗ не се различавала от тази на общата популация (6). През 1977 г. Moertel предложил класификация на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания, която се използва и до днес (11).

В първата главна категория се включват мултицентричните карциноми, които се разделят на три основни групи:

1. пациенти с два или повече карцинома в една и съща тъкан и орган, например множествените епителиоми на кожата;
2. множествени карциноми от една тъкан, в съседни органи, например сквамозния карцином на фаринкса и ларинкса;
3. множествени карциноми в чифтните органи, например билатерален карцином на гърдата.

Проучванията показват, че вторите тумори в едната и съща тъкан и орган, са с висока честота, в сравнение с общата популация. Същото важи и за карциномите с една и съща хистология в съседни органи, поради тенденцията им за разпространение. Говорейки за мултицентричност на микроскопско ниво, появата на лезиите достига огромна честота (12).

Във втората главна категория се включват множествени неоплазии от различни тъкани или органи, например карцином на гърдата и остеосарком или плоскоклетъчен карцином на устната кухина и маточната шийка (13). Третата категория представлява комбинация от първите две.

Случаите на първична множествена малигненост се разделят на две основни групи:

1. Такива, при които два или повече карцинома присъстват едновременно, т.н. симултантни или синхронни (14). Синхронни предполага, че туморите са установени едновременно, предоперативно или в резецирания материал.
2. Такива, при които първият карцином е последван от втори, след известно време, т.е. метакронни.

Това разделение, до известна степен, има условен характер и не винаги е лесно да се направи с категоричност, особено когато интервалът между появата на първия и втория тумор е кратък, поради възможността вторият диагностициран първичен тумор да е присъствал и преди да бъде доказан първия, но да не е имал клинични прояви. През 1977 г. Moertel предлага като критерий за определяне на метакронна неоплазма времеви интервал между два първични тумора, повече от 6 месеца, който е и най-често използваният за класификация на двете групи първични лезии (11). Използваните интервали между двете групи тумори нерядко варират в различните проучвания - от един, два или три месеца, до една година, дори две години. В един доклад, диагностицираните карциноми в рамките на две години от първия карцином, се определят като пропуснати синхронни лезии, а други класифицират метакронния рак

като първична злокачествена лезия, установена по всяко време след диагнозата на първия тумор (15; 16).

Установено е, че синхронните карциноми нямат непременно негативен ефект върху общата прогноза, особено ако се открият и лекуват навреме. В случай, че бъдат пропуснати, впоследствие могат да се проявяват като ранен метакхронен тумор в напреднал стадий (17; 18). Съществуват и понятията ранен метакхронен рак - лезии възникнали до две години след първия диагностициран тумор, и късни метакхронни карциноми – лезии, диагностицирани след две години от диагнозата на първата лезия. Според Kiefer и сътр. ранните метакхронни карциноми (в рамките на две години) достигат 40% (19), но други приемат „ранните” метакхронни лезии като пропуснати синхронни (20).

От изложените по-горе данни, става ясно, че понятието “синхронно и метакхронно протичащите злокачествени заболявания” или “множествени първични неоплазми” съществува отдавна в литературата и е било обект на медицински интерес още в края на 19-ти век. И до днес съществуват дебати относно най-подходящото определение на тези специфични и сравнително по-малко очаквани и клинично познати малигнени локализации. Поради растящата им честота и клинично значение, в наши дни все по-голяма става нуждата от единна дефиниция и класификация, която да обобщи в най-голяма степен тази разнородна и неклассифицирана група малигнени заболявания. Това би било от ключово значение за вземане на своевременно и правилно терапевтично решение при тази специфична група пациенти.

## 1.2 Етиология на синхронно и метакхронно протичащите първични злокачествени заболявания.

Част от факторите, причиняващи развитието на множествени първични тумори, са добре известни и включват: генетична предразположеност или фамилен онкологичен синдром, експозиция на канцерогенни фактори на околната среда, начин на живот (21; 22), хормонални причини (23; 24), имунокомпрометиран / имунодефицитен статус, инфекциозни заболявания или комбинация от тези фактори (25). Допълнително, онкологично болните пациенти, са с повишен риск от развитие на втори злокачествен тумор, както по причините изброени по-горе, така и в следствие на страничните ефекти от проведената противотуморна лекарствена терапия (лъчелечение, таргетна-, имуно- и хормонотерапия) (26).

Счита се, че около 1-2% от всички онкологични заболявания, са свързани с наследствени онкологични синдроми (27). Много от тези синдроми са автозомно-доминантни. Откриването на такава мутация при пациент с вече доказано онкологично заболяване, значително увеличава риска за поява на друго в бъдеще. Най-честите наследствени онкологични синдроми включват: развитието на наследствен карцином на гърда и яйчници (мутация на BRCA1/2гена), синдрома на Линч (наследствен карцином на колона), множествените ендокринни неоплазии (МЕН 1 и МЕН2), болестта на Фон Хипел-Линдау, синдрома на Лий-Фраумени (28; 29; 30; 31; 32). Съмнение за наследствените онкологични заболявания може да има при изявата им в ранна възраст или когато се появят едновременно в няколко члена от семейството.

Влиянието на околната среда и начина на живот (тютюнопушенето, употребата на алкохол и диетичния режим) също играят значима роля в развитието на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания. Тютюнопушенето е свързано с малигнените заболявания на горния отдел на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), дихателната система и други (на стомах, панкреас, бъбрек и миелоидна левкемия) (33). Пациентите с белодробен карцином демонстрират повишен риск за развитие на тумори на глава и шия, пикочен мехур и втора неоплазия на белия дроб (34). Алкохолната консумация е свързана с повишен риск от развитие на малигноми на устната кухина, ларинкс и фаринкс, хранопровод, черен дроб и колон (35). За някои онкологични заболявания, комбинацията между двете нокси увеличава риска значително повече, като се изчислява че причиняват около 35% от синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания.

Обезитета и наднорменото тегло влияят на агресивността на карциномите на гърдата, щитовидната жлеза, ГИТ (жлъчен мехур, панкреас) и урогениталния тракт (ендометриум, яйчник, бъбрек). Хормоналните фактори играят роля за развитието на карцином на млечната жлеза и на женската генитална система (36).

Имунодефицитните синдроми, без значение дали са наследствени или придобити, са свързани с висок риск на развитие на Неходжкинов лимфом (НХЛ), Сарком на Капоши и плоскоклетъчни карциноми на кожата в областите, изложени на слънце (37; 38). Инфекцията с човешкия папилома вирус (HPV) е основната причина за развитие на карцином на шийката на матката и е свързана с развитието на други тумори в аногениталната област (вулва, вагина, анус, penis). HPV, специално HPV-16, е свързан с орофарингеалния карцином (39). Пациентите с вируса на СПИН (HIV) също са с повишен риск за развитие на лимфопролиферативни заболявания, сарком на Капоши, карцином на шийката на матката и ануса (40).

Канцерогенният потенциал след химио- и лъчетерапия е добре проучен. Съществува връзка между някои алкилиращи агенти, топоизомеразни инхибитори, антрациклини и базирани на платина лекарства и риска от развитие на остра левкемия (41; 42). Дозата и видът на радиацията, видът на облъчваните тъкани и възрастта на пациента, повлияват риска за развитието на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания в облъчваната зона - карцином на гърдата, на щитовидната жлеза, белия дроб, немеланомните кожни тумори и мезенхимните тумори (43; 44; 45).

Допуска се, че етиологията на втория първичен злокачествен тумор не е свързана само с един фактор, а най-вероятно е мултифакторна (46; 47).

С развитието на ранната диагностика, ефективното лечение на онкологичните заболявания, последващото проследяване на пациентите, както и увеличаването на продължителността на живот, броят на СМПЗЗ ще расте. Модерните методи на диагностика и съвременните тенденции за профилактика позволяват диагностицирането на много тумори (например скрининг за карцином на гърда, дебело черво, простата), които в миналото са били пропускани, включително и в ранен стадий (48; 49; 50). С увеличаването на продължителността на живота, се увеличава както честотата на злокачествените заболявания, така и смъртността от тях (51). Логични са и заключенията, че пациентите с множествени първични тумори по-често са в по-лошо

здравословно състояние и изпитват в по-висока степен негативно влияние на рака върху тяхното здраве, в сравнение с пациентите с един първичен тумор (52).

От изброените по-горе факти, става ясно, че в етиологията на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания се включват множество фактори, често комбинация от такива. Повечето от тях като наследствените онкологични синдроми, са добре известни и познати отдавна. Също така е ясно, че някои преканцерози допринасят за появата на малигномите, например пернициозната анемия, множествената полипоза, улцерозния колит и др. Тенденцията за мултицентрично разпространение на неоплазиите, също трябва да се има предвид при лечението им и последните да се ексцизират в здраво, а ако това не е възможно, да се проследяват в динамика. Но ролята на част от изброени по-горе фактори в етиопатогенезата на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания остава все още не напълно доказуема и предполагаема. Това налага повишаване на вниманието и пренасочване на клиничното мислене, особено по отношение на онкологично болните пациенти, провеждащи агресивна противотуморна терапия, както и проследяване на ефекта и изучаване на евентуалния канцерогенен потенциал на навлизащите нови лекарствени противотуморни препарати.

### 1.3 Честота на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания

Оказва се, че множествените първични карциноми никак не са редки в клиничната практика. През последните години бележат значителен ръст, като честотата варира в широки граници, според различните проучвания и дори достига до 17% за 20-годишен период на проследяване (53).

Големите различия в тези резултати се дължат на различните критерии за включване на пациентите в проучването, различните им характеристики и различните критерии за диагностика на множествените тумори (54). Регистрите за онкологични заболявания в САЩ и в по-голямата част от Канада използват основните правила на програмата за наблюдение, епидемиология и крайни резултати (SEER) за преброяване на инциденти случаи, докато раковите регистри в други части на света използват правила на Международната агенция за изследване на рака и Международната асоциация на раковите регистри (IARC/IACR). В сравнение с правилата на SEER, правилата на IARC/IACR са по-опростени, не са се променили с течение на времето и отчитат по-малко множество първични ракови заболявания, особено такива, които се появяват в чифтни органи, на същото анатомично място и със същия или свързан хистологичен тип (55). Различните правила за регистриране и докладване на множество първични ракови заболявания затрудняват сравненията на данните между САЩ и други части на света.

Рискът за развитие на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания варира и в зависимост от локализацията на първичния тумор и е докладвана честота от 1% (при първичен чернодробен карцином) до 16% (при първичен карцином на пикочен мехур) (53). Weir и сътрудници установили, че при пациентите с карцином на колона (КРК), вероятността за развитие на друга неоплазия е

19,7% (следвайки програмата SEER) и 16,9% (следвайки IACR правила), и съответно 21% и 19,9% (следвайки SEER или IACR) при пациенти с белодробен карцином (56). Amer и екипът му открили сходна честота в тяхното проучване при пациенти с КРК, докато при тези с белодробни неоплазии била 5,6% (57). Ueno и сътр. докладват 5,2% честота на СМПЗЗ, като стомашния и колоректалния карцином често се развиват като втори тумори, без значение на локализацията на първичния тумор (58). Холандско проучване докладва за честота от 7% на случаите на множествени първични злокачествени тумори (59), като най-честите вторични неоплазии били плоскоклетъчен кожен карцином, колоректалния карцином и карцинома на гърдата, а най-често срещаните комбинации включвали: карцином на гърдата с генитални тумори, уринарен тракт и простата, болест на Ходжкин и карцином на млечна жлеза при жените, НХЛ и плоскоклетъчни карциноми на кожата. Dong и сътр. докладват за 6,6% честота на случаите с множествена първична малигненост сред серия от 53 159 болни с малигнени хематопротиферативни заболявания (60). Шведско проучване, обхващащо 30-годишен период и 808 522 онкоболни (61), съобщава за честота от 11% на случаите с множествени първични злокачествени тумори. Thong и сътр. докладват за честота от 16,6% при изследвани 3615 случая на онкоболни (62).

Повечето проучвания докладват, че мъжкият пол и напредналата възраст са по-често засегнати (63; 64; 65; 53). Изчислено е, че към 2030 г. 70% от всички неоплазии ще се развият при хора над 65 г. (66). Според Luciani и сътр., при проследяване на 1503 пациенти, преобладаващата група били възрастните мъже, а най-често срещаните комбинации били простата - бял дроб и простата - колоректален карцином, а при пушачите - бял дроб и карциномите на глава и шия (64).

По отношение на разпределението по пол и възраст, са докладвани и други резултати. Visof и сътр. представили едни по-различни данни на извадка от 103 пациенти. При тях преобладавали жените и то в по-млада възраст, като били застъпени карцином на гърдата с тумор на контралатералната гърда и хематологични заболявания (най-често НХЛ) (67). Vittorf и сътр. проучват случаите на пациенти с три и повече първични злокачествени тумора с честота от 0,1% за период на проследяване от 40 години. Подобно, но по-съвременно проучване предстат и Salem и сътр. За 5-годишен период са установени 23 (0,16%) пациенти с три и повече първични злокачествени тумора (68).

Изложените по-горе данни, до голяма степен, опровергават доскоро разпространеното схващане, че синхронно и метахронно протичащите неоплазии не заслужават особено внимание поради по-ниската им честота. Става ясно, че в последното десетилетие тяхното разпространение е нараснало значително. Вероятна причина за това трябва да се търси в редица предразполагащи фактори, касаещи индивидуалните особености на имунната система, все повече нарастващите вредни нокс в околната среда, както и нарастващата продължителност на живот и съвременните постижения на медицината в профилактиката, диагностиката и лечението на онкологичните заболявания. Това трябва да заостри вниманието не само на образните диагностични, но и на клиницистите, налагайки насочено мислене в тази посока, навременно разпознаване на тези неоплазии и формулиране на индивидуализирана лечебна стратегия.

## 2 Образни методи за диагноза на синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.

Образната диагностика е незаменима при диагностициране и определяне на терапевтичното поведение при пациенти с онкологични заболявания: локализиране на първичен тумор, идентифициране на всички метастатични лезии, разпознаване на потенциално лечими тумори (т.е. рак на гърдата, карцином на простатата, лимфом и т.н.), откриване на синхронни и метакронни първични тумори, оценка на ефект от терапия (69). Последващото рестадиране, проследяване и скрининг на тези пациенти, е необходимо да се извършва с повишено внимание на клинициста, следвайки диагностични алгоритми и балансирайки между потенциалните ползи за пациента срещу изразходване на времеви и финансови ресурси (70; 71).

### 2.1 Компютърна томография (СТ) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.

СТ е добре позната и широко приложима образна методика, която най-често се явява първа стъпка за стадиране и оценка на малигнените заболявания. Компютърната томография е метод на избор при изследване в условията на спешност, при оценка на вкалцвания или на ангажиране на кости, както и при пациенти с масивни метални импланти в тялото, които биха довели до изразени артефакти при изследване с ядрено-магнитен резонанс (МРТ). В началото на диагностичния процес се препоръчва целотелесно сканиране, за да може да се категоризира по-ясно метастатичното разпространение и да се поставят коректно възможните диференциални диагнози. Трябва да се предвиди и вероятността за други заболявания, имитиращи онкологичното, например костни находки с бенигнен х-р, белодробни изменения в резултат на възпалителен или грануломатозен процес и т.н. (72). Несъмнено методът е поинформативен, когато се провежда в условията на венозно контрастиране, но трябва да се имат предвид водещите контраиндикации и рискове във връзка с процедурата (73). Използването на йод-съдържащи контрастни материи крие риск от възникване на алергична реакция. Съществуват и други противопоказания (абсолютни и неабсолютни) за употребата им като бременност, бъбречна недостатъчност, заболявания на щитовидната жлеза, употреба на метформин, миастения гравис и други (74). Трябва да се има предвид и, че методът е лъчевонатоварващ, което налага обосновка за използването му (75).

Въпреки широкото приложение и информативната стойност на компютърната томография при стадирането, рестадирането и проследяването на онкологичните заболявания, не се откриват проучвания оценяващи ролята му при детекция на синхронни и метакронни неоплазии.

Той по-скоро намира роля при подпомагане на тази диагноза, чрез препоръки за провеждане на допълнителни изследвания, като фиброгастроскопия (ФГС), фиброколоноскопия (ФКС) и фибробронхоскопия (ФБС), както и планиране на

подходящо място за биопсия на суспектните за СМПЗЗ, тъй като разграничаването на първичните туморни процеси и техните метастази от вторичните неоплазии е затруднено поради отчитането само на морфологичните критерии, които са неспецифични (напр. оценявайки само размера на лимфните възли и той е нормален, не могат да се докажат ранни метастази в тях или да се получи информация за цялостното разпространение на болестта) (76).

Един от основните недостатъци на тази образна методика е, че при нея се откриват анатомични абнормности 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.

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-СТ) (77).

## 2.2 Ултразвукова диагностика (УЗД) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.

Това е широко разпространена техника за изследване и обикновено е пръв метод на избор, както в образната диагностика, така и от специалистите по вътрешни болести, урология, акушеро- гинекология и т.н. Методиката предлага визуализация на структурите с висока разделителна способност на ниска цена и без използване на йонизираща радиация. Може да се използва многократно и да се оценява и кръвния поток. Като недостатък може да се изтъкне субективна интерпретация на образа, зависеща в голяма степен от опита и техниката на изпълнение на оператора, липса на прониквателна 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. Архивирането на образите е затруднено.

УЗД има голяма диагностична стойност при изобразяване на анатомията и патологията на паренхимните органи, органите на мъжката и женската полова система, оценката на лимфни възли (особено повърхностно разположени), както и като помощно средство за осъществяване на насочена биопсия (78).

По отношение на детекцията на метастатични шийни лимфни възли УЗД демонстрира висока чувствителност и специфичност (над 90%), особено за оценка на повърхностно разположени лимфни възли и чрез използването на доплер (79).

От друга страна, методът 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% (80).

Контрастно-усилената ехография (КУЕ) е бързо навлизащ и ценен метод, особено полезен при диагностицирането 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 (81; 82; 83).

### 2.3 Ядрено-магнитен резонанс (MRI) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.

MRI е образна методика, която позволява оценката на малигнените заболявания с висок контраст на меките тъкани и пространствена разделителна способност. Допълнително са налице и функционални MR изобразяващи техники 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 (84). Предимствата му пред СТ включват липса на йонизиращо лъчение, неизползване на йод-съдържащи контрастни материи и по-добра тъканна разделителна способност, по-добра визуализация на метастатична лимфаденопатия, по-добра оценка на туморна васкуларизация, допълнителна информация за структурата на тъкани, включваща плътност на клетките, интегритет и васкуларизация. Недостатъците му включват клинични ситуации, при които е необходима седация, при пациенти с клаустрофобия, контраиндицирани феромагнитни импланти, артефакти от метални обекти, дълго време на изследване (например с нарушено съзнание или състояния като застойна сърдечна недостатъчност или дихателна недостатъчност в степен, непозволяваща продължително лежане по гръб). В педиатричната популация поради наличие на йонизираща радиация при СТ, се предпочита първоначално провеждане на MRI.

MRI може да се проведе и в целотелесен протокол за стадиране на злокачествени тумори, който отнема около 1 час и позволява оценка на лимфния статус (N) и далечни метастази (M) (85). Въпреки това, изследванията показват, че в сравнение с <sup>18</sup>F-FDG PET/СТ, конвенционалните MRI техники имат по-ниска чувствителност и специфичност за оценка на нодалния статус. Това може да се дължи отчасти поради наличието на лимфни възли в анатомичните участъци, предразположени към пулсиращи и двигателни артефакти (хилусни лимфни възли на белия дроб, медиастинома, диафрагмата), трудно оценени при MRI. Освен това хибридно изобразяване с PET/СТ 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 СТ-компонента, като по този начин увеличава диагностичната чувствителност.

При пациентите със съмнение на синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания в млечната или простатната жлеза, приложението на конвенционалните и хибридните MRI техники би било от полза поради ниската чувствителност на 18F-FDG PET/CT за оценка на локален статус на гърдата и ниската акумулация на РФ в простатните карциноми и техните метастази (86). Така, една от водещите индикации за приложението на MRI, е при жени с изолирана аксиларна лимфаденопатия (87). Според литературата методът 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.

От представените по-горе данни за приложението на различните конвенционални образно-диагностични методи за диагноза на синхронни и метакронни първични онкологични заболявания е видно, че всеки метод има своите предимства, особено при някои конкретни нозологични единици. Независимо от тези факти обаче, позовавайки се на литературните и изброените по-горе данни, може да се обобщи, че нито един от изброените образни методи сам по себе си не е в състояние да даде напълно достатъчно изчерпателна и достоверна информация при пациентите с подозирани синхронни и метакронни неоплазии. Всеки от тях има своите предимства, но и не малко ограничения, което налага използването му да бъде съобразено във всеки конкретен случай. Литературните данни и клиничният опит сочат, че съществуват трудности, свързани основно с липсата на насочено мислене и използване на къси протоколи, които не обхващат цялото тяло, както и недостатъчната информация, която дава чистият морфологичен образ.

### 3 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) за диагноза и стадиране на пациенти със синхронно и метакронно протичащите първични злокачествени заболявания.

PET/CT е един от най-бързо развиващите се образни методи в световен мащаб, който съчетава функционалната с морфологичната образна диагностика. В основата на метода е използването на различни позитрон-излъчващи радиофармацевтици (РФ). F-флуоридеоокси-глюкоза (18-F-FDG) е единственият PET-трейсър, който намира широко приложение в сферата на онкологията. 18F-FDG е аналог на глюкозата и туморните клетки го натрупват в различна степен, в зависимост от биологичната си активност и пролиферативния си индекс. Понастоящем, приложението на 18-FDG PET/CT е застъпено основно в областта на онкологията (обхваща 80-90%), като се използва главно за следните основни клинични задачи: стадиране и рестадиране на злокачествени заболявания, изобразяване на биологичното поведение на тумора, функционалната туморна активност, лимфогенно и хематогенно метастазиране, визуализация и количествено отчитане на ефекта от проведеното оперативно лечение, химио- и лъчетерапия, подобряване планирането на подходящ обем на лъчетерапията, ранно откриване на рецидиви и т.н. (71). Интерпретацията на PET/CT образа се осъществява с визуална (качествена) и с количествена оценка, с цел по-точно

обективизиране на ефекта от проведеното лечение. Последната се базира на степента на натрупване на глюкозата в патологичното огнище и отразява активността на процеса (т.е неговата малигненост). Изчислява се (SUV) чрез нормализиране на активността от зоната на интерес (патологичното огнище), спрямо въведената активност и теглото на пациента. Стойност на SUV над 2,5 е показателна в по-голяма част от случаите за 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 (88). Едно от основните предимства на хибридната методика, е че функционални и метаболитни патологични промени могат да се появят без съответни анатомични промени или такива, които изобщо не се визуализират чрез конвенционалната образна диагностика (тя основно разчита на променена анатомия, размери, контури и патологично контрастиране на находките). Освен това, при едно цялостно CT- или MRI изследване, се получават големи количества данни от изображения, в резултат на което интерпретацията на образите е сложна, отнема много време и фините патологични находки могат да бъдат пренебрегнати. За разлика от конвенционалните CT и MRI, 18F-FDG PET/CT предлага висок контраст лезия/фон, което го прави потенциално по-чувствителна образна методика (71).

18F-FDG PET/CT е метод на избор при злокачествени новообразувания с доказано сигнификантно включване на 18F-FDG, като тумори на бял дроб, дебело черво, преходно-клетъчни карциноми, холангиоцелуларен карцином и др. (77). От друга страна, е важно да се познават видовете малигнени тумори, които демонстрират относително ниска или липсваща фиксация 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. В някои случаи, това би могло да окаже негативно влияние върху чувствителността на хибридната методика (89), но в други, би било от помощ за разграничаването на две или повече малигнени заболявания с различна степен на натрупване на маркираната глюкоза.

Изследването има и редица ограничения, често водещи до невъзможност за поставяне на диагнозата и/или наличие на фалшиво позитивни/негативни резултати. Например, една от най-честите причини за фалшиво отрицателен резултат от FDG PET/CT е слабото, до липсващо натрупване FDG в малки лезии (<1.0 cm) или с нисък хистологичен грейд (G).

FDG е неспецифичен туморотропен радиофармацевтик, който показва висока акумулация и в немалигнени процеси с повишена гликолиза, като зони на възпаление или инфекция. Голяма част от тези процеси се случват в белия дроб и в лимфоидната тъкан на орофаринкса, което може да бъде причина за погрешно тълкуване на образа и фалшиво позитивен резултат (89).

Малигнените заболявания, протичащи синхронно и метакронно, могат да бъдат детектирани с комбинираната позитронно-емисионна томография с 18F-флуоро-2-дезоксиглюкоза (FDG PET)/компютърна томография (CT) при няколко различни случая: като случайна находка в диагностичния алгоритъм на първичния малигнен

процес; при съмнение от страна на клинициста на база клинична картина или проведени изследвания; при наличие на находки, описани от другите образни методи и др.

### 3.1 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на глава и шия (ТГШ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им:

Епителните тумори на глава и шия включват разнообразен набор от злокачествени болести, произхождащи от назофаринкс, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, устна кухина, носна кухина. В повечето случаи ТГШ са плоскоклетъчни, които са хиперметаболитни, и е възможна тяхната точна локализация, стадиране, рестадиране, лъчетерапевтично планиране и проследяване на терапевтичния ефект с функционално-морфологичната хибридна образна техника – позитронноемисионна томография с компютър-томография, проследявайки глюкозния метаболизъм чрез маркирана глюкоза-18F-FDG (90). Стойността на SUVmax е самостоятелен прогностичен белег и служи за оценка на прогнозата - високата степен на натрупване на радиофармацевтик в първичния тумор (SUVmax повече от 10) е свързано с чести рецидиви и лоша прогноза, а ниската метаболитна активност само след един курс лъчехимиолечение – с възможност за пълна ремисия и по-дълъг живот (91). Някои ограничения на тази техника са свързани с нормалното биоразпределение на използвания радиофармацевтик, което затруднява оценката на патологичното натрупване в областта на комплексните анатомични структури в шията, възникване на възможни артефакти от движения на главата, на наличието на метални дентални протези и възможността за натрупването му при някои доброкачествени тумори (Warthin tumour) и в активни възпалителни процеси (92). Трябва да се има предвид и наличието на фалшиво отрицателни резултати при повърхностни карциноми с дебелина под 4мм. FDG PET/CT може много успешно да се приложи при търсене на първична туморната локализация без клинична изява, но с шийна лимфаденопатия (93).

Методът е изключително ценен за детекция на рецидиви и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания в тази област при пациенти с посттерапевтично променени тъкани. Засега липсват строги препоръки за проследяване на пациенти с ТГШ, но тъй като рецидивите най-често се появяват в рамките на първите две години, уместно е то да става на три месеца (94).

Появата на синхронен тумор при тази група пациенти варира между 3-8% от случаите, като се наблюдава най-често в белите дробове или гастроинтестинален тракт и приоритетно е свързан с първично огнище в хипофаринкс и ексцесивна употреба на алкохол или никотин (95). В последните години, инфекцията с човешки папилома вирус измества горепосочените етиологични фактори. Смята се, че при пациенти развили карцином на глава и шия на базата на HPV- инфекция, има по-малка

вероятност за развитие на вторична неоплазия. От друга страна, онкогенните HPV могат да се окажат причина и за поява на карцином на вулвата, шийката на матката, пениса и ануса. По-често се срещат метахронните неоплазии при пациенти над 60-годишна възраст. Смята се, че пациентите със синхронни неоплазми имат по-ниска преживяемост (96; 97).

Stokkel и екипът докладвали честота от 18% за детекция на последващи синхронни тумори с FDG-PET/CT при 68 пациенти с карцином на глава и шия. При 7% от тях втората неоплазия е установена и от конвенционалните образни изследвания. С изключение на един пациент, всички били с епителни тумори на горен отдел на храносмилателен и дихателен тракт, и то предимно в ранен стадий. В хода на проследяването, при нито един от тях не са открити последващи неоплазии (98). В друго проучване на същия автор, 54 пациенти с карцином на орофаринкса били предтерапевтично стадирани с FDG-PET. При 9 от тях (16%) били детектирани други неоплазии (8 с тумори на горен отдел на храносмилателен и дихателен тракт и един с карцином на щитовидна жлеза) (99).

Seiji Hosokawa и сътрудници са изследвали над 130 пациенти с карциноми на глава и шия, като при 10,8% се е развило второ малигнено заболяване. Същите били разделени на три групи: тумори на храносмилателната система (50.3%), карциноми на глава и шия (25.2%) и белодробни карциноми (12.6%). Поради тази причина, авторите препоръчват често провеждане на гастроскопски изследвания на пациенти с карциноми на глава и шия с рискови фактори, както и проследяване с PET/CT или CT с контраст (100).

Farhadieh и сътрудници анализирали ретроспективно 363 пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия. Честотата на множествените първични метахронни тумори е била 18,7%. По-голямата част от тях (13,5%), били с карцином на дихателната система и горните храносмилателни пътища. От тях преобладавали плоскоклетъчните карциноми на глава и шия (7,7%), следвани от карциномите на белия дроб (5%) и малък брой пациенти с карцином на хранопровода (0,8%), 5,3% били с други неоплазии (101).

Смята се, че при пациентите с първичен тумор в областта на главата и шията, FDG PET/CT може да бъде много полезен метод за детекция и оценка на синхронно или метахронно протичащи патологични промени в белия дроб, съответно с чувствителност до 100%. Трудно е ограничаването на метастатична болест в белия дроб и първичен белодробен карцином (особено когато говорим за плоскоклетъчен карцином), но е от изключителна важност за определяне на терапевтични подход. Така, например, резектабилен първичен карцином на белия дроб дава възможност за радикално хирургично лечение, докато при метастатичен карцином на глава и шия е препоръчително системно лечение. За правилната интерпретация на образите имат значение локализацията на белодробните промени, стадият на първичното онкологично заболяване и периодът на ремисия. PET/CT показва по-висока специфичност в сравнение с инвазивните процедури като ларингоскопии, езофагоскопии и бронхоскопии (102).

### 3.2 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на бял дроб, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

Според хистологията си, белодробният карцином се разделя основно на две големи групи - дребноклетъчен белодробен карцином и недробноклетъчен белодробен карцином. Ролята на PET/CT при тази туморна локализация е добре известна, като включва стадиране, рестадиране, установяване на рецидив, лъчетерапевтично планиране, проследяване на терапевтичния ефект и оценка на прогнозата. Методът е полезен при отдиференциране на туморната маса от колабирал белодробен паренхим или посттерапевтична фиброза. Възможно е по-точно оценяване на плеврални тумори и маси, тъй като CT и MRI не могат да бъдат категорични за естеството на плевралния излив. Демонстрира висока диагностична стойност за хилусното ангажиране (определяне на N1-стадия), което може да има значение при планиране на радикална терапия и когато първичният тумор е отдалечен от хилуса (103).

PET/CT изследването е установен метод с висока чувствителност, специфичност и точност за оценка на единични нодуларни лезии в белия дроб, особено с размери около и под 2 см (когато биопсията е неприложима). Трябва да се вземе под внимание наличието на фалшиво негативни резултати при лезии под 1 см, поради недостигане на критична маса малигнени клетки или при бронхоалвеоларни карциноми, както и фалшиво позитивни такива - при възпалителни или грануломатозни процеси, както и бенигнени тумори (104). Методът може да намери приложение за разграничаване на белодробна метастаза/първичен тумор от бенигнен белодробен нодул при пациенти с познато малигнено заболяване. Все още няма достатъчно данни в литературата при тези случаи (105).

Всички ретроспективни изследвания разкриват по-висока честота от очакваната за развитие на синхронни и метакронни тумори при пациенти с първичен белодробен карцином. Ролята на тютюнопушенето и алкохола играе главна роля за появата на неоплазми в горните отдели на дихателната и храносмилателната система (106).

Feng Li и сътрудници установили честота на развитие на синхронни и метакронни тумори от 3,4% при 5405 пациенти с първичен белодробен карцином (107). Малигнените заболявания, придружаващи белодробния карцином, били най-често на колона, следвани от ректалния карцином, хранопровода и щитовидната жлеза, тоест, е възможна асоциация с ГИТ. Преобладаваща била групата на мъжете, а средната възраст за детекция на втората неоплазия била 62 години. Пациентите с метакронно протичащи заболявания демонстрирали доста по-добра преживяемост, в сравнение с тези със синхронно протичащи, без значима разлика спрямо пола. Също така, пациентите с множествени плоскоклетъчни неоплазии на горни дихателни и храносмилателни пътища имали по-добри показатели от пациентите с множествени неоплазии с друг произход (бял дроб и хранопровод).

Kurishima и сътрудници докладвали по-висока честота (от 8,2%) за поява на синхронни или метакронни неоплазми при пациенти с белодробен карцином, като и тук преобладавали туморите на ГИТ, следвани от белия дроб и матката (108). Средната възраст за появата на белодробния карцином била 70 години и отново преобладавали мъжете и метакронните неоплазии при пушачите. Доминантният хистологичен вариант на белодробния карцином бил плоскоклетъчният (40 пациента, 40,8%), 35 пациенти били с аденокарцином (35,7%), 19 (19,4%) с дребноклетъчен и 3-ма с гиганто-клетъчен карцином (3,1%). Това разпределение е в контраст с пациентите, които не са развили втора неоплазия, като там преобладават аденокарциномите. По отношение на тютюнопушенето, 77,6% от пациентите със синхронни и метакронни тумори били пушачи (68 от тях с 30 пакетго-години).

Lardinois и екипът му, провеждайки FDG PET/CT при пациенти с белодробен карцином, установили 32 (46%) зони на повишена метаболитна активност, несвързани с първичния тумор. При 19% от тях (6 пациента) бил хистологично доказан друг малигнен процес (два карцином на гърда, един на орбита, хранопровод и простатата и един пациент с НХЛ). От останалите пациенти с бенигна хистология, 8 имали аденоми на колона (109). В друго подобно проучване, изследващо детектабилността на екстрапулмонални лезии при пациенти с белодробен карцином, били установени 5 малигнени тумора (5,6% от лезиите и при 2,8% от пациентите) - по два карцинома на колон и на бъбрек и един сарком (110).

Смята се, че стойността на SUV<sub>max</sub> би била от полза за разграничаване на метастатична белодробна болест и друга малигнена неоплазия (111). Dijkman и сътрудници отделили 37 подходящи пациенти от групата, като 12 от тях (75%) били в ранен стадий (I–IIIА) и са били потенциално лечими. Диагнозата при по-голямата част от пациентите с втора неоплазия е установена хистопатологично, като при единични случаи е било необходимо имунохистохимично изследване или TP53 мутация. Заключение от проучването е, че стойността на SUV на лезиите е била по-висока при пациенти със втора неоплазия, отколкото с метастатично белодробно заболяване. Друга характерна особеност на натрупването на маркираната глюкоза, която би била от полза за разграничаване на метастатична белодробна болест от втора малигнена неоплазия в белия дроб и представена в клиничните случаи на Baykal Tülek и Derlin, е различната стойност на SUV<sub>max</sub> при различните хистологични варианти, например, значително по-ниската фиксация при бронхо-алвеоларния карцином. Това неинвазивно изследване, което рутинно се използва за стадиране на пациенти с белодробен карцином, би било от полза за детекция на потенциално лечими синхронно протичащи малигнени заболявания и спестяване на цената за други диагностични процедури (112; 113).

### 3.3 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на гърдата (КМЖ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тази нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

Карциномите на гърдата не винаги демонстрират висока утилизация на маркираната глюкоза. Изследване с PET/CT не се прилага за скрининг и стадиране при КМЖ в ранен стадий, поради по-ниска чувствителност при визуализация на лезии с размер под 1 cm, при *in situ* карциноми, EP - позитивни тумори, както и при по-диференцирани и лобуларни карциноми. Съобщават се фалшиво позитивни резултати в случаи на възпаление, травма, фиброзна дисплазия и фиброаденом. Ролята на PET/CT при тази туморна локализация е добре известна, като включва стадиране, рестадиране, лъчетерапевтично планиране, проследяване на терапевтичния ефект и оценка на прогнозата (114; 115). Високата степен на натрупване на радиофармацевтик в първичния тумор ( $SUV_{max}$  повече от 3) е свързана с чести рецидиви и лоша прогноза, а ниската метаболитна активност, само след един курс лъчехимиолечение – с възможност за пълна ремисия и по-дълъг живот (116). Също така, е незаменим при безсимптомни пациенти с покачващи се туморни маркери и негативна находка от другите образни методи, както и при пациенти с клинична суспекция за рецидив, но с негативни туморни маркери (117).

Някои ограничения на тази техника са свързани с нормалното биоразпределение на използвания радиофармацевтик, особено при гърди с по-плътен жлезен паренхим, както и след поставяне на гръдни импланти, което може да затрудни оценката на патологичното натрупване в тази област (118). FDG PET/CT може много успешно да се приложи при търсене на първичната туморна локализация без клинична изява, но с аксиларна лимфаденопатия (119; 120). Метастатични интрамамарни и супраклавикуларни лимфни възли (дори и с референтни размери) могат да се визуализират при първични неоплазми в медиалните квадранти на млечните жлези (121).

При провеждане на PET/CT изследване по повод на доказан карцином в областта на едната гърда (КМЖ), фокално повишена метаболитна активност може да се установи и в контралатералната млечна жлеза, което поражда съмнение за синхронно или метакронно протичащ малигнен процес и налага по-нататъшно уточнение. Редица проучвания потвърждават факта, че най-честата локализация на множествените неоплазми, при пациентите с карцином на гърдата, са карциномите на контралатералната млечна жлеза. Например, в изследването на Manthri и сътрудници (112), са проследени 233 жени с карцином на гърдата. При 16,5% от тях били установени суспектни данни за метакронна неоплазия от  $^{18}F$ -FDG PET-CT, като 75,6% от тях имали хистологично потвърждение (122). Позитивни за втора неоплазия били 15 от 28, докато останалите 13 били или с бенигна генеза, или част от метастатичното заболяване на първичния карцином на гърдата. Вторите неоплазии включвали: карцином на контралатералната млечна жлеза- 8/15 (53,3%), карцином на яйчника -

2/15 (13,3%), ендометриум - 2/15 (13,3%), бял дроб - 1/15 (6,6%), стомах - 1/15 (6,6%) и пикочен мехур - 1/15 (6,6%). Подобно е и проучването на Beata Sas-Korczyńska и сътрудници (123), които също установили, че най-голям процент от изследваните пациенти с КМЖ развили синхронна или метахронна неоплазия на контралатералната млечна жлеза (54,8%). Пациентите от тази група били в по-големия си процент млади (под 50 години), пременопаузални, имали лобуларен тип карцином и рядко получавали Тамоксифен. Останалите множествени неоплазии най-често били карциноми на ендометриума, хранопровода, яйчниците и щитовидната жлеза. Смята се, че хормоналната терапия (особено употребата на Тамоксифен) индуцира карциногенеза на ендометриума и органите на ГИТ. Цитотоксичната и радиотерапията също повишават риска от развитие на множествени неоплазии.

Според мета-анализите, включващи над 500,000 пациенти с ранен КМЖ, облъчваните пациенти имат 23% по-висок риск за развитие на втора неоплазия (с изкл. на контралатералната млечна жлеза) в сравнение с общата популация (124). Органите с най-висок риск са тези в близост до ложето на облъчване - бял дроб, хранопровод, меки тъкани и щитовидна жлеза. Тези наблюдения не влияят на локо-регионалното лечение при КМЖ, но трябва да се имат предвид в дългосрочен план.

При 533 жени, изследвани с PET/CT по повод на онкологично заболяване, различно от карцином на гърдата, се установява фокално повишена метаболитна активност при 6 от тях, като случайна находка. При 5 пациенти бил доказан хистологично инвазивен дуктален карцином, а при една от тях резултатът от изследването бил фалшиво позитивен, в резултат на проведена биопсия с бенигнен хистологичен резултат (фиброаденом) (125).

Резултатите от друго проучване демонстрират ролята на генетичните мутации- BRCA1 или BRCA2, при пациенти с карцином на млечната жлеза. Оказало се, че повече от половината жени с фамилен карцином на млечната жлеза, при които са доказани и вторични неоплазми, са имали мутация в тези гени. Като СМПЗЗ не се ограничавали само до карцином на другата гърда и яйчника, а са доказани и други гинекологични тумори (не само на яйчниците), немеланомен кожен карцином, колоректален карцином, левкемия и карцином на щитовидната жлеза. Поради това, е удачно при тези пациенти да се подхожда с високо ниво на съмнение за поява на синхронни и метахронни тумори (126).

Hemminki и сътрудници установили, че при 3409 мъже с първичен карцином на млечната жлеза, 426 (12,5%) развили втора неоплазия, различна от тази на контралатералната гърда - карцином на тънко черво, ректум, панкреас, кожа, простата и лимфопролиферативни заболявания. Счита се, че BRCA2 и BRCA1 мутациите могат да обяснят единствено появата на синхронен и метахронен карцином на панкреаса и простатата. Другите локализации се дължат на неясни фактори (123).

Според проучването на Corso и сътрудници, при 21,527 пациенти с първичен карцином на млечната жлеза, 4,1% от тях развили вторична неоплазия извън млечните жлези. Най-често срещаният втори първичен карцином бил на ГИТ (27,8%). Резултатите показали покачване на риска за развитие на втори карцином с възрастта, с изключение на овариалния. За поява на последния след карцином на гърдата, рискът се увеличава при тройно-негативни, G3 тумори и фамилна обремененост (127).

Ретроспективен анализ върху над 7000 пациенти с рак на гърдата разкрива, че колоректумът е място на първични метакронни лезии в 38 пациенти. Честотата на метакронен колоректален рак е била два пъти над очакваната и е била най-високата от метакронните тумори, последващи рак на гърдата. Установява се, че метакронни дебелочревни лезии в напреднал стадий се наблюдават по-често след рак на гърдата, отколкото след колоректален карцином (128). Допълнително е установена силна асоциация между наследствения карцином на стомаха и лобуларния карцином на гърдата (129).

Тъй като ракът на гърдата е преобладаващият карцином при жени, се препоръчва третирането на такива пациенти да включва същата агресивна скрининг програма, както по отношение на контралатералната жлеза, така и по отношение на ГИТ (и особено колона).

### 3.4 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на гастроинтестинален тракт (ГИТ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

#### 3.4.1 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином в областта на хранопровода и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Ролята на PET/CT при тази туморна локализация е добре известна като включва стадиране, рестадиране, установяване на рецидив, лъчетерапевтично планиране, проследяване на терапевтичния ефект и оценка на прогнозата. Методът може да е полезен за откриване на първичен тумор с дълбочина на инвазията T1b или повече, като степента на детекция зависи най-вече от T-стадия (130). За локален рецидив специфичността е ниска (около 50%), поради наличието на възпалителни/реактивни промени на нивото на анастомозата, въпреки че чувствителността остава висока. Основната му роля е определяне на далечни метастази, като изследването открива неочаквани далечни метастази при 5% до 8% от пациентите, които не са открити от конвенционалните изследвания (131). Стойността на натрупването корелира с дълбочината на инвазията, наличието на лимфогенни метастази и прогнозата за оцеляване. Аденокарциномите и плоскоклетъчните карциноми имат сходна степен на фиксация на маркираната глюкоза, въпреки че понякога първите имат дифузен растеж и/или муцинозна компонента, което може да е причина за по-ниско натрупване (132).

Леко фокално повишено натрупване на маркираната глюкоза на нивото на гастро-езофагеалната връзка може да е в резултат на езофагит, нормално физиологично натрупване, наличие на хиаталната херния, бенигнени стриктури, повишено натрупване след дилатацията, езофагеални лейомиоми. Нужно е повишено внимание при SUVmax >4 на това ниво (133). PET/CT може да открие неочаквани неоплазми при 5,5% от пациентите с карцином на хранопровода (134). При 366 пациенти, изследвани

с 18F-FDG PET по повод инициално стадиране на карцином на хранопровода, са идентифицирани синхронни метаболитно активни лезии при 20 от тях. Най-много са детектирани в областта на колона и ректума (11/20, или 55%), останалите били на бъбреците, щитовидната жлеза, белия дроб и гингивата.

Няколко проучвания изследват наличието на СМПЗЗ при пациенти с карцином на езофага, като докладвана честота е между 8,3% и 12,6% (135). Установено е, че тютюнопушенето и алкохолната консумация при тези болни е важен фактор за развитие на синхронни и метакронни тумори на дихателна и храносмилателна система, като връзката е правопрпорционална и дозо-зависима. Според изследването на R. Poop, били установени 100 пациенти (9,5%) със СМПЗЗ сред 1055 души с карцином на хранопровода. От тях трета неоплазия развили 14. От всички 114 случая преобладавали туморите на дихателната и храносмилателната система - 80 (70%), а 34 пациенти били с малигноми с друга локализация (136).

Geun Dong Lee и сътрудници, както и Youichi Kumagai и екипът му, са установили подобна корелация. В първото проучване при 622 пациенти с езофагеален карцином, 96 развили друго малигнено заболяване (137). Трите водещи онкологични диагнози били карцином на стомаха (37,5 %), глава и шия (18,8 %), и бял дроб (18,8 %). Във второто изследване докладваната честота за развитие на втори тумор била 20,7%, а за трета неоплазия – 1,5% (138). Преобладавали карциномите в областта на главата и шията, следвани от тези на стомаха, а останалите - на колон, бял дроб, гърда.

Изследването на Qi-Wen Li и сътр. установили, че пациентите със синхронни и метакронни неоплазии (една от които карцином на хранопровода), имат значително намалена преживяемост, повишен риск от локорегионална дисеминация и поява на странични ефекти, следващи химиолъчетерапията (езофагит), в сравнение с прогнозата на пациенти, които имат само малигнено заболяване на хранопровода. Освен рисковите фактори (алкохол, тютюнопушене), значение за появата на СМПЗЗ при тези пациенти е свързана с генетична предиспозиция - 26,4% имали фамилна история за малигнени заболявания (139).

Jun Seo Lee и сътр. идентифицирали над 300 пациенти със сквамозен карцином на хранопровода, между 2005 и 2007 година. От тях 21 са били диагностицирани със синхронно протичащи. И в това проучване най-честите били на глава и шия и бял дроб (40.9%), следвани от карциномите на стомаха (18.2%). Други интраабдоминални тумори били диагностицирани при 8 пациенти, като четири от тези случаи били открити чак след провеждане на PET/CT изследване, а три от тях били в ранен стадий (140). Конвенционалният скенер може да пропусне ранни малигнени лезии, освен поради факта, че оценява само морфологични промени, но и поради мобилност на структурите и нормални вариации.

#### 3.4.2 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином в областта на стомаха и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

FDG PET/CT може да бъде полезен при пациенти с карцином на стомаха за стадиране, детекция на рецидив (с чувствителност и специфичност съотв. 70% и 69%), определяне на прогнозата и оценка на терапевтичния отговор. Смята се, че

преживяемостта при пациенти, при които първичният тумор натрупва интензивно РФ, е по-лоша (141). Поради наличието на хистологични варианти, които фиксират по-слабо маркираната глюкоза (муцинозен карцином и тип „пръстен с камък“), ниската стойност на SUVmax не значи непременно, че прогнозата е добра. Негативният PET/CT след операция с дефинитивна насоченост, е признак за по-голяма преживяемост. PET/CT проведен 15 дни след старта на химиотерапията може да се използва за предиктор на отговора (142).

Методът не демонстрира значима роля за откриване на заболяването, тъй като степента на детекция варира в широки граници - от 17% (при размер на тумора под 3 см.) до 96%. Степента на натрупване е свързана със степента на инвазия, размера на тумора и нодалното ангажиране (изключение са описаните по-горе два хистологични варианта) (143).

Проучване, целящо да оцени способността на FDG PET/CT за детекция на множествени тумори от горния гастроинтестинален тракт, изследвало 15 пациенти (12 без онкологична история и 3-ма с предшествващ тумор на горния отдел на ГИТ) със суспекции за неоплазии от СТ или от изследване с бариева каша. PET/CT установило 29 малигнени заболявания при 12 пациенти, включващи 8 карцинома на хранопровода, в комбинация с карцином на стомаха и 4 карцинома на хипофаринкса, в комбинация с езофагеален карцином. Останалите 3-ма пациенти били с четири нови метахронно протичащи малигноми. На база първична лезия, специфичността и чувствителността на метода била 85,7% и 90,9% (144).

Според проучване в Китай (145), където честотата на стомашния карцином е висока, синхронните и метахронни тумори при пациенти с карциноми на стомаха, също се увеличават и ранната им детекция е от важно значение за преживяемостта. От периода между януари 2010 г. до декември 2017 г., 479 пациенти били включени в проучването – 9,4%, 5,0%, 0,6%, съответно с две, три или четири неоплазии. Около половината от тях (50,4%) били метахронни и най-често извън ГИТ, докато при синхронните, преобладавали туморите на храносмилателната система. Мъжете били над 70% и най-често срещаната втора неоплазия била на хранопровода, докато при жените най-често срещан втори тумор бил на гърдата.

Kiabara и сътр. изследвали 1,474 с карцином на стомаха и установили, че 87 (5,9%) от тях развили други неоплазии, най-честите от които - карцином на колон-ректум, урогенитални тумори, гърда и бял дроб (146).

В Тайван били анализирани 2109 пациенти с карцином на стомаха, между 1987 г. и 2002 г. В рамките на 5 години 4,7% от тях развили втори тумор. Мъжете в групата преобладавали, като простатният карцином се срещал най-често (19,5%), следван от карциномите на колона (18,2%) и черния дроб (14,3%). При жените преобладавали колоректалният, следван от туморите на гърдата и шийката на матката (147).

3.4.3 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на черния дроб и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

3.4.3.1 РОЛЯТА НА PET/CT ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧЕН ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ И СУСПЕКЦИЯ ЗА ДРУГ СИНХРОННО ИЛИ МЕТАХРОННО ПРОТИЧАЩ ТУМОР.

Детектабилните му способности са ограничени при високо диференциран хепатоцелуларен карцином и не е подходящ за начално стадиране. Основната роля на метода е определяне на екстрахепаталното засягане и оценка на терапевтичния отговор при пациенти с ниско диференциран НСС, където се очаква интензивна фиксация на РФ във първичния тумор и неговите метастази. В този случай, подходът се променя при около 30% от пациентите (148). Методът също би бил полезен за търсене на рецидив на заболяването, когато е налице нарастване на туморния маркер (алфа-фето протеин) и нормален образ при конвенционално образно изследване (149). Точността в този случай е около 74%. По-точен е от СТ за оценка виталността на първичния тумор, след хемоемболизация или радиофреквентна аблация.

Синхронни и метакронни тумори при пациенти с карциноми на хепатоцелуларен карцином не се срещат често. Причина за летален изход на заболяването, в повечето случаи, е в резултат на НСС и свързаните с него усложнения. Размерът на чернодробния карцином, а не наличие на друга неоплазия, е единственият независим фактор, определящ преживяемостта. Поради комплексната етиология на синхронните и метакронните тумори, НСС не бива да се изключва като потенциален втори малигнен процес, дори при неинфектирани с хепатит Б пациенти. Qing-An Zeng и екипът му анализирани пациенти със синхронни и метакронни тумори и НСС, като най-честите неоплазии били назофарингеалният карцином, колоректалният и белодробният, с превес на мъжкия пол. Ефективността на терапия за НСС има голямо значение за определяне на прогнозата и при пациентите не бива да се избягва дефинитивният терапевтичен подход, поради наличието на СМПЗЗ (150).

Wei Xu и сътр. анализирани резултати на група от 40 пациенти със синхронни и метакронни тумори, вкл. хепатоцелуларен карцином, в периода от 1989 г. до 2010 г. Най-често срещаните малигноми били на бял дроб, колон-ректум, щитовидна жлеза, гърда, простата, като 57,5% от пациентите били с HBsAg, а тези с HCV – антитела 17,5%; цироза била налична в над 62% от случаите (151).

3.4.3.2 РОЛЯТА НА PET/CT ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧЕН ХОЛАНГИОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ И КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР И СУСПЕКЦИЯ ЗА ДРУГ СИНХРОННО ИЛИ МЕТАХРОННО ПРОТИЧАЩ ТУМОР.

FDG PET/CT е полезен за детекция на първичен тумор (с чувствителност и специфичност съотв. 92% и 93%) с по-висока чувствителност за интрахепатален и на общите жлъчни съдове карцином в сравнение с перихилерния и дифузия вариант. По отношение на лимфната дисеминация, методът има по-висока специфичност и по-ниска чувствителност от СТ при N-стадия (152). Основната роля е откриването на

далечни метастази, при което се променя терапевтичният подход на около 17% от пациентите (153).

Според едно популационно-базирано проучване, рискът за развитие на синхронни и метакронни тумори при пациенти с холангиокарцином, е значително по-голям в сравнение с общата популация. Най-често срещаните малигноми били на колона, жлъчни пътища и щитовидна жлеза (154). Резултатите от проучването показват, че повишеният риск за появата им не намалява преживяемостта на пациентите с холангиокарцином, вероятно поради обичайно ниската им преживяемост.

#### 3.4.4 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на панкреас и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Методът може да бъде полезен за отграничаване на бенигнени формации от карцином, като чувствителността зависи от локализацията и размера на тумора (тя е по-ниска за периампуларните неоплазми и тези по-малки от 1 см. и над 4 см.). Фалшиво положителни находки може да са налице при остри и хронични панкреатити (155).

Ролята на PET/CT при тази туморна локализация е значима и за детекция на далечни метастази (152), (например чернодробна дисеминация), за оценка на терапевтичен отговор и прогноза, както и по-добро отграничаване на посттерапевтични промени в областта на първичния тумор, поява на далечни метастази, особено при покачващи се туморни маркери и нормални образи на морфологичните изследвания (156).

Lucia Moletta и екипът ѝ проследили с FDG PET/CT почти 400 пациента с карцином на панкреаса и установили, че 31 от тях имали зони на фокално повишена метаболитна активност в обема на изследването си, суспекти за патологични. Хистологично верифицирани с друг малигном били 21, като преобладавали карциномите на колона (14/21), следвани от карцинома на белия дроб (4/21), на ларинкс, на гърдата и на уретер (съответно по 1 случай). При други седем (7/31) били диагностицирани полипи с високостепенна дисплазия (157).

Thilo Hackert и сътр. проследили над 1700 пациенти, оперирани по повод карцином на панкреаса, и установили, че 13.8% от тях имали история за предшествващи екстрапанкреасни тумори. Най-често срещаните били тези на гърдата, на простатата, следвани от колоректалния, уротелните и гинекологичните тумори (158). Sunil Amin и сътр. използвали данните на SEER, идентифицирайки над 4000 пациенти с първична малигнена неоплазия и последващ панкреасен карцином (159). Повишен риск за развитие на панкреасен карцином установили след следните малигнени заболявания, в зависимост от възрастта на поставяне на първата диагноза: от 20 до 49-годишна възраст при карциномите на колона, хепатобилиарната система, гърда и тестис; между 50-64 години след карцинома на колона, фаринкса, стомаха, пикочния мехур и белия дроб; при > 65 години след карциноми на колон, стомах и тяло на матка. Не може да се изключи и генетична предиспозиция - BRCA1/BRCA2 при жените с карцином на гърдата в млада възраст и HNPCC - асоциираните малигноми при двата пола (160).

Панкреасният карцином се асоциира и със злокачествените заболявания, свързани с тютюнопушенето, особено с карциномите на белия дроб, пикочния мехур, стомаха и фарингеалния карцином, диагностицирани между 50-64-годишна възраст. Вероятно проследяването на тези пациенти би позволило по-ранното откриване на малигнените процеси в панкреаса и тяхното ефективно лечение в ранен стадий (161).

При едно ретроспективно проучване било установено, че когато панкреасният карцином се явявал като втора неоплазия, възрастта за поставяне на диагнозата била по-късна, алкохолната консумация по-слабо изразена, по-висока била степента на резектабилност и възможността за инициално оперативно лечение била по-голяма. В тази група най-честите предхождащи неоплазии били на стомаха, щитовидната жлеза, гърда, колон. В проучването пациентите с предшестващ карцином на белия и черния дроб били малко, най-вероятно поради ниската преживяемост на тези пациенти (162).

Nanashima и сътр. проучвали хистопатологичните характеристиките на почти 600 пациенти с хепатобилиарни и панкреасни тумори и синхронни и метакронни тумори. Кохортата включвала предимно мъже след оперативно лечение по повод хепатоцелуларен карцином (45%), интрахепатален холангиокарцином (13%), на екстрахепатални жлъчни пътища (14%), жлъчен мехур (12%) и панкреасен карцином (16%) (163). Най-често срещаните множествените неоплазии били на стомаха, колона и белия дроб. Необходимо е проследяване на пациентите с хепатобилиарни и панкреасни тумори, поради липсата на достатъчно проучвания за отражението на генетичните и външните фактори и ролята им за поява на други първични тумори.

#### 3.4.5 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на колон/ректум и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Методът не се използва за скрининг на дебелочревния карцином, но неоплазми в колона се явяват като случайни находки при PET/CT сканиране по други показания. Обичайно на PET/CT-образите, колоректалният карцином (КРК) се визуализира като лезия с фокално повишена метаболитна активност, като степента на откриване на първичния тумор е между 95% и 100% (164). Благодарение на метода, могат да бъдат визуализирани и синхронни дебелочревни лезии, като около 75-88% от тях съответстват на злокачествени или преканцерозни лезии след ендоскопия (165). Трябва да се има предвид, че повишената метаболитна активност в дебелото черво може да бъде свързана и с възпалителни и грануломатозни заболявания. Съществува и възможността за фалшиво негативни PET/CT резултати, при пациенти с муцинозен аденокарцином и неговите метастази. Допълнително, диагнозата може да бъде силно затруднена при пациенти, приемащи метформин, поради дифузното натрупване на радиофармацевтика по хода на дебелото черво. Фокалното натрупване на РФ се смята за суспектно за малигнитет, като не са изключени и фалшиво позитивни находки (физиологична активност, хемороидална болест, полипоза) (166). Стойността на SUVmax не може да се използва за разграничаване на доброкачествени от злокачествени промени (167).

Ролята му за стадиране не е така застъпена, но може да има своето клинично значение при пациенти с висок риск за метастазиране (при пациенти с повишени нива на туморните маркери при откриване на заболяването; при разширена екстрамурална васкуларна инвазия от MRI; при пациенти със суспектни чернодробни метастази от СТ или когато другите образни методи не са категорични), както и детекция на синхронен малигнен процес на дебелото черво (168). Неоспорима е и ролята на PET/СТ за целите на лъчетерапевтичното планиране за определяне на границите на метаболитно активния първичен тумор, както и по-добро отграничаване на посттерапевтична фиброза от активен тумор, при определяне на терапевтичен отговор, прогноза и преживяемост. Методът също е полезен за търсене на рецидив на заболяването, когато е налице нарастване на туморните маркери и нормален образ при конвенционално образно изследване (169).

Честотата на множествените първични колоректални тумори в повечето проучвания варира от 2% до 5% (170; 171; 172), увеличава се с възрастта на пациентите (173), както и при пациенти с ФАП, наследствен неполипозен колоректален рак и улцерозен колит - до 10-20% (174). Множествените първични колоректални тумори се срещат по-често при мъжкия пол (174). Установено е протективното действие на женските полови хормони (175). Намалването на хормонопродукцията в менопаузата може да увеличи риска от поява на втори колоректален карцином, който е по-слабо диференциран (176). Установява се, че мъжете по-често развиват G1 като синхронен или метакронен колоректален тумор, а жените G3 в постменопаузалния период (над 55 г). Смята се, че са необходими около 10 години за развитие на карцином от полип, както и че естрогенът намалява риска от колоректален рак, като забавя нарастването на малки полипи (177).

Уено и сътр. докладват честота за развитие на СМПЗЗ от 5,2%, като рискът за развитие на последваща неоплазия бил най-висок при пациентите с първичен езофагеален (12,5%) и колоректален карцином (8,3%). При други първични неоплазми, като втори карцином отново по-често се срещал КРК, заедно с карциномите на стомаха, гърдата и белия дроб. Синхронните и метакронните тумори в тази извадка имали тенденция да се появяват в същия орган, където е бил първичният малигном - най-често при КРК и карцином на гърдата. От тук идват и наблюденията за наличието на комбинации на първични тумори, ангажиращи ГИТ (58).

Според проучвания предимно от югоизточна Азия, се наблюдава честа асоциация на КРК със стомашен карцином. В проучването на Lee, честотата на стомашния карцином като първичен екстраколичен тумор след КРК достига 54,3% от всички случаи (178). В друго подобно проучване при пациент с КРК, 33 (4,6%) имали синхронни и метакронни последващи неоплазми. Отново най-често срещаната комбинация била с карцинома на стомаха (36,4%), следван от карциномите на щитовидната жлеза (15,1%), на простатата (15,1%), и на хранопровода (6%). Подобна тенденция е докладвана и от други проучвания, повечето от които са правени в Япония и Южна Корея, където честотата на стомашния рак е висока в общата популация (179).

Rabbanі и сътр. установяват повишена честота на ректален рак 10 и повече години след диагнозата на злокачествен бъбречен тумор (180). Рискът за развитие на злокачествен тумор на отделителната система е бил повишен сред пациентите с КРК,

като най-висок е бил рискът за злокачествен тумор на уретера и бъбречното легенче при пациенти, диагностицирани с КРК преди 50-60 годишна възраст.

Lucia Moletta и екипът ѝ проследявали с FDG PET/CT 399 пациенти с карцином на панкреаса и установили фокално повишена метаболитна активност в колона при 21 пациента, като при 14 от тях бил доказан злокачествен процес след колоноскопия и биопсия, 6 имали полипи с високостепенна дисплазия, а един пациент нямал подлежащ патологичен процес (157).

Ora Israel и сътр. установили при изследване на над 4000 пациенти с FDG PET/CT 28 зони на повишена фиксация по хода на колона, като от тях доказани като карциноми след биопсия били 4, като диспластични полипи - 9, а като метастази от първичния тумор - 2 (181).

Конвенционалният скенер може да пропусне ранни малигнени лезии, освен поради факта, че оценява само морфологични промени, но и поради мобилност на структурите и нормални вариации. В заключение, фокалното натрупване на РФ в ГИТ се смята за суспектно за малигнитет, като не са изключени и фалшиво позитивни находки.

### 3.5 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен карцином на урогенитален тракт (УГТ), синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

#### 3.5.1 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на бъбреци и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

PET/CT има ограничена роля за оценка на реналните формации поради физиологичното включване в бъбреците, което може да маскира промените, особено при безконтрастното изследване. Понякога тези находки се явяват инцидентно при PET/CT изследванията (182). Позитивният PET/CT е високо специфичен за малигнен процес, докато негативният не може напълно да изключи злокачествена неоплазия. Чувствителността в случая зависи от размера и локализацията на лезиите и е около 60%. Фалшиво положителни и фалшиво отрицателни резултати могат да се получат в резултат на уринарна активност, находки, прилежащи към паренхима, степен на натрупване, както и наличието на онкоцитом, ангиомиолипом или възпалителни промени. Неоспорима е ролята на PET/CT по отношение на определяне на далечна дисеминация (основно при белодробните и костно-мозъчните метастази), оценка на неясни находки от другите образни изследвания, определяне на терапевтичен подход при олигометастатична болест, прогностичен фактор за риск от метастазиране, преживяемост и мониториране на ефективността на терапията с тирозин-киназни инхибитори (183).

Според проучванията, честотата за развитие на втора неоплазия е различна и варира в широки граници, както следва: Rabbani и сътрудници - 27% (180); Thompson и

сътрудници – 18,5% (184); проучване в Норвегия на Weisland и сътрудници - 16% (185). Тези разлики могат да се обяснят с вътрешни фактори (генетична предиспозиция и етнически групи) и външни фактори (начин на живот и околна среда). Резултатите от голямо проучване в Южна Корея демонстрират, че пациентите с бъбречно-клетъчен карцином (RCC) имат по-голям риск за развитие на втора неоплазия от популацията с около 13%, например на бял дроб, гърда, простата, пикочен мехур, бъбрек или меланом (186). Също така, за разлика от другите синхронни неоплазми, развитието на гастроинтестинална такава, е възрастово обусловено. Пациентите с RCC с начало преди 30-годишна възраст, имат по-висок риск за развитие на малигнени заболявания на ГИТ, докато тези, които развият карцином на бъбрека по-късно, имат и по-ниска честота на туморите на ГИТ. Предполагаема причина за това, е промененият начин на живот след нефректомията (нисък прием на сол, пушене, пикантни храни и висококалориен прием), с цел запазване функцията на другия бъбрек и профилактика на рецидив. Тази промяна в навиците може да предпази и от карцином на стомаха. Според шведско проучване на пациенти с бъбречен карцином, 8,4 % от тях (включително и тези с карцином на контралатералния бъбрек), развили друг малигнен процес (187). Най-голяма честота на неоплазиите била установена при светлоклетъчния карцином на бъбрека. Реципрочно, повишен риск за малигнен процес на бъбреците бил установен след карцином на бял дроб, гърда, простата, пикочен мехур, щитовидна жлеза, пикочен мехур или меланом и НХЛ, най-вероятно поради сходни етиологични причини.

Nicolau и екипът му анализирали 36 пациенти с лимфопрлиферативно заболяване и налични формации в бъбреците. Те установили, че различната степен на натрупване на маркираната глюкоза в лезиите би позволила отдиференцирането на първичен бъбречен карцином от екстранодалното им лимфомно ангажиране. В заключение, детекцията на маси с несигнификантна метаболитна активност в областта на бъбреците, налага биопсихното им уточнение поради вероятността за наличие на бъбречен карцином (188).

### 3.5.2 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на тестиси и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Точността на PET/CT за детекция на тумори на тестисите не е изчислена (липсват данни в литературата), но понякога те се явяват неочаквани находки. Ролята на PET/CT е по-значима при пациенти със семиномни тумори (по-висока стойност на SUVmax от несеминомните), след провеждане на лъчелечение (за отграничаване на резидуална маса от посттерапевтична фиброза) и при повишени туморни маркери (висока позитивна предиктивна стойност от 92%) (189).

Карциномите на тестисите са най-често срещани в младата възраст (между 15 и 40 години). Въпреки успешния терапевтичен изход (95% преживяемост до 10 години), тези пациенти могат да изпитат негативите на терапията и да развият втора. Една от честите локализации на синхронните и метакронните тумори при пациентите с карцином на тестиса, според проучванията на Wanderas, са карциномите на контралатералния тестис (190). По-висок риск за друг тумор демонстрирали

пациентите с първични несеминозни тумори, в сравнение със семинозните. До подобно заключение достигат и Rusner и сътр. в Германия, изследвайки над 18 000 случая (191). В 14 ракови регистри в Европа и Северна Америка, Travis и сътрудници проучват 40 576 с тумори на тестисите и изчисляват вероятността за поява на солидни малигнени заболявания (192). Били установени 2285 пациенти със синхронни и метакронни тумори, като 60% от тях били карциноми на белия дроб, дебелото черво, пикочния мехур, панкреаса и стомаха. За пациентите, диагностицирани преди 35-годишна възраст, бил изчислен кумулативен риск след 40 години за развитие на солидни тумори от 31% (за несеминозните) и до 35% (за семинозните), сравнено с 23% за общата популация. В друго свое проучване, Travis и сътр. проследили за период от 10 години 18 567 пациенти с тумори на тестисите и идентифицирали 36 случая на левкемия (22 от тях провеждали само радиотерапия). Проведеното лъчелечение (без химиотерапия) увеличавало 3-пъти риска от развитие на левкемия (193). Големината на дозата и добавянето на Цисплатина към терапията увеличава риска правопрпорционално - до 6 пъти при дози над 1000 мг. на химиотерапевтика.

### 3.5.3 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на пикочен мехур и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Детекцията и оценката на локалния статус с PET/CT при тези тумори е затруднена поради екскрецията на FDG. Няколко проучвания предлагат адаптирани протоколи (хиперхидратация, форсирана диуреза и други) за подобряване на чувствителността, която е в рамките на 50 и 96% (194; 195). Въпреки това, цистоскопията и морфологичните изследвания превъзхождат метода. Неоспорима е ролята на PET/CT по отношение на определяне на далечна дисеминация, за оценка от ефекта на химиотерапията (без значение дали е адювантна или при метастатична болест), както и като прогностичен фактор за рецидив и преживяемост (196; 189). По отношение оценката на туморната чувствителност към имунотерапията, липсват достатъчен брой проучвания (за разлика от други солидни тумори).

18F-FDG PET/CT открива повече вторични лезии или други неоплазии (197; 198) и променя терапевтичния подход при 18–68% от пациентите, в сравнение с конвенционалните диагностични методи. Goodfellow и сътрудници изследвали 233 пациента с мускулно-инвазивен или високо-рискови мускулнеинвазивни карциноми на пикочен мехур след радикална цистопростатектомия. PET/CT визуализирал 13 метаболитно активни лезии, некореспондиращи с СТ. От тях 6 били метастатични, 2 били малигнени (колон и плоскоклетъчен тумор), останалите 5 били възпалителни или бенигнени тумори (199).

Според Kwon и сътр. и тяхното популационно-базирано проучване на почти 50 000 пациенти в Корея за периода от 1993 г. до 2013 г., пациентите с карцином на пикочния мехур имали повишен риск за развитие на някои малигнени заболявания, като карцином на простата, бъбрек, плоскоклетъчен и аденокарцином на белия дроб (200). От друга страна, карциномите на езика, ГИТ и лимфната система (НХЛ) били по-рядко срещани, което е в противовес с другите проведени проучвания. Причината за

това несъответствие е останала неясна. Предполага се, че се дължи на промяна в начина на живот на тези пациенти, след поставяне на диагнозата.

Amit Khanaw и сътрудници селектирали голям брой случаи на пациенти с карцином на пикочен мехур от 13 бази данни и изчислили риск от 16,4% за развитие на синхронни и метакронни тумори. В сравнение с общата популация, той бил значително по-висок, особено за карцином на простата, на бял дроб и бронхи (201). До подобни заключения достигнали и Kotake и сътрудници, където бил докладван значително повишен риск за развитие на простатен карцином (15,3%) и карцином на стомаха (27,4%) при мъжете, а при жените - карцином на шийка на матката (27,9%) и стомаха (16,2%). В повечето случаи, карциномът на пикочния мехур е бил свързан с други урологични тумори (85,2%), като два са били синхронни. При жените, най-често пикочният мехур се явява метакронна неоплазия след терапия на карцином на гърдата или шийка на матка (202).

Проучването на Kellen и сътр. изследва над 1600 пациенти с две малигнени заболявания (карцином на пикочен мехур и простата) и установява, че около 30% от тях развили втората неоплазия до 12 месеца след първата поставена диагноза - преобладавали пациентите първо диагностицирани с карцином на пикочен мехур. Те установили, че във всички възрастови групи съществува взаимосвързаност между двете заболявания (203).

#### 3.5.4 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на яйчници и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Приложението на PET/CT в първичната диагностика на овариални тумори е ограничено, предимно поради физиологични вариации в овариалната активност при млади жени, както и поради възможност за фалшиво негативни резултати при някои хистологични типове (муцинозни варианти, тумори с ниска клетъчна маса, високкодиференциран аденокарцином) (204). Когато е в комбинация с MRI или ехография, точността значително се покачва. При постменопаузални жени такава активност е силно суспектна за неопластичен процес (205).

Основна индикация за извършване на PET/CT при оперирани пациенти, е повишен туморен маркер при липса на локализация на малигнени лезии от конвенционални образни изследвания, като честотата на PET/CT-позитивни случаи е изключително висока (98%) (206). Данните от самостоятелно приложение на метода водят до промяна в терапевтичната стратегия при голям процент от пациентите (207).

Eun Ji Nam и сътр., изследвайки с FDG PET/CT 133 пациенти със суспектен овариален карцином, установили неочаквани малигноми при 5 от тях (3,8%) - по два карцинома на гърда и щитовидна жлеза и един невроендокринен тумор на панкреаса (208).

Установено е, че 5–10% от епителните овариални тумори имат генетична етиология, като най-голяма роля играят мутациите в гените BRCA2 и BRCA1. Около 90% от комбинациите карцином на гърда- яйчник са свързани с тези генетични дефекти. Suris-Swartz и сътр. и Fishman и екипът му установили, че пациентите с карцином на гърдата с изява преди 50-годишна възраст, е по-вероятно да развият втора

неоплазия на яйчника (около 4,3 пъти), в сравнение с тези, диагностицирани с карцином на млечна жлеза след 50-годишната си възраст (209; 210). В повечето случаи, при комбинация яйчник- гърда, първичният тумор е на млечната жлеза. В едно израелско проучване на 1240 жени, 59 (4,7%) от пациентите с карцином на яйчника били диагностицирани в миналото с карцином на гърдата. При тях второто малигнено заболяване било по-напреднало, а хистологията, по-неблагоприятна в сравнение с пациентите само с тумор на яйчника.

Howe и сътр. (211) обединили данните при почти 68 000 пациенти с карцином на яйчника, около 14% били с две малигнени заболявания, като преобладавали тези, при които яйчниковият тумор се е развил като втора неоплазия, най-често в комбинация с туморите на бял дроб, пикочен мехур, кожни карциноми, колоректален карцином и левкемия, и други гинекологични тумори. Сред групата яйчников тумор - други неоплазии, в ролята на втори тумор най-често били детектирани карциноми на бял дроб, бъбреци, колон, меланом, и пикочен мехур. В проучването най-често срещана комбинация била карцином на яйчник и ендометриум (приблизително около 36% от всички), гърда и яйчник (22%) и колон и яйчник (11%).

Синхронното развитие на карцином на яйчника и ендометриума се среща при 2 до 8,5% от случаите на диагностициран ендометриален карцином. Поради сходните характеристики на двата тумора е трудно определимо дали се развиват независимо един от друг или единият е метастаза от другия, когато хистологичният резултат не е заключителен. Тези, които протичат синхронно имат по-добра прогноза от метастатичните, тъй като е по-вероятно да се диагностицират в ранен стадий и да са високо диференцирани (212).

### 3.5.5 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на маточно тяло и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

PET/CT изследването е подходящо за детекция на тези тумори, но не може да определи инвазията в миометриума. Ролята му за стадиране е по-голяма при локално авансирани тумори за детекция на лимфогенна и далечна дисеминация (213). Може да се направи оценка на неясни находки от другите образни изследвания, което значително променя по-нататъшното поведение. При постоперативни пациенти, е точен от CT и MRI за оценка на локален рецидив или далечна дисеминация (214).

Около една трета от пациентите с рак на ендометриума се подлагат на лъчелечение, което увеличава риска от колоректален карцином и този риск остава 10 години след диагнозата, поради което се препоръчва по-дълъг период на проследяване (215). Друго проучване докладва, че само частично колоректалният карцином след карцином на ендометриума се дължи на лъчелечението, а в този процес основна роля играят генетични фактори и фактори на околната среда (216; 217).

В 13-годишен период на проследяване на над 1000 пациенти с карцином на ендометриум, било установено, че 20% от тях имат история за друго малигнено заболяване (218). Най-честите били карциномите на гърдата (10%), колон-ректум (3%), и яйчник (4%). Пациентите с фамилна история на наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC) - свързани с тях тумори и ендометриален карцином в

долния утеринен отдел имат по-голям риск за развитие на колоректален карцином до 5-години след хистеректомията. (2% и 6%, съответно). Пациентите с ендометриален и яйчников карцином е по-вероятно да са в млада възраст, да имат фамилна история за HNPCC-свързани тумори или за карцином на гърдата и яйчника.

Според едно тайванско проучване, обхващащо 30-годишен период на проследяване на над 11 000 с малигнени заболявания на ендометриума, 4,8% развили поне една последваща неоплазия. Със сарком на матката били 10,47 % от тях, а останалите - с ендометриален карцином. Било установено, че рискът за развитие на други гинекологични тумори бил най-висок, следвани от туморите на уринарната и храносмилателната система (219).

Между 1989 г. и 2002 г. от Soliman и сътр. установили 84 пациенти със синхронни неоплазии на ендометриум и яйчник (220). Средната възраст при поставяне на диагнозата била 50 години, средният БМИ бил 28 кг/м, 51% от жените били в пременопауза, а 33% не били раждали. Карциномът на яйчника в 48% от случаите бил случайна находка, а 69% от пациентите били диагностицирани в I-ви стадий. При 68% се откривал ендометриален и овариален карцином със сходна хистология - ендометроиден вариант, и били с по-благоприятна прогноза.

В заключение, можем да кажем, че начинът на натрупване на маркираната глюкоза в женската репродуктивна система трябва да бъде корелиран с менопаузалния статус и менструалния цикъл. Метаболитна активност в областта на аднексите и маточното тяло при жени в менопауза, се нуждае от допълнителна оценка за изключване на малигнен процес (221).

### 3.5.6 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на маточна шийка и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Методът е подходящ за детекция на тези тумори, но не може да определи точно локалния статус. Степента на натрупване корелира обратно пропорционално с прогнозата и терапевтичния отговор (222). При пациенти в ранен стадий, са възможни фалшиво негативни резултати. PET/CT намира приложение при стадиране на локално авансирани тумори, за оценка на лимфогенната дисеминация и далечна дисеминация, определяне на прогнозата чрез метаболитната активност и при лъчетерапевтично планиране (223).

Данните от корейския раков регистър между 1993 г. и 2010 г. установили, че 3,68% от жени с карцином на шийката на матката, развили втора неоплазия за среден период на проследяване от 7,34 години (224). Раковите заболявания, свързани с HPV, тютюнопушенето и проведеното лечение, често били идентифицирани при тези пациенти като последваща неоплазия - на вагината, костите и ставите, вулвата, ануса, пикочния мехур, белите дробове и бронхите, корпуса на матката и хранопровода.

Според едно холандско проучване, в което били включени над 12 000 жени с карцином на маточна шийка, 5,6% развили последваща синхронна и метакронна неоплазия. 2,6% били карциноми свързани с тютюнопушенето, 1,4% - карцином на гърдата и 1,2% - с карцином в зоната на облъчване (225). Над 54% от случаите на цервикални карциноми били диагностицирани в I-ви стадий, а само 5,5% в 4-ти. За

съжаление, голяма част от последващите тумори са открити в напреднал стадий (30,4% в 4-ти).

### 3.5.7 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен карцином на вагина и вулва и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Карцинома на вагината се среща рядко, като етиологичните причини и моделът на разпространение са подобни на цервикалния карцином. Методът е подходящ за детекция на тумори на вагината, поради високата степен на натрупване на РФ (най-често са плоскоклетъчни), но не може да определи точно локалният статус. По отношение на лимфните метастази, PET/CT също има висока диагностична стойност. Трябва да се има предвид, че методът не може да разграничи първичен тумор от ангажиране по съседство от друг малигнен процес (други гинекологични тумори, ректум, пикочен мехур). Бенигнени лезии, като лейомиомите и полипите, могат също да създадат трудности при интерпретацията на образите (226; 221).

При карциномите на вулвата също преобладават плоскоклетъчните тумори като хистологичен вариант. Срещат се при жени над 70 години, но честотата на HPV-асоциираните в млада възраст се увеличава през последните години. Потенциални трудности за детекцията им представляват възпалителните процеси в Бартолиновите жлези. Смята се, че те инволуират след 40-годишна възраст и повишена метаболитна активност след тази възраст трябва да се корелира клинично, въпреки че първичните тумори и метастазите с тази локализация са редки. Инфекциозните и химически-индуцираните вулвовагинити са често срещани, представят се с повишена метаболитна активност и могат да маскират подлежащи малигнени процеси. Същото важи и за уринната контаминация (221).

В едно американско проучване, изследващо жени с карцином на вагина (*in situ*, n = 461; инвазивен, n = 888) и вулва (*in situ*, n = 2898; инвазивен, n = 2685), било установено, че 489 от тях са развили друго малигнено заболяване. Най-често срещаните били свързаните с тютюнопушенето тумори (бял дроб, глава и шия, хранопровод) или с HPV-инфекцията (анус, маточна шийка, вагина или вулва) (227).

Друго американско проучване на пациенти с малигноми на вулвата (*in situ* или инвазивен), потвърждава тезата за взаимовръзката на тези карциноми с аногениталните тумори (228). Те установили, че жените с рак на вулвата много по-често съобщавали в анамнезата си за предшестващи или съпътстващи аногенитални тумори, отколкото останалите участници в проучването. Тази асоциация вероятно е ограничена до сквамозно-клетъчни тумори. От 16 жени с неплюскоклетъчни тумори на вулвата (тези диагнози включват меланом, базално-клетъчен карцином), нито една не съобщила за предшестващ или съпътстващ аногенитален злокачествен тумор.

### 3.6 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първично лимфопрولیферативно заболяване, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

Ролята на PET/CT при тази туморна локализация е добре известна като включва стадиране на пациентите с Ходжкинов лимфом и агресивните Неходжкинов лимфом. Основно предимство на FDG-PET/CT е, че изследването е цялостно и може да насочи биопсията към най-метаболично активните и лесно достъпни зони. Също така, методът може да разграничи два отделни клона на диференциация по различна степен на натрупване на маркираната глюкоза, както и да отдиференцира трансформациите от нисък към висок грейд и обратно. FDG PET/CT е с висока диагностична стойност при разпознаване на костно-мозъчното ангажиране, на слезката, екстранодалното ангажиране и разпознаване на засегнатите от болестта лимфни възли, базирайки се основно на метаболитната им активност (229; 189).

Трудности се установяват при активирана кафява мастна тъкан, грануломатозни и възпалителни заболявания, посттерапевтично активиран костен мозък и тимус, и екстранодално стадиране при изследвания без интравенозен контраст (230).

Неоспорима е ролята на PET/CT по отношение на определяне на прогнозата (ранна и късна), свободен от прогресия период и общата преживяемост (231). Методът е полезен за определянето на това кои пациенти биха имали полза от трансплантация. Смята се, че пациенти с позитивен PET/CT преди и след трансплантация са с лоша прогноза и висок риск от терапевтичен провал (232).

В изследването на Toma's Парајќ и сътрудници били стадираны 209 пациенти с новодиагностициран НХЛ с FDG PET/CT (233). При шест (2,9%) се установили находки, силно суспектни за втора синхронно протичаща неоплазия. Провели по-нататъшно уточняване преди старта на лимфомната терапия и установили два колоректални карцинома, един тумор на хранопровода, един на млечна жлеза, един медуларен на щитовидна жлеза и един плоскоклетъчен на бял дроб. При пет от шестимата, неоплазиите били безсимптомни и се явили като случайна находка на стадиращото изследване.

В друго проучване, 103-ма пациенти с лимфом и съмнение за рецидив, били изследвани с FDG PET/CT. След хистологична верификация са установени пет други малигнени заболявания (трима с карцином на бял дроб, един пациент с карцином на дебело черво и един с малигнен процес в областта на глава и шия), 5,2% (234).

Редица изследвания установяват повишен риск за развитие на солидни тумори след лимфопрولیферативни заболявания, особено в полето на облъчването (например гърда, бял дроб или тумори на глава и шия), което може съществено да се редуцира с новите техники и апаратура на лъчелечението (235; 236). Според едно холандско проучване на над 3 000 пациенти с Ходжкинов лимфом, за период на проследяване от 22,6 години, 832 пациенти са развили второ малигнено заболяване, 126 - трето и 16 - четвърто. Повечето пациенти получили лъчетерапия самостоятелно (30,1%) или в

комбинация с химиотерапия (59,6%); 10,2% са получили само ХТ. При жените най-честата малигнена диагноза е карцином на гърдата, а при мъжете - белодробният карцином (237). По данните на едно голямо проучване в САЩ, 1231 пациента с НХЛ, проследявани за период от 10 години, са развили втора неоплазия (4.2% от 28,823) (238). Значителен превес се забелязва при острата нелимфоцитна левкемия, карцином на пикочния мехур, вероятно във връзка с проведената химиотерапия. Лъчелечението се свързва с по-високия риск от развитие на остра нелимфоцитна левкемия, карцином на белия дроб и костите.

Друго проучване изказва предположението, че не провежданата терапия за лимфопролиферативното заболяване, а стадият му, са от по-голямо значение за развитието на синхронни и метакронни неоплазии (239).

Според Yanan Jiang и сътрудници, от 2632 пациента с Неходжкинов лимфом за период на проследяване от 13,5 месеца, 3,7% са развили 21 синхронни и 71 метакронни неоплазии (240). Повечето пациенти били диагностицирани с лимфопролиферативно заболяване преди 60-годишната си възраст, а най-честият хистологичен вариант бил дифузния В-едроклетъчен лимфом (94,8%, n=92). В групата със синхронните неоплазии фоликуларният лимфом също се срещал (42%). Карциномите на храносмилателния тракт били най-чести (23,9%), следвани от карциномите на щитовидната жлеза (18,5%), дихателна система (15,2%), и гърда (15,2%). Проучването заключава, че преживяемостта е по-ниска при пациент с НХЛ, които по-късно са диагностицирани със солиден тумор, отколкото пациенти, при които злокачествените заболявания са синхронни или развиват лимфопролиферативно заболяване след солиден тумор.

Значително се покачва риска за развитието на други неоплазии при ранно начало на лимфопролиферативното заболяване, особено при деца. Според проучването на Leung и сътр. установили, че при почти 500 пациенти с НХЛ в детска възраст, които били лекувани между 1970 г. и 1997 г., втора неоплазия са развили 16 пациенти (9 със солидни тумори и 7 с остра миелоидна левкемия), като кумулативният риск е бил най-висок при пациенти с лимфобластен лимфом (241).

От значение са и генетичните фактори и фамилната история, които били установени в редица проучвания (242; 243). Изчислено било, че рискът за развитие на друго малигнено заболяване при пациенти с фамилна история за малигноми бил повишен от два до пет пъти, най-проминентно за карцином на гърдата и на простатата.

Рискът за развитие на онколимфопролиферативни заболявания (и по-специално за НХЛ), съществува след терапия на други онкологични заболявания, и е бил изчислен като най-висок след петата година след края на терапията и персистирал повече от три десетилетия. Според мултицентричното проучване, при което били включени над 200 000 пациенти с малигнени заболявания, 6915 развили втора неоплазия. НХЛ бил диагностициран при 425 от тях. Въпреки, че специфични субтипове не били дефинирани, заключението било, че преобладавали агресивните В-клетъчни типове с екстранодално ангажиране на ГИТ и централната нервна система. Това обуславя дългосрочното проследяване на тези пациенти (244).

Рискът за развитие на последващи малигноми остава повишен след диагностициране на второ злокачествено заболяване. Поради предишното лечение на

лимфомите и втория малигном, възможностите за лечение на третото злокачествено заболяване могат да станат много ограничени, което може да повлияе драстично на прогнозата. Следователно, откриването на последващи злокачествени заболявания в ранен стадий, е особено важно за подобряване на възможностите за лечение.

### 3.7 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен мезенхимен тумор, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

Костните тумори често се явяват като случайни находки при PET/CT сканирането за други показания. Степента на натрупване на РФ би била полезна за разграничаване на малигнени от бенигнени лезии, въпреки че се срещат редица фалшиво положителни (фиброзна дисплазия, Лангерхансова хистиоцитоза, саркоидоза, болест на Пейджет, енхондрома, браунови тумори) и фалшиво отрицателни находки (високо диференцираните хондросаркоми, плазмоцитома и миксоидните тумори) (245; 246). При саркомите, ниската степен на натрупване има ограничена роля за разграничаване на бенигнени от малигнени лезии, като се използва стойността на  $SUV_{max} < \text{или} > 1,6$  (250). Роля имат и късните скенирания, като бенигнените тумори показват пик на натрупването около 30-тата минута, а малигнените - на 4-тия час (247).

Методът при наличието на мускулоскелетни тумори може да е полезен за насочване на биопсията, оценка на прогнозата и терапевтичния отговор и определяне степен на диференциация (248).

При стадирането на 109 пациенти с мезенхимни тумори с FDG PET/CT, след проведеното изследване, при един пациент бил хистологично верифициран друг малигнен процес (0,9%) - недребноклетъчен белодробен карцином (249). В проучването на C.L.L. Lopez-Oliva и сътрудници, при почти 600 пациента с мезенхимни тумори, честотата на синхронните и метакронните неоплазии била 6%. Пациентите са били разделени на 3 групи през периоди от 3 месеца; открити преди мезенхимен тумор (предшестващи); открити едновременно или до 3 месеца след първоначалната диагноза (синхронни) и след повече от 3 месеца (метакронни), като последната група била и с най-голям брой пациенти. Най-честата друга неоплазия била карциномът на щитовидната жлеза, следвана от дебелочревния карцином (250).

Merimsky и сътрудници изчислили честота от 7,5% за развитие на друг първичен неопластичен процес при пациенти с мезенхимни тумори, което е значително повече от риска за популацията (1,0%) (251). Като втора неоплазия се срещала основно друг мезенхимен тумор или бъбречноклетъчен карцином. Важна част от проследяването на пациентите с мезенхимни тумори е търсенето на окултни неоплазии, особено при пациенти с фиброзен хистиоцитом, които демонстрират висок риск за развитие на ренален карцином.

Ukhide Tateishi и сътрудници установили, че рискът за развитие на синхронен или метакронен тумор се различава значително при различните хистологични варианти

на мезенхимните тумори. Най-висок е при пациенти с миксофибросарком (252). Нито един от пациентите в групата със синовиален сарком не е развил друга неоплазия. Малигнените заболявания, придружаващи мезенхимните тумори били най-често на колона и стомаха при мъжете (възможна асоциация с ГИТ), следвани от туморите на глава и шия, а при жените - карцином на гърдата. Последните проучвания предлагат провеждането FDG PET, особено при пациенти с миксофибросарком.

В едно шведско проучване била докладвана честота от 20% на други малигнени заболявания, предшестващи или последващи мезенхимните тумори (253). По отношение на хистологичния вариант на мезенхимен тумор, други малигнени неоплазии са се появили при 30% пациенти с малигнен фиброзен хистиоцитом, при 22% от пациентите с лейомиосарком, 23% от тези липосарком, 10% със синовиален сарком, при 54 % от тези с малигнен тумор на нервните обвивки, и при 22% с други хистологии на мезенхимни тумори. Най-честите първични неоплазии, които са се развили преди мезенхимните тумори били на гърдата, на простатата и малигненият меланом, а след мезенхимните тумори преобладавали тези на простатата и колоректалният.

Множество хистологични варианти се появяват в различни органи, което означава, че целотелесната диагностика и скрининг има значение, както за откриване на локални рецидиви и далечна дисеминация, така и за детекция на други неоплазии.

### 3.8 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първични кожни малигноми, синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

#### 3.8.1 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен малигнен меланом и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

PET/CT е незаменим метод за стадиране на пациенти с малигнен меланом в 3-ти и 4-ти стадий, за оценка на терапевтичния отговор и прогнозата, както и при съмнение за рецидив, особено когато лезиите са разположени в трудни области за клинично или CT-изследване (каквито са меки тъкани или неуголемени лимфни възли) (254). Методът би бил полезен предоперативно при резектабилни единични метастази или за отмяна на хирургичния подход, при детекция на допълнителни вторични лезии, недиагностицирани от другите образни изследвания (189).

Предимство на целотелесната PET/CT процедура при проследяване на болестта е и възможността за детекция и на синхронни/метакронни първични тумори, които са наблюдавани при около 8% от случаите и включвали по един пациент с НХЛ, мултиплен миелом, карцином на колона, гърдата, панкреаса, щитовидна жлеза и неврофибром (255). Aurélien Freton и сътр. провели PET/CT на 333 пациенти с малигнен меланом на увейта. Седем от тях били с метастатична болест (2,1%), а 10 били със синхронни злокачествено заболявания - в бял дроб (n=4), в колон (n=3), в

щитовидна жлеза (n=1), гърда (n=1), и един пациент с лимфом. При 28 от пациентите (8,4%) са открити бенигнени находки, най-често в лимфни възли (n=9), бял дроб (n=6), и щитовидна жлеза (n=6). При 4 от тях се е наложило биопсично потвърждение (на гърда, щитовидна жлеза и малкотазова находка). Останалите промени за корелирани с анамнезата и предходни образни изследвания (256). Подобно проучване провели Cohen и екипът ѝ, като детектирали 10 пациенти със синхронни и метахронни неоплазии (9,3%) с PET/CT - в бял дроб, гърда, колон, щитовидна жлеза и адренална жлеза (257).

Според други проучвания се изказва твърдението, че пациентите с ММ имат по-висок риск от развитие на панкреасен карцином, поради обща генетична мутация в тумор - супресорен ген (CDKN2). Например Schenck и сътрудници са съобщили за такава тенденция при пациенти, които са диагностицирани с ММ в ранна възраст (258).

В изследването на Smita Bhatia и сътрудници от 585 пациента с малигнен меланом, 37 (6,3%) развили втора малигнена неоплазия, като в това проучване неоплазиите на кожата били с най-голяма честота (259). По-голямата възраст за диагностициране на ММ е асоциирана с висок риск за развитие на друго малигнено заболяване.

Според едно популационно базирано проучване проведено от T. Porsia и сътрудници, за периода от над 30 години, 12,1% развили една или повече синхронна или метахронна неоплазия, като една четвърт от тях били меланоми с друга локализация - с по-малка дебелина, най-често при жени с ММ на глава и шия или пациенти под 30-годишна възраст. Доказан бил повишен риск за развитие и на солидни тумори - на гърдата, простата, както и на НХЛ (260).

В труда на Deng и сътрудници изследват пациенти с метастатичен ММ преди и след одобрението на имунни инхибитори на сигналните пътища. След изчисляване на рисковете и премахване на пациентите с последващи малигнени меланоми, установили, че рискът за развитие на други неоплазии е по-висок при втората група (съответно с 65% по-висок преди ерата ICIs и 98% по-висок след нея, сравнено с общата популация) (261).

Соорег и сътрудници докладвали, че при 1416 пациенти с ММ, 8,2% имали синхронна и метахронна неоплазия, като преобладавали епителните тумори с 69,4%, (карцином на дебелото черво, гърдата и простатата) и хематологичните малигнени заболявания (21,8%). Заключението на групата е, че немеланомните малигноми не са рядкост при пациентите с ММ, трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза и при наличие на туморни маси е редно да се проведе хистологична верификация (262). До подобни заключения достигнали в анализа си Caini и сътр. върху документация на общо 350 000 пациенти с малигнен меланом на кожата (263).

### 3.8.2 Ролята на PET/CT при пациенти с друг първичен кожен карцином и суспекция за друг синхронно или метахронно протичащ тумор.

Обичайно, плоскоклетъчните кожни неоплазии - базоцелуларен и спиноцелуларен карцином, се откриват в ранен етап и се лекуват локално. Липсват препоръки за провеждане на PET-CT в който и да е стадий на заболяването. Въпреки това, този тип неоплазии се характеризират с интензивна фиксация на маркираната

глюкоза (до 100% в някои проучвания) и високорисковите пациенти биха имали полза от провеждане на такова изследване за изключване на локо-регионална и далечна дисеминация (264).

Кожните карциноми не са включени в повечето национални ракови регистри. По тази причина, значението им за популационно-базираните анализи е ограничено в сравнение с другите неоплазии. Въпреки това, съществуват проучвания, в които се съобщава честотата на възникналите неоплазии след спиноцелуларен карцином и рискът за развитие на малигноми с определени локализации е значително по-висок. Заклученията на едно популационно-базирано проучване в Швеция са (265), че пациентите със спиноцелуларен карцином на кожата имат по-висок риск за развитие на последващи злокачествени заболявания от популацията, най-отчетливо за други малигноми на кожата, сквамозноклетъчни с друга локализация и такива, свързани с тютюнопушенето. Рисковите фактори като ултравиолетова радиация, пушене и HPV-инфекции могат да обяснят частично появата им. Особено внимание и проследяване трябва да се извърши за пациентите със SCC в млада възраст.

Cantwel и сътр. открили, че има повишен риск за развитие на ММ след спиноцелуларен кожен карцином и потвърдили резултатите на Wassberg от 1999 г., вероятно в резултат на ултравиолетова слънчева радиация (266; 265). Chattopadhyay и екипът му отчетели повишен риск за развитие на тумори на горен отдел на дихателна и храносмилателна система и малигнен меланом при пациенти със спиноцелуларен карцином. Пет пъти по-висок риск за поява на спиноцелуларен кожен карцином е наблюдаван след наличието на лимфоми, левкемии и карциноми на горен отдел на дихателна и храносмилателна система (267).

### 3.9 Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с първичен тумор с ниска/вариабилна утилизация на FDG, синхронно и метахронно протичащите злокачествени заболявания при тези нозологична единица и ролята на метода за диагнозата им.

#### 3.9.1 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен тумор на простатна жлеза и суспекция за друг синхронно или метахронно протичащ тумор.

Съществува малка група туморни болести с начално ниска утилизация на FDG, между които е и простатният карцином (ПК). Ограничения предизвиква и съществената атенюация от активност в пикочен мехур, което прави интерпретацията на образите на простата крайно несигурна. Съществуват данни за корелация на утилизацията на FDG с туморна диференциация (Gleason score > 7) и нива на PSA, но без съществено влияние върху терапевтичния подход.

Натрупването на маркираната глюкоза може да бъде повишено, в резултат на простатна хиперплазия, простатит или посттерапевтични промени в тази област. Над 80% от простатните карциноми не натрупват маркираната глюкоза (268). Възможно е първичен туморен процес да покаже интензивно натрупване, най-често в периферната

зона. Друга възможност за визуализация на простатния карцином и неговите метастази с този РФ, е при дедиференциацията му (269).

Дисеминационните лезии от простатен карцином също не показват натрупване на FDG. Най-честите, като уголемени лимфни възли и склеротични костни лезии, могат да се разграничат при пациенти с друг малигном с висока утилизация на глюкоза (189).

E. Davis идентифицирали над 440 000 пациенти, които били диагностицирани с простатен карцином, като 10% от тях развили други неоплазии. Рискът бил по-висок за развитие на тумори на меките тъкани, вкл. бъбрек, пикочен мехур и ендокринна система. Мъжете, които били лекувани с радиотерапия пък, демонстрирали по-голям риск за развитие за карцином на ректума и пикочния мехур (270). Sharp препоръчва скринингова колоноскопия при пациенти с рак на простатата преди брахитерапията, с цел установяване на асимптомнен ректален рак, което би намалило усложненията от лъчетерапията (271). Колоноскопската оценка, както и системното проследяване, е необходимо за изключване на синхронна неоплазия, както и детекция на метакронен тумор.

Chao-Yueh Fan и сътр. изследвали ролята на лъчетерапията за развитие на други малигноми и установили повишен риск за развитие на хематологични заболявания, карциноми на хранопровод, стомах, пикочен мехур в сравнение с тези, които не са провеждали такъв тип лечение. Изчислили и повишен риск за развитие на карцином на щитовидната жлеза в сравнение с общата популация (272).

Изчислената ниска честота за развитие на някои малигноми в тези проучвания не е напълно изяснена, но се смята, че простатният карцином при тези пациенти е открит в една по-късна възраст и то в напреднал стадий. По тази причина, вероятно, няма възможност за развитие на друг туморен процес.

Възможна хипотеза за развитие на урологични тумори е споделена етиология, сходни канцерогенни пътища свързани с уростаза, хронично възпаление и генетични мутации, особено що се отнася до пикочния мехур.

В заключение, необходимо е проследяване и внимание по отношение на последващи малигноми при пациенти с простатен карцином и проведена радиотерапия, особени в първите 5 години.

### 3.9.2 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен тумор на щитовидна жлеза и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

FDG PET/CT има ограничена роля за оценка на щитовидни нодули, но те често се явяват инцидентна находка. За съжаление, степента на натрупване на маркирана глюкоза не може да се използва за разграничаване на малигнени от бенигнени лезии, тъй като в повечето проучвания е установена голяма вариабилност (от SUV max 2,0 до 8,5) (273).

За бенигненост на находките говори дифузен характер на натрупването, липса на субстрат от CT или наличие на нископлътностна находка (HU<25). В помощ на диагнозата е и корелация с предходни образни изследвания (274). Висока негативна предиктивна стойност за малигнитет е липсата на фиксация в нодул с размери над

10мм (275). Методът намира приложение при дедиференцирани тиреоидни карциноми (повишен тиреоглобулин и негативна йодна сцинтиграфия) за оценка на терапевтичния подход и прогнозата, при нискодиференцирани и медуларни карциноми - за стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от терапията (189).

Според Ronckers и сътр., 5-те най-често срещани първични малигнени локализации, след които се развивал карцином на щитовидна жлеза, включвали млечна гърда при жените, простата, дебело черво, меланом и бели дробове (276). Общият риск за развитие на рак на щитовидната жлеза, след всяко злокачествено заболяване, бил с 42% по-висок от очакваното и за двата пола. В същото проучване били изследвани и около 30 000 пациенти с карцином на щитовидната жлеза, като над 7% развили втора неоплазия. Преобладавали жените (75%), като средният период на проследяване бил 8 години. Повечето тумори на щитовидната жлеза били папиларни (78%) или фоликуларни (15%) аденокарциноми.

Мъжете с рак на щитовидната жлеза са били по-възрастни при поставянето на диагнозата от жените и са имали малко по-кратък период на проследяване. Карциномът на гърдата бил най-често срещаният втори тумор след щитовидната жлеза при жените (36%), а простатният - при мъжете. До подобни заключения достигнали и Verkooyen и екипът му, съобщавайки, че КМЖ бил с най-висока честота на поява преди или след диагностицирането на карцинома на щитовидната жлеза (277).

В друго проучване била доказана честота от 3% за развитие на синхронни и метакронни малигнени заболявания при пациенти с карцином на щитовидната жлеза. Преобладавали папиларните и фоликуларните карциноми (80%), като съотношението между мъжете и жените било 1:2.1. Според локациите, вторите ракови заболявания, в ред на намаляваща честота, са били на гърдата, белия дроб, колон/ректум, глава и шия, както и миеломна болест. Най-честата хистология на рака на гърдата е дуктален карцином (76%), а на рака на белия дроб - бронхогенен карцином (278).

Ja Seong Bae и сътр. (279), провели FDG-PET/CT на 3 379 пациенти за оценка на карциномни заболявания между ноември 2003 г. и декември 2005 г. На 99 пациенти с фокално (n=68) или дифузно натрупване на маркираната глюкоза (n=31) в щитовидната жлеза, било предложено допълнително доуточняване на находките с ехография. При 49 от първата група и при 4-ма от втората, била проведена FNA. Резултатите били следните: доброкачествени при 25 пациенти (51%), злокачествени при 17 пациенти (34,7%) и неопределено при седем пациенти (14,3%) от първата група. От втората група FNA е извършена при четирима пациенти, като при двама са открити малигнени лезии. Преобладавали папиларните карциноми и женския пол. Заключениеето на участниците в проучването било, че честотата на случайно откритите щитовидни карциноми в тази група не се различавала от общата популация, но случаите при които било налице фокално и интензивно натрупване на FDG задължително се нуждаели от уточнение.

### 3.9.3 Ролята на PET/CT при пациенти с първичен невроендокринен тумор и суспекция за друг синхронно или метакронно протичащ тумор.

Невроендокринните тумори са рядка и хетерогенна група тумори, които могат да се развият в почти всяка част от тялото и произлизат най-често от невроендокринните клетки на редица органи - панкреаса, гастроинтестиналният тракт, щитовидната жлеза, белия дроб, по-рядко тимуса, надбъбреците и кожата. Ролята на 18F-FDG PET/CT при оценката на невроендокринните тумори зависи главно от степента на тяхната диференциация. В тази група болшинството са високо диференцираните (G1-2), при които няма добавена аденокомпонента. Те показват висока експресия на соматостатинови рецептори (SSTR), докато ниско- и недиференцираните NET обикновено са със слаба или липсваща експресия на SSTR и при тях се предпочита провеждането на FDG PET/CT. Показател с решаващо значение е Ki 67%, който е биомаркер, отразяващ пролиферативната активност на тумора и е мощен прогностичен фактор при редица малигнни 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 (280).

Между 2000 г. и 2016 г. над 75 000 пациенти са диагностицирани с белодробен нискодиференциран NET. При 1161 пациенти се развили 1361 последващи неоплазии. Пациентите имали повишен риск за развитие на синхронни и метакронни тумори на храносмилателна и дихателна система- по-младите за неоплазми на панкреаса, пода на устната кухина и дихателна система, а по-възрастните били изложени на по-голям риск от злокачествени заболявания като остра миелоидна левкемия, карцином на колон, малигнни заболявания на дихателна и отделителна система (281).

Друг екип е изследвал връзката между невроендокринните тумори на стомашно-чревния тракт и панкреас (GEP-NET) и други вторични първични злокачествени заболявания. Изследването включвало 243 мъже и 216 жени, диагностицирани с GEP-NET между 2000 г. и 2009 г. От тях 13,7% били с друго малигнено заболяване: при 5,4% имало предхождащ малигном, при 2,8% протичали синхронно, а при 6,3% заболяванията били метакронни. Най-честите неоплазии били рак на гърдата, колоректален рак, меланом и рак на простатата (282).

При преглед на медицинската документация на 169 пациенти с NET, Clift и екипът му установили, че 26 от тях развили 29 неоплазии без невроендокринен х-р (към тях не се включвали пациенти с генетична предиспозиция и синдроми). Най-честите били на колон/ректум, гърда и бъбрек. При 51 пациенти с NET на тънки черва, 10 били с множествени неоплазии, а при 51 пациенти с NET на панкреаса, тези с множествени неоплазии били 8 (283).

Reina и сътр. включили в проучването си 111 пациенти с NET, от които 21 имали придружаваща неендокринна неоплазия (284). Най-честите малигноми били на храносмилателната система (52,4%). В допълнение, останалите злокачествени заболявания били на бял дроб (недребноклетъчен, 19%), яйчници (9,5%), гърда (4,8%), бъбрек (4,8%), пикочен мехур (4,8%) и невробластом. Преобладавали метакронните неоплазии (64,3 %).

Според едно тайванско проучване, от общо 1350 новодиагностицирани NET, 49 (3,63%) са развили втори рак >3 месеца след диагностицирането на първия. Преобладаващите новодиагностицирани неоплазии били на храносмилателната (дебелото черво) и дихателната система (най-много с рак на белия дроб). Развитието на втория малигном било независимо от първичната локализация на NET (285).

От направения анализ на литературата става ясно, че вероятността за развитие на синхронни и метакронни злокачествени заболявания трябва винаги да се има предвид при лечението и проследяването на онкоболни. Нейната честота, стандартно висока при най-често срещаните онкологични заболявания в световен мащаб (карцином на гърдата, на простатата, на белия дроб, на колона и др.), допълнително се увеличава в резултат на по-горе изброените множество етиологични фактори. Също така се наблюдава и покачване на честотата на поява на редица други, по-редки, синхронни и метакронни онкологични заболявания. Докато етиопатогенезата на някои комбинации от онкологични заболявания отдавна се проучва и вече се срещат насоки или дори ясни мерки за контрола им (например при карцином на глава и шия и бял дроб, билатерален карцином на млечни жлези, HPV- асоциирани тумори), други остават все още не напълно обследвани и са обект на единични проучвания върху малък брой пациенти. Това налага извършването на целенасочени проучвания с общи критерии, както по отношение на онкологично болните пациенти, провеждащи агресивна противотуморна терапия, така и проследяване на ефекта и изучаване на евентуалния канцерогенен потенциал на навлизащите нови лекарствени противотуморни препарати. Вероятността за възникване на синхронен или метакронен тумор често се negliжира от клиницистите, които концентрират действията си и знанията си в лечението в контекста на настоящото злокачествено заболяване. С оглед тенденцията за зачестяването на този тип социалнозначими заболявания, както и неизменният наследствен фактор при част от пациентите, е необходимо тази практика да бъде променена и медиците да бъдат подготвени за предизвикателствата на бъдещето. Клиницистите трябва да търсят и изключват фактори и симптоми, насочващи към втора онкологична диагноза и това да не се случва само в тривиалните ситуации (например BRCA позитивни пациенти). Необходим е мултидисциплинарен подход, чрез изграждане на постоянна връзка между лекуващите екипи от различни специалисти (онколози, лъчетерапевти, нуклеарни медици). Въпреки, че ракът е „бичът на настоящия век” трябва да се има предвид, че това не е една нозологична единица, а множество различни заболявания, част от чиито етиологични фактори са неизвестни и до днес. Необходимо е индивидуализирано проследяване на онкоболните пациенти, особено с навлизането в клиничната практика на новите противотуморни лекарства (таргетна и имунотерапия), чиято дълготрайна експозиция все още не е детайлно проследена.

От предоставените данни може да се обобщи, че с нарастващото използване на модерните техники като PET/CT, при много онкологични пациенти се откриват нови суспектни лезии, например в дебелото черво, млечната жлеза, главата и шията, щитовидната жлеза, белия дроб, които лесно биха могли да се пропуснат от другите

образни изследвания, които не са целотелесни. В резултат на гореизложените факти, може да се направи предположение, че диагностичната стойност на 18F-FDG PET/CT зависи от редица фактори: вида и характера на патологичните промени; данните от документацията (хистологичния вариант, стадия на първичния малигнен процес, сравнението с другите образни методи); от опита на разчитания изследването и др. Въпреки големия технологичен напредък и разпространението на метода, липсват данни за големи проспективни проучвания, които да оценят ролята на FDG PET/CT за детекция на синхронни и метахронни злокачествени заболявания. С голямо значение, корелиращо и с малък брой проучвания, е наличието на зони с фокално повишената метаболитна активност в различните структури и органи на тялото (за разлика от дифузното натрупване, което често е неразлично от физиологичното). Познанието за способностите на детекция на метода при различните нозологични единици и хистологични варианти, както и разграничаването на фалшиво позитивните и фалшиво негативните находки значително би повишило детектабилните способности на хибридна диагностика, би подобрило качеството на медицинската услуга при онкоболни пациенти в България и би довело до ранна диагностика и удължаване преживяемостта при тази група пациенти.

Синхронно или метахронно протичащ неопластичен процес трябва да се подозира винаги при късна или нетипична дисеминация на основното заболяване, несъответствие с туморните маркери, изолирана нова лезия, продължаващо излагане на токсична нокса, анамнеза за провеждана химиотерапия (например с антрациклини) или радиотерапия на определена област. След хистологична верификация на последващата неоплазия, решението за провеждането на терапия се усложнява, особено при напреднало заболяване. Предизвикателство е да се повлияят повече от едно онкологични заболявания едновременно, без да се увеличи токсичността или без да са налични нежелани лекарствени взаимодействия. Все още няма гайдлайни, базирани на доказателства при такива пациенти. Те почти винаги са изключени от проучванията. Решенията, как да се подхожда към такива пациенти, трябва да се дискутират от мултидисциплинарен екип и да са индивидуализирани.

Навременното диагностициране на такива заболявания ще помогне на лекаря за подбиране правилния подход на лечение в конкретния случай и ще подобри прогнозата при такива пациенти. Изучаването на случаите с множествени първични тумори може да осигури полезна информация за изработване на протоколи за скрининг и проследяване с цел повишаване на ефективността на лечението.

### III Обобщение на литературните данни

Позовавайки се на данните в литературата, описани в настоящия обзор, могат да се направят следните изводи за синхронните и метахронните злокачествени заболявания и приложението на FDG PET/CT при диагнозата, рестадирането и проследяването ефекта от терапията:

1. Синхронните и метахронните злокачествени заболявания са хетерогенна и трудно обобщима социалнозначима група, с нарастваща честота и ненапълно изяснена етиопатогенеза. В голяма част от случаите, тези тумори представляват диагностично и терапевтично предизвикателство за клиницистите и биват често пропуснати, поради насочване на цялото внимание към настоящото злокачествено заболяване. Това налага насочено мислене по тази тема, и то в мултидисциплинарен екип.

2. Въпреки огромния технологичен прогрес, няма единен комплексен метод, който да решава наведнъж всички диагностични предизвикателства при пациентите със синхронно и метахронно протичащи злокачествени заболявания. Всеки от тях има своите 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.

3. Въпреки че PET/CT е нуклеарно-медицински метод с доказана полза при диагностиката и проследяването на редица онкологични заболявания, все още липсват препоръки и насоки относно диагностичното и терапевтичното поведение при тези пациенти.

4. Не винаги приложението на PET/CT се оказва най-ефективното, най-вече поради показателя цена, ограничената му достъпност на места и тенденцията за неговото назначаване на един много късен етап, когато едното от заболяванията е в напреднал стадий и са изчерпани терапевтичните възможности (обезсмисляйки хистологичната верификация). Това прави впечатление в клиничната практика и налага изготвяне в бъдеще на диагностичен алгоритъм за употребата му.

5. Все още липсват достатъчно проспективни проучвания в чуждестранната литература, които да демонстрират ролята на <sup>18</sup>F-FDG PET/CT за детекцията на синхронни и метахронни злокачествени заболявания и до каква степен методът може да преодолее ограниченията и недостатъците на конвенционалната образна диагностика.

6. В нашата литература липсват обобщени и систематизирани данни, както за диагностиката на синхронните и метахронните малигнени заболявания със съвременните хибридни нуклеарномедицински технологии, така и за лечението на тази нозологична единица в сферата на онкологията.

## IV ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

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

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

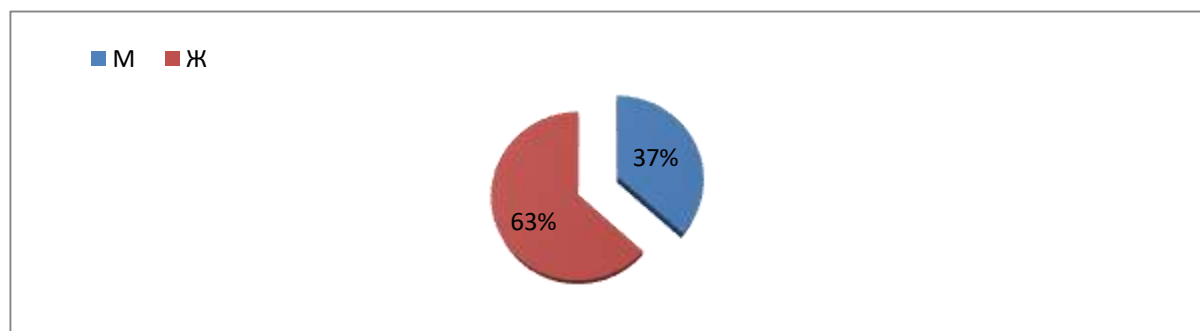
1. Да се проучат възможностите на FDG PET/CT за визуализация на синхронни и метахронни злокачествени заболявания и да се установят случаите на детектираните неоплазми сред пациентите с едно малигнено заболяване, по групи, в зависимост от локализацията.
2. Да се направи сравнителен анализ на демографските и клинично-патологичните характеристики на установените първични злокачествени заболявания в сравняваните групи и да се оцени ролята на метода за рестадиране и оценка на терапевтичния подход.
3. Да се проучи ролята на метаболитната активност на находките за детекция на синхронни и метахронни неоплазии в сравняваните групи.
4. Да се определи чувствителността, специфичността и точността на  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT при пациенти със синхронни и метахронни първични злокачествени заболявания за цялата група.
5. Да се осъществи сравнителен анализ на ефективността на  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT при различните групи, да се определят критерии за диагностика на пациентите със синхронни и метахронни злокачествени заболявания с помощта на FDG PET/CT и да се даде предложение за мястото на метода в общия диагностичен алгоритъм при тези пациенти.
6. Да се определят прогностичните фактори, преживяемост и смъртност на пациентите със синхронни и метахронни злокачествени заболявания за цялата група.

## V МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1 Материал

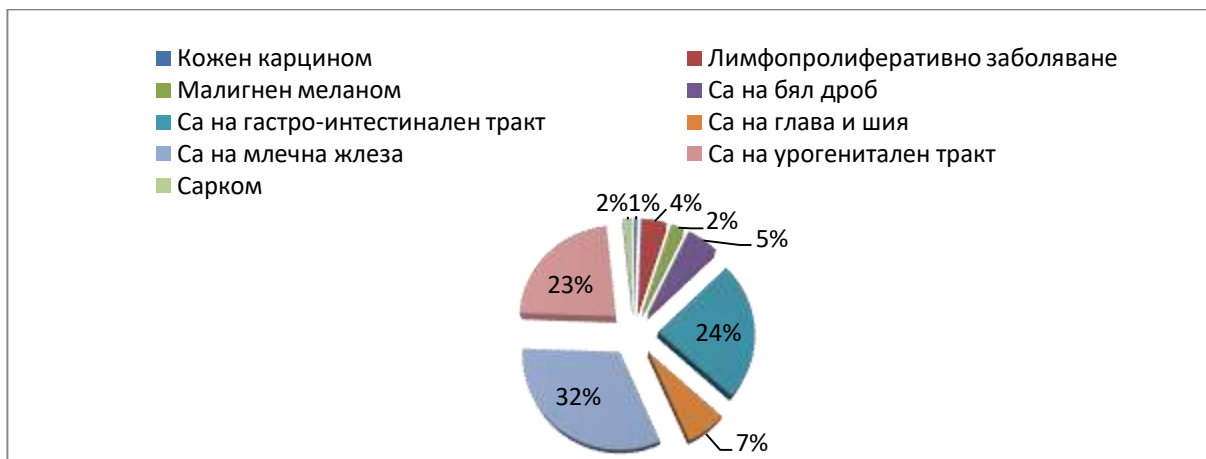
Преди да се дискутират особеностите на първичните малигнени тумори и последващите ги неоплазми, е важно отново да се поясни, че туморите при съответния пациент са разпределени в отделни променливи – „първи тумор“, „втори тумор“ и т.н., само на хронологичен принцип.

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

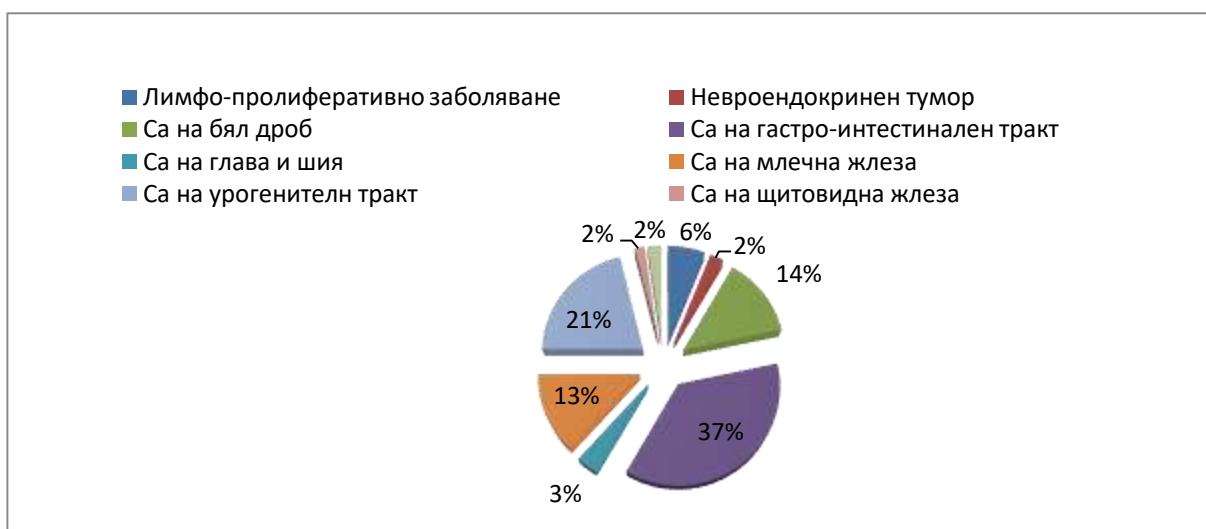


Фиг.1 Процентно разпределение по пол в групата

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



Фиг.2 Процентно разпределение на познатите туморни локализации



Фиг.3 Процентно разпределение на новодиагностицираните СМПЗЗ

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

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

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

За изпълнението на първата, втората и третата от поставените задачи приложихме 18F-FDG PET-CT на 180 пациенти със суспектни данни от FDG PET/CT изследването за наличие на синхронно или метакронно протичащ малигнен процес. От тях, с

хистологично доказана СМПЗЗ са 130 (72,2%), при останалите 50 души (27,8%), не беше доказана последваща злокачествена причина, поради смърт или по-нататъшно проследяване в друго лечебно заведение. Също така, използвахме критериите на Warren и Gates за определянето на множествените първични злокачествени тумори: 1) Всеки от туморите представлява категорична картина на малигненост; 2) Всеки трябва да е обособен (отделен); 3) Възможността единият да е метастаза на другия трябва да се изключи. Групата на множествените тумори беше разделена на случаи със синхронни тумори (времеви интервал между диагнозите в рамките на шест месеца) и случаи с метакронни тумори (времеви интервал между диагнозите над шест месеца).

За изпълнението на четвъртата и петата задача, бяха използвани данните от първа, втора и трета задача. Направи се сравнителен анализ на основните признаци в групата: разпределение по възраст, интервал за развитие на последващата неоплазма, локализация, хистологична характеристика и стадии на двата тумора, диагностични показатели (чувствителност, специфичност, точност, ППС и ПНС), обща преживяемост и смъртност.

За изпълнението на шестата задача приложихме анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier и смъртността с бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression), както и влиянието на редица фактори върху тях.

## 2 Методи на изследване

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

#### 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/СТ изследване.

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

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

- Тип на първичния малигнен тумор и данни за други суспектни туморни 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 в 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 облигантино 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:  $^{18}\text{F}$ -флуоро-2-дезоксиглюкоза (FDG)

Нуклид: Флуор-18

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

Администрация: интравенозно приложение.

Контрол на качеството: Съответствие с Европейската фармакопея.

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

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

Средно около 60-90 минути преди сканирането на пациента, се инжектира 18F-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 зрителното поле включваше цялото тяло (т.нар. Whole-body imaging), както и в случаите, при които съответната конкретна ситуация налага оптимизация. Стандартно, пациентите са с ръце, вдигнати над главата, за избягване артефактите от неадекватна корекция на разсеяното лъчение, особено в абдоминална и тазова област. При насочено търсене на патологичен процес в областта на главата и шията, е желателно ръцете да са до тялото.

Компютърно-томографското изследване беше реализирано с помощта на 16-срезов спирален CT-апарат за отслабване на разсеяното лъчение и структурно-анатомична локализация, със следните параметри: дебелина на срезове при сканиране 3,75 мм, дебелина на реконструирани срезове 1,25 мм, DFOV 70 см, реконструкционна матрица 512 x 512 (матрица на дисплея 1028). Скоростта на въртене на тръбата е 0,8 s, за една ротация (27,50 мм), pitch-фактор 1,375:1. Токът, който се използва, е с автоматична модулация и стойности на напрежението в диагностичния обхват – 120 kV. При провеждане на изследването без интравенозно контрастно усилване, данните от CT бяха събирани при ток 30-250 mA, напрежение 120 kV и коригирани спрямо телесната маса на пациента. В условията на интравенозно

контрастно усилване, СТ параметрите бяха – ток в диапазон 30-440 mA и напрежение 120 kV. Всички пациенти получиха орален контраст (100 ml диатризоат натрий с концентрация на йод 249,64 mg /ml, разреден до общ обем от 1000 ml). Апликацията на контрастния агент (Ultravist 100) беше осъществена с помощта на автоматичен инжектор, в обем от 100 ml, със скорост 2-3 ml/s и закъснение от 40-60 секунди. След приключване на СТ сканирането, следваше регистрацията на емисионен запис, в посока от средна трета на бедрата до основата на черепа (при съмнение за малигнен меланом, от основата на черепа към бедрата). Използваният параметър при позитронно-емисионната томография беше съответно: средно 7-8 легла, в зависимост от ръста на пациента и използвания протокол (Torso imaging или Whole-body imaging). Едно PET-легло покрива разстояние от 116-117 мм, което отнема между 2 и 5 минути. Трансаксиалната разделителна способност на PET е със стойност на FWHM (Full Width Half Maximum) – 5,5 мм. Матрицата е 256 x 256, статичен тип на сканиране, припокриване на леглата – 23,4%. Метод на PET реконструкция – VUEPointHD.

#### 2.1.4 Анализ на данните

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

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

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

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

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

На PET изображенията, основната оценка за възможен първичен туморен процес се основаваше на откриване на зона с фокално повишен глюкозен метаболизъм (18F-FDG), със  $SUV_{max}$  над 2,5.

Въпреки това, злокачествеността на находката не се базира само на измерената стойност на  $SUV_{max}$ . Тези лезии бяха класифицирани като суспектни за малигнени, чрез корелация на изображението с данните от цялата медицинска история на пациентите и съпоставяне на ниско/високодозовите СТ изследвания, получени едновременно с PET изображението. Окончателната диагноза беше приемана за „правилно положителен“, когато предполагаемият от PET/СТ последващ злокачествен

процес, е потвърден чрез патоморфологично изследване - „reference standart“. За „правилно отрицателен“ ние считаме случаи, когато PET/CT беше негативна за новопоявил се последващ туморен процес и такъв не бива открит от последващи изследвания/клинично проследяване. За „фалшиво положителни“ ние считаме случаи, когато PET находка, преценена като СМПЗЗ, не беше потвърдена като такава, чрез последващия хистопатологичен анализ или в хода на проследяването, а се оказвала метастатична от първичния тумор или с бенигнен характер. За „фалшиво негативни“ определихме тези, при които PET/CT не е успяла да открие първичен туморен процес, но такъв е доказан на следващ етап, чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване.

### 2.1.5 Използвани статистически методи

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

Резултатите са обработени статистически със следните методи:

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

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

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

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

## VI РЕЗУЛТАТИ

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

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

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

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

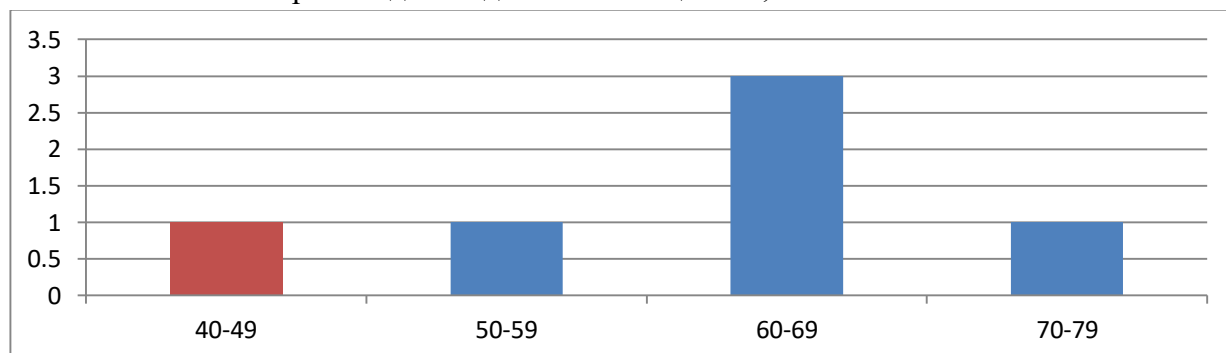
Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 72 години, като средната възраст е 60,7 години - **Табл. 1.**

Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	5	56-72 г.	64,4 г.
жени	1	42 г.	42г.

**Табл. 1** Разпределение на пациентите по пол и възраст

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

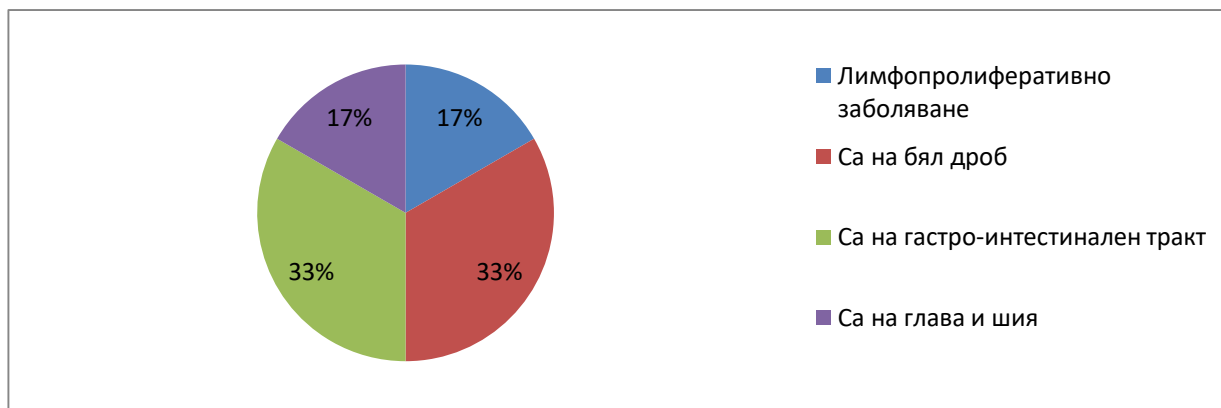
- Няма пациенти на възраст между 30 и 39 години;
- На възраст между 40 и 49 години е 1 пациентка;
- На възраст между 50 и 59 години е 1 пациент;
- Във възрастовия диапазон от 60 до 69 години са включени 3-ма пациенти;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 1 пациент;
- На възраст над 80 години няма пациенти;



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

Установени са следните резултати:

- Преобладават пациентите от мъжки пол, над 55- годишна възраст, с локализация на първичния тумор в белия дроб (n=2); в гастроинтестиналния тракт (n=2) и един пациент с лимфопролиферативно заболяване - **Фиг. 5.**



**Фиг. 5** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите с диагностицирани СМПЗЗ на глава и шия

- Средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната синхронна или метакронна неоплазма, е 4,5 години.
- Всички пациенти в групата са с правилно позитивни резултати - **Табл. 2**

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

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

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

**Табл. 2** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на глава и шия след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

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

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

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

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

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

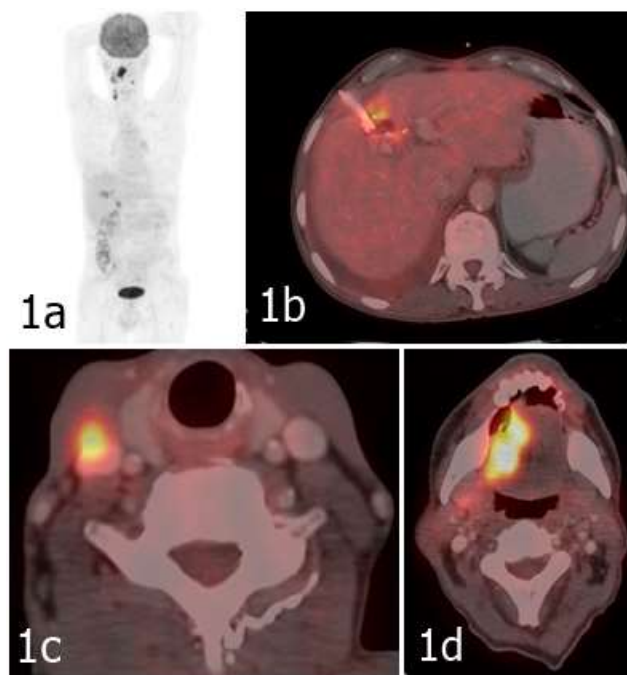
За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на глава и шия в групата, и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме трима пациенти със СМПЗЗ на урогенитален тракт (n=3), трима с белодробни карциноми (n=3), двама с тумор на гастроинтестиналния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

Пол и възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор на глава и шия	Интервал в години между детекцията на двата тумора	Локализация на последващия малигнен процес
М, 42	Орофаринкс	0.166667	Са на бял дроб
М, 82	Назофаринкс	1	Са на ГИТ- панкреас
М, 66	Ларинкс	4	Са на бял дроб
М, 68	Орофаринкс	0.5	Са на ГИТ- хранопровод
М, 65	Глотис	4	Са на УГТ- бъбрек
М, 54	Език	2	Са на бял дроб
М, 59	Ларинкс	19	Са на УГТ- бъбрек
Ж, 51	Ларинкс	1	Са на УГТ- пикочен мехур
Ж, 42	Епифаринкс	5	Са на ГШ- ларинкс

**Табл. 3** Основни характеристики на пациентите с първични тумори на глава и шия и правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ след провеждане на PET/CT

### Клиничен случай №1

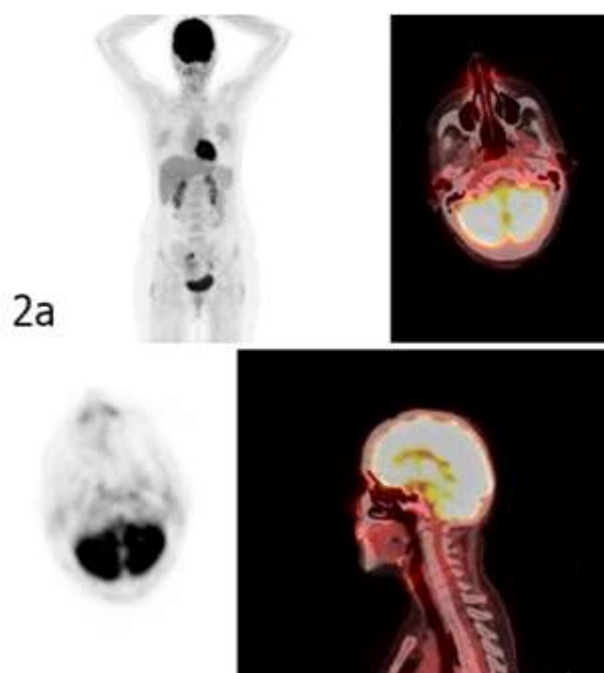
56-годишен мъж, с първичен хепатоцелуларен карцином, след оперативно лечение. PET/CT показва мекотъканна формация в лявата половина на езика и шийна лимфаденопатия, с интензивно повишена метаболитна активност, съвместими със синхронен карцином на езика и дисеминация в шийни лимфни възли, доказани хистологично след нашето изследване - Фиг 6.



Фиг. 6

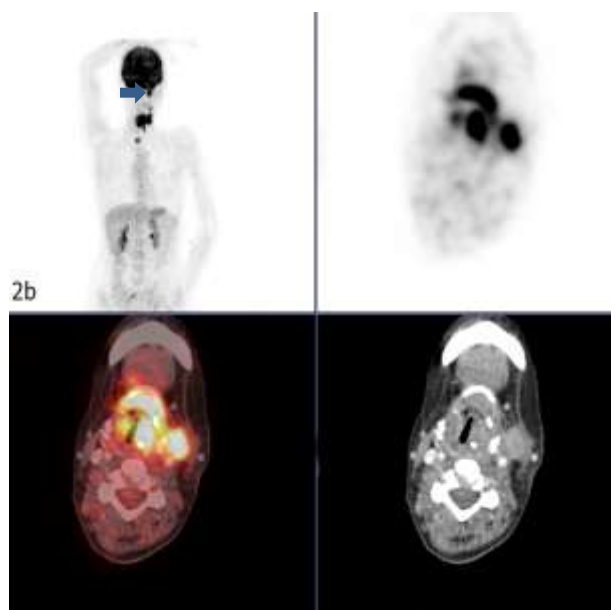
### Клиничен случай №2

41-годишна жена, с първичен карцином на назофаринкса, след проведено лечение. PET/CT показва нормален образ, съвместим с пълен терапевтичен отговор - Фиг. 7.



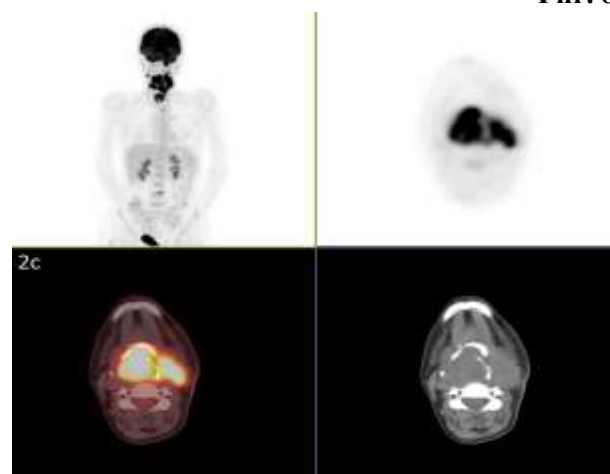
Фиг. 7

Същата пациентка - една година по-късно. PET/CT показва мекотъканна формация в областта на ларинкса и шийна лимфаденопатия, с интензивно повишена метаболитна активност, съвместими с метахронен карцином и дисеминация в шийни лимфни възли, доказани хистологично след нашето изследване. Допълнително се установява и локален рецидив на назофарингеалния карцином (стрелка) - Фиг. 8.



Фиг. 8

Същата пациентка, след проведена палиативна терапия, с данни за прогресия на малигнените заболявания - Фиг 9.



Фиг. 9

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

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

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

По отношение на половото разпределение, не се отчита съществена разлика - 11 са пациентите от женски пол (46%), 13 са мъжете в групата (54%) - Фиг. 10.



**Фиг. 10** Разпределение по пол в групата на пациентите със суспектни СМПЗЗ на бял дроб

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 84 години, като средната възраст е 63,9 години - **Табл. 4.**

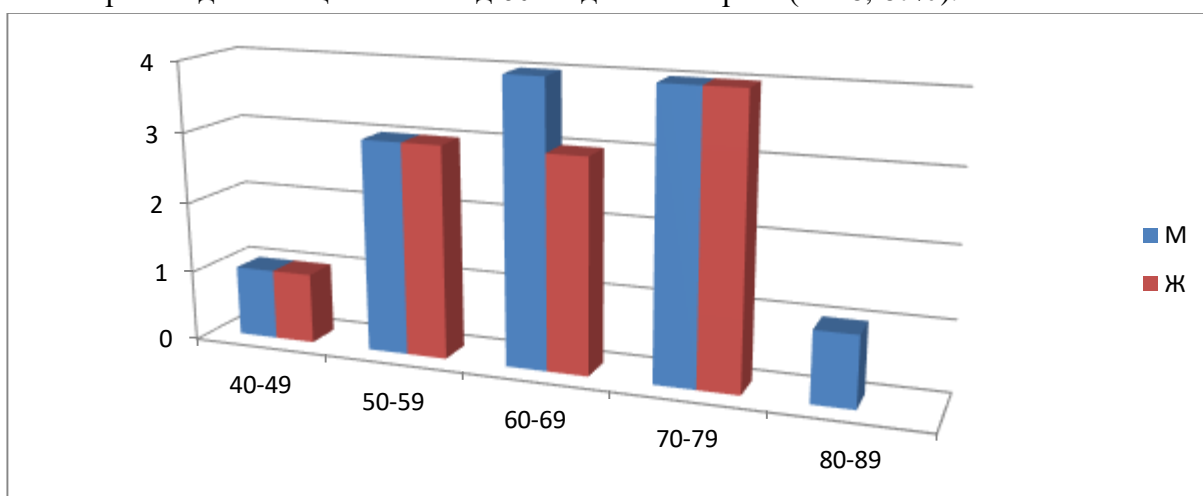
Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	13	42-84 г.	65,2 г.
жени	11	43-78 г.	62,4г.

**Табл. 4** Разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на бял дроб по пол и възраст

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метакхронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 11:**

- Няма пациенти на възраст между 30 и 39 години;
- На възраст между 40 и 49 години са 2-ма пациенти;
- На възраст между 50 и 59 години са 6-ма пациенти;
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 7 пациенти;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 8 пациенти;
- На възраст над 80 години има 1 пациент;

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



**Фиг. 11** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на бял дроб по десетилетия

По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични гастроинтестинални тумори (n=7, 29%), следвани от пациентите с

урогенитални тумори (n=6, 25%), карциноми на млечна жлеза (n=5, 21%), на глава и шия (n=4, 17%), лимфопролиферативни заболявания (n= 1, 4,1%), и един пациент с карцином на бял дроб (n=1, 4,1%) - **Фиг. 12.**



**Фиг. 12** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите със суспектни СМП33 на бял дроб.

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

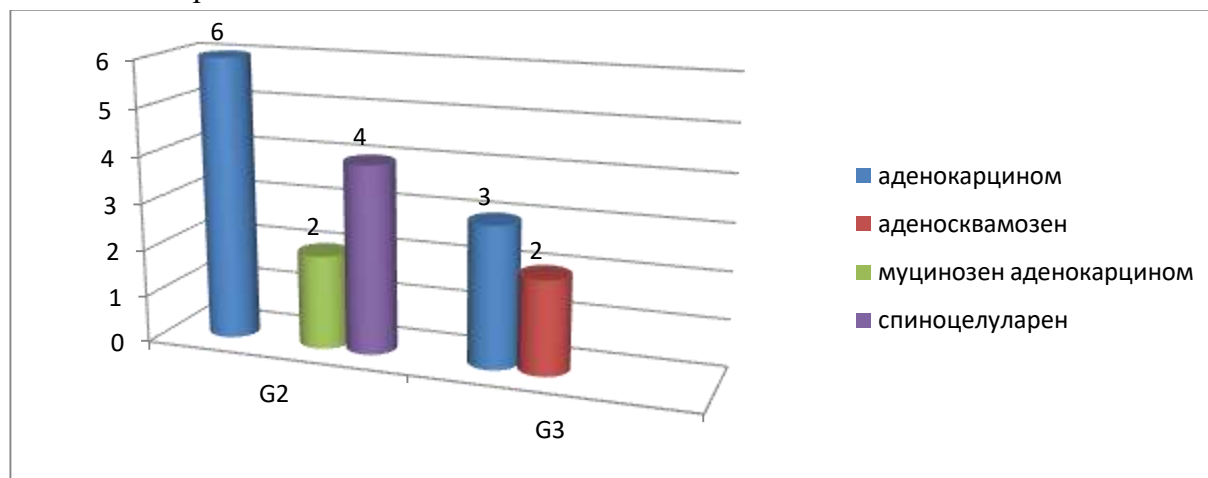
- В групата бяха установени 17 правилно позитивните случаи (ПП), доказани след хистологична верификация, и един фалшиво позитивен - на пациентка с карцином на ляв бял дроб в ремисия и поява на метаболитно активна формация в десен бял дроб.
- При 13 от тях, последващата злокачествена неоплазма протича метакронно (при петима е синхронно).
- Средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната синхронна или метакронна неоплазма, е 4,65 години -

**Табл. 5.**

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

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

- Като хистологичен вариант, преобладават умеренодиференцираните аденокарциноми - **Фиг. 13**.



**Фиг. 13** Разпределение на СМПЗЗ на бял дроб по степен на диференциация и хистология

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

- Шестима пациенти са провели само едно PET/CT - изследване в нашия клиничен център, от тях петима са починали скоро след поставянето на диагнозата си, поради напреднал малигнен процес.
- При десет от пациентите неоплазмата в областта на белия дроб е диагностицирана в трети или четвърти стадий.
- При 13 пациенти е отчетено авансирало заболяване или прогресия на поне на едно от малигнените заболявания, като за 9 от тях е отчетел летален изход.
- При четирима пациенти е налице пълен терапевтичен отговор и на двете малигнени заболявания.
- Една пациентка с метакронно протичащи карцином на гърда и бял дроб, е със стабилно заболяване.

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

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

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

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на бял дроб и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT.

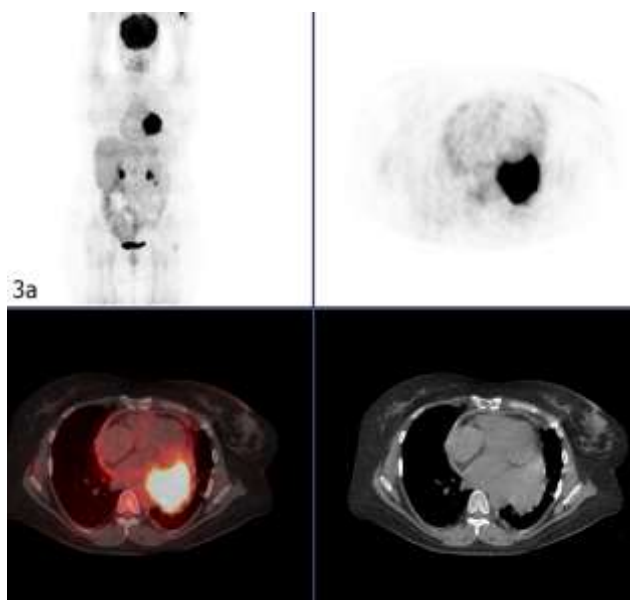
Установихме петима пациенти със СМПЗЗ на гастроинтестиналния тракт (n=5), а при двама пациенти (n=2) - последващ карцином за глава и шия - Табл.6.

Пол и възраст за детекция на втория тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора	Локализация на последващия малигнен процес
М, 57	5	Са на ГИТ- ректум/сигма
М, 66	0.416667	Са на ГИТ- ректум
М, 69	15	Са на ГШ- ларинкс
М, 69	37	Са на ГИТ- колон асценденс
М, 71	2	Са на ГИТ- сигма
М, 72	4	Са на ГШ- орофаринкс
М, 74	0.083333	Са на ГИТ- цекум

**Табл. 6.** Основни характеристики на пациентите с първични тумори на глава и шия и правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ след провеждане на PET/CT.

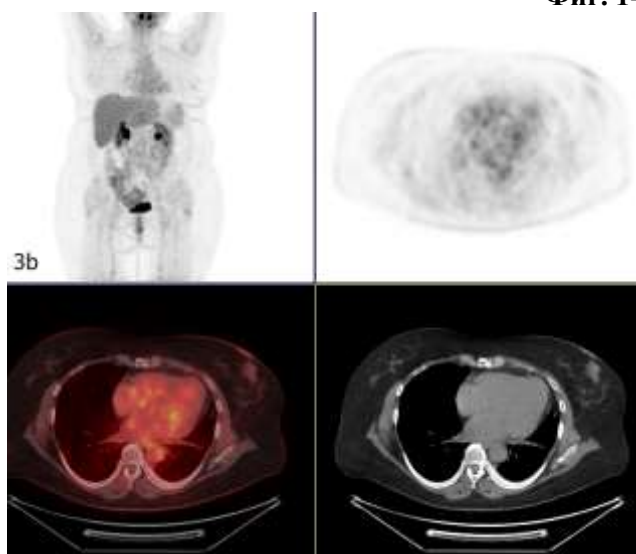
### Клиничен случай 3

53-годишна жена, с първичен карцином на маточна шийка, след проведено лечение. PET/CT показва метаболитно активна туморна формация в ляв бял дроб, суспектна за метакронен първичен ту процес, доказана хистологично като аденосквамозен белодробен карцином след нашето изследване - Фиг. 14.



**Фиг. 14**

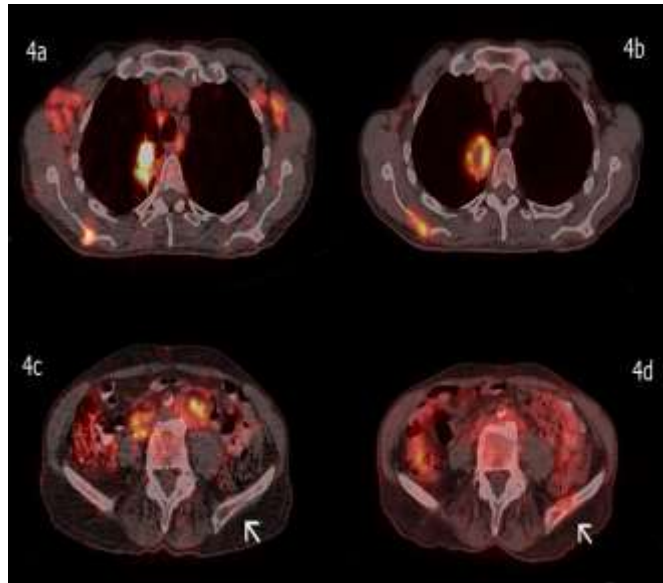
Същата пациентка след проведена лъче-, химио и имунотерапия. PET/CT изображенията показват пълно обратно развитие на описаната формация в белия дроб - отчита се пълен терапевтичен отговор - Фиг. 15.



**Фиг. 15**

#### Клиничен случай 4

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

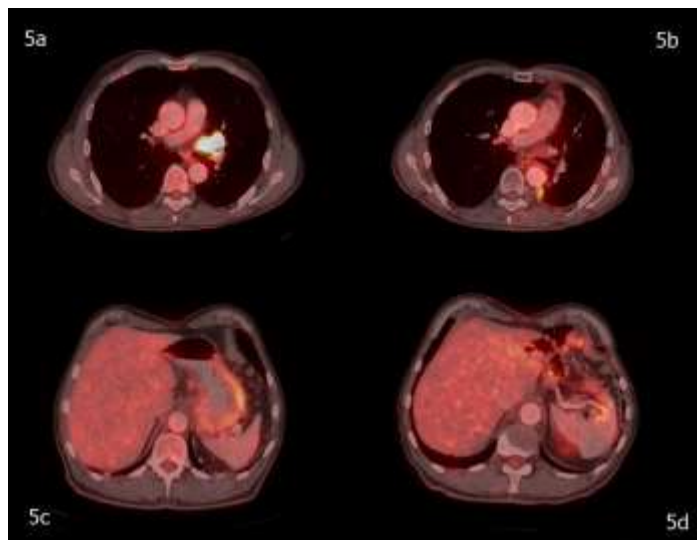


Фиг. 16

това предположение - индолентен лимфом и карцином на белия дроб. Рестадираният PET/CT (b и d) демонстрира пълен метаболитен отговор по отношение на лимфопролиферативното заболяване, но прогресия по отношение на белодробния карцином - нараснала метаболитна активност в първичния тумор и поява на нови костни лезии – Фиг. 16.

#### Клиничен случай 5

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT), при 59-годишен мъж, с хистологично доказан карцином на стомаха. (c)PET-CT предоперативни изображения показват дифузно повишена метаболитна активност на FDG в стомашната стена, съвместима с първичен тумор. (5a) PET-CT изображения демонстрират интензивно поглъщане на FDG в туморна формация в левия бял дроб, суспектни данни за първичен



17

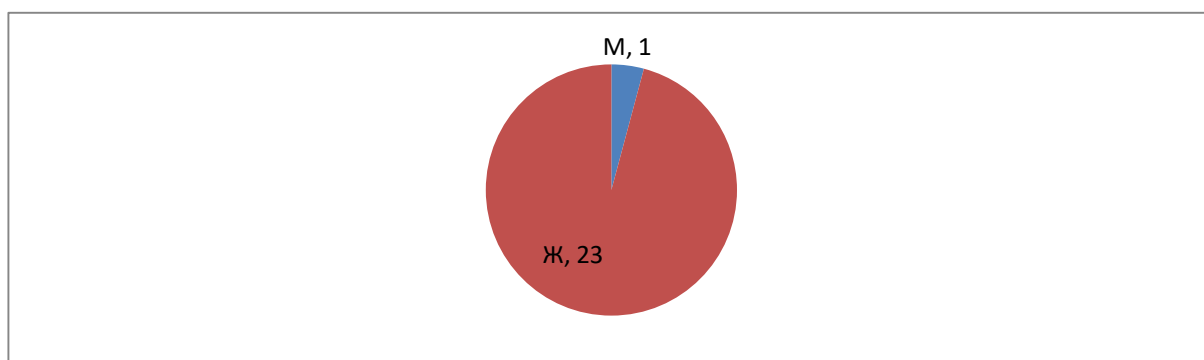
карцином на белия дроб - биопсията потвърждава диагнозата. Същият пациент след терапия за двете злокачествени заболявания – гастректомия и химиолъчетерапия. Липсват данни за рецидиви и дисеминация на двете малигнени заболявания от рестадирания PET/CT (17 b и d).

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

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

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

По отношение на половото разпределение, всички пациенти в групата са жени (23, 96%), с изключение на един мъж - с първичен карцином на гастроинтестиналния тракт и суспекция за последваща неоплазма на гърдата (1,4%) - **Фиг. 18.**



**Фиг. 18** Разпределение по пол в групата на пациентите със суспектни СМПЗЗ на млечна жлеза

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти, е между 42 и 77 години, като средната възраст е 61,2 години - **Табл. 7.**

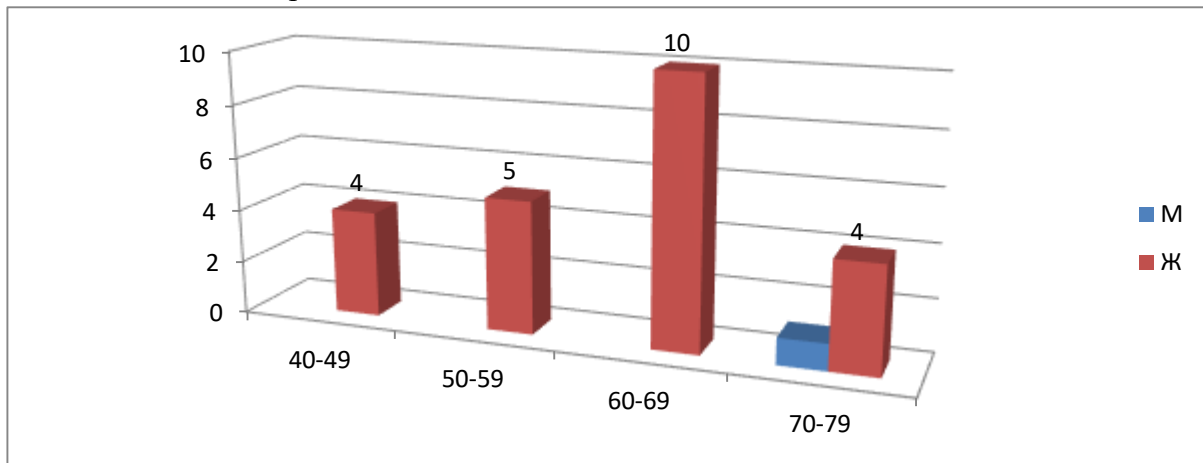
Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	1	79 г.	79г.
жени	23	42-77 г.	60,4г.

**Табл. 7** Разпределение по пол и възраст на пациентите със суспектни СМПЗЗ на млечна жлеза

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 19:**

- Няма пациенти на възраст между 30 и 39 години;
- На възраст между 40 и 49 години са 4 пациенки;
- На възраст между 50 и 59 години са 5 пациенти;
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 10 пациенти;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 5 пациенти;

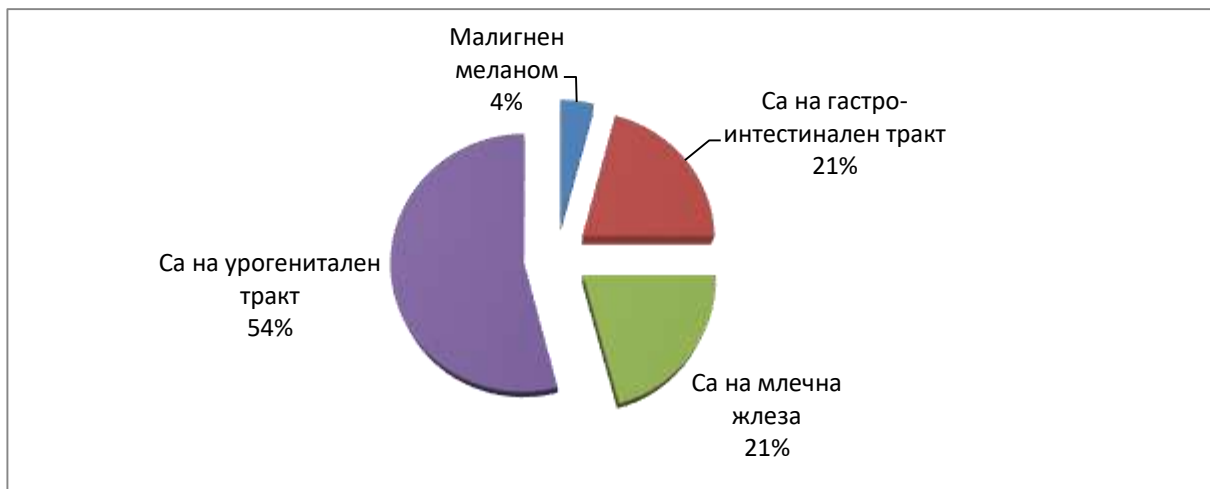
- На възраст над 80 години няма пациенти;



**Фиг. 19** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на млечна жлеза по десетилетия

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

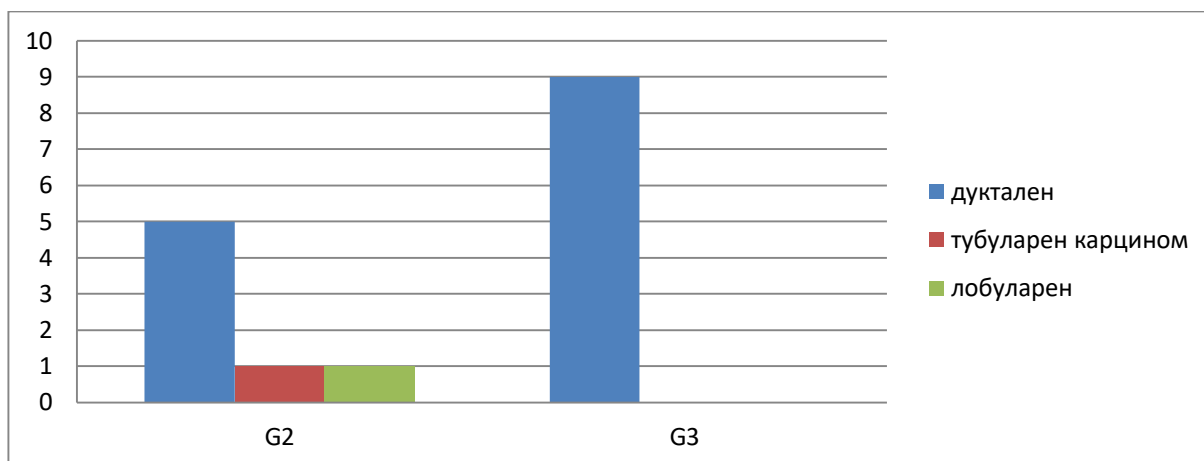
По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични урогенитални тумори (n=8, 33%), карциноми на млечна жлеза (n=4, 16.7%), карциноми на гастроинтестиналния тракт (n=3, 12,5%) и един пациент с малигнен меланом (n=1, 4,16%) - **Фиг.20**.



**Фиг. 20** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите с диагностицирани СМПЗЗ на млечна жлеза

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- Всичко пациенти в групата са правилно позитивни - **Табл. 8**.
- При 17 от 18 пациенти последващата злокачествена неоплазма протича метакронно.
  - Изключение прави една пациентка със синхронно протичащи малигнен меланом и карцином на лява гърда.
  - Средният интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната синхронна или метакронна неоплазма, е 6,29 години.



**Фиг. 21** Разпределение на СМПЗЗ на млечна жлеза по степен на диференциация и хистология

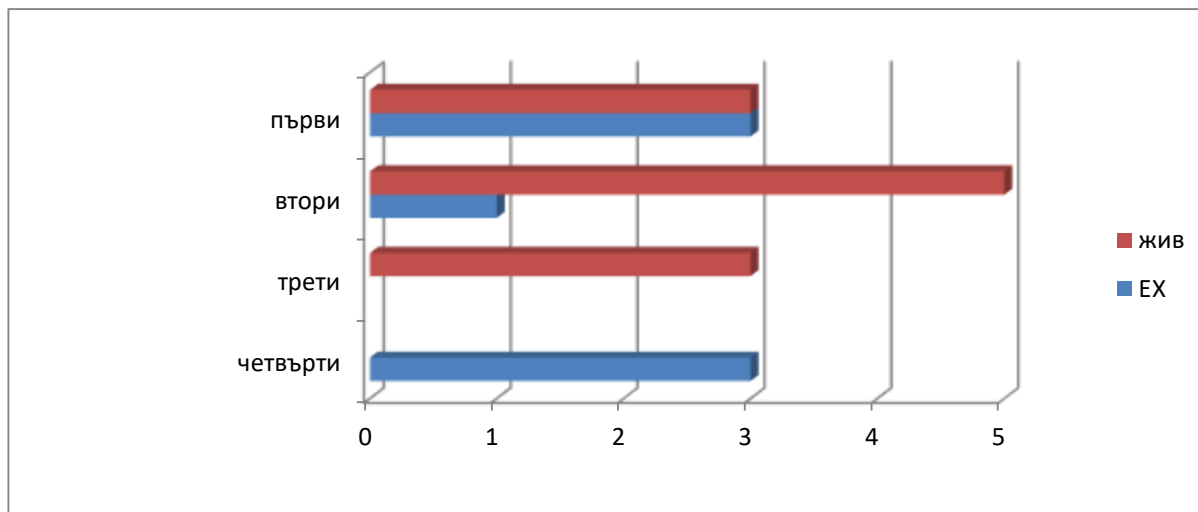
- Преобладават дукталните карциноми, като хистологичен вариант и нискодиференцираните, като степен на диференциация - **Фиг. 21**.
- Повечето от пациентите са детектирани в начален стадий (1-ри и 2-ри)-  
n=12 - **Фиг. 22**.
- Пациентите с повече от едно РЕТ/СТ изследване са 14 (от 18).

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

**Табл. 8** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на млечна жлеза след провеждане на РЕТ/СТ. \*М – мъж; Ж – жена

**Анализ на данните от провеждането на РЕТ/СТ за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:**

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



**Фиг. 22** Разпределение на СМП33 на млечна жлеза според стадия на заболяването и статуса на пациента

#### Анализ на метаболитните характеристики:

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

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

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на млечна жлеза в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с РЕТ/СТ. Установихме шестнайсет (n=16) пациенти със СМП33 на гастроинтестиналния тракт, десет пациенти с карцином на УГТ (n=10), по четирима с карцином на контралатерална млечна жлеза, тумори с ниска/вариабилна утилизация и лимфопрлиферативно заболяване (n=12), а при трима пациенти (n=3) - последващ карцином на бял дроб - **Табл. 9.**

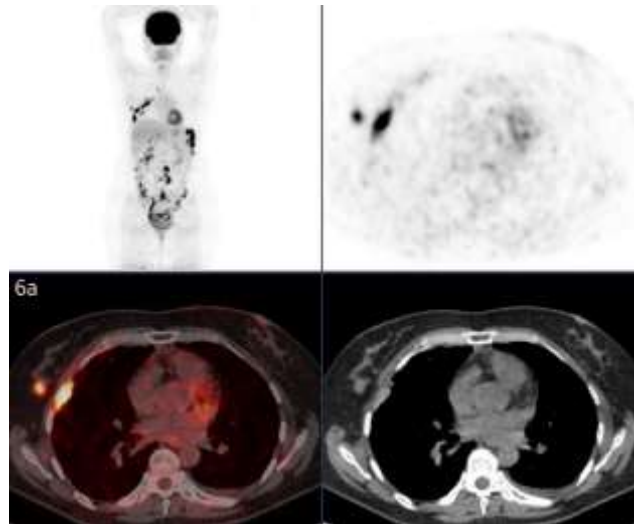
Възраст за детекция на втория тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на последващия малигнен процес
Ж, 37	8	Са на УГТ- яйчник
Ж, 40	9	Са на ЩЖ
Ж, 41	6	ЛПЗ- НХЛ
Ж, 42	1	Са на УГТ- шийка на матка
Ж, 45	13	Са на млечна жлеза
Ж, 46	0.416667	Са на УГТ- шийка на матка

Ж, 46	6	Са на УГТ- шийка на матка
Ж, 50	2	Са на ГИТ- ректум
Ж, 54	6	Са на УГТ- яйчник
Ж, 55	1	Са на млечна жлеза
Ж, 56	1	НЕТ на цекум
Ж, 57	7	Са на УГТ- ендометриум
Ж, 57	1	Са на ГИТ- ректум
Ж, 58	15	ЛПЗ- НХЛ
Ж, 60	0,5	Са на ГИТ- ректум
Ж, 60	1	Са на ГИТ- колон асценденс
Ж, 60	0.083333	Са на бял дроб
Ж, 62	11	НХЛ- 2018г
Ж, 63	7	Са на бял дроб- карциноид 2019г.
Ж, 65	3	Са на ГИТ- панкреас
Ж, 67	2	Са на млечна жлеза
Ж, 68	4	Са на УГТ- яйчник
Ж, 68	0,1666	Са на ГИТ- ректум
Ж, 68	1	Са на УГТ- на ендометриум
Ж, 69	2	ЛПЗ- НХЛ
Ж, 69	2	Са на ГИТ- ректум
Ж, 71	5	Са на ГИТ- сигма
Ж, 71	2	Са на ГИТ- колон асценденс
Ж, 71	30	Са на бял дроб
Ж, 73	5	Са на ГИТ- ректум
Ж, 74	0.25	Са на ГИТ- колон асценденс
Ж, 74	14	Са на млечна жлеза
Ж, 75	7	Са на бял дроб
Ж, 76	3	Са на ГИТ- колон трансверзум
Ж, 77	9	ЛПЗ- НХЛ
Ж, 77	8	Са на УГТ- яйчник
Ж, 80	6	Сарком
Ж, 83	5	Са на УГТ- пикочен мехур
Ж, 85	0,416	Са на ГИТ- холангиокарцином
Ж, 87	6	Са на ГИТ- колон асценденс

**Табл. 9** Основни характеристики на пациентите с първични тумори на млечна жлеза и правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ след провеждане на PET/CT.

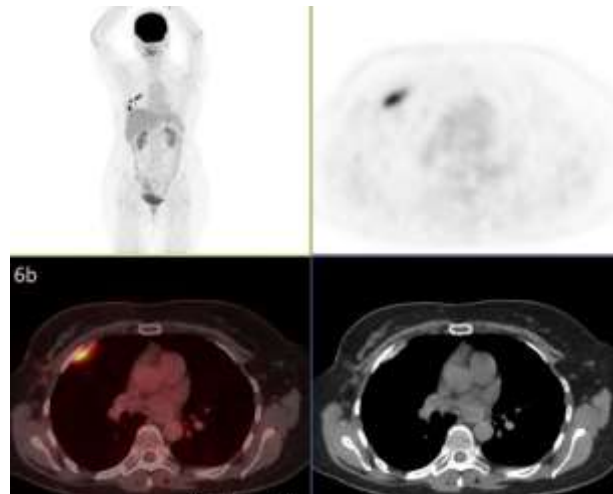
#### Клиничен случай 6

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 42-годишна жена с BRCA-мутация и с карцином на яйчниците, лекувана с лапарохистеректомия и химиотерапия. PET-CT изображенията показват фокално повишена метаболитна активност в дясната млечна жлеза, както и плеврални и перитонеални лезии, каптираци FDG - Фиг. 23



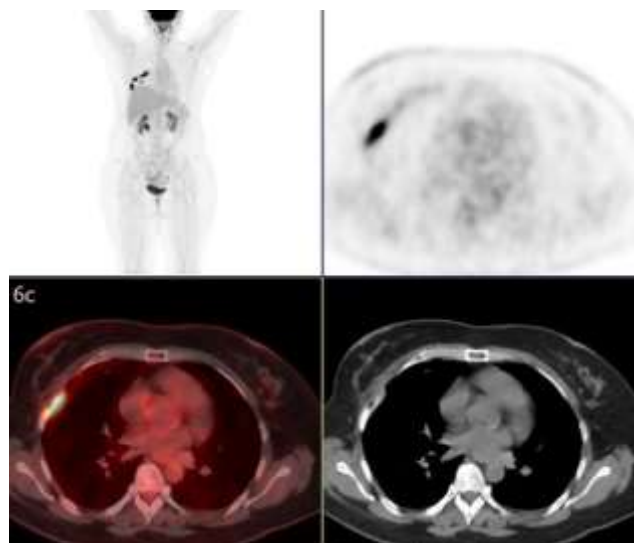
Фиг. 23

Същата пациентка - след терапия и за двете злокачествени заболявания - частична резекция на гърдата (G3 дуктален карцином), талк-плевродеза, химио- и таргетна терапия. Аксиалните PET-CT изображения демонстрират пълен терапевтичен отговор - Фиг 24.



Фиг. 24

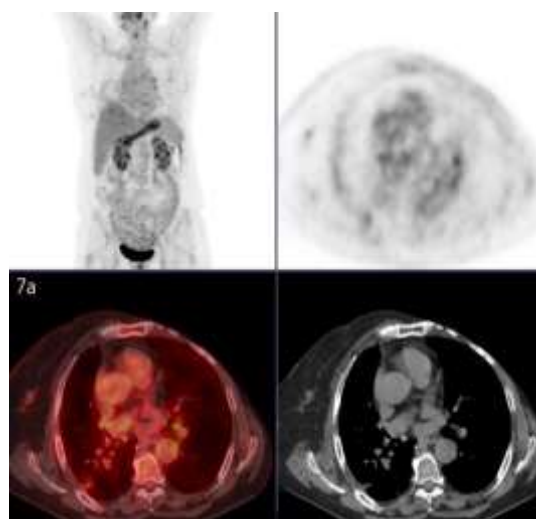
Същата пациентка - на поддържаща терапия. PET-CT изображенията демонстрират персистенция на плеврални хиперденсни уплътнения, в резултат на талк-плевродезата - без липсват данни за рецидив и дисеминация на двете малигнени заболявания - Фиг. 25.



Фиг.25

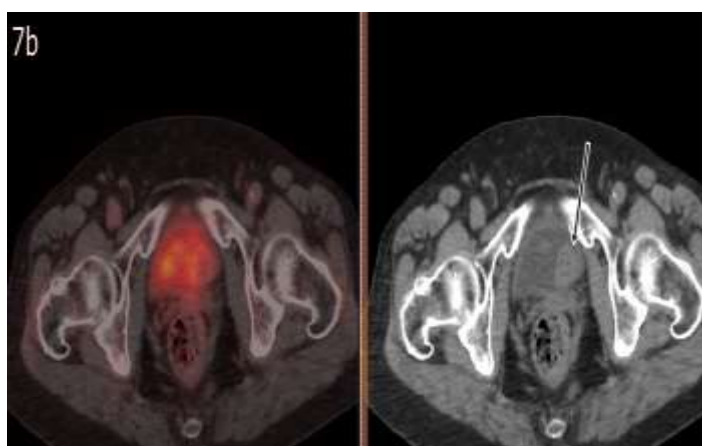
### Клиничен случай 7

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 72-годишна жена, с карцином на лява млечна жлеза и с карцином на бял дроб (диагностициран при предходно PET/CT изследване), лекувана оперативно, както и с лъче- и химиотерапия, за двете си онкологични заболявания. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално повишена метаболитна активност в дясната млечна жлеза, суспектна за неопластичен процес - Фиг. 26.



Фиг.26

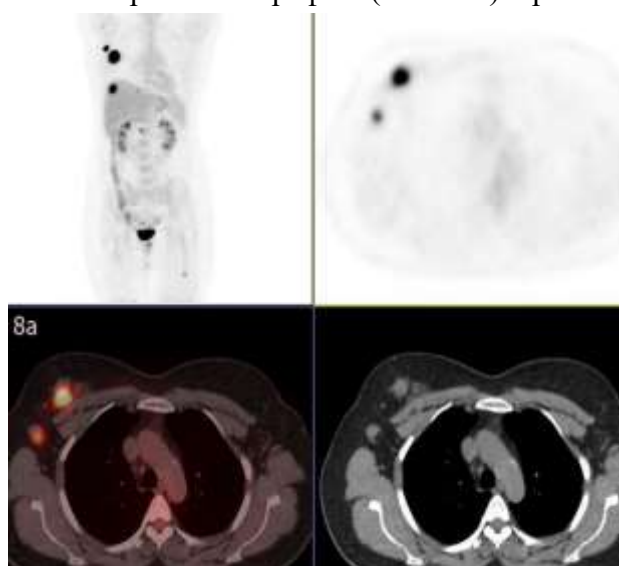
Позитронно-емисионна томография компютърна томография (PET-CT) при същата пациентка и в конкретното скениране. PET-CT изображенията, показват мекотъкнна находка в пикочен мехур, също суспектна за малигнена. След хистологична верификация, са установени малигноми на гърда и пикочен в ранен стадий - Фиг. 27.



Фиг. 27

### Клиничен случай 8

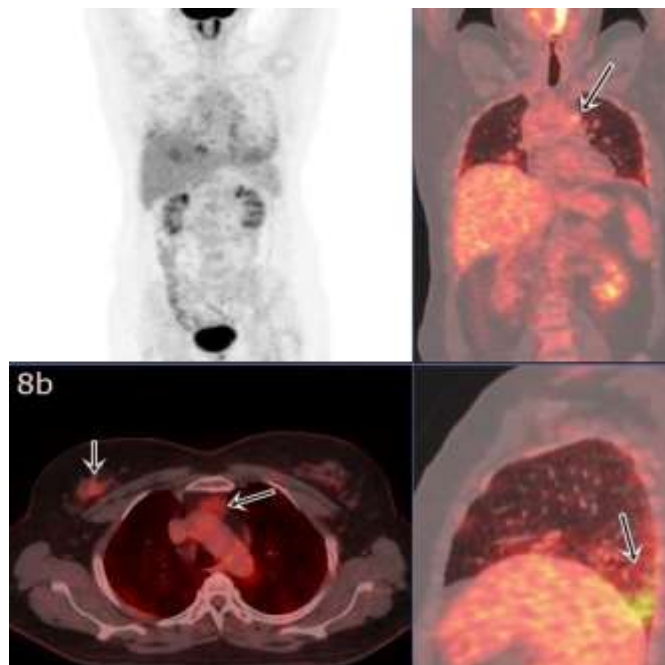
Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 50-годишна жена, с малигнен меланом на дясна ръка, лекувана оперативно. PET-CT изображенията, показват фокално повишена метаболитна активност в дясната млечна жлеза и метаболитно активна аксиларна лимфаденопатия, съвместими със синхронен малигнен процес на млечна жлеза. Допълнително, от PET- изображението се визуализират хиперфиксационни зони в черен дроб и кости, вторични лезии – Фиг. 28.



Фиг. 28

Същата пациентка след НАХТ. PET-CT изображенията показват частично до пълно обратно развитие на описаните промени. Допълнително, от

изображението се визуализират метаболитно активни медиастинални лимфни възли и белодробни изменения двустранно- с вид на възпалителни/реактивни промени - Фиг. 29.



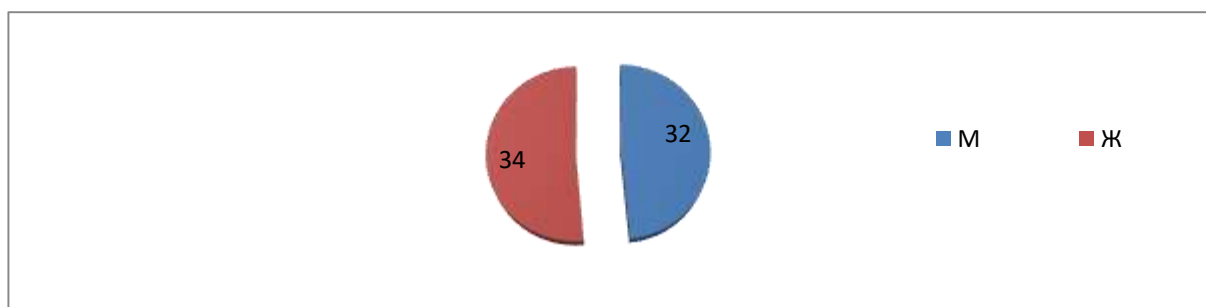
Фиг. 29

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

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

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

От групата от 66-ма пациенти, 32 (49%) са мъже и 34 (51%) са жени - Фиг 30.



Фиг. 30 Разпределение по пол в групата на пациентите със суспектни СМПЗЗ на ГИТ

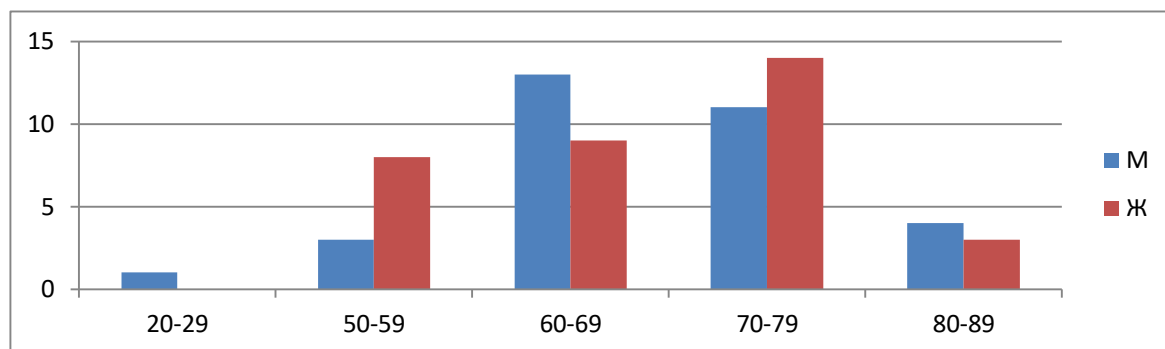
Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 25 и 87 години, като средната възраст е 67,8 години - Табл. 10.

Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	32	25-81 г.	68,2г.
жени	34	50-87 г.	67,5г.

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

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади- **Фиг. 31**:

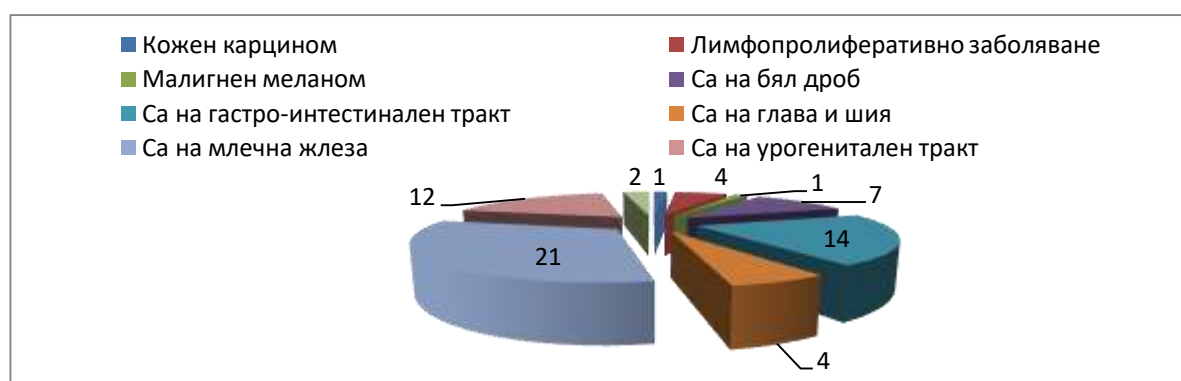
- На възраст между 20 и 29 години е 1 пациент;
- Няма пациенти на възраст между 30 и 49 години;
- На възраст между 50 и 59 години са 11 пациенти;
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 22 пациенти;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 25 пациенти;
- На възраст над 80 години са 7 пациенти;



**Фиг. 31** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на ГИТ по десетилетия

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

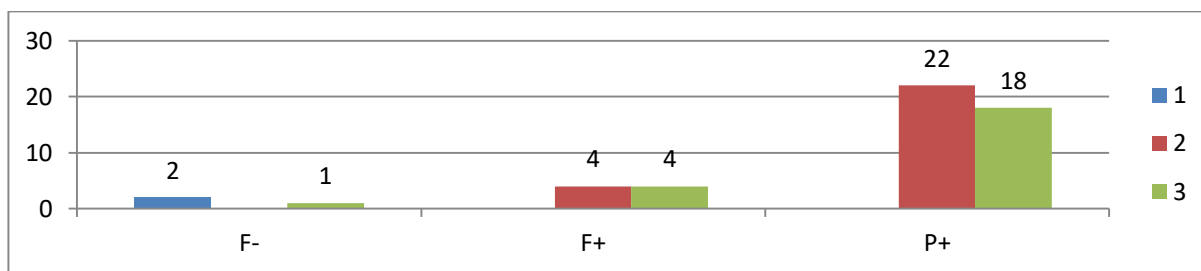
**Фиг. 32.**



**Фиг. 32** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите със суспектни СМПЗЗ на ГИТ

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

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



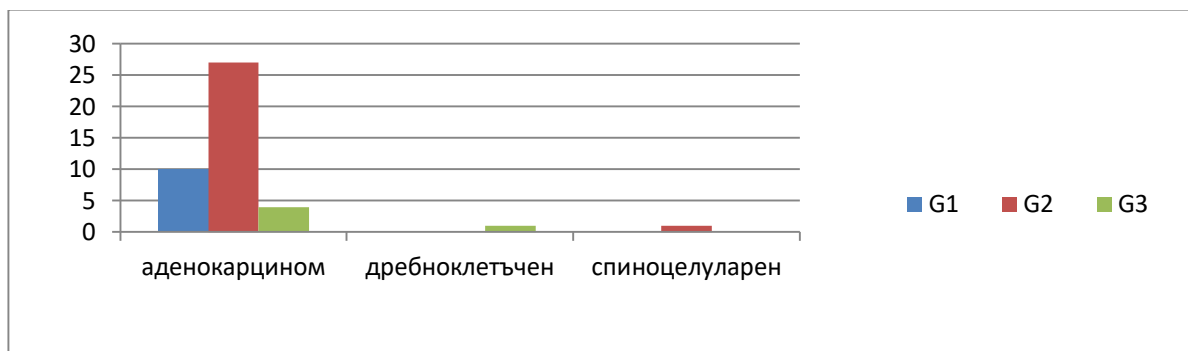
**Фиг. 33** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки, суспектни за СМП33 на ГИТ

- Преобладават коло-ректалните карциноми (n=30): ректум-сигма (n=14); цекум и колон асценденс (n=12); колон трансверзум и колон десценденс (n=4). При останалите органни локализации на гастроинтестиналния тракт се установяват - три карцинома на стомаха и три на панкреаса, по една на хранопровод и дуоденум и два първични карцинома на черния дроб - **Табл. 11.**

Пол и възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория малигнен процес
Ж, 58	Лимфопролиферативно заболяване	2	Са на цекум
Ж, 51	Са на млечна жлеза	3	Са на ректум
Ж, 60	Са на млечна жлеза	1	Са на колон асц.
М, 71	Са на ГИТ	7	Са на цекум
М, 74	Са на бял дроб	0.0833	Са на цекум
Ж, 74	Са на млечна жлеза	0.25	Са на колон асц.
М, 25	Са на ГИТ	4	Са на стомах
М, 70	Са на бял дроб	2	Са на сигма
М, 79	Са на ГИТ	4	Са на дуоденум
Ж, 71	Са на млечна жлеза	5	Са на сигма
М, 66	Са на бял дроб	0.4167	Са на ректум
Ж, 57	Са на млечна жлеза	1	Са на ректум
Ж, 71	Са на млечна жлеза	3	Са на колон асц.
М, 68	Са на глава и шия	0.5	Са на хранопровод
М, 62	Сарком	3	Са на ректум/сигма
Ж, 76	Са на млечна жлеза	3	Са на колон трансв.
М, 57	Са на бял дроб	5	Са на ректум/сигма
М, 74	Са на УГТ, пикочен мехур	4	Са на колон асц.
М, 68	Са на УГТ, десен бъбрек	0,833	Са на хранопровод
М, 82	Са на глава и шия, назофаринкс	1	Са на панкреас
Ж, 59	Са на УГТ, пикочен мехур	1	Са на колон асц.
Ж, 65	Са на млечна жлеза	4	Са на панкреас
М, 72	Лимфопролиферативно заболяване	3	Са на ректум
Ж, 62	Са на млечна жлеза	4	Са на панкреас
М, 73	Са на ГИТ, ректум	9	Са на стомах
Ж, 76	Са на ГИТ, анус	2	Са на колон асц.
Ж, 53	Са на ГИТ, ректум	0,166	Са на колон десц.

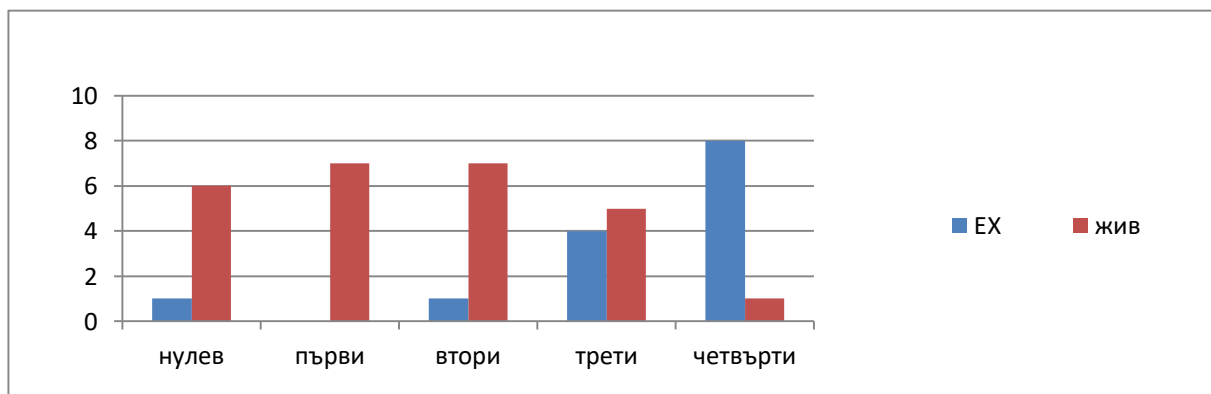
М, 70	Лимфопролиферативно заболяване	0,5	Са на колон транс.
Ж, 74	Са на млечна жлеза	6	Са на ректум
Ж, 85	Са на млечна жлеза	0,416	Холангиокарцином
М, 68	Са на УГТ, пикочен мехур	0,5	Са на ректум
Ж, 68	Са на млечна жлеза	0,166	Са на ректум
Ж, 62	Са на УГТ, ендометриум	4	Са на колон десц.
Ж, 60	Са на млечна жлеза	0,5	Са на ректум
Ж, 72	Са на ГИТ, флексурa лиеналис	0,416	Са на колон асц.
М, 62	Малигнен меланом на дясно бедро	2	Са на ректум
М, 69	Са на бял дроб	37	Са на колон асц.
Ж, 69	Са на млечна жлеза	2	Са на ректум
М, 81	Кожен карцином	2	Са на стомах
Ж, 87	Са на млечна жлеза	6	Са на колон асц.
Ж, 72	Сарком, ретроперитонеален	5	Са на панкреас

**Табл. 11.** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на ГИТ след провеждане на РЕТ/СТ. \*М – мъж; Ж – жена



**Фиг. 34** Разпределение на СМПЗЗ на ГИТ по степен на диференциация и хистология

- Превес в тази група имат аденокарциномите, и то умеренодиференцираните - **Фиг. 34**;
- При 12 от тях, последващата злокачествена неоплазма протича синхронно, а метакронно - при 28 от случаите;
- По отношение на развитието на детектираното заболяване, 22 пациенти са нисък стадий (in situ карцином, първи и втори), а 18 са с напреднал малигнен процес (диагностицирани в трети или четвърти стадий), повечето от които са починали (n=12) - **Фиг. 35**.



**Фиг. 35** Разпределение на СМПЗЗ на ГИТ според стадия на заболяването и статуса на пациента

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

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

**Анализ на метаболитните характеристики:**

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

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

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на ГИТ в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме девет (n=9) пациенти със СМПЗЗ на гастроинтестиналния тракт, шестима пациенти (n=6) с последващ карцином на бял дроб, по четирима с тумори с ниска/вариабилна утилизация (n=4) и с карцином на УГТ (n=4), трима с карцином на млечна жлеза (n=3), а двама (n=2) са с карцином на глава и шия - **Табл. 12.**

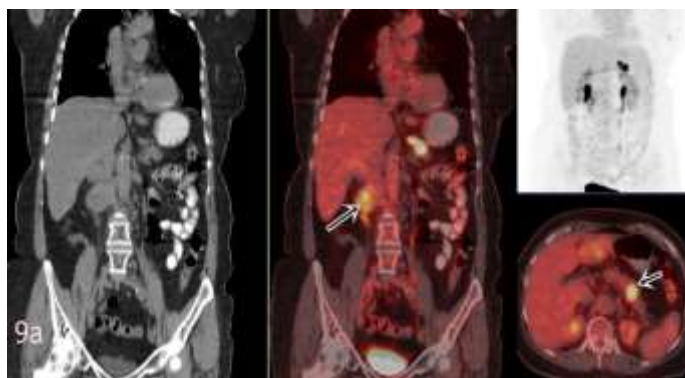
Пол и възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория малигнен процес
М, 25	Са на ректум /сигма	4	Са на ГИТ- стомах
Ж, 53	Са на ректум /сигма	0,1666	Са на ГИТ- колон десценденс
М, 56	Първичен Са на черен дроб	0.333333	Са на глава и шия
М, 57	Са на ректум /сигма	4	Са на бял дроб
М, 57	Са на стомах	0.083333	Са на бял дроб
М, 59	Са на ректум /сигма	14	Са на ГИТ- черен дроб
М, 60	Са на стомах	4	Са на ЩЖ
Ж, 61	Са на цекум	1	Са на млечна жлеза
М, 62	Са на ректум /сигма	1	Са на УГТ- бъбрек
М, 62	Са на ректум /сигма	0.4166	Са на простата
Ж, 63	Са на ректум /сигма	16	Са на млечна жлеза
Ж, 64	Са на ректум /сигма	7	Са на УГТ- бъбрек
М, 65	Са на ректум /сигма	2	Са на глава и шия
М, 70	Са на ректум /сигма	2	Са на УГТ- пикочен мехур
М, 71	Са на ректум /сигма	7	Са на ГИТ- цекум

М, 71	Са на колон десценденс.		4	Са на бял дроб
Ж, 72	Са на фл. лиеналис	0,4166		Са на ГИТ- колон асценденс
Ж, 73	Са на ректум /сигма		10	Са на УГТ- яйчник
М, 73	Са на колон трансверзум		9	Са на ГИТ- стомах
Ж, 74	Са на ректум /сигма	0,25		Са на бял дроб
М, 75	Са на колон десценденс	0,1666		Са на простата
М, 75	Са на ректум /сигма		7	Са на бял дроб
Ж, 76	Са на анус		2	Са на ГИТ- колон асценденс
Ж, 77	Са на ректум /сигма		2	Са на млечна жлеза
М, 78	Са на ректум /сигма		3	Са на бял дроб
М, 79	Са на цекум		4	Са на ГИТ- дуоденум
М, 81	Са на колон десценденс	0,083333		Са на ГИТ- ректум
М, 84	Са на ректум /сигма		0.25	Са на простата

**Табл. 12** Основни характеристики на пациентите с първични тумори на ГИТ и правилно позитивна (доказана) диагноза на СМПЗЗ след провеждане на PET/CT.

### Клиничен случай 9

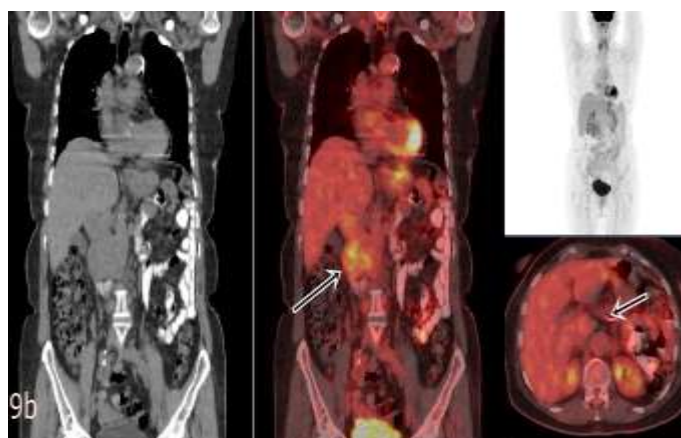
Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 72-годишна жена с ретроперитонеален сарком, лекувана оперативно. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в опашката на панкреаса, съвместима



**Фиг. 36**

с малигнен процес на това ниво. Допълнително, от короналните изображения се установява формация с леко до умерено повишена фиксация, рецидив на познатото малигнено заболяване – Фиг. 36.

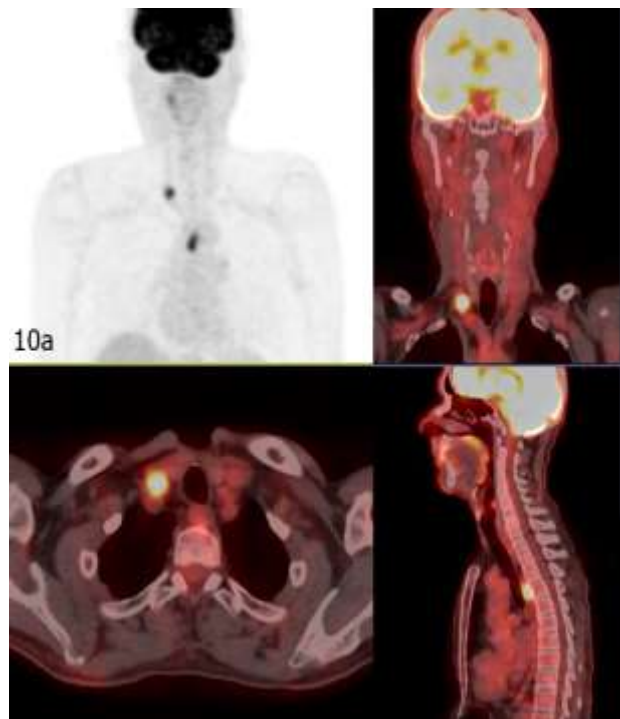
Същата пациентка - след оперативно лечение по отношение на панкреасната неоплазия. Аксиалните PET-CT изображения не показват остатъчни промени в областта на панкреаса. Сагиталните PET/CT изображения показват прогресия на рецидивната саркомна формация вдясно - с леко повишена фиксация – Фиг. 37.



**Фиг. 37**

### Клиничен случай 10

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 62-годишен мъж след тонзилектомия по повод карцином. PET-CT изображенията, показват фокално повишена метаболитна активност в стената на хранопровода и в единичен супраклавикуларен лимфен възел вдясно, суспектни за синхронен малигнен процес на хранопровода с дисеминация в лимфен възел. Липсват данни за патологична фиксация в областта на тонзилата, която да се свърже с остатъчен локален процес – Фиг. 38.



Фиг. 38

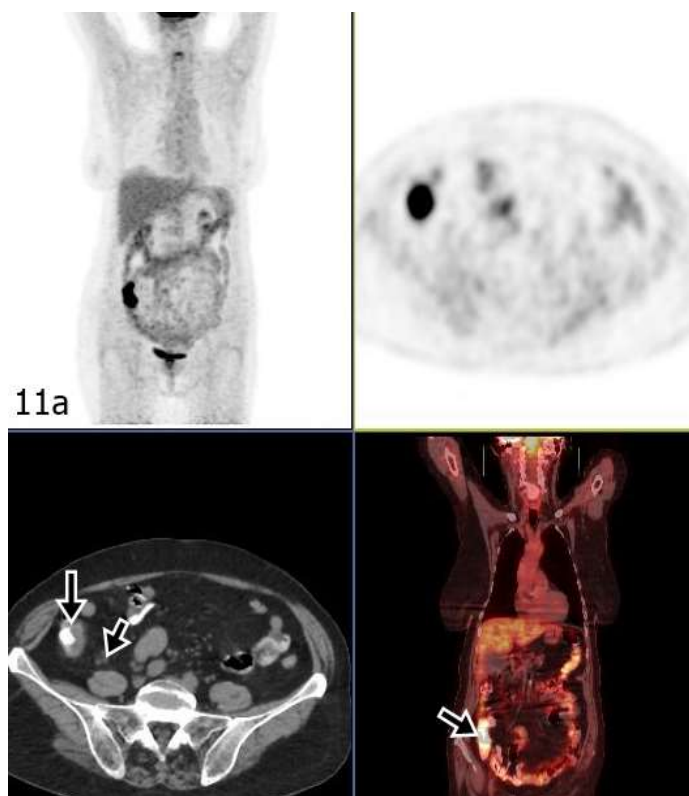
Същият пациент след НАХТ. Аксиалните PET-CT изображения отчитат частичен метаболитен и морфологичен отговор по отношение на новодиагностицираното малигнено заболяване. Липсват данни за рецидив във връзка с малигнома на тонзилата – Фиг. 39.



Фиг. 39

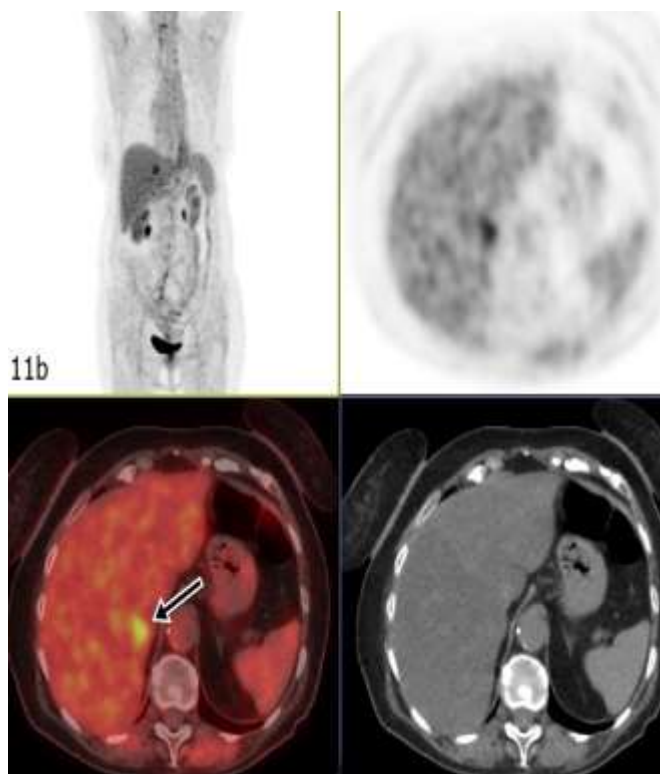
## Клиничен случай 11

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 76-годишна жена с карцином на анус след лъче- и химиотерапия. PET-CT изображения показват интензивно повишена метаболитна активност в стената на цекума и единични лимфни възли по съседство, суспектни за метакхронен малигнен процес – Фиг. 40



Фиг. 40

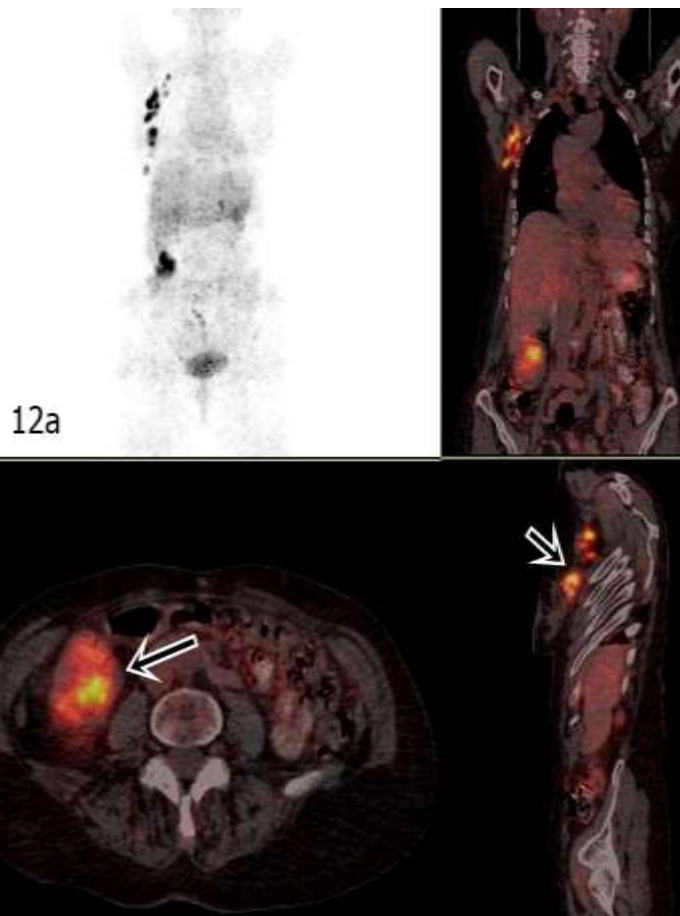
Същият пациент, след оперативно лечение и АХТ. Аксиалните PET-CT изображения отчитат поява на метаболитно активна чернодробна лезия, с вид на вторична. Липсват данни за локален рецидив във връзка с малигнома на ануса – Фиг. 41.



Фиг. 41

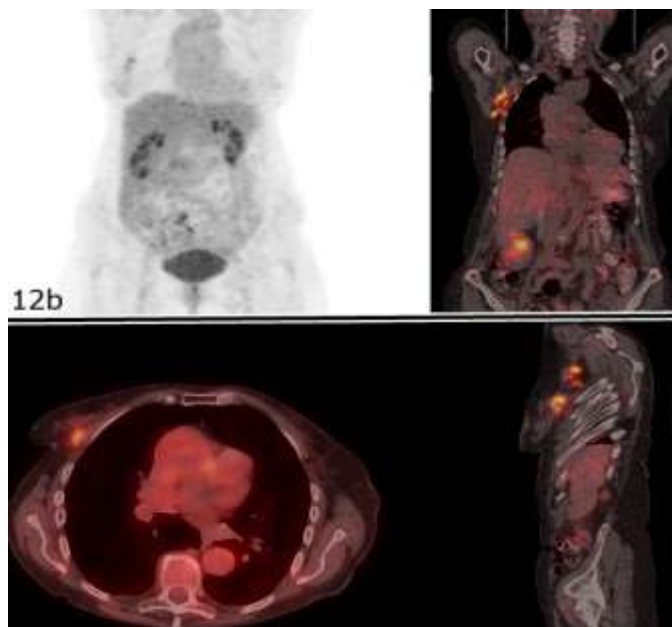
## Клиничен случай 12

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 74-годишна жена с новодиагностициран карцином на гърда. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в стената на колон асценденс, суспектна за синхронен малигнен процес на това ниво. Короналните и сагиталните изображения показват първичното заболяване и дисеминационните лезии в аксилата – Фиг 42.



Фиг. 42

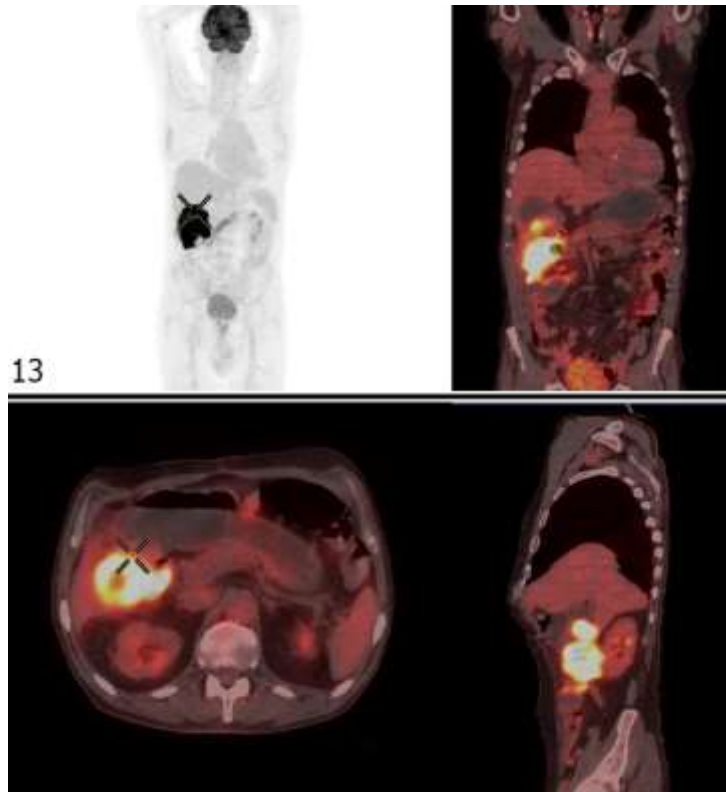
Същият пациент, след оперативно лечение за карцинома на колона и АХТ по отношение на малигненото заболяване на гърдата. PET-CT изображения отчитат частичен терапевтичен отговор по отношение на малигнома на гърдата и пълен за карцинома на цекума – Фиг 43.



Фиг. 43

### Клиничен случай 13

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 79-годишен мъж с карцином на цекума в миналото. PET-CT изображенията показват формация с интензивно повишена метаболитна активност в стената на дуоденима, суспектна за метакронен малигнен процес на това ниво. Процесът е доказан след ФГС и хистологична верификация – Фиг. 44.



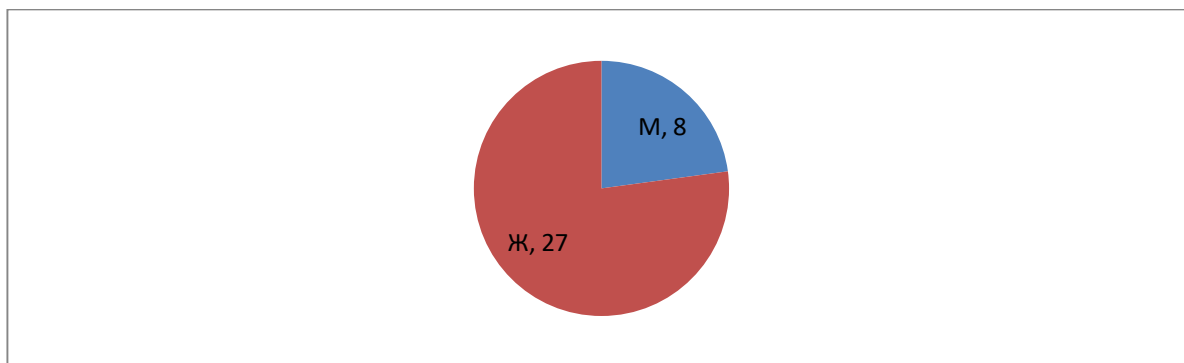
Фиг. 44

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

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

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

От групата от 35-ма пациенти, 8 (23%) са мъже и 27 (77%) са жени - Фиг. 45.



**Фиг. 45.** Разпределение по пол в групата на пациентите със суспектни СМПЗЗ на УГТ

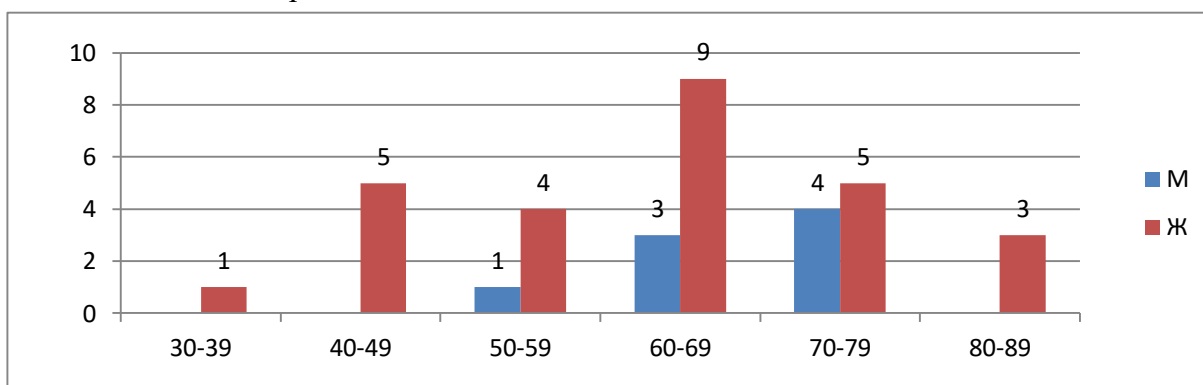
Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 37 и 83 години, като средната възраст е 63,7 години - **Табл 13.**

Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	8	59-79 г.	68,5г.
жени	27	37-83 г.	62,3г.

**Таб. 13** Разпределение на пациентите по пол и възраст със суспектни СМПЗЗ на УГТ

По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади – **Фиг. 46:**

- На възраст между 30 и 39 години е 1 пациентка;
- На възраст между 40 и 49 години са 5-ма пациенти;
- На възраст между 50 и 59 години са 5-ма пациенти;
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 12 пациенти;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 9 пациенти;
- На възраст над 80 години са 3-ма пациенти;



**Фиг. 46** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни СМПЗЗ на УГТ по десетилетия

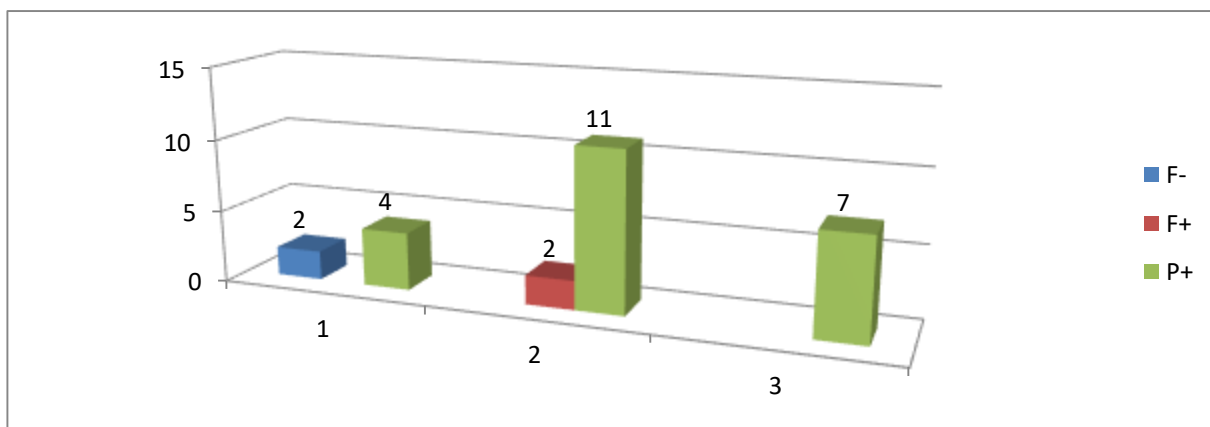
По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (n=16, ), гастроинтестинални тумори (n=9), урогенитални тумори (n=4), карциноми на глава и шия (n=3) лимфопролиферативни заболявания (n=2) и един пациент със сарком (n=1) - **Фиг. 47.**



**Фиг. 47** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите с диагностицирани СМПЗЗ на УГТ

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- Броят на правилно позитивните е 22 (P+), на фалшиво позитивните е 2 (F+), а на фалшиво негативните е 2 (F-) – **Фиг. 48.**



**Фиг. 48** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки суспектни за СМПЗЗ на УГТ

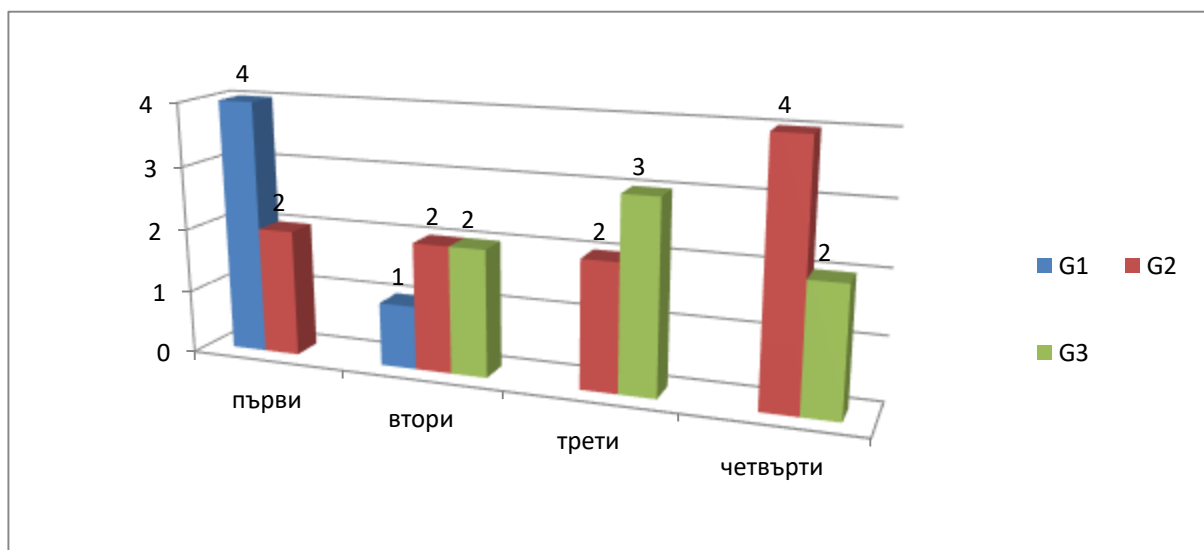
Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория малигнен процес
Ж	Ж, 37	Са на млечна жлеза	8	Са на яйчник
Ж	Ж, 42	Са на млечна жлеза	1	Са на шийка на матка
Ж	Ж, 46	Са на млечна жлеза	0.4166	Са на шийка на матка
Ж	Ж, 46	Са на млечна жлеза	6	Са на шийка на матка
Ж	Ж, 51	Са на глава и шия, ларинкс	1	Са на пикочен мехур
Ж	Ж, 52	Са на УГТ, шийка на матка	0, 166	Са на яйчник
Ж	Ж, 54	Са на млечна жлеза	6	Са на яйчник
Ж	Ж, 57	Са на млечна жлеза	7	Са на ендометриум
М	М, 59	Са на глава и шия, ларинкс	19	Са на бъбрек
М	М, 62	Са на ГИТ, ректум	1	Са на бъбрек
Ж	Ж, 64	Са на ГИТ, ректум	7	Са на бъбрек
М	М, 65	Са на глава и шия, глотис	4	Са на бъбрек

Ж	Ж, 66	ЛПЗ, НХЛ	3	Са на ендометриум
Ж	Ж, 68	Са на млечна жлеза	4	Са на яйчник
Ж	Ж, 68	Са на млечна жлеза	1	Са на ендометриум
М	М, 70	Са на ГИТ, сигма	2	Са на пикочен мехур
Ж	Ж, 73	Са на ГИТ, ректум/сигма	10	Са на яйчник
М	М, 75	Са на УГТ, простата	2	Са на бъбрек
Ж	Ж, 77	Са на млечна жлеза	8	Са на яйчник
Ж	Ж, 79	Са на УГТ, бъбрек	5	Са на бъбрек
М	М, 79	Са на УГТ, ендометриум	5	Са на бъбрек
Ж	Ж, 83	Са на млечна жлеза	5	Са на пикочен мехур

**Табл. 14** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ на УГТ след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

- От детектираните последващи неоплазми преобладават гениталните тумори (n=12): на яйчник (n=6); на ендометриум (n=3); шийка на матка (n=3). При малигномите на отделителната система пациентите с диагностициран бъбречен карцином са седем (n=7), а на пикочен мехур - три (n=3) - **Табл. 14**.

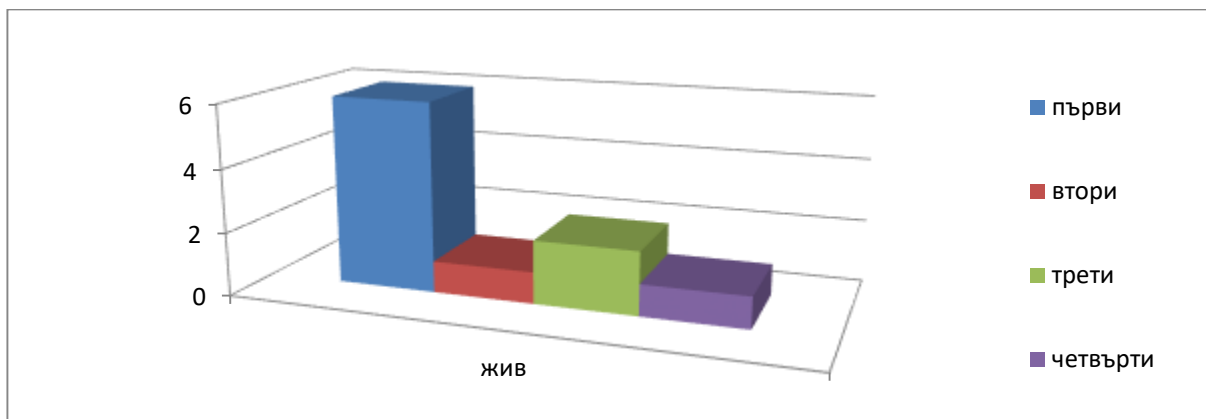
- По отношение на разпространението на детектираното заболяване, 11 пациенти са диагностицирани в ранен стадий (1-ри и 2-ри) и също толкова в напреднал (3-ти и 4-ти). Прави впечатление, че във втората група липсват пациенти с високо диференциран уrogenитален тумор - **Фиг. 49**.



**Фиг. 49** Разпределение на СМПЗЗ на УГТ по степен на диференциация и стадий

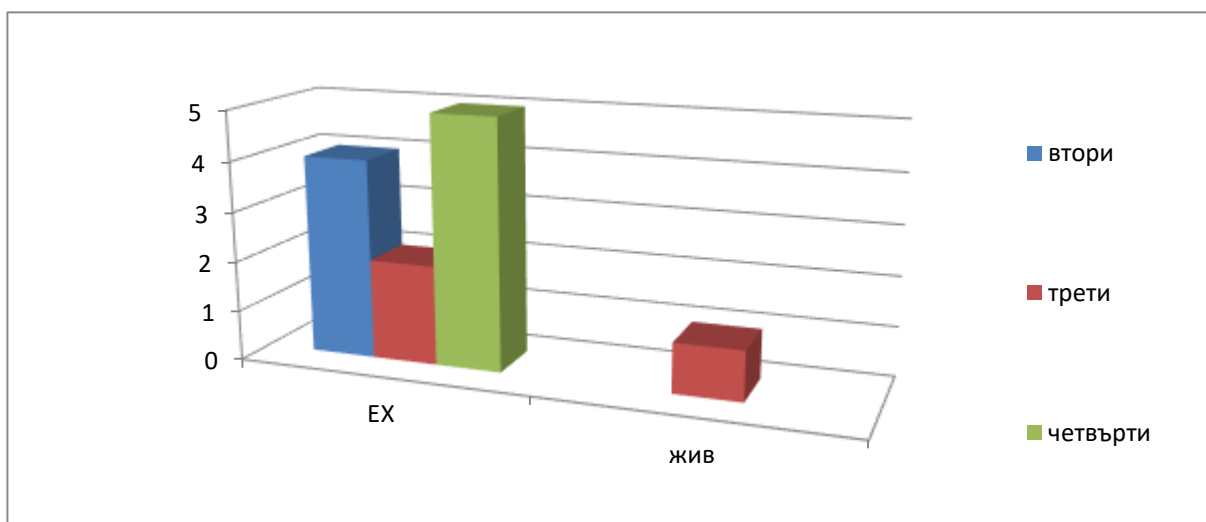
**Анализ на данните от провеждането на PET/CT за първоначалното стадиране, рестадиране и оценка на ефекта от проведената терапия:**

- При девет пациенти (n=9) е отчетен пълен отговор от рестадирация PET/CT по отношение и на двете малигнени заболявания - **Фиг. 50**. Всички пациенти в тази група са провели най-малко две PET/CT изследвания.
- Един пациент с метакронно протичащ карцином на гърда и маточна шийка е със стабилно заболяване.



**Фиг. 50** Разпределение на СМП33 на млечна жлеза, при които е отчетен пълен отговор според стадия на заболяването и статуса на пациента

- При 9 пациенти е отчетена прогресия на поне едното от двете първични неоплазми, като 8 от тях са с летален изход - **Фиг. 51**.
- Трина пациенти с авансирало заболяване са починали в рамките на проследяването, като всички са провели само едно PET/CT- изследване в нашия клиничен център.



**Фиг. 51** Разпределение на СМП33 на млечна жлеза, при които е отчетена прогресия или авансирало заболяване според стадия на заболяването и статуса на пациента.

#### Анализ на метаболитните характеристики:

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

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

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични неоплазми на УГТ в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме десет (n=10) пациенти със СМП33 на млечна жлеза, четирима с карцином на ГИТ (n=4), по трима с карцином на УГТ (n=3) и с лимфопролиферативно

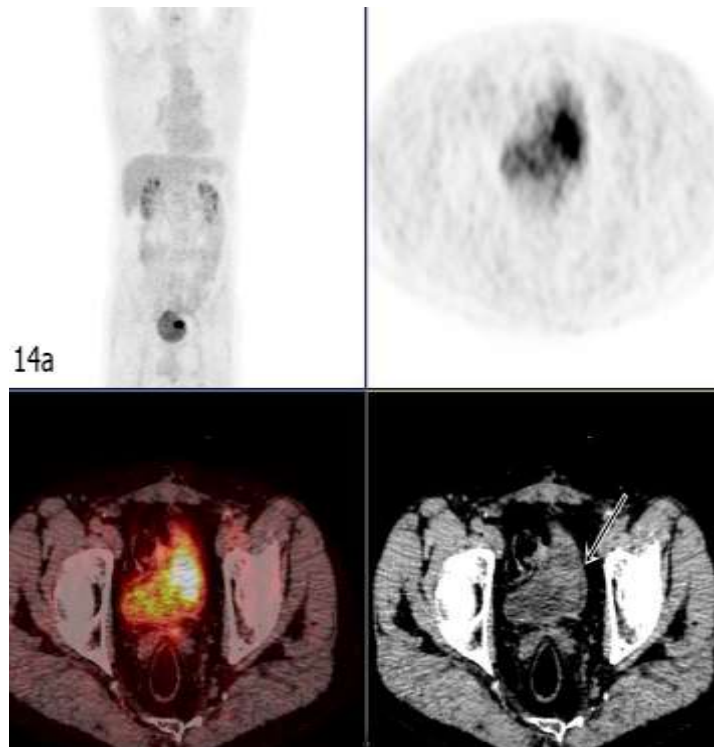
заболяване (n=3), а по двама пациенти (n=2) са с последващ карцином на бял дроб и с тумори с ниска/вариабилна утилизация (n=2) - **Табл. 15.**

Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория малигнен процес
Ж	42	Са на яйчник	2	Са на млечна жлеза
Ж	42	Са на шийка на матка	11	Са на млечна жлеза
М	49	Са на тестис	1	ЛПЗ-НХЛ
Ж	52	Са на шийка на матка	0, 166	Са на УГТ- яйчник
Ж	52	Са на шийка на матка	6	Са на млечна жлеза
Ж	52	Са на шийка на матка	2	Са на млечна жлеза
Ж	53	Са на шийка на матка	1	Са на бял дроб
Ж	54	Са на яйчник	5	Са на млечна жлеза
Ж	55	Са на пикочен мехур	5	Са на бял дроб
Ж	56	Са на яйчник	14	НЕТ
Ж	59	Са на пикочен мехур	1	Са на ГИТ- колон асценденс
Ж	62	Са на ендометриум	4	Са на ГИТ- колон десценденс
Ж	63	Са на ендометриум	2	Са на ЩЖ
Ж	64	Са на ендометриум	2	Са на млечна жлеза
Ж	66	Са на пикочен мехур	4	Са на млечна жлеза
Ж	67	Са на ендометриум	7	ЛПЗ- НХЛ
М	68	Са на пикочен мехур	0,5	Са на ГИТ- ректум
Ж	69	Са на бъбрек	15	ЛПЗ- НХЛ
Ж	69	Са на яйчник	4	Са на млечна жлеза
Ж	71	Са на шийка на матка	4	Са на млечна жлеза
Ж	72	Са на шийка на матка	24	Са на млечна жлеза
М	74	Са на пикочен мехур	10	Са на ГИТ- колон асц.
Ж	79	Са на ендометриум	5	Са на УГТ- бъбрек
М	79	Са на бъбрек	5	Са на УГТ- бъбрек

**Табл. 15** Основни характеристики на пациентите с първични тумори на УГТ и правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ след провеждане на PET/CT

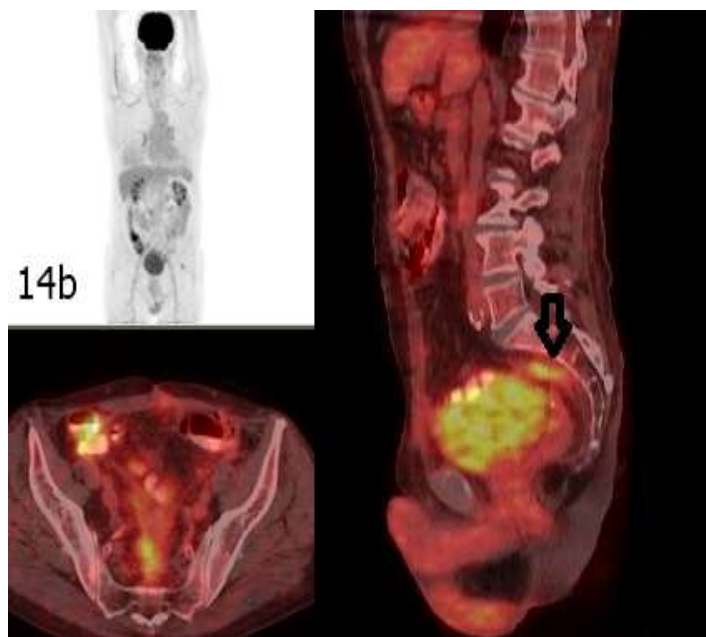
#### Клиничен случай 14

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 70-годишен мъж с карцином на сигма след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в стената на пикочния мехур, суспектна за метакхронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното заболяване - Фиг. 52.



Фиг. 52

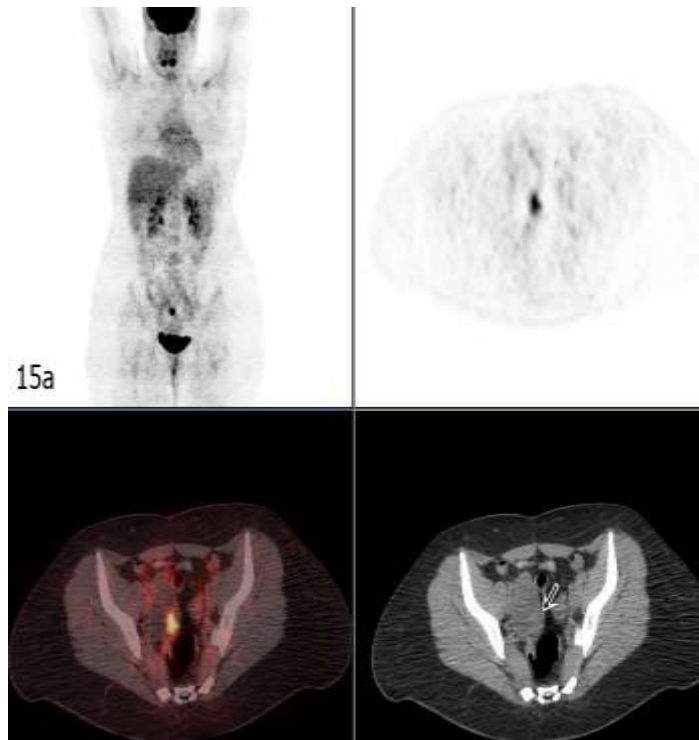
Същият пациент след оперативно лечение за карцином на пикочния мехур. PET-CT изображения отчитат локален рецидив в областта на дебелочревната резекция - Фиг. 53.



Фиг. 53

### Клиничен случай 15

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 37-годишна жена с карцином на гърда- BRCA1+ след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в областта на аднексите, суспектна за метакронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното заболяване - Фиг. 54.



Фиг. 54

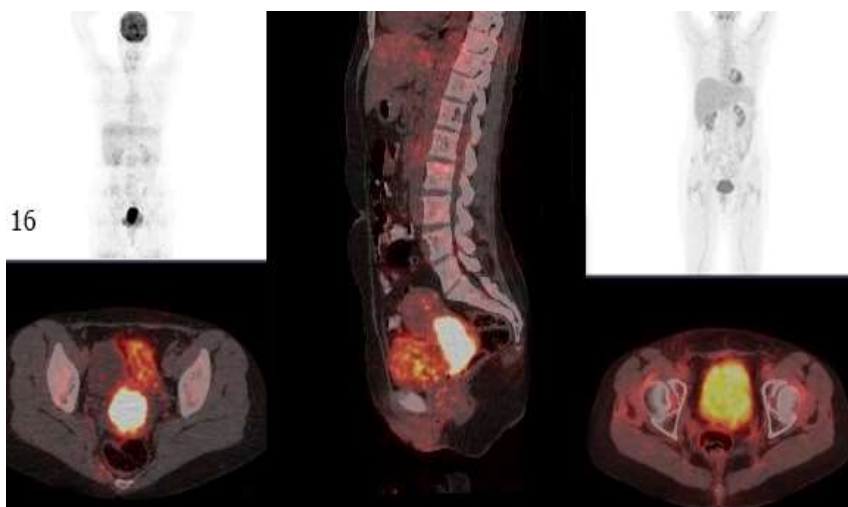
Същият пациент след оперативно лечение за карцином на яйчник. Аксиалните PET-CT изображения отчитат пълен терапевтичен отговор - Фиг. 55.



Фиг. 55

### Клиничен случай 16

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 56-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. Аксиалните PET-CT изображения показват фокално и интензивно

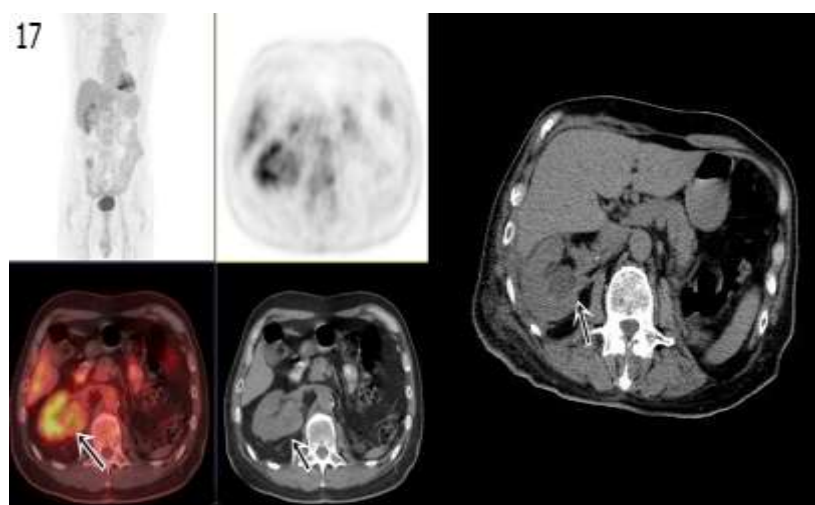


Фиг. 56

повишена метаболитна активност в областта на маточното тяло, суспектна за метакхронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното заболяване - Фиг 56.

### Клиничен случай 17

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



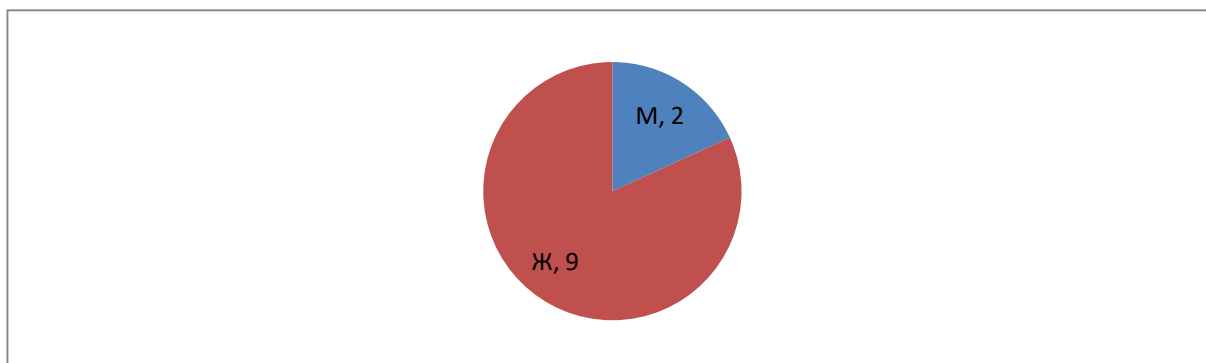
Фиг.57

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

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

### Анализ на демографските и клиничко патологичните характеристики:

От групата от 11 пациенти 2-ма (18%) са мъже и 9 (82%) са жени - **Фиг. 58**.



**Фиг. 58** Разпределение по пол в групата на пациентите със суспектни лимфопролиферативни СМПЗЗ

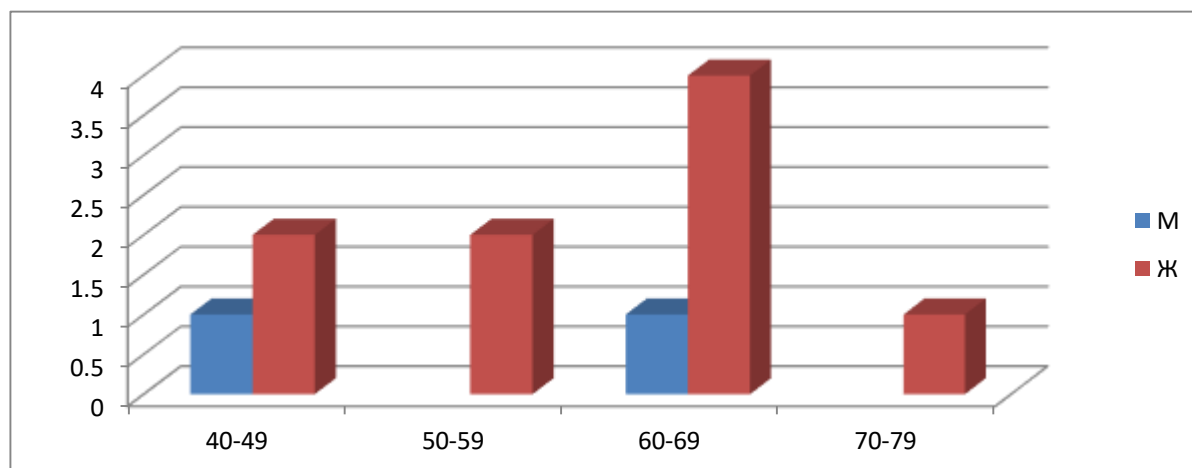
Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 41 и 77 години, като средната възраст е 59,6 години - **Табл. 16**.

Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	2	49-63 г.	56г.
жени	9	41- 77 г.	60,4г.

**Табл 16** Разпределение на пациентите по пол и възраст на пациентите със суспектни лимфопролиферативни СМПЗЗ

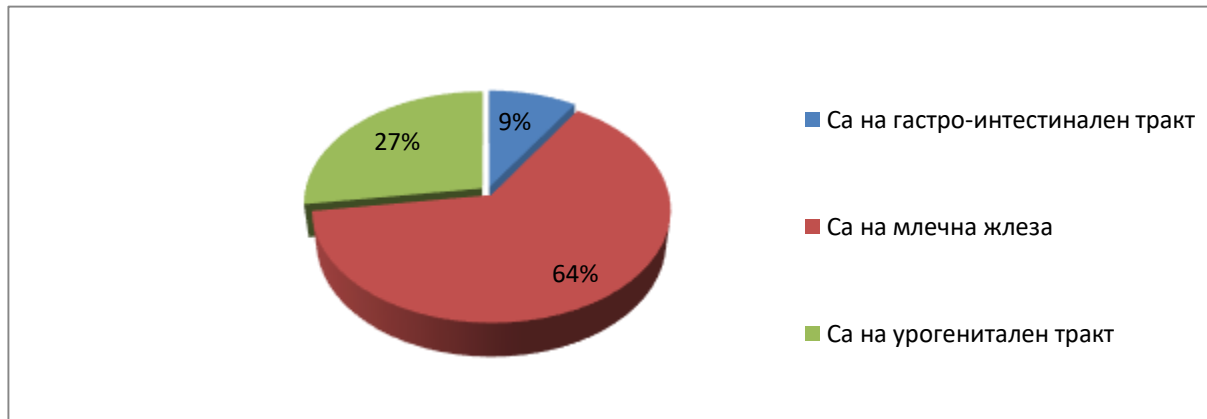
По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метакронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади – **Фиг. 59**:

- На възраст между 30 и 39 години няма пациенти;
- На възраст между 40 и 49 години са 3-ма пациенти;
- На възраст между 50 и 59 години са 2 пациенти;
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 5 пациенти;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 1 пациентка;
- На възраст над 80 години няма пациенти;



**Фиг. 59** Възрастово разпределение на пациентите със суспектни лимфопролиферативни СМПЗЗ по десетилетия

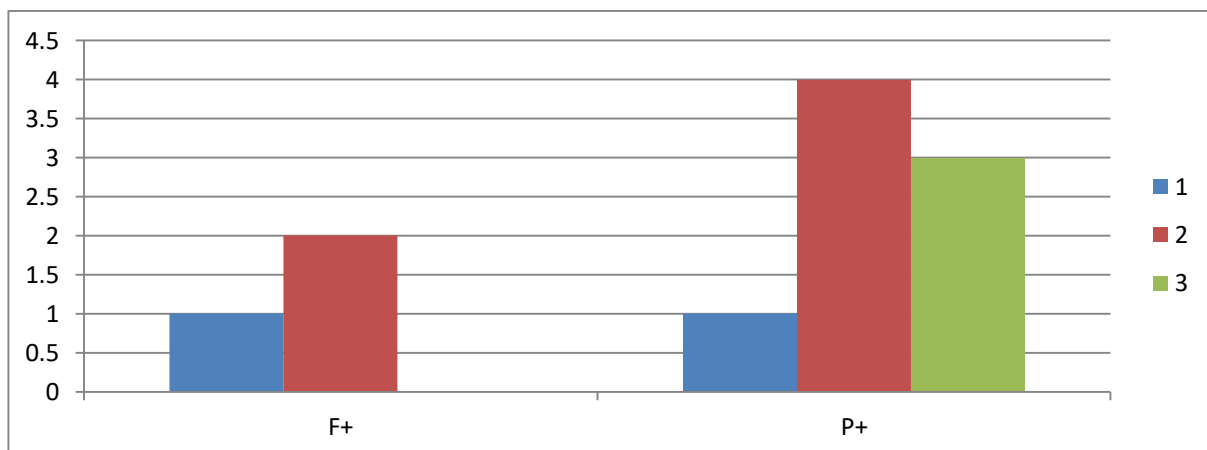
По отношение на първичните малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (n=4), следвани от карциномите на урогениталния тракт (n=3) и гастроинтестиналния тракт (n=1) - **Фиг. 60**.



**Фиг. 60** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите със суспектни лимфопролиферативни СМПЗЗ

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи - **Табл. 17:**

- броят на правилно позитивните е 8 (P+), на фалшиво позитивните е 3 (F+). При правилно позитивните резултати, последващите неоплазми са с надфонов до интензивно повишена фиксация, докато при туморите в групата на фалшиво позитивните резултати не се установява интензивно повишена метаболитна активност - **Фиг. 61**.



**Фиг. 61** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки суспектни за лимфопролиферативни СМПЗЗ

Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Вид на лимфопролиферативния процес
Ж	41	Са на млечна жлеза	6	периферен Т-клетъчен
М	49	Са на урогенитален тракт, тестис	1	мантелноклетъчен
Ж	58	Са на млечна жлеза	15	DLBCL

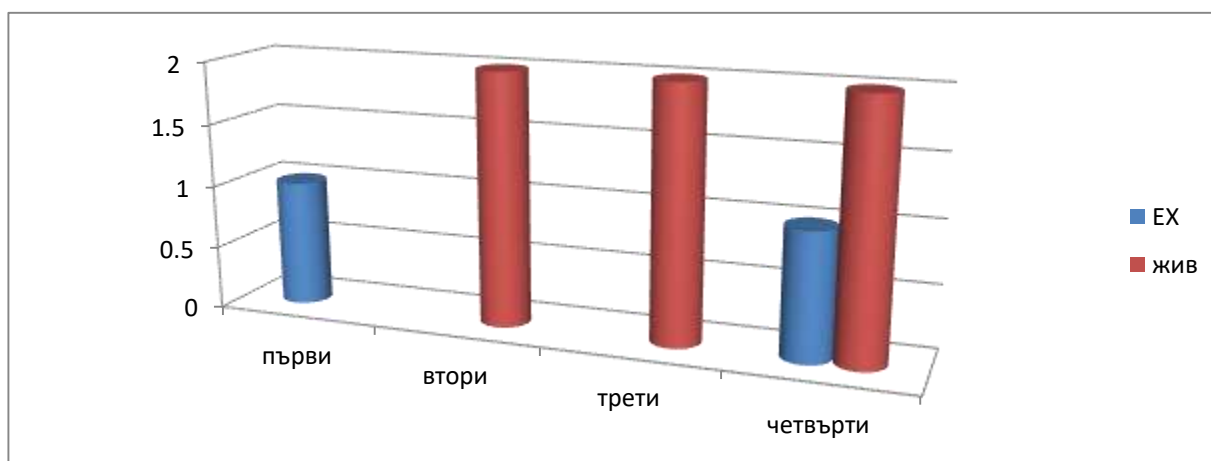
Ж	62	Са на млечна жлеза	11	T- клетъчен лимфом
Ж	67	Са на УГТ, ендометриум	7	MALT- лимфом
Ж	69	Са на млечна жлеза	2	фоликуларен лимфом
Ж	69	Са на УГТ, бъбрек	15	фоликуларен лимфом
Ж	77	Са на млечна жлеза	9	DLBCL

**Табл. 17** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза за лимфопролиферативен СМПЗЗ след провеждане на PET/CT. \*М – мъж; Ж – жена

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

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

- При шестима пациенти (n=6) е отчетен пълен отговор от рестадиращия PET/CT по отношение и на двете малигнени заболявания. Петима от пациентите са провели повече от едно PET/CT изследване. Една пациентка с карцином на млечна жлеза и НХЛ с начало от слюнчена жлеза, и двете в ранен стадий, е починала в хода на проследяването.
- Един пациентка с метакронно протичащ карцином на ендометриум и неходжкинов лимфом е със стабилно заболяване.
- Една пациентка с напреднало лимфопролиферативно заболяване и карцином на млечна жлеза е починала в хода на терапията - **Фиг. 62**.



**Фиг. 62** Разпределение на пациентите със лимфопролиферативни СМПЗЗ според стадия на заболяването и статуса на пациента

### Анализ на метаболитните характеристики:

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

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

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първични лимфопролиферативни заболявания в групата и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме двама пациенти с последващ карцином на ГИТ (n=2), по един с карцином на УГТ, глава и шия и бял дроб (n=3) - Табл. 18.

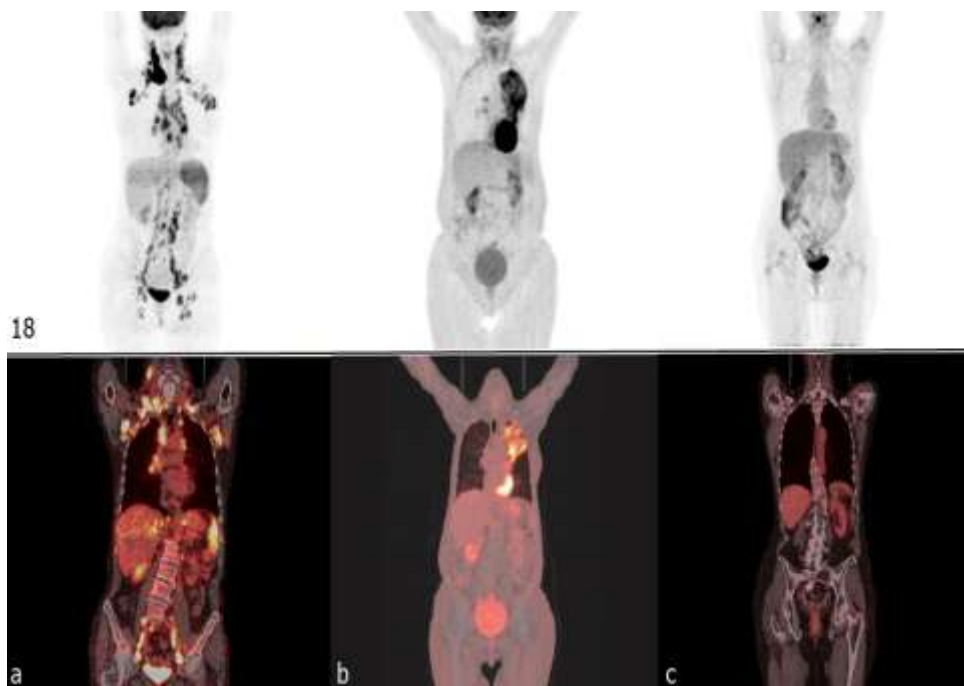
Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Вид на лимфопролиферативния процес	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория тумор
Ж	57	фолукуларен	3	Са на ГИТ- цекум
М	60	лимфоцитно преобладаване	1	Са на ГШ- ларинкс
Ж	66	фолукуларен	3	Са на УГТ- ендометриум
М	70	DLBCL	0,5	Са на ГИТ- колон трансверзум
М	70	индолентен	0.0833	Са на бял дроб

**Табл. 18** Основни характеристики на пациентите с първични лимфопролиферативни заболявания и правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ след провеждане на PET/CT.

### Клиничен случай 18

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 56-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия.

**Фиг. 63**  
PET-CT изображенията



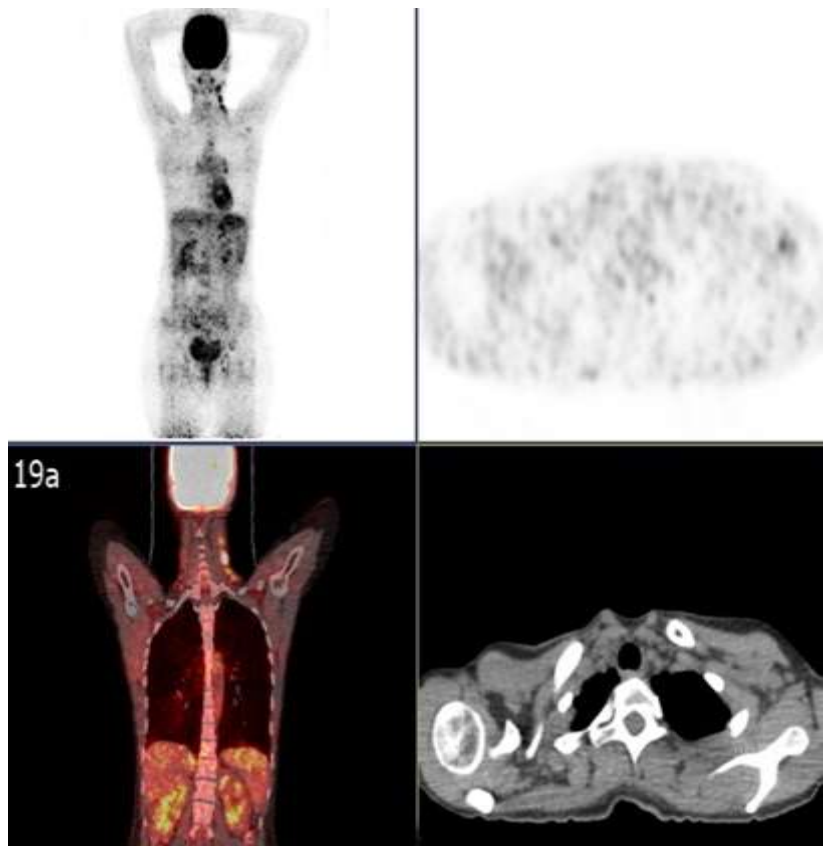
(а) показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в множество лимфни възли над и под диафрагмата, суспектна за метакронен лимфопролиферативен процес. Липсват данни за рецидив от основното заболяване.

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

(с) Съст. след антибиотично лечение, липсва рецидив на лимфопролиферативното заболяване, обратно развитие на възпалителните огнища в белия дроб – Фиг. 63.

### Клиничен случай 19

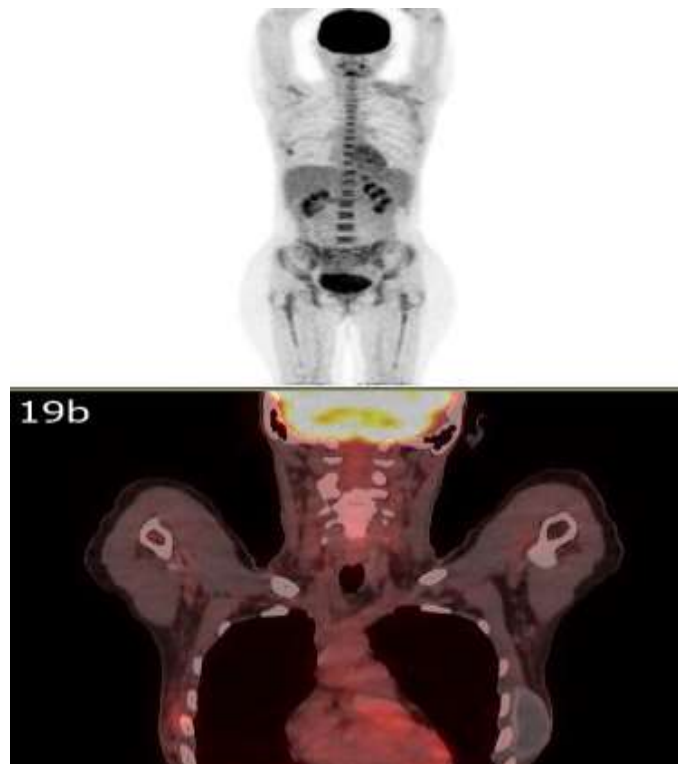
Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 56-годишна жена с карцином на гърда след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. PET-CT изображенията, показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в множество лимфни възли шийно и аксиларно, суспектна за метакронен лимфопролиферативен процес. Липсват данни за рецидив от основното заболяване - Фиг. 64.



**Фиг. 64**

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

**Фиг. 65**

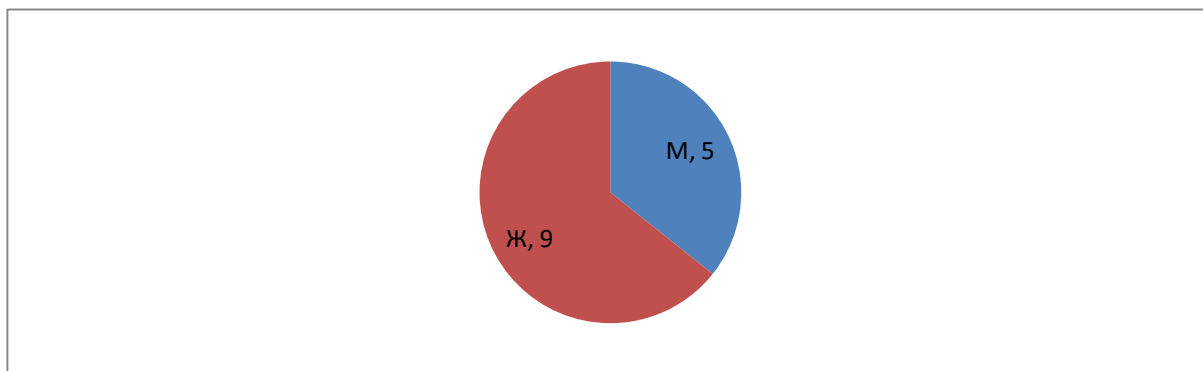


## 7 Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни данни от изследването за наличие на синхронно или метахронно протичащ малигнен процес в вариабилна/ниска утилизация на FDG.

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

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

От групата от 14 пациенти, 5-ма (36%) са мъже и 9 (64%) са жени - **Фиг. 66**.



**Фиг. 66** Разпределение по пол в групата на пациентите със суспектни СМПЗ3 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми

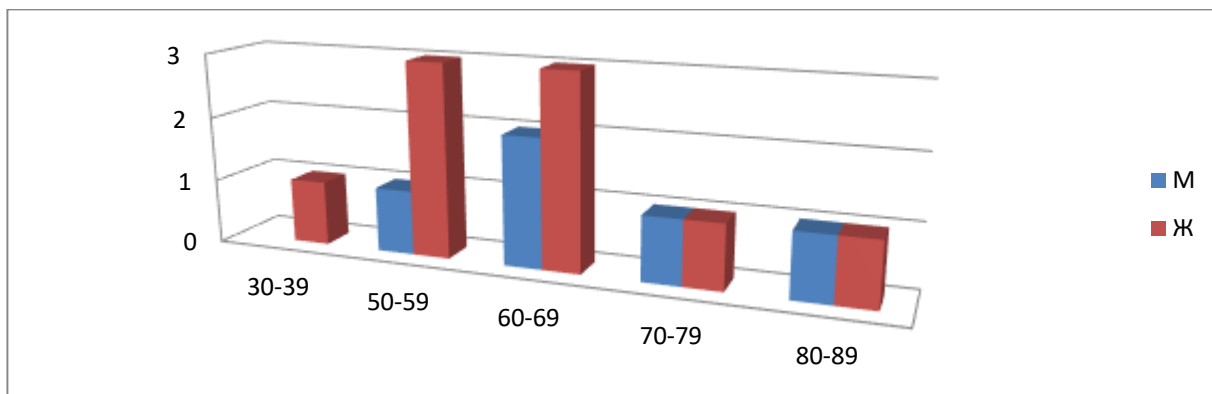
Възrastовият диапазон на разглежданите пациенти е между 40 и 84 години, като средната възраст е 63,2 години - **Табл. 19**.

Пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	5	50-84 г.	66,2г.
жени	9	40-80 г.	61,6г.

**Табл. 19** Разпределение на пациентите по пол и възраст на пациентите със суспектни СМПЗ3 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми

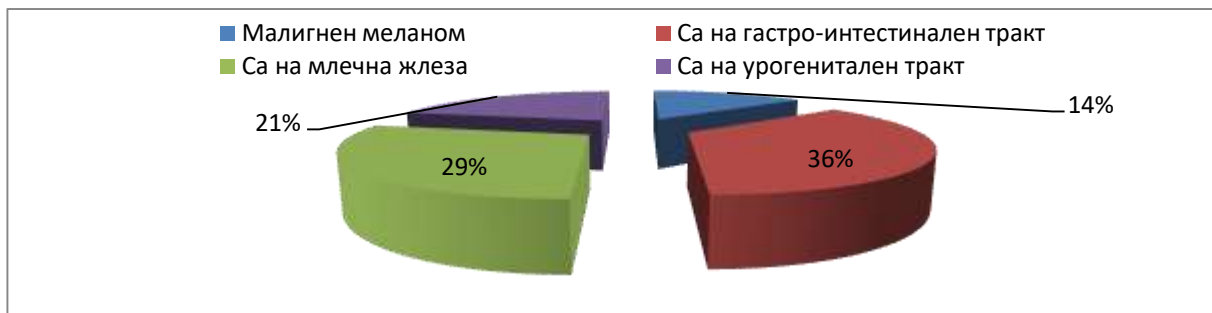
По отношение на възрастта на детекция на синхронната или метахронната неоплазма, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 67**:

- На възраст между 30 и 39 години е 1 пациентка;
- Няма пациенти на възраст между 40 и 49 години;
- На възраст между 50 и 59 години са 4-ма пациенти;
- Във възрастния диапазон 60 и 69 години са включени 5 пациенти;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 2 пациенти;
- На възраст над 80 години са 2-ма пациенти;



**Фиг. 67** Възрастово разпределение на пациентите на пациентите със суспектни СМП33 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми, по десетилетия

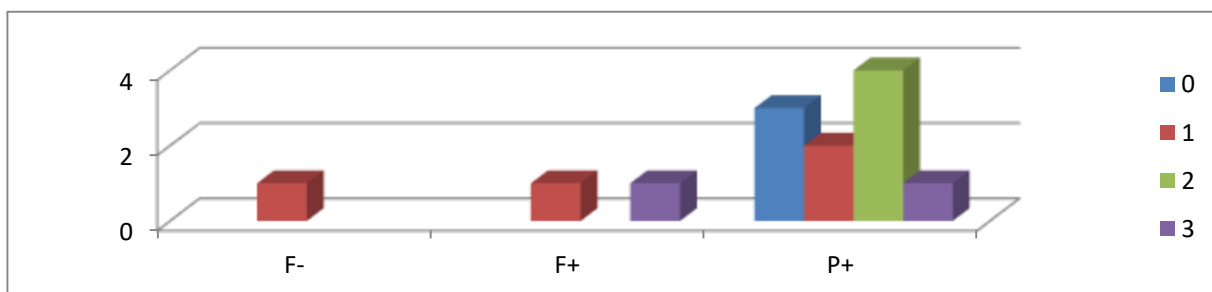
По отношение на първичните малигнени заболявания най-много са пациентите с първични карциноми на гастроинтестиналния тракт (n=5), карциноми на млечна жлеза (n=4), урогенитални тумори (n=3), двама пациенти са с малигнен меланом (n=2) - **Фиг. 68.**



**Фиг. 68** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите с диагностицирани СМП33 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми

Установени са следните резултати при хистологично потвърдените случаи:

- Броят на правилно позитивните е 10 (P+), на фалшиво позитивните е 2 (F+), а на фалшиво негативните е 1 (F-). При правилно позитивните резултати се установява, че последващите неоплазми са с липсваща до интензивно повишена фиксация, а туморите в групата на фалшиво негативните и фалшиво позитивните резултати, демонстрират леко повишена метаболитна активност - **Фиг. 69.**



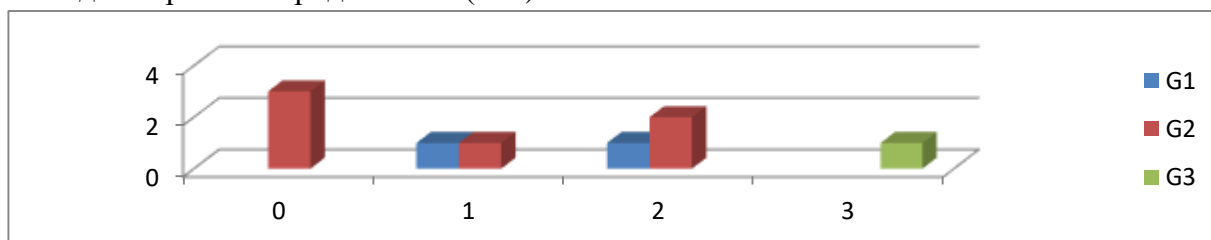
**Фиг. 69** Разпределение по метаболитни х-ки и резултати на хистологично верифицираните находки суспектни за СМП33 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми

Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория тумор
-----	-------------------------------------	-----------------------------	---	-----------------------------

Ж	40	Са на млечна жлеза	9	Са на ЩЖ
Ж	56	Са на УГТ, яйчник	14	НЕТ, бял дроб
Ж	56	Са на млечна жлеза	1	НЕТ, цекум
М	60	Са на ГИТ, стомах	4	Са на ЩЖ
М	62	Са на ГИТ, ректум	0,4166	Са на простата
Ж	63	Са на млечна жлеза	7	НЕТ, бял дроб
Ж	63	Са на УГТ, ендометриум	2	Са на ЩЖ
М	75	Са на ГИТ, колон	0,1666	Са на простата
Ж	80	Са на млечна жлеза	6	Сарком на гръдна стена
М	84	Са на ГИТ, ректум	0.25	Са на простата

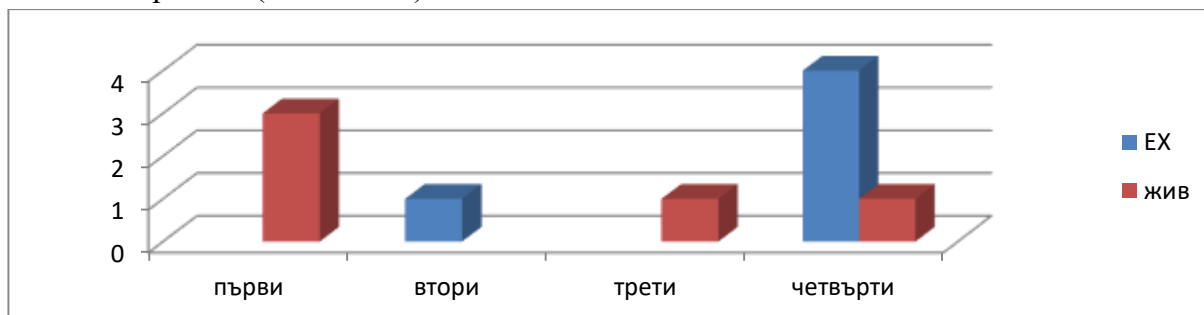
**Табл. 20** Основни характеристики на пациентите с правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗ3 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми след провеждане на PET/CT.  
\*М – мъж; Ж – жена

- При 7 от 10 пациенти последващата злокачествена неоплазма протича метакронно.
- От детектираните последващи неоплазми невроендокринните тумори са три (n=3), карциномите на щитовидната жлеза са три (n=3), на простата (n=3) и един сарком на гръдна стена (n=1) - **Табл. 20**.



**Фиг. 70** Разпределение на СМПЗ3 с ниска утилизация по степен на диференциация и метаболитни х-ки

- Сравнявайки метаболитните х-ки на тумори и тяхната степен на диференциация, прави впечатление, че туморите с интензивно повишена фиксация са нискодиференцирани - **Фиг. 70**.
- По отношение на разпространението на детектираното заболяване 4-ма пациенти са диагностицирани в ранен стадий (1-ри и 2-ри), а останалите в напреднал (3-ти и 4-ти) - **Фиг. 71**.



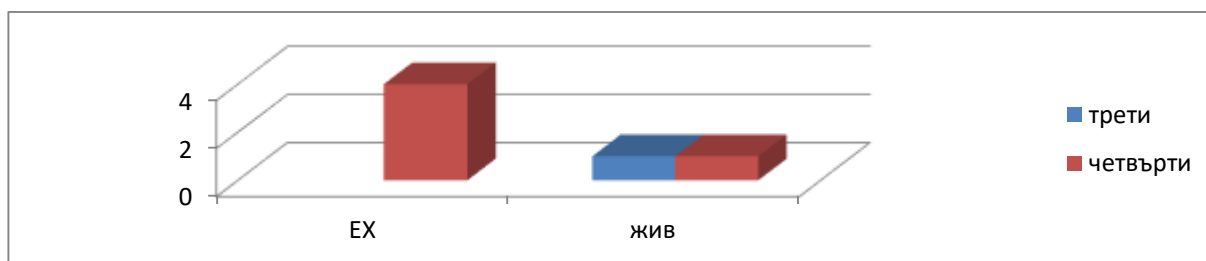
**Фиг 71** Разпределение на СМПЗ3 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми според стадия на заболяването и статуса на пациента

- Прави впечатление, че всички пациенти с диагностициран простатен карцином, са с костна дисеминация, без метаболитна активност.

- 9 от 10 пациенти имат поне две проведени PET/CT изследвания. Изключение прави пациент с напреднал карцином на колона и метастатичен простатен карцином.

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

- При трима пациенти (n=3) е отчетен пълен отговор от рестадиращия PET/CT по отношение и на двете малигнени заболявания. Всички пациенти в тази група са провели две PET/CT изследвания и са живи.
  - Една пациентка с метакхронно протичащ карцином на гърда и сарком на гръдна стена в същата област е със стабилно заболяване.
  - Останалите пациенти са в напреднал стадий и е отчетен прогресивен ход поне на едното от малигнените заболявания, като 4 от тях са с летален изход-
- Фиг. 72.**



**Фиг. 72** Разпределение на СМП33 с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми млечна жлеза според стадия на заболяването и статуса на пациента

### Анализ на метаболитните характеристики:

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

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

За пълнота на нашето изследване, разгледахме групата на пациентите с първи тумори с ниска/вариабилна утилизация на FDG и последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT. Установихме по двама пациенти с последващ на карцином на ГИТ (n=2) и бял дроб (n=2) и един с карцином на УГТ (n=1) - **Табл. 21.**

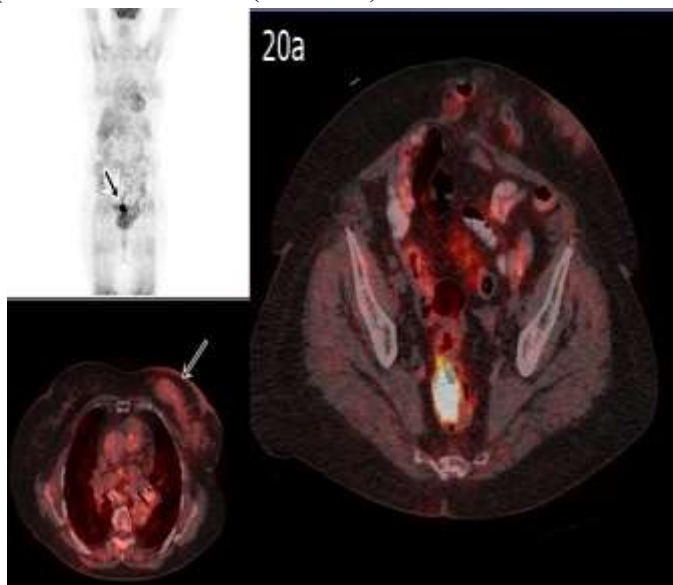
Пол	Възраст за детекция на втория тумор	Локализация на първия тумор	Интервал в години между детекцията на двата тумора в години	Локализация на втория тумор
М	62	Сарком на гръдна стена	3	Са на ГИТ-ректум/сигма
М	66	Са на простата	2	Са на бял дроб
Ж	72	Сарком- ретроперитонеален	5	Са на ГИТ- панкреас

М	75	Са на простата	2	Са на УГТ- бъбрек
М	84	Са на простата	5	Са на бял дроб

**Табл. 21** Основни характеристики на пациентите с първични тумори с вариабилна/ниска утилизация на FDG, вкл. и саркоми и правилно позитивна (доказана) диагноза СМПЗЗ след провеждане на PET/CT **Фиг. 74**

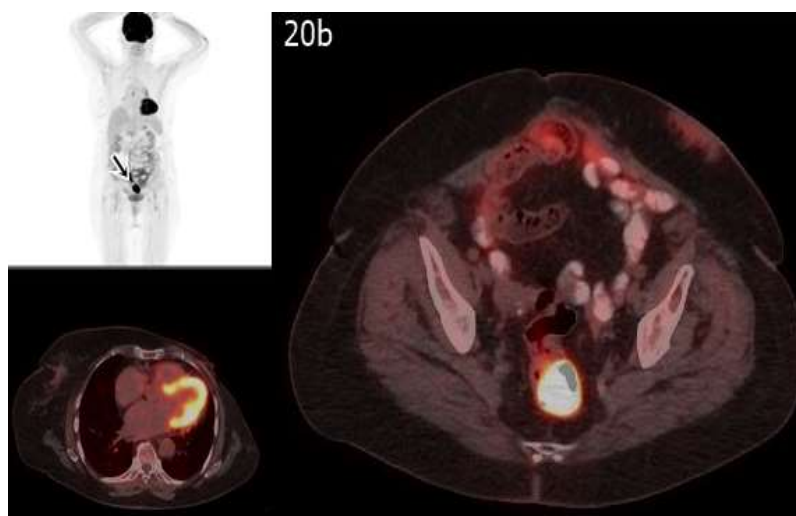
### Клиничен случай 20

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 80-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. Аксиалните PET-CT изображения показват формация с несигнификантна повишена метаболитна активност в гръдната стена от същата страна, суспектна за малигнен процес с ниска утилизация на РФ. Допълнително се установява метаболитно активна нодуларна лезия в ректум, суспектна за малигнена – Фиг. 74.



**Фиг. 74**

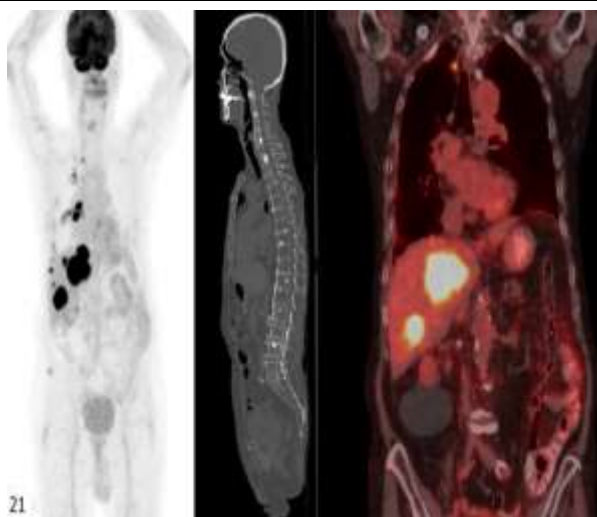
Същата пациентка след оперативно лечение на описаната формация с хистологичен резултат - сарком. Описаната находка в ректума е с бенигнен х-р, полип с големи размери - Ф+ резултат – Фиг. 75.



**Фиг. 76**

### Клиничен случай 21

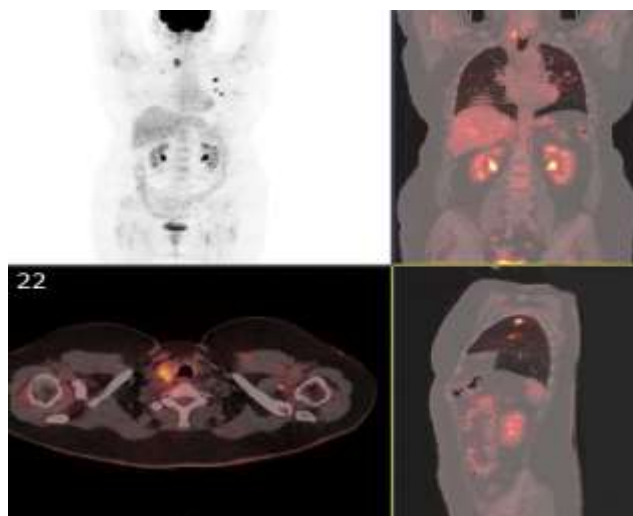
Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 85-годишен мъж с карцином на ректум - след оперативно лечение. PET-CT изображенията, показват метаболитно активни чернодробни лезии, във връзка с ректалния карцином, и множество склеротични костни лезии без фиксация на РФ, суспектни за метастатични от



простатен карцином. Простатната биопсия доказва малигнения процес на това ниво – Фиг. 76.

#### Клиничен случай 22

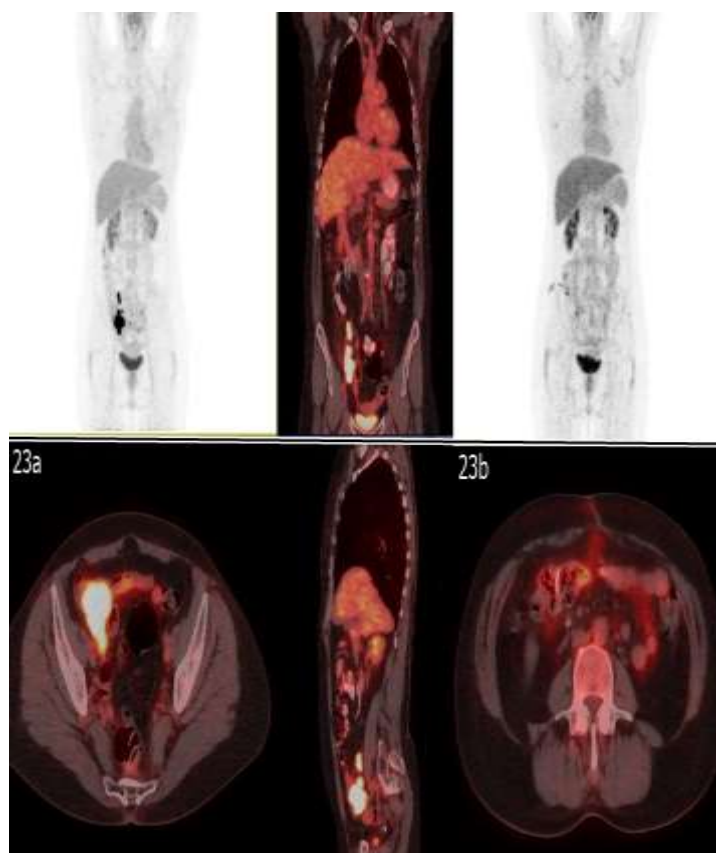
Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 55-годишна жена с карцином на ректум - след оперативно лечение. PET-CT изображенията, показват метаболитно активна лезии в щитовидна жлеза и множество лезии в белия дроб, суспектни за карцином на щитовидна жлеза с белодробна дисеминация. Биопсия доказва малигнения процес на това ниво – Фиг. 77.



Фиг. 77

#### Клиничен случай 23

Позитронно-емисионна томография-компютърна томография (PET-CT) при 56-годишна жена с карцином на гърда - след оперативно лечение, лъче- и химиотерапия. (а) PET-CT изображенията показват фокално и интензивно повишена метаболитна активност в областта на цекума, суспектна за метахронен малигнен процес на това ниво. Липсват данни за рецидив от основното заболяване (б). Съст. след оперативно лечение по повод нискодиференциран НЕТ на цекума. Липсват данни за рецидив и дисеминация по отношение на двете малигнени заболявания – Фиг. 78.



Фиг. 78

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

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

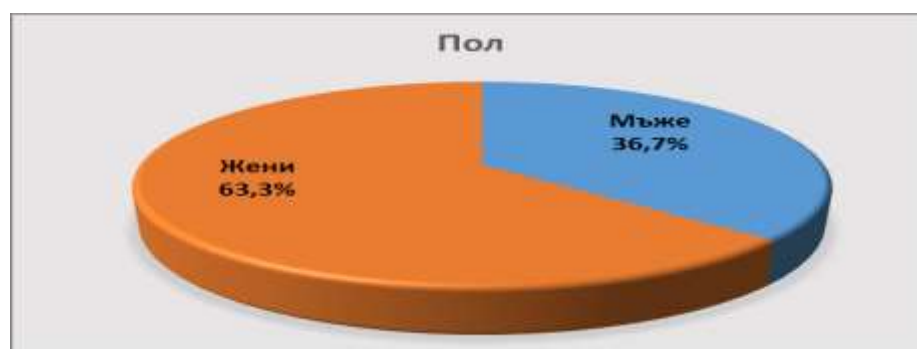
- разпределение по пол и възраст.
- локализация на първичния малигнен процес.
- локализация на новооткрития малигнен процес.
- стадий, диференциация и хистология на първичния малигнен процес и последващите неоплазми.
- степен на натрупване в новодиагностицираните злокачествени заболявания.
- брой на проведените PET/CT изследвания.
- показатели за диагностична стойност на FDG PET/CT в групата (чувствителност, специфичност, точност, ППС и ПНС).
- промяна в терапевтичния подход, базирана на установената констелация от описаните от PET/CT промени в хода на проследяването.
- обща преживяемост и смъртност и влиянието на прогностични фактори върху тези два показателя.

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

Прави впечатление доминацията на женския пол в групата, 63% спрямо мъжкия (37%)-  
**Таб.22. и Фиг. 79.**

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

**Табл. 22** Разпределение по пол в групата

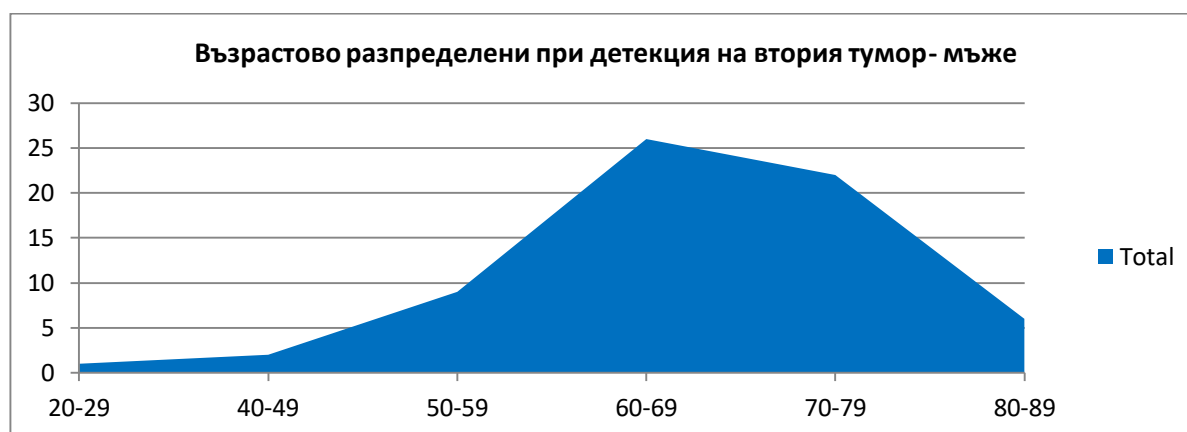


**Фиг. 79** Процентно разпределение по признака „пол” в групата

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

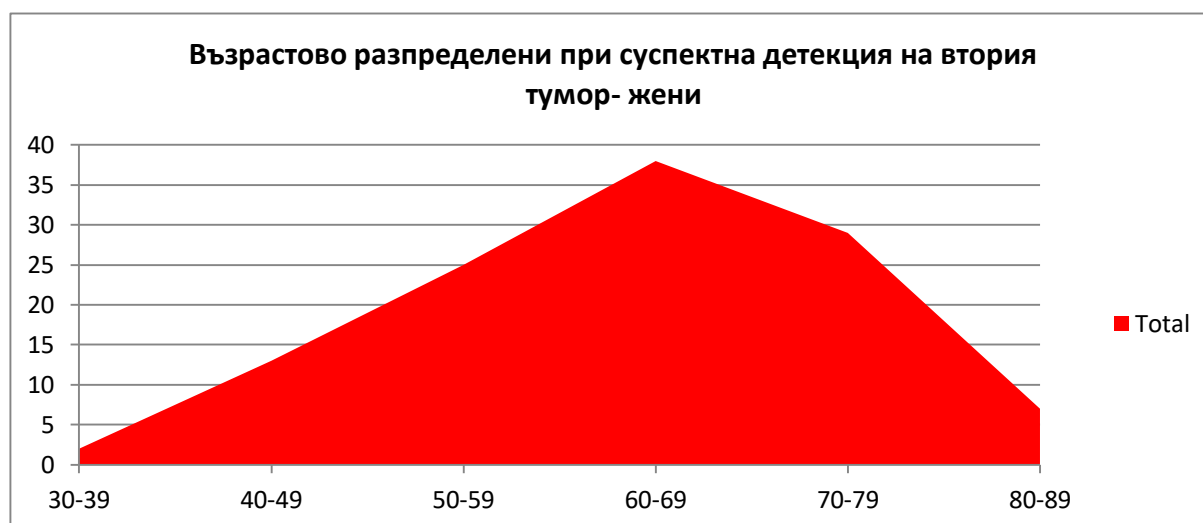
**Табл. 23** Разпределение на пациентите по пол и възраст за двата малигнени процеса

Възrastовият диапазон на разглежданите пациенти от мъжки пол е между 21 и 84 години по отношения на предхождащия малигнен процес (средната възраст е 63,3 години), а по отношение на suspectната метакронна или синхронна неоплазма е между 25 и 84 години (средна възраст от 67 години) - **Табл. 23** и **Фиг. 80**



**Фиг. 80** Възрастово разпределение на мъжете по десетилетия

При жените възrastовият диапазон за първия малигнен процес е между 22 и 86 години (средна възраст от 58,5), а за suspectната втора е между 37 и 87 години (средна възраст 63, 07години) - **Табл. 23** и **Фиг. 81**.

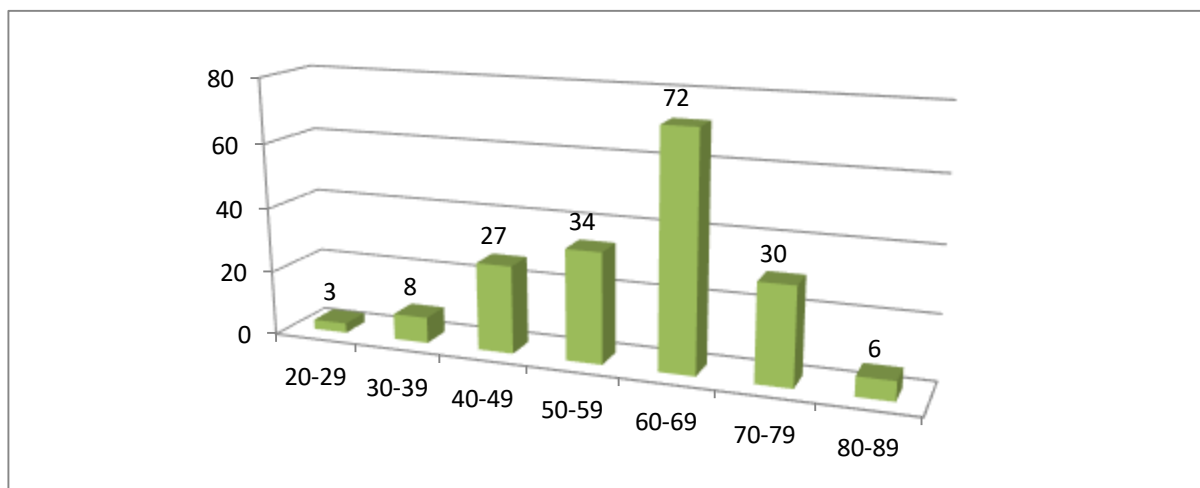


**Фиг. 81** Възрастово разпределение при жените по десетилетия

Общо за двата пола възрастовия диапазон за **първия малигнен процес** е между 21 и 86 години (средна възраст от 59,98), а за **суспектния втори** е между 25 и 87 години (средна възраст 64,5 години) - **Табл. 23**.

По отношение на възрастта на детекция на **познатата неоплазма**, разпределението в групата е разделено на няколко декади - **Фиг. 82**:

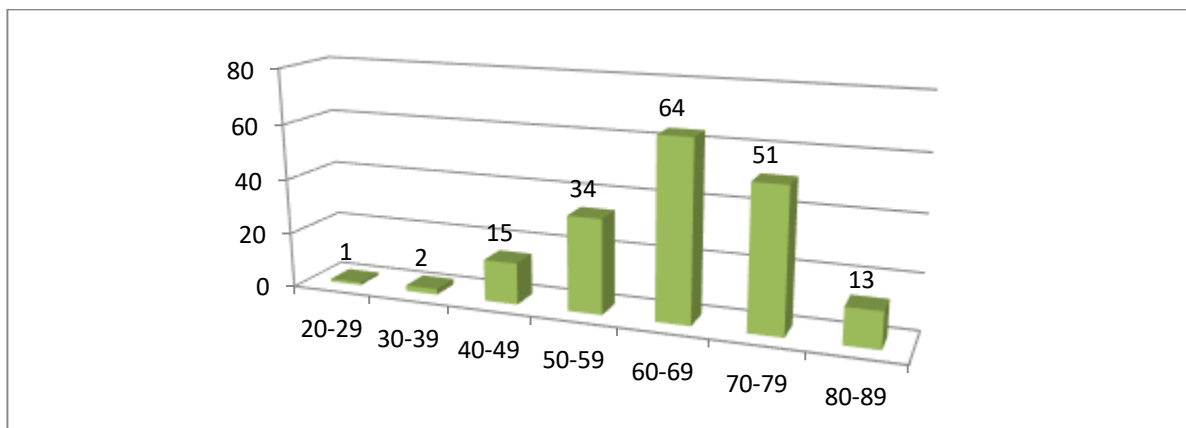
- На възраст между 20 и 29 години има 3 пациента (1,7%)
- На възраст между 30 и 39 години са 8 пациенти (4,4%);
- На възраст между 40 и 49 години са 27 пациенти (15,0%);
- На възраст между 50 и 59 години са 34-ма пациенти (18,9%);
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 72 пациенти (40%), което е и най-голямата група;
- В групата между 70 и 79 годишна възраст има 30 пациенти (16,7%);
- На възраст над 80 години са 6-ма пациенти (3,3%);



**Фиг. 82** Възрастово разпределение за първата неоплазма на пациентите по десетилетия

По отношение на **възрастта на детекция на суспектна синхронната или метахронната неоплазма**, разпределението в групата е разделено на няколко декади- **Фиг. 83**:

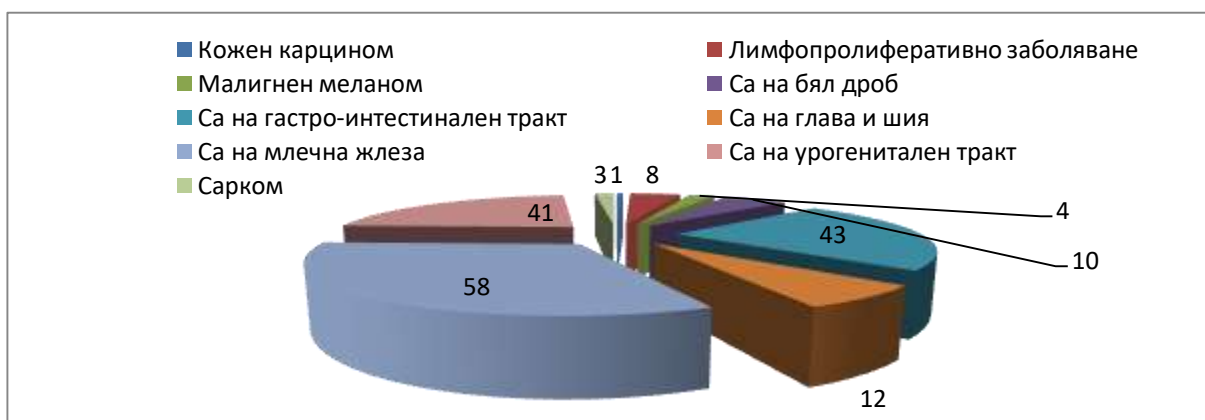
- На възраст между 20 и 29 години има 1 пациент (0,6%)
- На възраст между 30 и 39 години са 2-ма пациенти (1,1%);
- На възраст между 40 и 49 години са 15 пациенти (8,3%);
- На възраст между 50 и 59 години са 34-ма пациенти (18,9%);
- Във възрастовия диапазон 60 и 69 години са включени 64 пациенти (35,6%),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



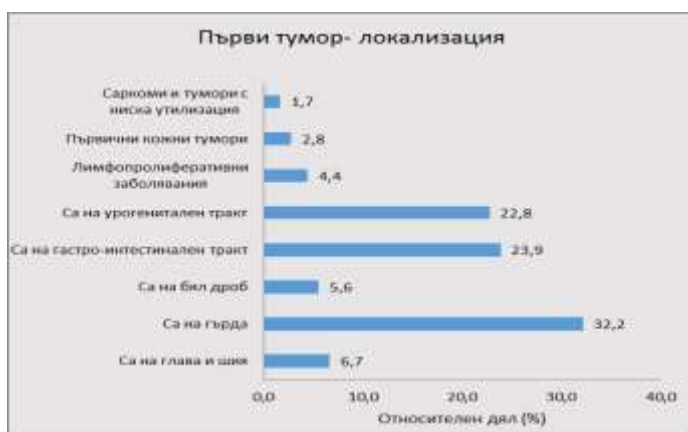
**Фиг. 83** Възрастово разпределение на пациентите по десетилетия за suspectната СМІПЗЗ.

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

По отношение на **първичните** малигнени заболявания, най-много са пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (n=58, 32,2%), на гастроинтестиналния тракт (n=43, 23,9%), на урогениталния тракт (n=41, 22,8%), следвани от малигнените тумори на глава и шия (n= 12, 6,7%), на бял дроб (n=10, 5,6%), най-малък брой са пациентите с лимфопролиферативни заболявания (n=8, 4,4%), първичните кожни тумори (n=5,2,8%) и саркомите и туморите с ниска/вариабилна утилизация (n=3, 1,7%) - **Фиг. 84** и **Фиг. 85**.

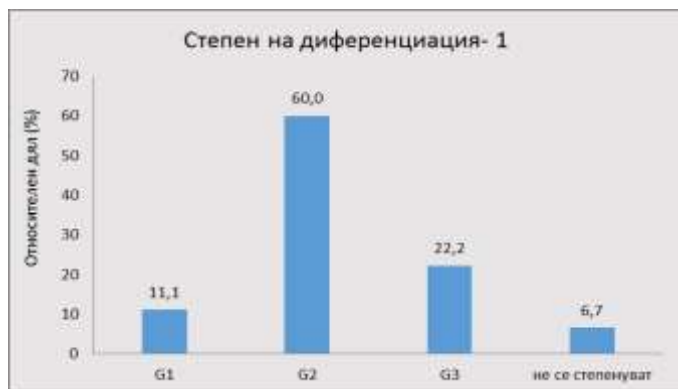


**Фиг. 84** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите в групата



**Фиг. 85** Локализация на познатия малигнен процес при пациентите в групата, процентно участие

По отношение на степента на диференциация, преобладават умеренодиференцираните карциноми (n=108, 60,0%), следвани от нискодиференцираните (n=40, 22,2%) и високодиференцираните (n= 20, 11,1%). При 12 пациенти с малигнен меланом и лимфопролиферативни заболявания (или 6,7% от групата) не е приложимо това разделение - **Фиг. 86**.



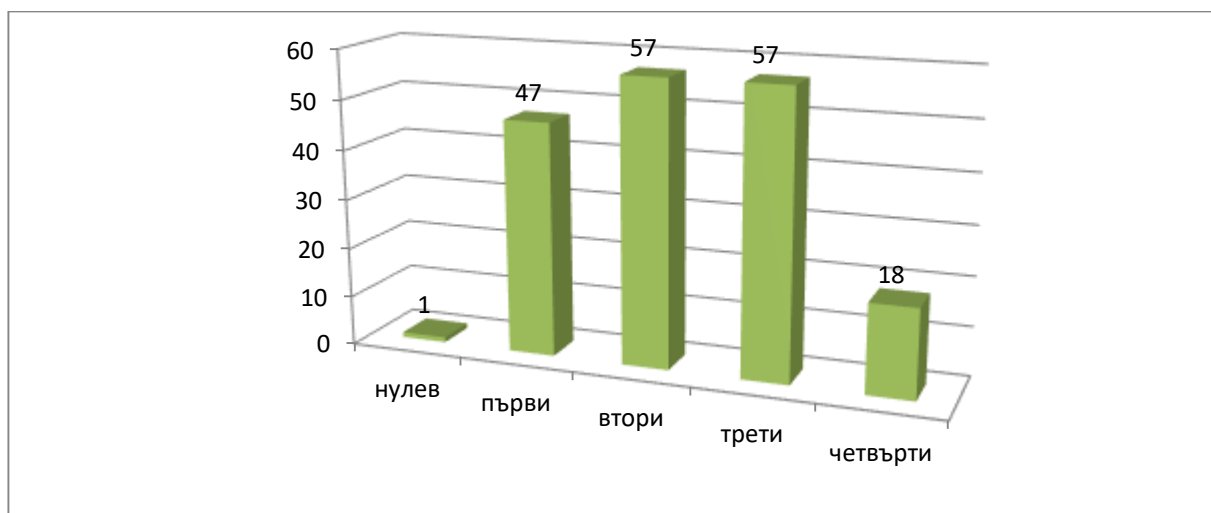
**Фиг. 86** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване по степен на диференциация

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

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

**Табл. 24** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване по хистология

От таблицата се вижда ясно доминацията на аденокарциномите в групата на познатите малигнени заболявания - **Табл. 24**.



**Фиг. 87** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване по стадий

По отношение на **разпространението на познатите малигнени заболявания**, преобладават тези в ранен стадий - in situ (0,6%), първи стадий (26,1%), втори стадий (31,7%), общо 58,4%, с напреднало заболяване - трети стадий (31,7%) и четвърти (10%) - **Фиг. 87**.

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

По отношение на провежданата терапия за познатата неоплазма, доминира оперативното лечение (n=163, 90,6%), следвано от химиотерапията (n=100, 55,6%), лъчетерапията (n=75, 41,7%) и друго лечение (n=52, 28,9%) - **Табл. 25**.

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

**Табл. 25** Разпределение на пациентите с познато малигнено заболяване по проведена терапия.

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

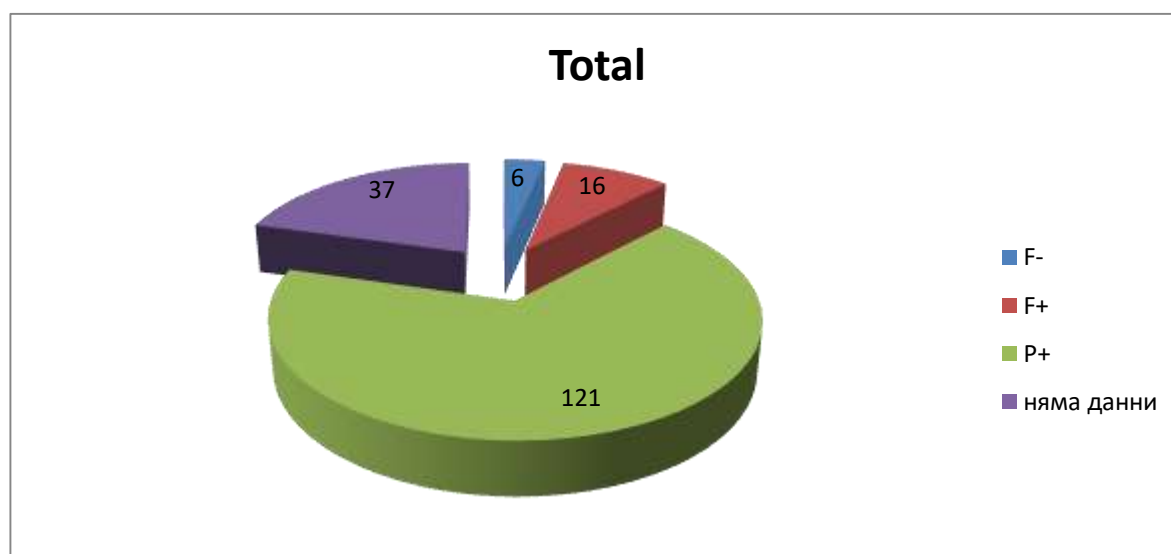
**Анализ на клинично-патологичните характеристики на пациентите със suspectни СМПЗЗ в изследването:**

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

- „правилно положителни“, когато предполагаемата за последващ злокачествен процес от PET/CT находка, е потвърдена чрез патоморфологично изследване - 121 пациента от групата (67,2%);
- „фалшиво положителни“- когато PET находка, преценена като СМПЗЗ, не беше потвърдена като такава чрез последващия хистопатологичен анализ или в хода на проследяването, а се е оказала с бенигнен х-р или метастаза от първичното заболяване - 16 пациента от групата (8,9%);
- „фалшиво негативни“ са тези, при които PET/CT не е успяло да открие първичен туморен процес, но такъв е доказан на следващ етап чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване - 6 пациента (3,3%);
- „правилно положителни“- след PET/CT е констатирано бенигнено заболяване или метастаза от първия тумор и това е потвърдено след патоморфологично изследване - 20 пациента (10%).
- при останалите 37 пациентна (20,6%) нямаме данни за провеждана хистологична верификация или последваща терапия поради авансирал процес/летален изход (n=20) или последващо лечение и проследяване в друго лечебно заведение (n=17). Липсва допълнителна информация за последващи неоплазми и в Раковия регистър - **Табл. 26 и Фиг. 88.**

результати	N	%
Няма данни	37	20,6
P+	121	67,2
F+	16	8,9
F-	6	3,3
Общо	180	100,0

**Табл. 26** Разпределение на пациентите със суспектно СМПЗЗ по получен резултат от нашето изследване



**Фиг 88** Разпределение на пациентите със суспектно СМПЗЗ по получен резултат от нашето изследване

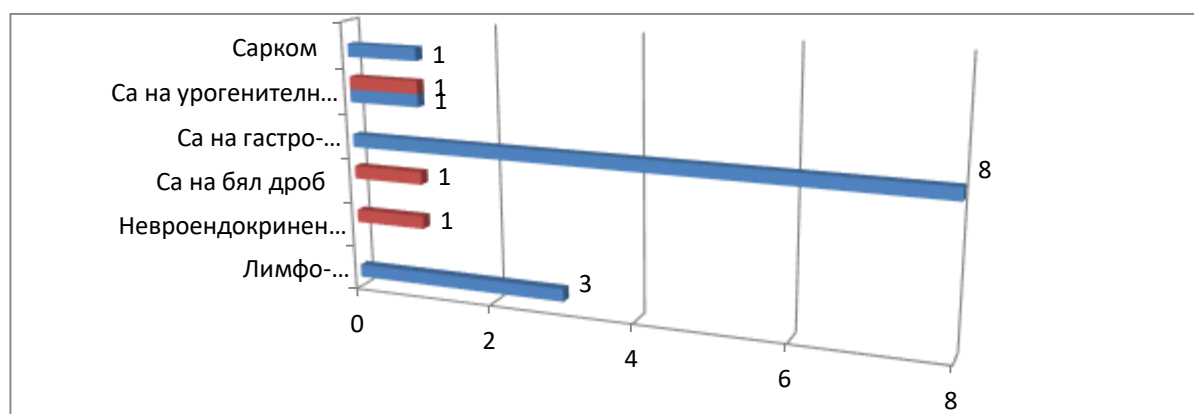
Пациентите в групата на „фалшиво положителните“ са със суспектни данни за синхронна и метакронна неоплазма със следните локализации, като находките са се оказали бенигнени след хистологична верификация - **Фиг. 89**:

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

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

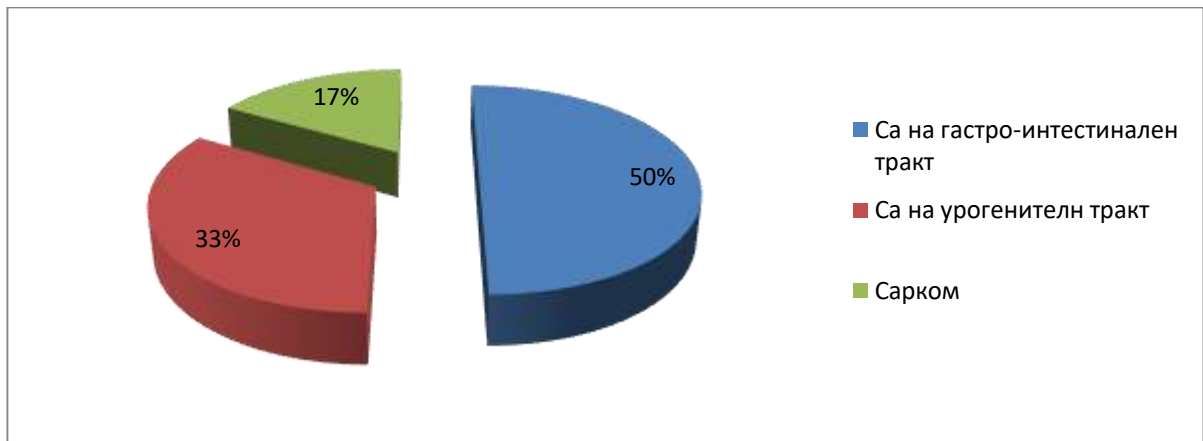
- случай с метастатична лезия в яйчник от първичен тумор на млечна жлеза;
- бял дроб, с наличие на метастаза контралатерално от първичен белодробен карцином, който е бил терапевтично повлиян според предходни изследвания и е отчетен 3-годишен период на ремисия;
- надбъбрек, с наличие на метастаза от малигнен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

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



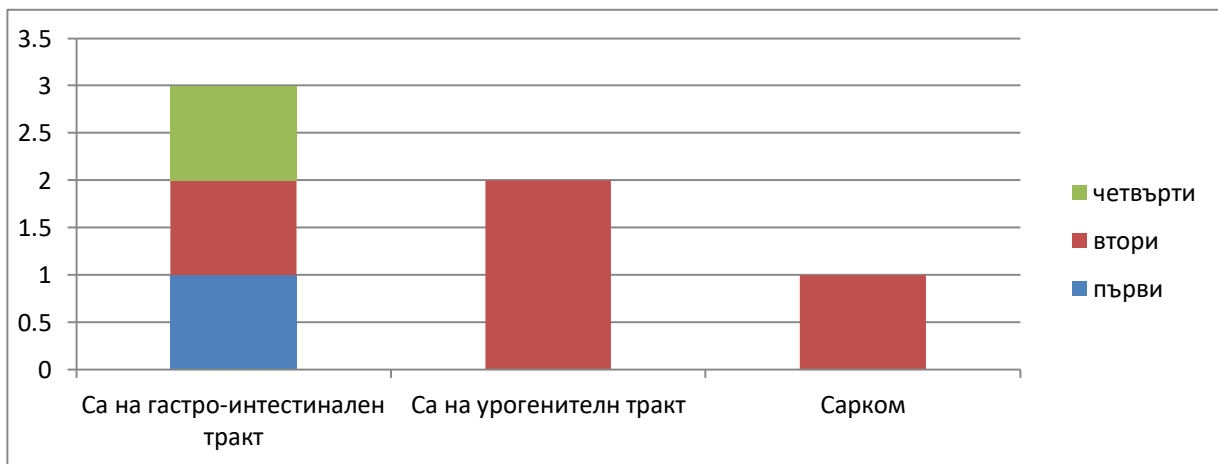
**Фиг. 89** Локализация на процеса при фалшиво положителните резултати от нашето изследване

При пациентите в групата на „фалшиво негативните“ в последствие са се доказали чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване синхронни и метакронни неоплазми със следните локализации - **Фиг.90**:



**Фиг. 90** Разпределение на пациентите със фалшиво негативен резултат от нашето изследване

- карцином на гастро-езофагеалната връзка в първи стадий при пациент със синхронно протичащ първичен малигнен процес в бъбрек;
- карцином на панкреаса във втори стадий при пациентка с метакхронен първичен малигнен процес в млечна жлеза;
- карцином на ректума в четвърти стадий при пациент с метакхронно първично лимфопролиферативно заболяване;
- тумор на бъбрека във втори стадий при пациентка с метакхронен първичен малигнен процес в млечна жлеза;
- малигнен процес в областта на яйчниците във втори стадий при пациентка с първичен метакхронен малигнен процес в млечна жлеза;
- сарком на бедро във втори стадий при пациентка с първичен метакхронен малигнен меланом- **Фиг. 91.**



**Фиг. 91** Разпределение по стадий на пациентите със фалшиво негативен резултат от нашето изследване

Пациентите в групата на „правилно положителните“ са оценени като бенигнени или метастаза от първия тумор и това е потвърдено след хистологична верификация - **Табл. 27:**

Бенигнени локализации:

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

Метастаза от първия тумор:

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

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

**Табл. 27** Разпределение на пациентите със фалшиво негативен резултат от нашето изследване

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

От данните по-долу са видни метаболитните характеристики на суспектните за последващи неоплазми находки, като преобладават тези с умерено повишена фиксация на РФ (n=85, 47,2%) - **Табл. 28.**

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

**Табл. 28** Разпределение на пациентите по метаболитни х-ки на суспектния СМПЗЗ

Тестът на Fisher, проведен в нашето проучване, установи връзка между метаболитните х-ки и локализацията на втория тумор, тоест че при тумори с дадена локализация се срещат определени метаболитни х-ки. Установихме, че например малигномите на млечна жлеза са демонстрирали надфонова до леко повишена метаболитна активност, карциномите на глава и шия, бял дроб и ГИТ с преобладаваща

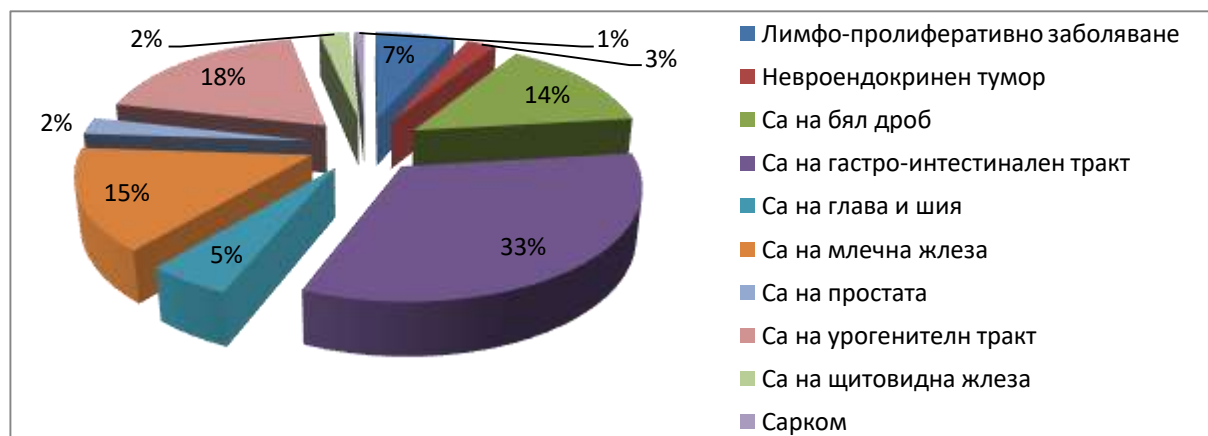
умерено до интензивно повишена, а при останалите локализация (ЛПЗ, УГТ, саркоми и тумори с обичайно ниска фиксация) е налице вариабилност - Табл. 29.

Втори тумор-локализация по система		Метаболитни х-ки		Общо	p
		надфонова до леко повишена	умерено и интензивно повишена		
Са на глава и шия	N	0	6	6	<b>&lt;0,001</b>
	%	0,0%	4,3%	3,3%	
Са на гърда	N	15	9	24	
	%	36,6%	6,5%	13,3%	
Са на бял дроб	N	2	22	24	
	%	4,9%	15,8%	13,3%	
Са на гастроинтестинален тракт	N	5	61	66	
	%	12,2%	43,9%	36,7%	
Са на урогенитален тракт	N	10	25	35	
	%	24,4%	18,0%	19,4%	
Лимфопролиферативни заболявания	N	2	9	11	
	%	4,9%	6,5%	6,1%	
Саркоми и тумори с ниска утилизация	N	7	7	14	
	%	17,1%	5,0%	7,8%	
Общо	N	41	139	180	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 29 Връзка между метаболитни х-ки на suspectния СМПЗЗ с локализацията

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

В групата на „правилно положителни“ вторични малигнени заболявания най-много са пациентите с първични карциноми на гастроинтестиналния (n=40, 33,1%) и урогениталния тракт (n=22, 18,1%), следвани от малигнените тумори на млечна жлеза (n=18, 14,9%), на бял дроб (n=17, 14,0%), саркомите и туморите с ниска/вариабилна утилизация (n=10, 8,3%), най-малък брой са пациентите с лимфопролиферативни заболявания (n=8, 6,6%) и карциномите на глава и шия (n=6,5,0) - Фиг. 92 и Табл. 30.



Фиг. 92 Локализация на диагностицираните СМПЗЗ

Втори тумор- локализация по система	N	%
Са на глава и шия	6	5,0
Са на гърда	18	14,9
Са на бял дроб	17	14,0
Са на гастроинтестинален тракт	40	33,1
Са на урогенитален тракт	22	18,1
Лимфопролиферативни заболявания	8	6,6
Саркоми и тумори с ниска утилизация	10	8,3
Общо	121	100,0

**Табл. 30** Локализация на диагностицираните СМПЗЗ

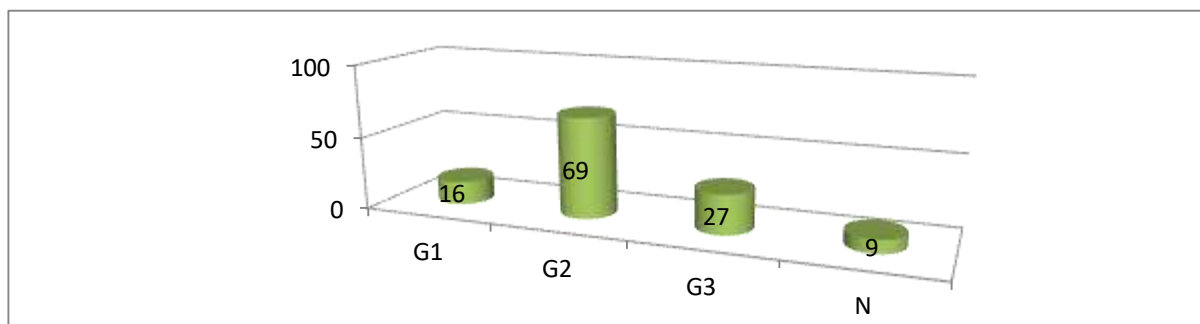
По отношение на **най-често срещаните комбинации от първичен малигнен процес и последващата го неоплазма**, без значение от последователността им, най-висок процент са следните: карцином на гърда - карцином на урогенитален тракт (n=23, 17,7%); карцином на гърда- карцином на гастроинтестинален тракт (n=18,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

По отношение на **времевия интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната с РЕТ/СТ неоплазма**, групата е разделена на синхронно протичащи (по-малко от шест месеца) и метакронно протичащи (повече от 6 месеца) злокачествени заболявания. Средния времеви интервал е 4,81 години - **Табл. 31.**

Син/Мета	N	%
Синхронен	24	19,8
Метахронен	97	80,2
Общо	121	100,0

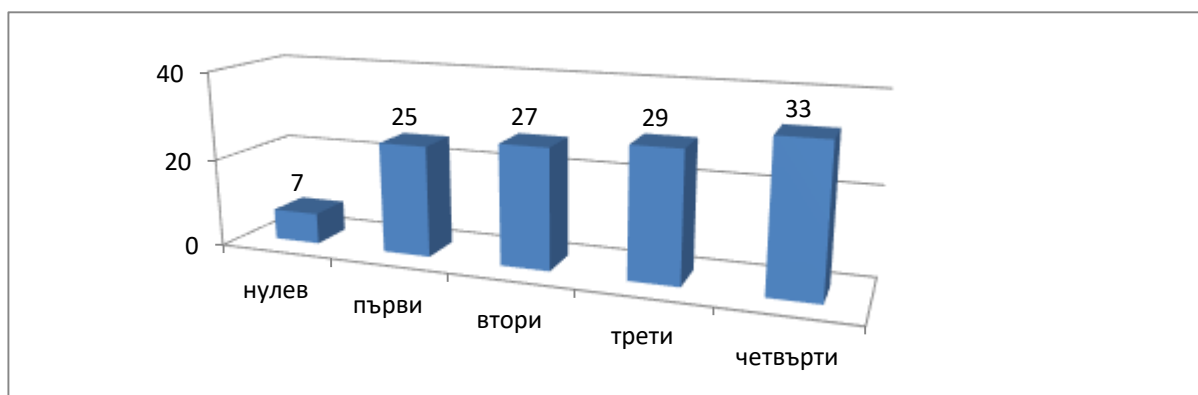
**Табл. 31.** Вид на диагностицираните СМПЗЗ

По отношение на **степената на диференциация**, преобладават умеренодиференцираните карциноми (n=69, 57%), следвани от нискодиференцираните (n=27, 22,3%) и вискодиференцираните (n= 16, 13,2%). При 9 пациенти с малигнен меланом и лимфопролиферативни заболявания (или 7,4% от групата), не е приложимо това разделение - **Фиг. 93.**



**Фиг. 93** Разпределение по степен на диференциация на диагностицираните СМПЗЗ

По отношение на **разпространението на новодиагностицираното с РЕТ/СТ** малигнено заболяване, преобладават тези с авансирало заболяване- in situ (5,8%), първи стадий (20,7%), втори стадий (22,3%), общо 48,8%, с напреднало заболяване-трети стадий (24%) и четвърти (27%) - **Фиг. 94**.



**Фиг. 94** Разпределение по стадий на диагностицираните СМПЗЗ.

Разгледани бяха **хистологичните варианти** в шест основни категории: аденокарцином (77%), плоскоклетъчен карцином (11,6%), Т- и В- клетъчени лимфоми (6,7%), невроендокринни тумори (2,5%), мезенхимни тумори (0,8%) и други по-редки видове (1,6%) - **Табл. 32**.

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

**Табл. 32** Разпределение по стадий на диагностицираните СМПЗЗ по хистологични варианти.

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

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

По отношение на провежданата терапия за новодиагностицирания малигнен процес, доминира оперативното лечение (n=83, 68,6%), следвано от химиотерапията (n=65, 53,7%), лъчетерапията (n=18, 14,8%) и друго лечение (n=18, 14,8%) - **Табл. 33**.

Друго-2	N	%
Не	103	85,1
Ендокринна	8	6,6
Таргетна	7	5,8
Имуно	2	1,7

ТТ+ИТ	1	0,8
Общо	121	100,0

**Табл. 33** Разпределение по проведена друга терапия на диагностицираните СМПЗЗ

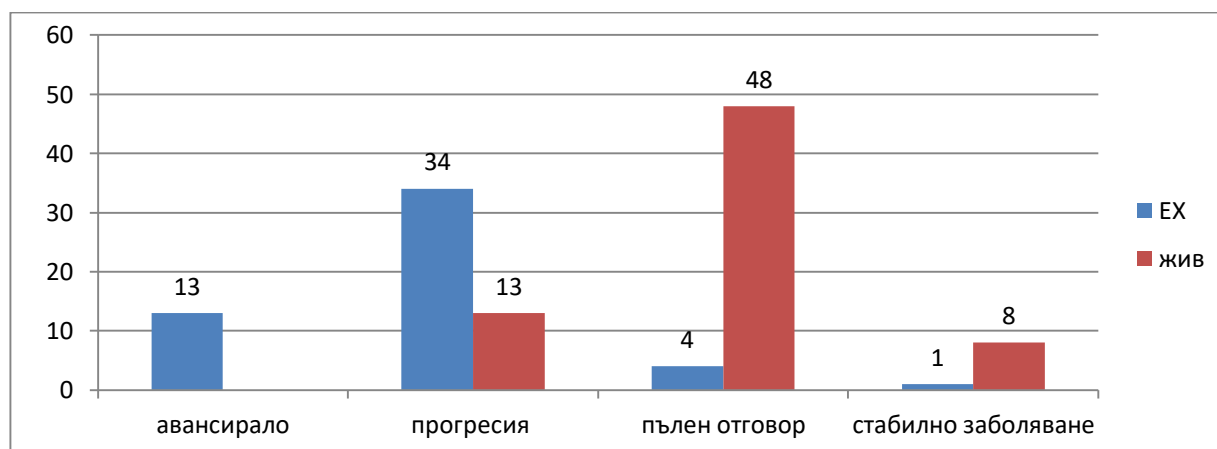
При едва 44 (36,4%) от пациентите е проведено комбинирано лечение по отношение на първото малигнено заболяване. От останалите 76 пациенти (62,8%), 45 (37,1%) са провели само оперативно лечение, 27 са провели само химиотерапия (22,3%), 2 са провели лъчетерапия (1,7%), други 2 са провели хормонална терапия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

Проследявайки новодиагностицираните туморни процеси с PET/СТ, се установи, че при 52 (43%) пълен отговор по отношение на двете малигнени заболявания, при 47 (38,8%) прогресия на поне едната от неоплазмите, при 13 пациенти се отчете авансирал малигнен процес (10,7%), а при останалите 9 (7,4 %) - стабилно заболяване - **Табл. 34**.

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

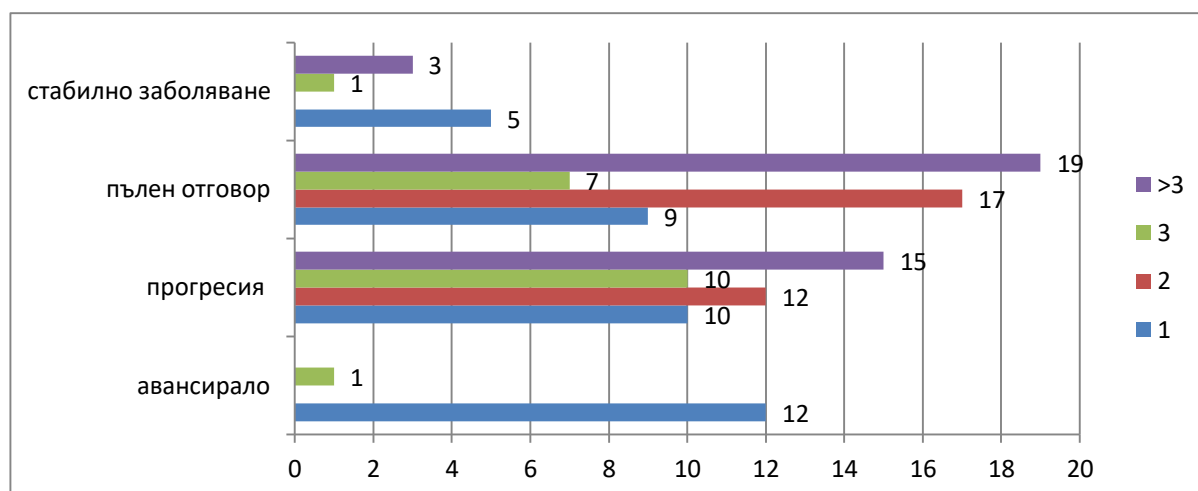
**Табл. 34** Разпределение по стадий на диагностицираните СМПЗЗ по резултат от проследяването

Сравнявайки резултати от проследяването, се установи, че всички пациенти с авансирало заболяване са завършили летално в периода на проследяване. При пациентите, при които е отчетена прогресия на поне едното от малигнените заболявания, се установява 38% смъртност. В групата на пациентите, при които е отчетен пълен отговор на проведеното лечение или стабилна болест по отношение на синхронните и метакхронните неоплазми, се установява ниска смъртност (11%) - **Фиг. 95**.



**Фиг. 95** Разпределение по резултат от проследяването на диагностицираните СМПЗЗ

Пациентите, които са провели едно PET/CT изследване са 36 (29,8%), с две са 29 пациенти (24%), с три са 19 (15,7%), а най-голяма е групата, която е провела над три изследвания (n=37; 30,5%) - **Фиг. 96**.



**Фиг. 96** Разпределение по резултат от проследяването и брой проведени PET/CT изследвания на диагностицираните СМПЗЗ

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

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

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

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

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

При двама от пациентите PET/CT изследването допълнително е детектирало:

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

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

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

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

Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал, на базата на интерпретацията на изображенията, в резултат на комбинацията от визуален и полуколичествен анализ на повишеното включване на 18F FDG, без използване на строго дефинирани гранични стойности на SUVmax., както и редица други други критерии: наличие на зони с фокално повишената метаболитна активност в различните структури и органи; различна стандартна стойност на поглъщане (SUV) на лезиите при PET-CT; атипично метастатично разпространение на първичен тумор при стадиране или при проследяване; новопоявило се метастатично разпространение или единична метастатична лезия няколко години след първична онкологична диагноза, особено когато е била в ранен стадий; суспектни клинични или анамнестични данни за малигнен процес при нормални туморни маркери; експозиция на епидемиологични канцерогени или след провеждана химиотерапия или радиотерапия, особено ако новата находка е в областта на облъчваното поле; генетични синдроми; често срещани туморни комбинации; случайна находка в диагностичния алгоритъм на първичния малигнен процес или при наличие на находки, описани от другите образни методи - **Табл. 35.**

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

**Табл. 35** Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС

Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал, изчислени на базата на интерпретацията на изображенията в резултат визуален анализ на повишеното включване на 18F FDG (находки без или с леко повишена метаболитна активност; находки с умерено и интензивно повишена метаболитна активност), без използване на строго дефинирани гранични стойности на SUVmax и без да се включват по-горе описаните критерии - **Табл. 36.**

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

Accuracy (*)	71.69%	64.18% to 78.40%
--------------	--------	------------------

**Табл. 36** Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС  
**Обща преживяемост и влиянието на прогностични фактори върху този показател:**

Преживяемостта на пациентите е проследена за целия период от 2018 до месец януари 2022г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглеждания материал е 17,342 месеца при 95% доверителен интервал 13,690 - 20,993 месеца - **Табл 37**.

Mean	SE	95%CI	
17,342	1,863	13,690	20,993

**Табл. 37** Преживяемост на пациентите в групата

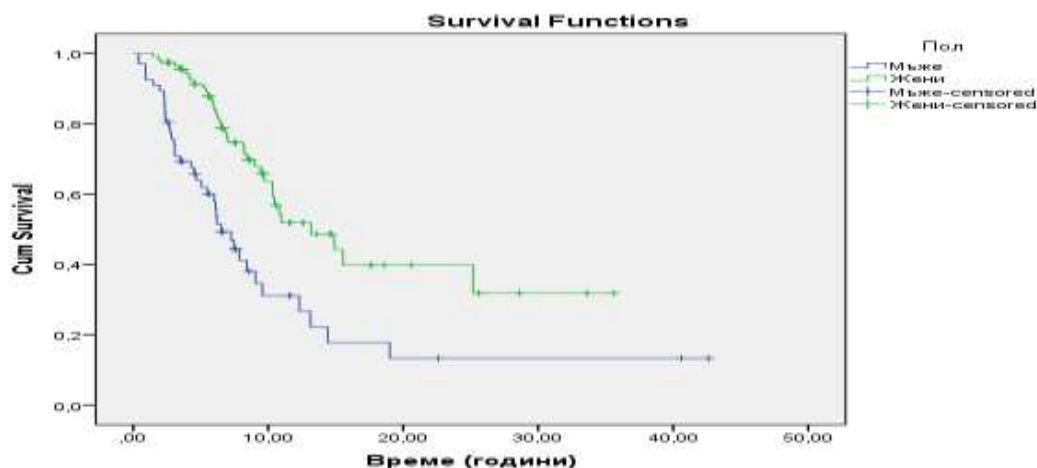
Изследвани бяха редица фактори за тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите в групата, както следва: пол, възраст, локализация на първия тумор, стадий и степента на диференциация на първата и последващата неоплазма, проведена терапия, проследяване и броя проведени изследвания. За да се оцени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

#### Пол.

По отношение на пола на пациентите, се наблюдава статистически значима разлика, където средната преживяемост за мъжете е 11,580 месеца, докато при женския пол е 18,469 месеца ( $p < 0.001$ ) - **Табл. 38** и **Фиг. 97**.

Пол	Mean	SE	95%CI	
Мъже	11,580	2,261	7,149	16,011
Жени	18,649	1,978	14,772	22,525

**Табл. 38** Преживяемост на пациентите в групата спрямо пола



**Фиг. 97**

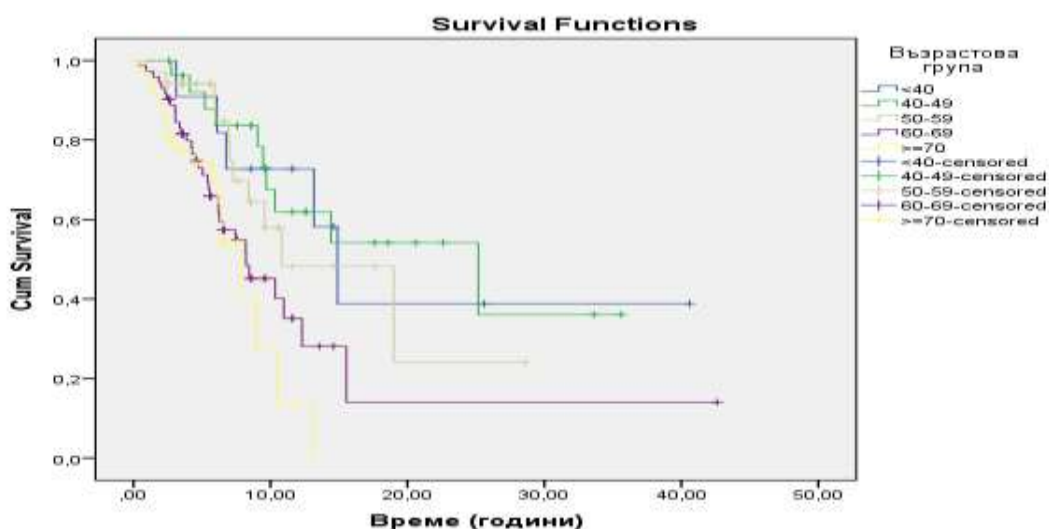
#### Възраст.

Възрастта на пациентите (разделена на пет възрастови категории) е статистически значим показател в групата. По-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост, съответно: за тези във възрастова категория под 40 г., средната

преживяемост е 22,00 месеца; между 40-49 г. е 21,363 месеца; между 50-59 г. е 15,325 месеца; между 60-69 г. е 12,817 месеца, докато над 70 г. е 7,278 месеца ( $p=0.001$ ) - Табл. 39 и Фиг. 98.

Възрастова група	Mean	SE	95% CI	
<40	22,008	5,671	10,893	33,123
40-49	21,362	3,145	15,198	27,527
50-59	15,325	2,596	10,237	20,412
60-69	12,817	3,292	6,365	19,269
>=70	7,278	,841	5,629	8,926

Табл. 39 Преживяемост на пациентите в групата спрямо възрастта



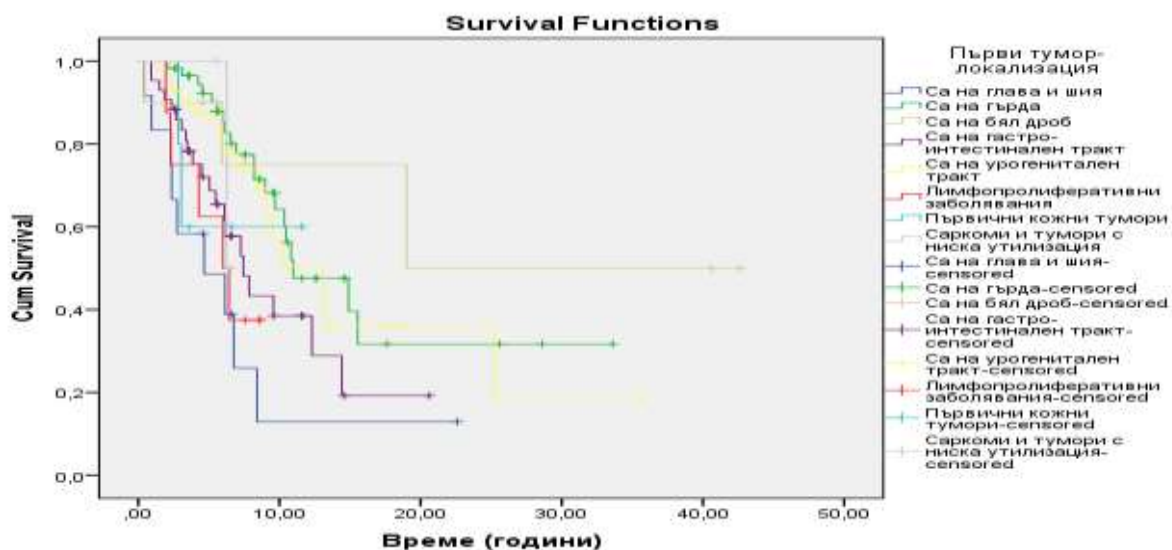
Фиг. 98

### Локализацията на първичния малигнен процес.

Локализацията на познатия малигнен процес при пациентите (разделена на осем категории) е статистически значим показател в групата. Най-висока преживяемост имат пациентите с първичен карцином на бял дроб- 26,991 месеца, следвани от пациентите с първичен карцином на млечна жлеза - 17,196 месеца, докато най-ниска е при пациентите с лимфопролиферативни заболявания и саркоми и тумори с ниска утилизация, съответно 5,841 месеца и 6,430 месеца ( $p=0.009$ ) - Табл. 40 и Фиг. 99.

Първи тумор- локализация	Mean	SE	95% CI	
Са на глава и шия	6,679	2,164	2,437	10,920
Са на гърда	17,196	2,451	12,392	22,001
Са на бял дроб	26,991	6,831	13,601	40,380
Са на гастроинтестинален тракт	9,660	1,334	7,045	12,275
Са на урогенитален тракт	16,229	2,812	10,716	21,741
Лимфопролиферативни заболявания	5,841	,912	4,053	7,630
Първични кожни тумори	8,128	1,896	4,411	11,845
Саркоми и тумори с ниска утилизация	6,430	,113	6,208	6,652

Табл. 40 Преживяемост на пациентите в групата спрямо локализацията на познатия малигнен процес



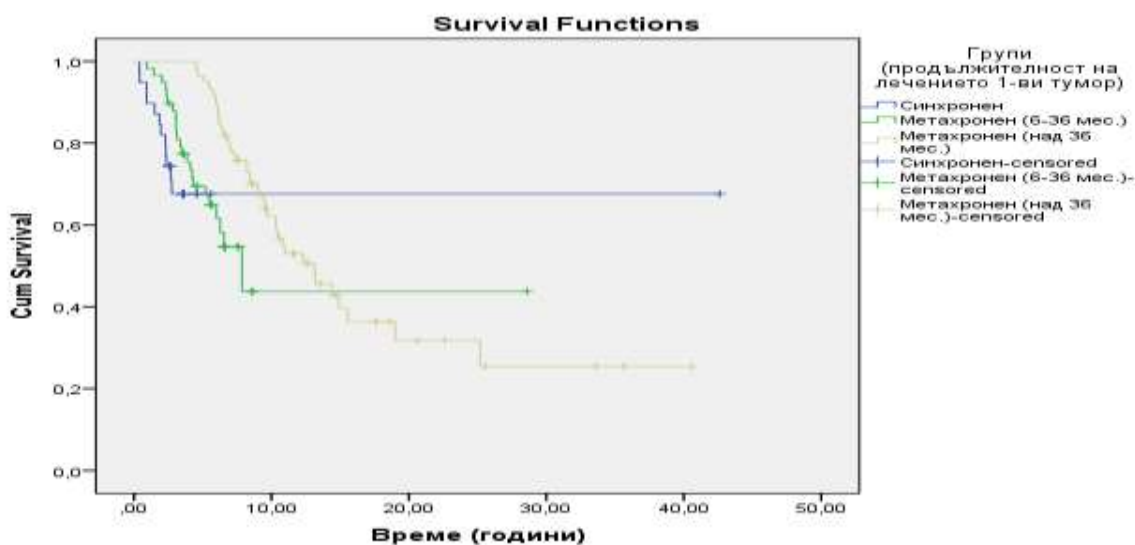
Фиг. 99

**Интервал за поява на СМПЗЗ.**

Средната обща преживяемост на пациентите със синхронни тумори е 29,375 месеца, на пациентите с ранни метакхронни тумори – 15,169 месеца, а в групата на късните метакхронни тумори - 18,782 месеца. Разликата е статистически значима,  $p < 0.001$  - Табл. 41.

Групи	Mean	SE	95% CI	
Синхронен	29,375	3,192	23,119	35,632
Метахронен (6-36 мес.)	15,169	2,557	10,157	20,181
Метахронен (над 36 мес.)	18,782	2,108	14,650	22,914

Табл. 41 Преживяемост на пациентите в групата спрямо вида на малигнома



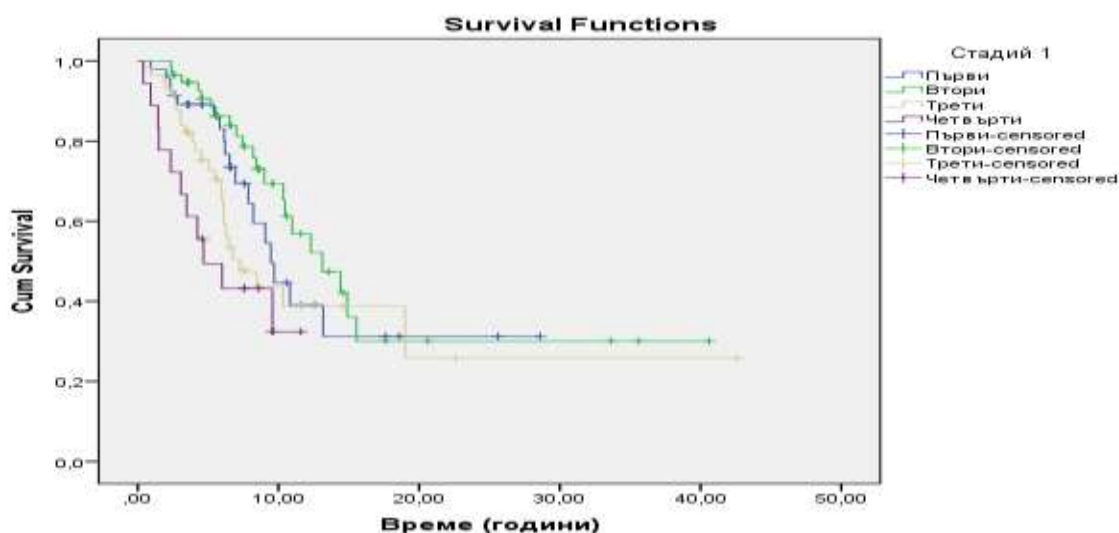
Фиг. 100

### Стадият на познатото малигнено заболяване.

Беше анализиран като фактор на преживяемостта, като най-ниска е средната преживяемост при пациентите в четвърти стадий - 6,412 месеца (95%ДИ 4,381-8,443 месеца), а при тези във втори стадий е най-висока - 19,214 месеца (95%ДИ 13,433-24,995 месеца). Приложения тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ( $p=0.018$ ) - Табл. 42 и Фиг. 101.

Стадий 1	Mean	SE	95%CI	
Първи	14,221	2,155	9,997	18,446
Втори	19,214	2,950	13,433	24,995
Трети	16,701	3,507	9,828	23,574
Четвърти	6,412	1,036	4,381	8,443

Табл. 42 Преживяемост на пациентите в групата спрямо стадия на първия тумор



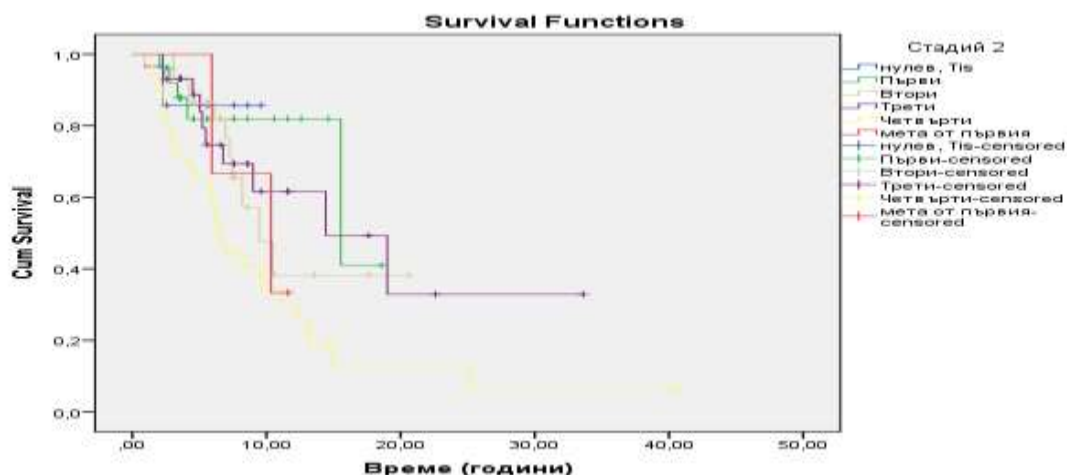
Фиг. 101

### Стадият на новодиагностицираното малигнено заболяване.

Беше анализиран като фактор на преживяемостта. Приложения тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ( $p= 0.024$ ). Най-ниска е средната преживяемост при пациентите, когато е налична метастатична болест от познатото малигнено заболяване (не е диагностицирано СМПЗЗ) или в четвърти стадий съответно - 9,290 месеца (95%ДИ 6,541- 12,039 месеца) и 10,114 месеца (95%ДИ 6,311- 13,917 месеца), а при тези в трети стадий е най-висока - 18,048 месеца (95%ДИ 11,415-24,682 месеца) - Табл. 43 и Фиг. 102.

Стадий 2	Mean	SE	95%CI	
Нулев и първи	15,827	1,210	9,181	13,927
Втори	12,414	1,708	9,067	15,762
Трети	18,048	3,384	11,415	24,682
Четвърти	10,114	1,940	6,311	13,917
мета от първия	9,290	1,403	6,541	12,039

Табл. 43 Преживяемост на пациентите в групата спрямо стадия на новооткрития тумор



Фиг. 102

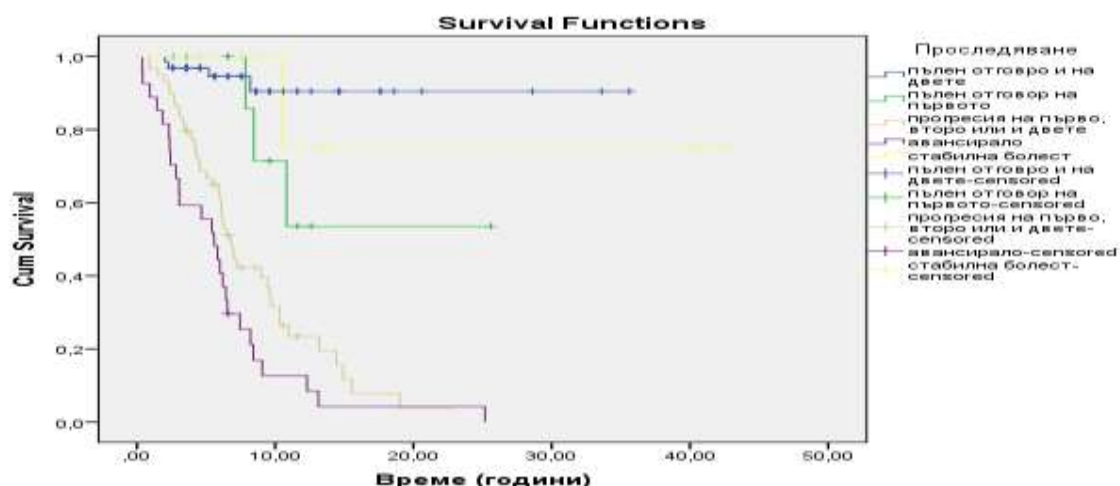
### Проследяване на малигнените заболявания чрез PET/CT.

Друг статистически значим показател за преживяемостта е резултатът от проследяването на малигненото заболяване чрез PET/CT ( $p < 0.001$ ).

Средната преживяемост при пациентите, при които е отчетено стабилно заболяване е най-висока в групата - 34,583 месеца, следвана от пациентите, при които последният PET/CT е отчетел пълен отговор по отношение и на двете малигнени заболявания - 32,736 месеца. Най-ниска тя е при пациентите с авансирал малигнен процес - 6,054 месеца, и когато е установена прогресия по отношение на поне едното от малигнените заболявания - 8,374 месеца - Табл. 44 и Фиг. 103.

Проследяване	Mean	SE	95%CI	
пълен отговор и на двете	32,736	1,459	29,876	35,597
пълен отговор на първото	17,977	3,277	11,554	24,400
прогресия на първо, второ или и двете	8,374	,798	6,810	9,938
авансирало	6,054	1,057	3,982	8,126
стабилна болест	34,583	6,961	20,940	48,225

Табл. 44 Преживяемост на пациентите в групата спрямо резултатите от проследяването с PET/CT изследвания



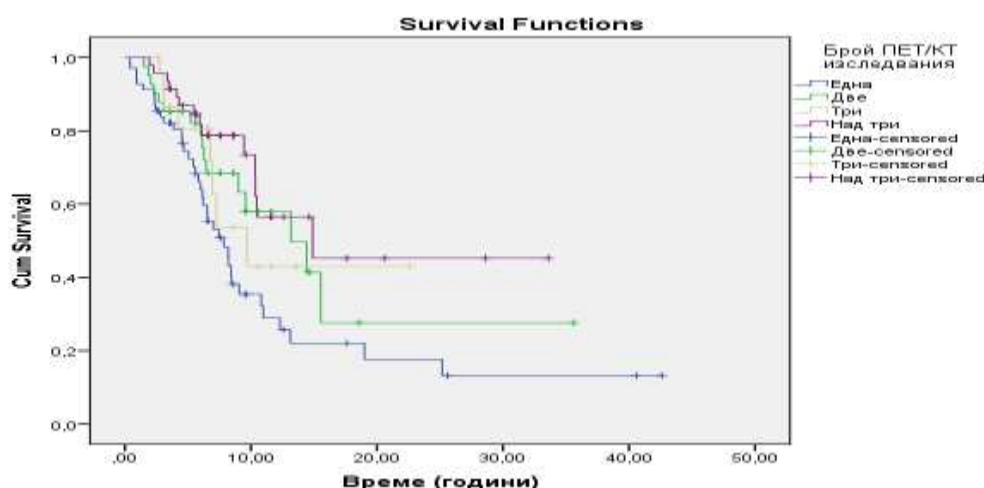
Фиг. 103

**Броят на проведените РЕТ/СТ изследвания.**

По този показател пациентите в групата бяха разделена на четири- **Табл. 45**. Средната преживяемост на пациентите с повече от три проведени изследвания е най-висока- 20,047 месеца (95%ДИ 14,281 – 25,814 месеца). При пациенти само с едно проведено изследване средната преживяемост е 12,570 месеца (95%ДИ 8,370 – 16,771 месеца). Тестът на Mantel-Cox показва, че има статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от броя на изследванията ( $p=0.014$ ) - **Табл. 45 и Фиг. 104**.

Брой РЕТ/СТ изследвания	Mean	SE	95%CI	
Една	12,570	2,143	8,370	16,771
Две	16,582	3,244	10,223	22,941
Три	13,283	2,331	8,714	17,852
Над три	20,047	2,942	14,281	25,814

**Табл. 45** Преживяемост на пациентите в групата спрямо броя на РЕТ/СТ изследванията



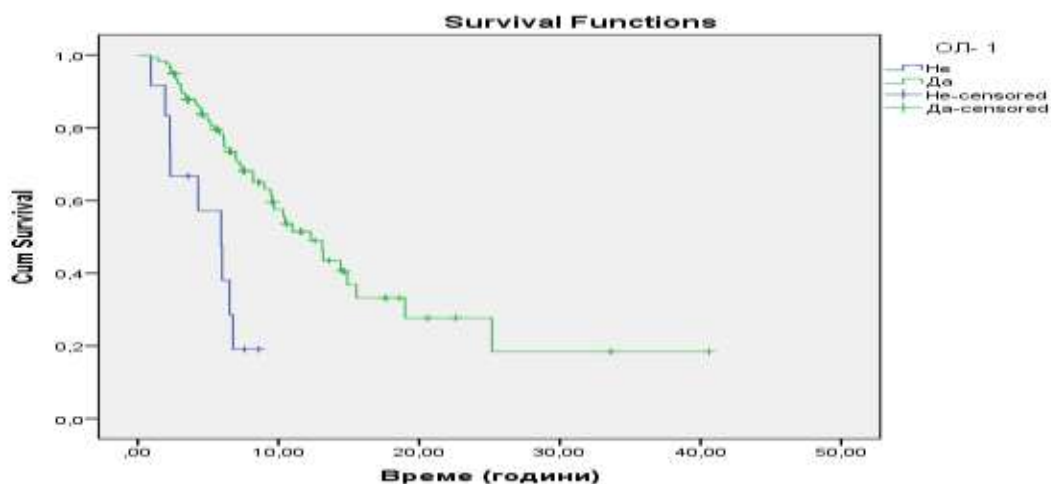
Фиг. 104

**Проведеното лечение по отношение на първичния и новодиагностицирания тумор.**

При пациентите провели **оперативно лечение за първото** си малигнено заболяване, средната преживяемост е 16,493 месеца (95%ДИ 12,247-20,740 месеца), а тези, при които не е осъществено- 5,070 месеца (95%ДИ 3,599-6,41 месеца). Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието на проведеното оперативно лечение за първия тумор на преживяемостта е сигнификантен ( $p<0.001$ ) - **Табл. 46 и Фиг. 105**.

ОЛ- 1	Mean	SE	95%CI	
Не	5,070	,750	3,599	6,541
Да	16,493	2,167	12,247	20,740

**Табл. 46** Преживяемост на пациентите в групата спрямо проведеното ОЛ за първия тумор

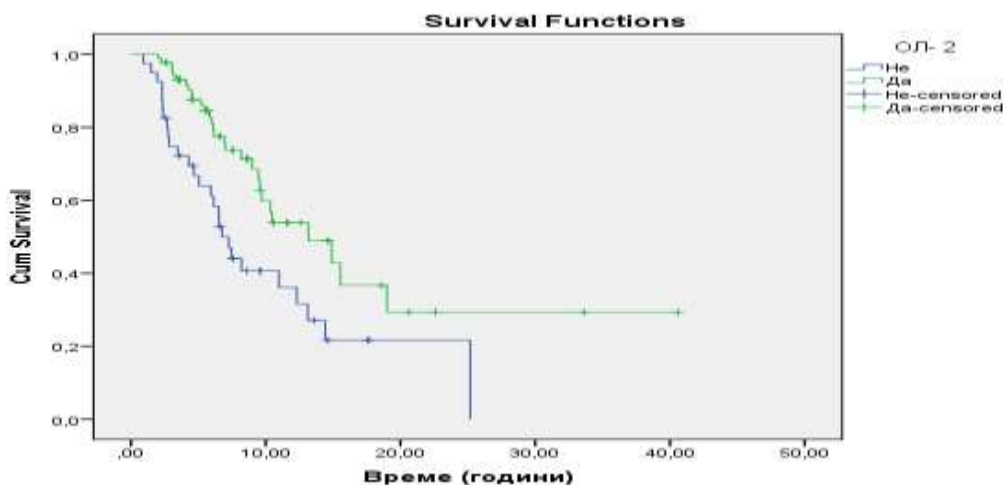


Фиг. 105

При пациентите провели **оперативно лечение за новодиагностицирания** злокачествен процес средната преживяемост е 19,016 месеца (95%ДИ 13,500-24,532 месеца), а тези, при които не е осъществено - 10,521 месеца (95%ДИ 7,484-13,558 месеца), като разликата е статистически значима,  $p=0,003$  - Табл. 47 и Фиг. 106.

ОЛ- 2	Mean	SE	95% CI	
Не	10,521	1,550	7,484	13,558
Да	19,016	2,814	13,500	24,532

Табл. 47 Преживяемост на пациентите в групата спрямо проведеното ОЛ за втория тумор



Фиг. 106

Проведените лъче- и химиотерапия по отношения на познатия малигнен процес не се оказа статистически значим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. При пациентите провели химио- или лъчелечение за първото си малигнено заболяване, средната преживяемост съответно е 12,159 месеца (95%ДИ 8,594-15,725 месеца) и 13,235 месеца (95%ДИ 8,911-17,558 месеца). Прави впечатление по-високата преживяемост на пациентите, които не са провели посоченото лечение, съответно 18,325 месеца и 15,413 месеца, въпреки че тази разлика не е статистически значима ( $p>0,05$ ) - Табл. 48.

ХТ- 1	Mean	SE	95%CI	
Не	18,325	3,292	11,873	24,777
Да	12,159	1,819	8,594	15,725
ЛТ- 1	Mean	SE	95%CI	
Не	15,413	2,634	10,251	20,576
Да	13,235	2,206	8,911	17,558

**Табл. 48** Преживяемост на пациентите в групата спрямо проведената лъче- и химиотерапия за първия тумор

**Проведените лъче- и химиотерапия по отношения на новодиагностицирания малигнен процес също не се оказаха** статистически значими прогностични фактори за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. При пациентите провели химио- или лъчелечение за последващото си малигнено заболяване средната преживяемост съответно е 14,820 месеца (95%ДИ 10,531-19,109 месеца) и 12,097 месеца (95%ДИ 8,184-16,010 месеца). Прави впечатление по-ниската преживяемост на пациентите, които не са провели химиотерапия, 13,466 месеца, и по-високата на пациентите, които не са провели лъчелечение, 15,639 месеца, въпреки че тази разлика не е статистически значима и в двете групи ( $p>0,05$ ) - **Табл. 49**.

ХТ- 2	Mean	SE	95%CI	
Не	13,466	1,562	10,403	16,528
Да	14,820	2,188	10,531	19,109
ЛТ- 2	Mean	SE	95%CI	
Не	15,639	2,145	11,434	19,843
Да	12,097	1,996	8,184	16,010

**Табл. 49** Преживяемост на пациентите в групата спрямо проведената лъче- и химиотерапия за първия тумор

### Степен на диференциация и метаболитни х-ки на втория тумор.

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

Не се установява значима разлика в преживяемостта по отношение на **метаболитните х-ки на втория тумор**, когато е разделен на две групи - тумори без метаболитна активност и леко повишена такава; тумори с умерено до интензивно повишена фиксация на РФ,  $p=0,907$  - **Табл. 50**

Метаболитни х-ки	Mean	SE	95%CI	
надфонова до леко повишена	11,557	1,693	8,238	14,875
умерено и интензивно повишена	15,558	2,184	11,277	19,838

**Табл. 50** Преживяемост на пациентите в групата спрямо метаболитните х-ки  
 Беше използван еднофакторен регресионен модел за количествена оценка на факторната зависимост на преживяемост и различни променливи. Получената

статистика – отношение на риска (Hazard Ratio – HR) показва влиянието на факторите върху времето на преживяемост. Установиха се значителни асоциации на преживяемостта с: пола (с HR- 2,6 при мъжете), възрастта (60-69 години с HR- 2,6; възрастта >70 години с HR- 3,6), локализацията на първия тумор в гърда (с HR- 0,27), бял дроб (с HR- 0,196) и урогенитален тракт (с HR- 0,32), стадия на познатото малигнено заболяване (с HR- 2,23 за 4-ти стадий), проведеното оперативно лечение за първото и второто малигнени заболявания (съответно с HR- 0,26 и HR- 0,46), резултатът от проследяването с PET/CT (прогресия или авансирало заболяване съответно с HR 13,8 и 23,0) и интервалът за развитие на малигнените заболявания (метахронен от 6-36 месеца и над 36 месеца съответно с HR 0,666 и HR 0,294) - **Табл. 51.**

Показател		B	SE	HR	95% CI		p
Пол (мъже)		0,964	0,229	2,621	1,673	4,107	<0,001
Възрастова група	<40 (Reference)			1,000			
	40-49	-0,078	0,548	0,925	0,316	2,709	0,886
	50-59	0,258	0,543	1,294	0,446	3,751	0,635
	60-69	0,966	0,488	2,628	1,010	6,842	0,048
	>=70	1,282	0,526	3,604	1,285	10,102	0,015
Първи тумор-локализация	Са на глава и шия (Reference)			1,000			
	Са на гърда	-1,314	0,405	0,269	0,122	0,594	0,001
	Са на бял дроб	-1,632	0,673	0,196	0,052	0,732	0,015
	Са на гастро-интестинален тракт	-0,559	0,401	0,572	0,261	1,254	0,163
	Са на урогенитален тракт	-1,130	0,419	0,323	0,142	0,735	0,007
	Лимфопролиферативни заболявания	-0,205	0,562	0,814	0,271	2,451	0,715
	Първични кожни тумори	-0,675	0,785	0,509	0,109	2,369	0,389
	Саркоми и тумори с ниска утилизация	-0,881	1,058	0,415	0,052	3,295	0,405
Стадий 1	Първи (Reference)			1,000			
	Втори	-0,274	0,322	0,760	0,404	1,428	0,394
	Трети	0,338	0,307	1,403	0,768	2,561	0,271
	Четвърти	0,804	0,386	2,234	1,049	4,760	0,037
Стадий 2	нулев, Tis (Reference)			1,000			
	Първи	0,146	1,098	1,158	0,135	9,960	0,894
	Втори	0,616	1,046	1,851	0,238	14,371	0,556
	Трети	0,470	1,053	1,600	0,203	12,590	0,655
	Четвърти	1,354	1,021	3,872	0,523	28,667	0,185
	мета от първия	0,980	1,227	2,665	0,240	29,548	0,425
ОЛ- 1		-1,356	0,379	0,258	0,123	0,541	<0,001
ОЛ- 2		-0,776	0,268	0,460	0,272	0,779	0,004
Проследяване	пълнен отговор и на двете (Reference)			1,000			
	пълнен отговор на първото	1,079	0,764	2,942	0,658	13,158	0,158
	прогресия на първо, второ или и двете	2,626	0,524	13,822	4,952	38,582	<0,001
	авансирало	3,138	0,538	23,047	8,026	66,180	<0,001
	стабилна болест	-0,009	1,119	0,991	0,111	8,884	0,994
Брой PET/КТ изследвания	Едно (Reference)			1,000			
	Две	-0,560	0,298	0,571	0,319	1,025	0,060
	Три	-0,522	0,389	0,593	0,277	1,272	0,180

	Над три	-0,917	0,312	0,400	0,217	0,737	0,003
Групи (продължителност на лечението 1-ви тумор)	Синхронен (Reference)			1,000			
	Метахронен (6-36 мес.)	-0,407	0,368	0,666	0,323	1,369	0,269
	Метахронен (над 36 мес.)	-1,223	0,359	0,294	0,146	0,594	0,001

**Табл. 51** Еднофакторен регресионен модел за количествена оценка на факторната зависимост на преживяемост и различни променливи

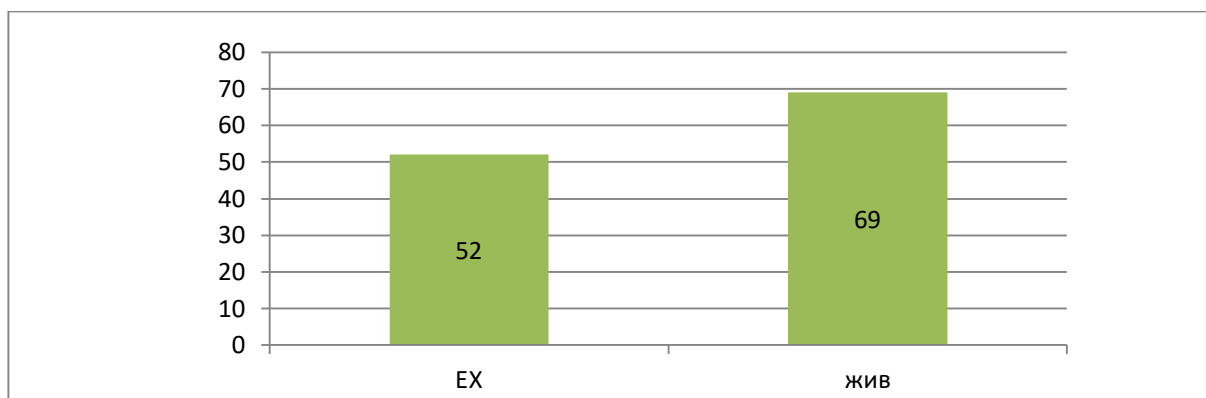
С цел да се изследва влиянието на комбинациите от факторите, които имат статистически значимо влияние върху прогностичния резултат, се проведе допълнително многофакторен анализ, като се включват всички значими фактори от еднофакторните модели. Установява се, че значимо влияние върху прогностичния резултат все още показват показателите възрастова група >70 години (HR 2.48), последен стадий на първото малигнено заболяване (HR 3,18), прогресия или авансирало заболяване при резултатите от проследяването с PET/CT (HR 13,0 и 25,5) и интервалът за развитие на малигнените заболявания (метахронен от 6-36 месеца и над 36 месеца (HR 0,090 и HR 0,018) - **Табл 52**.

Показател		B	SE	HR	95% CI		p
Стадий 1	Първи (Reference)			1,000			
	Втори	-0,583	0,391	0,558	0,260	1,201	0,136
	Трети	-0,027	0,400	0,973	0,444	2,131	0,946
	Четвърти	1,139	0,477	3,125	1,226	7,961	0,017
ОЛ- 1		-1,142	0,454	0,319	0,131	0,778	0,012
Проследяване	пълен отговор и на двете (Reference)			1,000			
	пълен отговор на първото	-9,262	378,968	0,000	0,000		0,981
	прогресия на първо, второ или и двете	3,279	0,560	26,560	8,859	79,629	<0,001
	авансирало	4,399	0,664	81,384	22,133	299,249	<0,001
	стабилна болест	1,377	1,151	3,963	0,415	37,861	0,232
Групи (продължителност на лечението 1-ви тумор)	Синхронен (Reference)			1,000			
	Метахронен (6-36 мес.)	-2,410	0,537	0,090	0,031	0,257	<0,001
	Метахронен (над 36 мес.)	-4,023	0,620	0,018	0,005	0,060	<0,001

**Табл. 52** Многофакторен анализ, в които се включват всички значими фактори от еднофакторните модели

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

Изчислена беше **смъртността** в групата и бяха изследвани редица фактори, които биха оказали влияние върху нея - пол, възраст, локализацията на първия и втория тумор, стадий, хистология и степен на диференциация на първия и втория тумор, интервал между двата тумора, метаболитни х-ки на втория тумор, проведена терапия и резултатът от проследяването - **Табл. 53 и Фиг 107**.



**Фиг. 107** Разпределение на смъртността

Смъртност	N	%
Живи	69	57,0
Починали	52	43,0
Общо	121	100,0

**Табл. 53** Смъртност- процентно разпределение и абсолютни стойности

Като потенциални фактори, влияещи върху смъртността, бяха установени:

#### Пол.

По отношение на **пола** на пациентите се наблюдава статистически значима разлика ( $p < 0,001$ ) - **Табл. 54**.

Пол		Смъртност		Общо	$X^2$	df	p
		Живи	Починали				
Мъже	N	26	40	66	13,53	1	<0,001
	%	25,2%	51,9%	36,7%			
Жени	N	77	37	114			
	%	74,8%	48,1%	63,3%			
Общо	N	103	77	180			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

**Табл. 54** Смъртност на пациентите в групата спрямо спрямо пола

#### Проведена терапия за СМПЗЗ.

По отношение на проведената терапия, единствено оперативното лечение и химиотерапията за втория тумор са статистически значим показател за смъртност. Проведеното лечение по отношение на познатото малигнено, без значение от вида му, както и лъчетерапията в групата с новодиагностицираните малигноми, не са значими показатели за смъртност - **Табл. 55 и 56**.

ОЛ- 2		Смъртност		Общо	$X^2$	df	p
		Живи	Починали				
Не	N	15	27	42	14,11	2	0,001
	%	14,6%	35,1%	23,3%			
Да	N	67	30	97			

	%	65,0%	39,0%	53,9%			
няма данни	N	21	20	41			
	%	20,4%	26,0%	22,8%			
Общо	N	103	77	180			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

**Табл. 55** Смъртност на пациентите в групата спрямо проведеното ОЛ за суспектната СМПЗЗ

ХТ- 2		Смъртност		Общо	X <sup>2</sup>	df	p
		Живи	Починали				
Не	N	48	18	66	11,01	2	0,004
	%	46,6%	23,4%	36,7%			
Да	N	32	39	71			
	%	31,1%	50,6%	39,4%			
няма данни	N	23	20	43			
	%	22,3%	26,0%	23,9%			
Общо	N	103	77	180			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

**Табл. 56** Смъртност на пациентите в групата спрямо проведеното ХТ за суспектната СМПЗЗ.

По отношение на проследяването на пациентите и оценката на терапевтичния ефект, осъществена с PET/CT, се наблюдава статистически значима разлика ( $p < 0,001$ ) - **Табл. 57.**

Проследяване		Смъртност		Общо	p
		Живи	Починали		
пълен отговор и на двете	N	60	4	64	<0,001
	%	58,3%	5,2%	35,6%	
пълен отговор на първото	N	15	3	18	
	%	14,6%	3,9%	10,0%	
прогресия на първо, второ или и двете	N	17	43	60	
	%	16,5%	55,8%	33,3%	
авансирало	N	0	26	26	
	%	0,0%	33,8%	14,4%	
стабилна болест	N	11	1	12	
	%	10,7%	1,3%	6,7%	
Общо	N	103	77	180	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Табл. 57** Смъртност на пациентите в групата спрямо проследяването с PET/CT

Възрастта на пациентите за детекция на първия и втория тумор не се статистически значим показател за смъртността. Същото се отнася и за локализацията на първия и втория тумор, стадия, хистологията и степента на диференциация на двата тумора, интервал между двата тумора и метаболитните х-ки на новодиагностицирания тумор ( $p > 0.001$ ).

Беше използвана еднофакторна бинарна логистична регресия за количествена оценка на факторната зависимост на смъртността и различни променливи. Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху променливата - **Табл. 58.**

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

**Табл. 58** Количествена оценка на факторната зависимост на смъртността и различни променливи

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

## VII Обсъждане

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

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на глава и шия, по наши данни показва значителен превес в полза на мъжкия пол - 83% срещу 17% жени, което е в корелация с наличните литературни данни за превес на мъжете.

Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е между 42 и 72 години, като средната възраст е 60,3 години. Пикът е в шестата декада при мъжете и в четвъртата при жените, като преобладават тези между 60 – 69 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че обикновено средната възраст за появата на карцином на глава и шия е след 60-тата година. По литературни данни, ТГШ са предимно плоскоклетъчни и хиперметаболитни, както е и по наши данни. При всички пациенти в групата, доказаните неоплазми в глава и шия са с умерено до интензивно повишена метаболитна активност и включват три неоплазми на устна кухина и три на ларинкс, обичайно представляващи 2/3 от тази група в различните проучвания. Наблюдава се ниска преживяемост сред нашите пациенти, което съответства с данните от литературата, че стойността на SUVmax може да се използва като самостоятелен прогностичен белег и да послужи за оценка на прогнозата. Доказаните неоплазми в нашето изследване са диагностицирани в напреднал стадий. Това, до голяма степен, обяснава и липсата фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати в групата, които биха могли да затруднят интерпретацията на находките. Суспектното първично туморно огнище се визуализира ясно, въпреки че FDG PET/CT може много успешно да се приложи при търсене на първична туморната локализация без клинична изява, но с шийна лимфаденопатия (93).

Методът е изключително ценен за детекция на рецидиви и синхронно и метакронно протичащите злокачествени заболявания в тази област при пациенти с посттерапевтично променени тъкани. При една пациентка с карцином на назофаринкс и проведено лъчелечение, успешно се разграничава последващото развитие на ларингеална неоплазма и локален рецидив на първичното заболяване след 5- годишен период на ремисия, въпреки че според литературните данни при пациенти с ТГШ, рецидивите най-често се появяват в рамките на първите две години (94).

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

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

Изследвайки групата на пациентите с **познати неоплазми на глава и шия**, в нашето изследване, прави впечатление, че 33,3% от последващите злокачествени заболявания, доказани с PET/CT, са на бял дроб, 33,3% са доказаните урогенитални карциноми, на гастроинтестиналния тракт (22,2%) и на глава и шия (11,1%), което не корелира напълно с данните от проучванията. За две суспектни авансирани неоплазми на бял дроб и колон няма данни за хистологична верификация. Налице е и един фалшиво положителен случай при пациент с карцином на езика и суспектни данни за малигнен процес в сигма - доказан бенигнен х-р след хистологична верификация. Също така, пациентите са детектирани в напреднал стадий и почти всички са завършили летално. Stokkel и екипът му докладвали честота от 16% и 18% за детекция на последващи синхронни тумори с FDG-PET/CT при пациенти с карциноми на глава и шия, като най-честите били на храносмилателния тракт и дихателната система, предимно в ранен стадий (99).

Смята се, че при пациентите с „първи“ тумор областта на главата и шията, FDG PET/CT може да бъде много полезен метод за детекция и оценка на синхронни или метахронно протичащи патологични промени в белия дроб, съответно с чувствителност до 100%. Трудно е ограничаването на метастатична болест в белия дроб и първичен белодробен карцином (особено когато говорим за плоскоклетъчен карцином), но е от изключителна важност за определяне на терапевтични подход (107). В нашето изследване са налични пет комбинации на карцином на глава и шия и бял дроб, без значение от последователността. За правилната интерпретация на образите, сме взели под внимание стадия на първичното онкологично заболяване, периода на ремисия, локализацията на метастатичните лезии и разликите в натрупването на маркираната глюкоза при синхронните заболявания и метахронните тумори, когато са активни едновременно. Налице са пет правилно позитивни резултати и един пациент с карцином на орофаринкса в ремисия и метаболитно активна формация в ляв бял дроб, суспектна за метахронна неоплазма, за когото нямаме данни за хистологична верификация и който е починал няколко месеца след проведеното изследване.

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

В резултат на гореизложените факти от приложението на 18F-FDG, при пациенти с предхождащи или новодиагностицирани карциноми на глава и шия в нашето проучване, може да се направят следните обобщения: 18F-FDG PET/CT би могъл да модифицира терапевтичния подход при всички описани случаи след детекция на синхронната или метахронната неоплазма; подпомага терапевтичния подход по отношение и на познатото малигнено заболяване; въпреки това, почти при всички пациенти е детектирана прогресия или авансирало заболяване и смъртността и в двете

групи е много висока. В допълнение, може да се каже, че почти всички пациенти са от мъжки пол. Резултатите биха могли да се обяснят с negliжиране на състоянието, липсващата промяна в поведението на пациентите с вече едно доказано малигнено заболяване, с липсата на категорични препоръки за целотелесни изследвания при стадирането и проследяването на тези пациенти или комбинация от тези фактори.

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

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на бял дроб по наши данни показва честотно разпределение 54% при мъжете и 46% при жените жени, което е в корелация с наличните литературни данни за сходна заболяемост в двата пола, с лек превес на мъжете.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 84 години, като средната възраст е 63,9 години. Пикът е в шестата декада при двата пола. От тях 33% са във възрастта между 70 – 79 г., а най-малък е процентът във възрастовия диапазон под 40 г. и над 80 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че обикновено средната възраст за появата на белодробния карцином е около 70 години, което ги прави рядкост в млада и старческа възраст.

Хистологична верификация имат 75% от пациентите със суспектен синхронен или метакронен малигнен процес на белия дроб, като е налице само един фалшиво положителен резултат при пациент с карцином на ляв бял дроб в ремисия, като находката в контралатералния бял дроб погрешно е преценена като нов малигнен процес. **Новодиагностицираните белодробни тумори** в нашето изследване са 14% от извадката.

Нашите резултати са в пълно съответствие със съвременните литературни данни, като случаите на метакронните неоплазии преобладават в тази група - 72%, а синхронните са 28% със среден интервал от 4,65 години.

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

PET/CT намира приложение за разграничаване на белодробна метастаза/първичен тумор от бенигнен белодробен нодул при пациенти с познато малигнено заболяване. Смята се, че стойността на SUV на лезиите е по-висока при пациенти със втора неоплазия, отколкото с метастатично белодробно заболяване (111). Това заключение се използва и в нашето проучване, особено при синхронните неоплазми и в случаите на метакронни неоплазми, когато предхождащата все още е активна. Допълнителен критерий използван от нас, е стадият на първичния малигнен процес и характера и локализацията на установените находки от PET/CT изследването. Друга характерна особеност на натрупването на маркираната глюкоза, която би била от полза за

разграничаване на метастатична белодробна болест от втора малигнена неоплазия в белия дроб, е различната стойност на SUVmax при различните хистологични варианти, например значително по-ниската фиксация при бронхо-алвеоларния карцином. В нашето изследване преобладават аденокарциномите, и то умеренодиференцираните, като двама пациенти са с муцинозен аденокарцином, единият с леко повишена метаболитна активност, а другият - с умерено повишена фиксация на РФ. В останалите случаи новодиагностицираните карциноми са с умерено до интензивно натрупване на маркираната глюкоза. Резултатите от нашето проучване демонстрират превес на плоскоклетъчния карцином в групата на пациентите с първичен белодробен карцином, докато доминантният хистологичен вариант на новодиагностицирания белодробен карцином е аденокарцинома. Тези данни кореспондират с проучването на Kurushima (108).

Нашите резултати показват, че 59% от случаите са с напреднало заболяване и не кореспондират с резултатите на В. Dijkman и сътрудници, отделили 37 подходящи пациенти от групата, като 12 от тях (75%) били в ранен стадий ( I–IIA) и са били потенциално лечими (111). Поради трудния достъп на част от находките и наличието на предхождащо малигнено заболяване, се наблюдава един изчаквателен подход при част от случаите, което вероятно води до по-малкия брой пациенти в ранен стадий (41%).

Пациентите с **първичен белодробен карцином, които са развили синхронни и метакронни тумори** в нашето изследване са 5,8%. Подобно на Kurushima и сътрудници и Feng Li и тук преобладават туморите на ГИТ и на горните отдели на дихателната система (106). В нашето проучване са детектирани пет карцинома на колона (четири от тях в ранен стадий) и два на глава и шия (в трети стадий). За две суспектни неоплазми на панкреас и флексура лиеналис (авансирани) няма данни за хистологична верификация.

FDG PET/CT изследвания, провеждани при пациенти с белодробен карцином, установили суспектни за първични малигнени процеси находки (два карцином на гърда, един на орбита, хранопровод и простатата и един пациент с НХЛ, колон), като част от тях били бенигнени (8 пациенти с полипи в колона) (109). В друго подобно проучване, изследващо детектабилността на екстрапулмонални лезии при пациенти с белодробен карцином, били установени 5 малигнени тумора (5.6% от лезиите и при 2.8% от пациентите) - по два карцинома на колон и на бъбрек и един сарком (110).

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

В резултат на гореизложените факти от приложението на 18F-FDG при пациенти с предхождащи или новодиагностицирани карциноми на бял дроб в нашето проучване, може да се направят следните обобщения: 18F-FDG PET/CT би могъл да отграничи метастатичен процес (от друго малигнено огнище) от първичен белодробен тумор и да насочи за мястото на биопсия на базата на метаболитните х-ки на находките, особено когато два процеса протичат синхронно или са активни по едно и също време; да модифицира терапевтичния подход при всички пациенти след детекция на синхронната или метакронната неоплазма; да спомага за детекция на други малигнени

процеси при пациенти с първичен белодробен карцином, поради изразената асоциация с ГИТ и тумори на глава и шия. В допълнение, може да се каже, че при пациентите с белодробен карцином като първа неоплазма, се забелязва по-големия брой хистологично верифицирани случаи, по-доброто им терапевтично повлияване и по-ниската смъртност в сравнение с тези, при които има суспектни данни за такава от PET/CT изследването. Тези заключения биха се обяснили със затруднения достъп на част от находките и нуждата от провеждане на инвазивна процедура (VATS), поради което се наблюдава един изчаквателен подход. Смятаме, че при тези случаи трябва да се подхожда агресивно, въпреки риска от повишаване на броя на фалшиво позитивните резултати и броя на извършваните процедури, тъй като детекцията на нова неоплазма променя прогнозата и терапевтичния подход значително.

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

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на млечна жлеза, по наши данни, показва значителен превес в полза на женския пол - всички пациенти в групата са жени (96%) с изключение на един мъж с първичен карцином на гастроинтестиналния тракт и суспекция за последваща неоплазма на гърдата (4%). Според литературните данни, около 2% от от карциномите на млечна жлеза се развиват при мъже.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 42 и 77 години, като средната възраст е 61,2 години. Преобладават пациентите между 60 – 69 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че обикновено средната възраст за появата на карцином на глава и шия, е след 60-тата година.

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

Карциномите на гърдата не винаги демонстрират висока утилизация на маркираната глюкоза, което е видно и от нашето проучване - пациентите с леко повишена фиксация в новодиагностицирания карцином на млечна жлеза са 56%; с умерено повишена са 39%, само 5% са с интензивно повишена фиксация. Не се установяват фалшиво негативни резултати, вероятно поради липсата на високо диференцирани карциноми, както и доминацията на дукталните. Преобладават пациентите, детектирани в ранен стадий, тоест с малки размери на първичния тумор, които с голяма вероятност биха били пропуснати при целотелесно CT скениране.

Въпреки че FDG PET/CT може много успешно да се приложи при търсене на първична туморна локализация без клинична изява, но с аксиларна лимфаденопатия (119; 120), в нашето проучване ясно се отграничава първичният тумор.

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

Редица проучвания потвърждават факта, че най-честата локализация на множествените неоплазми при пациентите с карцином на гърдата, са карциномите на контралатералната млечна жлеза. Например, в изследването на Manthri и сътрудници, (122) 53.3% от хистологично доказаните неоплазми били на контралатералната млечна жлеза. При 533 жени, изследвани с PET/CT по повод на онкологично заболяване, различно от карцином на гърдата, се установява фокално повишена метаболитна активност, съвместима с хистологично инвазивен дуктален карцином при 0.9% от тях (113). В нашето проучване доказаните неоплазми на контралатералната гърда са дуктални, предимно в ранен стадий. Най-висока е честотата на първичните генитални тумори - 50%, от които най-голям процент са карциномите на маточна шийка, следвани от яйчниковите тумори, което корелира с данните от литературата за свързаност между тези онкологични заболявания. Допълнително е установена връзка между карциномите на яйчниците и гърдата при мутациите на BRCA1 и BRCA2 гените. Откриването на такава мутация при пациент с вече доказано онкологично заболяване, значително увеличава риска за поява на друго в бъдеще. В нашето изследване са налични данни за мутация на BRCA1 гена при две сестри с карцином с първичен карцином на гърда и яйчник, при които в хода на проследяването с FDG PET/CT са диагностицирани последващи метакронни неоплазми, съответно на яйчник и гърда.

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

Данните корелират с редица проучвания, като за рискови фактори се смятат, както провежданата терапия, така и генетичните фактори. Ретроспективен анализ върху 7605 пациенти с рак на гърдата разкрива, че колоректумът е място на първични метакронни лезии (127). Честотата на метакронен колоректален рак е била два пъти над очакваната и е била най-високата от метакронните тумори, последващи рак на гърдата, както е и в нашето изследване. Също така, се е установило, че метакронните дебелочревни лезии в напреднал стадий се наблюдават по-често след рак на гърдата

отколкото след колоректален рак. Тези данни не корелират с нашите, тъй като след малигнома на млечната жлеза, преобладават новодиагностицираните тумори на колона в ранен стадий (79%), а след колоректалните едва 22%.

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

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

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на гастроинтестинален тракт, по наши данни показва почти еднакво честотно разпределение между двата пола - 49% са мъже и 51% са жени.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 25 и 87 години, като средната възраст е 67,8 години. От тях 37,9% са във възрастта между 70 – 79 г., а най-малък е процентът във възрастовия диапазон под 50 г. и над 80 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че обикновено средната възраст за появата на гастроинтестиналния карцином е около 70 години, което ги прави рядкост в млада възраст.

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

В групата на фалшиво позитивните резултати се установяват само коло/ректални находки, като разпределението по пол е еднакво и средната възраст за детекция на бенигнените находки при мъжете и жените е приблизително равно (съответно 69,7 години и 69,3 години). Предвид получените резултати и данните от литературата, че са необходими около 10 години за развитие на карцином от полип (въпреки че естрогенът намалява риска от колоректален рак като забавя нарастването на малки полипи) (177), препоръчване провеждане на колоноскопско уточнение на всички находки с фокално повишена метаболитна активност по хода на дебелото черво.

Всички описани находки в групата на правилно позитивните и на фалшиво позитивните, са с умерено до интензивно повишена фиксация, което потвърждава

заклученията, че стойността на SUVmax не може да се използва за разграничаване на доброкачествени от злокачествени промени, особено по отношение на колона. Допълнително, в хода на проследяването при пациентка с карцином на яйчник, сигма и млечна жлеза, беше детектирана четвърта първична неоплазма в колон асценденс. Прави впечатление, че в групата на фалшиво негативните резултати преобладават тези в ранен стадий и с леко повишена метаболитна активност на нивото на първичния тумор, което се обяснява с ниската чувствителност на метода при оценка на локален статус и зависимостта му от T-стадия. (130). Въпреки това, поради забавеното поставяне на диагнозата, двама пациенти са прогресирали по отношение на последващата неоплазма и са завършили летално.

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

Най-често срещаните локализации на „втория“ тумор са в областта на колона (75%), като преобладаващ е карцинома на ректум/сигма, 35% от случаите с ГИТ. Колоректалните тумори са *in situ*, първи или втори стадий в 70% от групата, което определя и ниската смъртност сред тях. Останалите органни локализации са карцином на стомах (7,5%), панкреас (7,5%), първичен чернодробен (5%) и хранопровод и дуоденум (по 2,5%), като прави впечатление детекцията им в напреднал стадий на почти всички пациенти и високата смъртност в тази част от групата.

Смята се, че поради протективното действие на женските полови хормони (175), при настъпване на менопаузата може да увеличи риска от поява на „втори“ **колоректален карцином**, който е по-слабо диференциран (176). Проучванията показват, че мъжете по-често развиват G1 като синхронен или метакронен колоректален тумор, а жените G3 в постменопаузалния период (над 55 г.). В нашето проучване не се установяват подобни закономерности, вероятно поради малкия обем на извадката и преобладаващите умеренодиференцирани аденокарциноми.

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

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

По отношение на познатите първични неоплазми, се установява превес на карциномите на млечната жлеза (31%), което корелира и с редица проучвания.

Следващите по честота са първичните гастроинтестинални тумори (21,5%). Множествените първични колоректални тумори се срещат по-често при мъжкия пол и честотата на им в повечето проучвания варира от 2% до 5% (170; 171; 172). В нашето проучване тези случаи са 7,8%, като съотношението между двата пола е еднакво и преобладават синхронните неоплазми. Първичните урогенитални тумори в групата са 15,7%, като не се установяват карциноми на бъбрека с последващо развитие на КРК и не могат да се извърши сравнение с резултатите на Rabbani и сътр., които установяват повишена честота на ректален рак 10 и повече години след диагнозата на злокачествен бъбречен тумор (180).

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

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

PET/CT не се използва за скрининг на дебелочревния карцином, но неоплазми в колона се явяват като случайни находки при PET/CT сканиране по други показания. В повечето изследвания, детектиращи СМПЗЗ с FDG PET/CT, находките в колона са най-често срещаните. Например, Molleta и сътр. изследвайки 399 пациенти с карцином на панкреаса, установили фокално повишена метаболитна активност в колона при 21 пациента, като при 14 от тях бил доказан злокачествен процес след колоноскопия и биопсия, 6 имали полипи с високостепенна дисплазия, а един пациент нямал подлежащ патологичен процес (157). Oga Israel и сътр., при изследване на над 4000 пациенти с FDG PET/CT, установили 28 зони на повишена фиксация по хода на колона, като от тях доказани като карциноми след биопсия били 4, като диспластични полипи - 9, а като метастази от първичния тумор - 2 (181).

Конвенционалният скенер може да пропусне ранни малигнени лезии, освен поради факта, че оценява само морфологични промени, но и поради мобилност на структурите и нормални вариации. Фокалното натрупване на РФ в ГИТ при провеждане на FDG PET/CT изследвания, се смята за суспектно за малигнитет или преканцероза, като не са изключени и фалшиво позитивни находки, особено в областта на колона. Въпреки това се препоръчва уточняването на тези находки, особено когато са в кухите храносмилателни органи, поради лесната им достъпност с ендоскопски изследвания. В нашата практика се идентифицират значителен брой подобни находки в ГИТ, вероятно поради ниското ниво на профилактика и превенция, дори и при значителна част от пациентите с предхождащ карцином на храносмилателната система.

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

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен тумор на урогенитален тракт, по наши данни показва следното честотно разпределение - 23% са мъже и 77%.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 37 и 83 години, като средната възраст е 63,7 години. От тях 34,2% са във възрастта между 60 – 69 г., а най-малък е процентът във възрастовия диапазон под 40 г. и над 80 г. Данните от световната литература съобщават, че обикновено средната възраст за появата на урогениталните тумори е около 60 години.

Пациентите със суспектни данни за синхронно или метакронно протичащо малигнено заболяване в урогениталния тракт представляват следващата по големина група в нашето проучване.

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

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

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

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

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

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

Приложението на PET/CT в първичната диагностика на **овариални тумори** е ограничено предимно поради физиологични вариации в овариалната активност при млади жени, както и поради възможност за фалшиво негативни резултати при някои хистологични типове (муцинозни варианти, тумори с ниска клетъчна маса, високодиференциран аденокарцином). Всички детектирани находки от нашата група в областта на яйчниците се представят с умерено до интензивно повишена метаболитна активност, вкл. и тези с муцинозна компонента (при двама пациенти) (204). Допълнително трябва да се отбележи, че всички пациенти са на възраст над 55 години (вероятно постменопаузални) и активност в тази област е силно суспектна за неопластичен процес (205). Изключение прави млада жена с карцином на гърдата и генетична мутация (BRCA1 позитивна), която в резултат на стриктно проследяване е диагностицирана в ранен стадий и е отчетена ремисия. Допълнително при още две пациенти е отчетен пълен отговор по отношение на двете заболявания - случаи със синхронно протичащи карцином маточна шийка и яйчник и метакронно протичащи ректален тумор и карцином на яйчник. При останалите три е отчетен прогрес по отношение на поне едното от заболяванията и летален изход.

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

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

PET/CT има ограничена роля за оценка на **реналните формации** поради физиологичното включване в бъбреците, което може да маскира промените, особено при безконтрастното СТ. Понякога, тези находки се явяват инцидентно при PET/CT изследванията и чувствителността зависи от размера и локализацията на лезиите и е около 60% (182). Nicolau и екипът му анализирали 36 пациента с лимфопролиферативно заболяване и налични формации в бъбреците. Те установили, че различната степен на натрупване на маркираната глюкоза в лезиите би позволила отдиференцирането на първичен бъбречен карцином от екстранодалното им лимфомно ангажиране. В заключение, детекцията на маси с несигнификантна метаболитна активност в областта на бъбреците налага биопсичното им уточнение, поради вероятността за наличие на бъбречен карцином (188). При трима пациенти в нашата група суспектната неоплазма в бъбрека е с леко повишена фиксация и би могла да създаде диагностична трудност. При жена с първичен ректален карцином се диагностицира метакронен бъбречноклетъчен тумор в първи стадий в условията на венозно контрастиране. При пациент с карцином на бъбрека се установи последваща метакронна неоплазма в контралатералния поради повишеното внимание и насоченост

към единствения бъбрек. В третия случай, при пациентка с карцином на ендометриум, новодиагностицираното заболяване беше авансирало. Тъй като позитивният PET/CT е високо специфичен за малигнен процес, в останалите четири случая, където находките се представя с умерено и интензивно повишена метаболитна активност, не се установиха трудности при поставяне на диагнозата. Като резултат от провежданите изследвания и проследяването, са налице петима пациенти с прогресия или авансирало заболяване, като четирима от тях са починали, а един пациент с локален рецидив на бъбречния карцином е стартирал лечение.

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

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

В нашето проучване 24,8% от пациентите, при които са детектирани синхронни и метакронни тумори, са с „първи“ карцином на урогенитален тракт. И тук преобладават женските генитални тумори (60%). От тях предимно са карциномите на маточна шийка, диагностицирани в по-млада възраст (48,3 години), асоциирани предимно с последващи карциноми на млечна жлеза. Последващите суспектни неоплазми в ГИТ след верификация са се оказали бенигнени.

Налични са осем комбинации от първични карциноми шийка на матка - гърда, без значение на поредността им, само в един случай протичащи синхронно. Според литературните данни, 5,6% от жените с карцином на маточна шийка, са асоциирани със синхронна и метакронна неоплазия, свързана с тютюнопушенето, с карцином на гърдата или карцином в зоната на облъчване (225).

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

Установено е, че 5–10% от епителните овариални тумори имат генетична етиология, като най-голяма роля играят мутациите в гените BRCA2 и BRCA1. Около 90% от комбинациите карцином на гърда - яйчник са свързани с тези генетични дефекти. В нашето изследване две от посочените комбинации са свързани с BRCA1 мутация (упоменати по-горе). При четири от тези комбинации, първи карцином е този

на млечна жлеза, като две пациентки са диагностицирани с карцином на млечна жлеза преди 50-годишна възраст. В повечето случаи описани в литературата, при комбинация яйчник – гърда, първичният тумор е на млечната жлеза. Suris-Swartz и сътр. и Fishman и екипът му, установили че пациентите с карцином на гърдата с изява преди 50-годишна възраст е по-вероятно да развият втора неоплазия на яйчника (около 4,3 пъти), в сравнение с тези, диагностицирани с карцином на млечна жлеза след 50-годишната си възраст (209) (210). Най-често срещани комбинации в проучването на Howe и сътр. била карцином на яйчник и ендометриум (приблизително около 36% от всички), гърда и яйчник (22%) и колон и яйчник (11%) (211).

Около една трета от пациентите с рак на ендометриума се подлагат на лъчелечение, което увеличава риска от колоректален карцином и този риск остава 10 години след диагнозата, поради което се препоръчва по-дълъг период на проследяване (215). В нашето проучване не са установени последващи тумори в областта на проведената лъчетерапия. Друго проучване докладва, че само частично колоректалния карцином след карцином на ендометриума се дължи на лъчелечението, а в този процес основна роля играят генетични фактори и фактори на околната среда (216).

Според шведско проучване на пациенти с бъбречен карцином, 8,4 % от тях (включително и тези с карцином на контралатералния бъбрек), развили друг малигнен процес (187). Най-голяма честота на неоплазиите била установена при светлоклетъчния карцином на бъбрека. Реципечно повишен риск за малигнен процес на бъбреците бил установен след карцином на бял дроб, гърда, простата, пикочен мехур, щитовидна жлеза, пикочен мехур или меланом и НХЛ, най-вероятно поради сходни етиологични причини. В нашето изследване са установени карцином на контралатералния бъбрек (описан по-горе) и НХЛ- фоликуларен вариант, като и в двата случая е провеждано само оперативно лечение по отношение на първичния тумор.

Карциномите на тестисите са най-често срещани в младата възраст (между 15 и 40 години). Въпреки успешния терапевтичен изход (95% преживяемост до 10 години), тези пациенти могат да изпитат негативите на терапията и да развият втора. Най-голяма била честотата за развитие на левкемия, като било изчислено, че проведената лъче- и химиотерапия увеличавала от 3 до 6 пъти риска от развитие на левкемия, в зависимост от дозата (193). В нашата група има само един пациент с първичен злокачествен процес на тестис на 48 години, провел само оперативно лечение, като в последствие е развил лимфопротиферативно заболяване.

В нашето проучване са установени петима пациенти с карцином на пикочен мехур, при които в последствие са установени три колоректални карцинома (един от които авансирал), един карцином на млечна жлеза и един белодробен карцином. При жените най-често пикочния мехур се явява метакронна неоплазия след терапия на карцином на гърдата или шийка на матка (202). В нашето проучване тези случаи са три (два билатерални) и карцинома се явява като „втора“ или „трета“ неоплазма хронологично.

В заключение, можем да кажем, че начинът на натрупване на маркираната глюкоза в женската репродуктивна система трябва да бъде корелиран с менопаузалния статус и менструалния цикъл. Метаболитна активност в областта на аднексите и

маточното тяло при жени в менопауза се нуждае от допълнителна оценка за изключване на малигнен процес. По отношение на находките с несигнификантна метаболитна активност в областта на бъбреците и пикочен мехур, препоръките са, да се извърши допълнителна оценка поради вероятността за наличие на бъбречен карцином. Повишената фиксация на РФ на тези нива е силно суспектна за друг малигнен процес.

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

Демографският анализ на случаите със суспектен метакронен или синхронен лимфопролиферативен процес тракт, по наши данни, показва значителен превес по отношение на женския пол - 18% са мъже и 82% са жени.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 41 и 77 години, като средната възраст е 59,6 години. От тях 45.5% са във възрастта между 60 – 69 г., а най-малък е процентът във възрастовия диапазон под 40 г. и над 70 г.

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

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

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

Рискът за развитие на онколимфопролиферативни заболявания, по литературни данни (и по-специално за НХЛ), съществува след терапия на други онкологични заболявания, и е бил изчислен като най-висок след петата година след края на терапията и персистира повече от три десетилетия. Въпреки, че специфични субтипове не били дефинирани, заключението било, че преобладавали агресивните В-клетъчни типове с екстранодално ангажиране на ГИТ и централната нервна система. Това обуславя дългосрочното проследяване на тези пациенти (244). Нашите резултати са в пълно съответствие със съвременните литературни данни, като случаите са само на метакронните неоплазии със среден интервал от 8,25 години, като всички новодиагностицирали лимфоми са Неходжкинови и преобладават трети и четвърти клиничен стадий. Въпреки това, в хода на проследяването, при 7 от 8 пациенти е

отчетен пълен терапевтичен отговор или стабилно заболяване. Една пациентка с авансирал лимфопролигеративен процес и карцином на гърда в миналото е починала в хода на проследяването.

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

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

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

В изследването на Toma's Парајік при пациенти с новодиагностициран НХЛ с FDG PET/CT (233), са установени сходни резултати. Били диагностицирани синхронно протичащи неоплазми в колон/ректум, хранопровода, млечна жлеза, щитовидна жлеза и бял дроб, като повечето били безсимптомни и се явили като случайна находка на стадиращото изследване.

В друго проучване, при което пациенти с лимфом и съмнение за рецидив, били изследвани с FDG PET/CT, се установили малигнени заболявания на бял дроб на дебело черво и глава и шия. (234).

Редица изследвания установяват повишен риск за развитие на солидни тумори след лимфопролиферативни заболявания, особено в полето на облъчването (например гърда, бял дроб или тумори на глава и шия), който може съществено да се редуцира с новите техники и апаратура на лъчелечението (235; 236). Пациентите в нашата извадка не са провеждали радиотерапия.

Друго проучване изказва предположението, че не провежданата терапия за лимфопролиферативното заболяване, а стадият му са от по-голямо значение за развитието на синхронни и метахронни неоплазии (239). В нашето проучване почти всички пациенти са в трети и четвърти клиничен стадий. Изключение прави една при пациентка с фоликуларен НХЛ във втори стадий и метахронна неоплазия на цекум, но с няколко рецидива на лимфопролиферативното си заболяване.

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

Рискът за развитие на последващи малигноми остава повишен след диагностициране на „второ“ злокачествено заболяване. Поради предишното лечение на лимфомите и вторият малигном, възможностите за лечение на третото злокачествено заболяване могат да станат много ограничени, което може да повлияе драстично на

прогнозата. Следователно, откриването на последващи злокачествени заболявания в ранен стадий е особено важно за подобряване на възможностите за лечение.

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

В нашето проучване не се установяват новодиагностицирани първични кожни карциноми.

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

Предимство на цялостелесната PET/CT процедура, при проследяване на болестта, е и възможността за детекция и на синхронни първични тумори, които са наблюдавани при около 2% от случаите по литературни данни и включвали карцином на бял дроб, колон, щитовидна жлеза, гърда и един пациент с лимфом. Подобно проучване провели Cohen и екипът ѝ, като детектирали 10 пациенти със синхронни и метакронни неоплазии (9,3%) с PET/CT - в бял дроб, гърда, колон, щитовидна жлеза и адренална жлеза (257). В нашето проучване, при един пациент с малигнен меланом и отчетена 2-годишна ремисия от предходни изследвания, се установява метаболитно активна лезия в надбъбрек, приета за нов първичен туморен процес. След хистологична верификация е установена метастаза от основното заболяване. Една пациентка с малигнен меланом на дясна ръка е диагностицирана със синхронен карцином на дясна гърда и след проведено лечение е отчетен пълен терапевтичен отговор. При пациентка с ретробулбарен меланом не е диагностициран метакронен сарком на бедро във втори стадий, който се е представял с несигнификантна метаболитна активност. Заключение на групата е, че немеланомните малигноми не са рядкост при пациентите с ММ, трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза и при наличие на туморни маси е редно да се проведе хистологична верификация (262).

При двама пациенти с **първичен малигнен меланом и кожен карцином** са детектирани тумори на ГИТ в напреднал стадий, които са починали в хода на терапията. Обичайно, плоскоклетъчните кожни неоплазми - базоцелуларен и спиноцелуларен карцином, се откриват в ранен етап и се лекуват локално. Кожните карциноми не са включени в повечето национални ракови регистри. По тази причина, значението им за популационно-базираните анализи е ограничено, в сравнение с другите неоплазии. Въпреки това, съществуват проучвания, в които се съобщава честотата на възникналите неоплазии след спиноцелуларен карцином и рискът за развитие на малигноми с определени локализации е значително по-висок. Chattopadhyay и екипът му отчетели повишен риск за развитие на тумори на горен отдел на дихателна и храносмилателна система и малигнен меланом, при пациенти със спиноцелуларен карцином (267).

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

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

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

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

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

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

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

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

Два от детектираните **невроендокринни тумора** са метакронни карциноиди на бял дроб и се представят с умерено повишена фиксация. Първичните неоплазми в тези случаи са съответно с карцином на гърда и яйчник. Открити са в ранен стадий, предприет е радикален оперативен подход и е постигната ремисия. Третият

невроендокринен тумор е карцином, в областта на колон асценденс, при пациентка с предхождаща неоплазма на гърда. В случая, при последното PET/CT изследване е отчетена прогресия. Според литературните данни, пациентите с НЕТ на белия дроб демонстрирали повишен риск за развитие на синхронни и метакронни тумори на храносмилателна и дихателна система (281). Друг екип е изследвал връзката между невроендокринните тумори на стомашно-чревния тракт и панкреас (GEP-NET) и други първични злокачествени заболявания и е установена връзка с неоплазиите на гърдата, колоректален рак, меланом и рак на простатата (282).

Около 80% от **простатните карциноми** не каптират маркираната глюкоза според данните в литературата. Трите детектирани простатни карцинома в групата са в четвърти стадий, когато е налице костна дисеминация със склеротичен х-р, която не акумулира маркираната глюкоза. В областта на жлезата също не се установява повишена метаболитна активност. Тъй като се появяват синхронно с познатите неоплазми (колоректални тумори), е възможно поставянето на правилната диагноза поради разликите в натрупването в различните видове тумори. И при тримата е отчетена прогресия по отношение на поне едното от малигнените заболявания и летален изход. Прави впечатление, че трите предхождащи неоплазми са колоректални карциноми. При всички е проведено оперативно лечение и химиотерапия, а при един от тях е проведено и лъчелечение. Според данни от проучванията, мъжете, които били лекувани с радиотерапия по отношение на простатния карцином, демонстрирали по-голям риск за развитие за карцином на ректума и пикочния мехур (272).

Новооткритите метакронни **щитовидни карциноми** се представят с леко до умерено повишена метаболитна активност, като два от тях са детектирани в четвърти стадий. За съжаление, степента на натрупване на маркирана глюкоза не може да се използва за разграничаване на малигнени от бенигнени лезии, тъй като в повечето проучвания е установена голяма вариабилност (от SUV max 2,0 до 8,5) (273). При интерпретациите на находките се отчитат и техните морфологични х-ки, вископлътности находки, значима асиметрия и др. Две от предхождащите ги неоплазми също са в напреднал стадий, съответно мъж с метастатичен карцином на стомаха и пациентка с ендометриален тумор в трети стадий. Според Ronckers и сътр. 5-те най-често срещани първични малигнени локализации, след които се развивал карцином на щитовидна жлеза, включвали млечна жлеза при жените, простата, дебело черво, меланом и бели дробове (276). Verkooyen и екипът му също съобщават, че КМЖ бил с най-висока честота на поява преди или след диагностицирането на карцинома на щитовидната жлеза (277).

Диагностициран е **ангиосарком** на гърдна стена, с леко повишена метаболитна активност, при пациентка с карцином на млечна жлеза от същата страна. Познатото малигнено заболяване е било дуктална неоплазия във втори стадий, след проведена терапия (вкл. и лъчелечение), като интервалът между двете заболявания е 6 години. В резултат на тази комплексна оценка, находката е определена като втори малигнен процес, който е доказан хистологично. В хода на проследяването е отчетено стабилно заболяване. Според проучванията, най-честите първични неоплазми, които са се развили преди мезенхимните тумори били на гърдата, на простатата и малигнения

меланом, а след мезенхимните тумори преобладавали тези на простатата и колоректалния.

В групата на **познатите** малигнени неоплазми установяваме двама пациенти с **мезенхимни тумори**, както следва: ретроперитонеален липосарком и развитие на метакронна неоплазма в опашката на панкреаса, с интензивно повишена метаболитна активност; и друг - малигнен фиброзиращ хистиоцитом на гръдна стена с детекция на ректален карцином в ранен стадий. Наuben EI и сътрудници установили, че рискът за развитие на синхронен или метакронен тумор се различава значително при различните хистологични варианти на мезенхимните тумори (253). Най-висок е при пациенти с малигнен фиброзиращ хистиоцитом, следвани от пациентите с лейомиосарком и липосарком. Малигнените заболявания, придружаващи мезенхимните тумори, били най-често на колона и стомаха при мъжете (възможна асоциация с ГИТ), следвани от туморите на глава и шия, а при жените - карциномите на гърдата.

Налице са три първични **карцинома на простатата** в нашето изследване, които са диагностицирани с два карцинома на бял дроб и един карцином на бъбрек с умерено повишена метаболитна активност. Пациентите са детектирани в напреднал стадий, двама от тях са починали, а при един е отчетена прогресия в хода на проследяването. Възможна хипотеза за развитие на урологични тумори е споделена етиология, сходни канцерогенни пътища, свързани с уростазата, хронично възпаление и генетични мутации.

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

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

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

Обобщеният демографски анализ на изследвания материал, показва че пикът на заболяемостта при пациентите със синхронни и метакронни неоплазми е след шестата декада от живота. Разликата в средната възраст и при двата пола е три години - мъже – 67,0 г.; жени – 63,7 г. Възрастовата граница на тези заболявания, по наши данни, е от 25 до 87 години. В групата най-често боледувачи са мъжете и жените във възрастовия диапазон 60 – 69 години, с честота 35,6%. Данните ни корелират с повечето проучвания, които докладват, че пациентите в напредналата възраст са по-често засегнати. Разпределението им по пол показва над 1,5 пъти повече жени в съотношение 1,72:1 спрямо мъжете, което е правопрпорционално с разпределението по пол на

общия брой пациенти, преминали през отделението, за дадения период. Това е пряко свързано с вида на преобладаващите първи карциноми в групата - на млечната жлеза, 32,2% и уrogenиталните тумори - 22% и значението на метода при тези нозологични единици.

Повечето проучвания докладват, че мъжкият пол е доминиращ, като в някои, делът на мъжете достига 72,7% (63; 53; 65; 64), но са докладвани и други резултати, където преобладават жените и то в по-млада възраст (67). Като цяло, по отношение на възрастовата структура, може да се направи заключение, че в това проучване множествените тумори са по-често срещани в напреднала възраст.

С навлизането на модерните хибридни методи, в частност PET/CT, се появяват и единични изследвания на малък брой пациенти, които демонстрират детектабилните способности на метода при тази нозологична единица. Изчислената честота за откриване на синхронни и метакронни злокачествени заболявания, които са доказани хистологично, най-често варира между 1,1% и 1,7%, като в част от тях достига до 4,7%. Трябва да се отбележи, че суспектните от изследването находки са по-голям брой, но затруднената хистологична верификация, поради редица причини, значително я намалява (286).

В нашето проучване предполагаемата честота е 2,0%, като хистологично потвърждение има при 1,54%. Резултатите са сходни с другите източници, оценяващи ролята на хибридният метод (287; 288; 289).

Случаите на пациенти с три и четири първични злокачествени тумора в нашето проучване са с честота, както следва: от 0,23% и 0,04%, като резултатите са сходни с литературните данни (68). Преобладават пациентите, при които е отчетена ремисия, а само шест са завършили летално в тази група.

По отношение на възрастовото разпределение в тези проучвания, прави впечатление средната възраст на детекция на синхронната или метакронната неоплазма, която е под 60 г. За сравнение, в нашето изследване е 64,5 години. В повечето проучвания преобладава женският пол, с изключение на предоставените данни от Susan Adil Ali, където мъжете са почти 70% от групата. Тази доминация може да се обясни с големия брой първични карциноми на млечни жлези и генитални тумори и значимата роля на FDG PET/CT при тези заболявания, както и малкият брой на пациентите с първичен простатен карцином (един от най-често срещаните тумори в мъжката популация), поради ниската специфичност на маркираната глюкоза (290).

Счита се, че около 1-2% от всички онкологични заболявания са свързани с наследствени онкологични, много от тях са автозомно-доминантни. Откриването на такава мутация при пациент с вече доказано онкологично заболяване, значително увеличава риска за поява на друго в бъдеще (27). В нашето изследване са налични данни за мутация на BRCA1 гена при две сестри с карцином с първичен карцином на гърда и яйчник (2% от доказаните), при които в хода на проследяването с FDG PET/CT са диагностицирани последващи метакронни неоплазми, съответно на яйчник и гърда. В конкретния случай, методът е послужил за ранната детекция на тези неоплазми и е допринесъл за пълното терапевтично повлияване и на двете злокачествени заболявания.

18F-FDG PET/CT е метод на избор при злокачествени новообразувания с доказано сигнификантно включване на 18F-FDG, като тумори на бял дроб, дебело черво, преходно клетъчни карциноми. (77). От друга страна, е важно да се познават видовете малигнени тумори, които демонстрират относително ниска или липсваща фиксация на FDG. В някой случай, това би могло да окаже негативно влияние върху чувствителността на хибридната методика (89), но в други, би било от помощ за разграничаването на две или повече малигнени заболявания с различна степен на натрупване на маркираната глюкоза. Изследването има и редица ограничения, често водещи до невъзможност за поставяне на диагнозата и/или наличие на фалшиво позитивни/негативни резултати. При пациенти с известно малигнено заболяване, основният фокус е върху него и може да се пропусне случайно съвместно съществуване на друга първична злокачествена лезия. Въпреки относително високата цена, някои доклади показват също, че целотелесният протокол на 18F-FDG PET е потенциален метод за откриване на втори злокачествени заболявания, променяйки значително терапевтичния подход. Също така, F-FDG PET/CT играе важна роля в стадирането, избора на лечение и проследяването на познатото малигнено заболяване. Дисеминацията от познатото злокачествено заболяване може да бъде нетипична и отграничаването ѝ от синхронен или метакронен първичен малигнен процес често се оказва предизвикателство (55). В нашето проучване използвахме няколко клинични ситуации, спомагащи в тази насока, както следва: диференциалната стандартна стойност на поглъщане (SUV) на предполагаеми лезии при PET-CT (напр. лезии с много високо SUV и лезии с ниска или нормален SUV); атипично метастатично разпространение на първичен тумор при стадиране или при проследяване (например, рентгенологично склеротични костни метастази при рак на ректума); новопоявило се метастатично разпространение или единична метастатична лезия няколко години след първична онкологична диагноза, особено когато е била в ранен стадий (напр. увеличени цервикални и надключични лимфни възли); суспектни клинични или анамнестични данни за малигнен процес при нормални туморни маркери (например, увеличени лимфни възли с ниски нива на туморен маркер при рак на гърдата). Други клинични ситуации, които трябва да се вземат под внимание, са например при пациенти с експозиция на епидемиологични канцерогени (начин на живот или фактори на гостоприемника); след провеждана химиотерапия (например етопозид, антрациклини) или радиотерапия, особено ако новата находка е в областта на облъчваното поле. Малигнените заболявания, протичащи синхронно и метакронно, могат да бъдат детектирани с комбинираната позитронно-емисионна томография с 18F-флуоро-2-дезоксиглюкоза (FDG PET)/компютърна томография (CT) и като случайна находка в диагностичния алгоритъм на първичния малигнен процес или при наличие на находки, описани от другите образни методи.

В обобщение, правилната интерпретация на FDG-PET/CT образа представлява комплексна съвкупност от редица фактори: дългогодишен опит и задълбочени познания от страна на оператора върху физиологичните варианти на повишен глюкозен метаболизъм и необичайни модели на усвояване на FDG, особено в сложни за анатомична и метаболитна оценка области; местоположение на първичната лезия в зони с физиологично висока метаболитна активност; много малък размер на тумора

или повърхностно разположение; познание върху очакваната степен на повишена акумулация на FDG, в зависимост от хистологичната принадлежност. От друга страна, FDG не е тумор-специфичен трейсър и може да се натрупва в различни доброкачествени процеси, включително доброкачествени тумори, възпалителни, посттравматични и ятрогенни състояния. Следователно, получената информация от PET/CT трябва да бъде интерпретирана в тясна връзка с клиничната картина и анамнеза, като зоните с патологичен модел на повишен глюкозен метаболизъм следва да бъдат верифицирани хистологично и/или чрез проследяване на тяхната динамика.

Според данните на ретроспективно проучване на Susan Adil Ali, изследващо детектабилната стойност и ефективността на PET/CT за детекция на синхронни и метакронни неоплазми, при пациенти с познато малигнено заболяване (69% мъже и 31% жени), честотата им е била следната: с белодробен карцином (50.5%), карцином на хранопровода (20.8%), тумори на глава и шия (10.2%), лимфоми (6.3%), тумори на УГТ (4.7%), стомашен карцином (2.2%), малигнен меланом (1.1%), и други (4.2%) (290). По отношение на първичните малигнени заболявания, в нашата група се наблюдават най-много пациентите с първични карциноми на млечна жлеза (32,2%), на гастроинтестиналния тракт (23,9%), на урогениталния тракт (22,8%), следвани от малигнените тумори на глава и шия (6,7%), на бял дроб (5,6%). Най-малък брой са пациентите с лимфопролиферативни заболявания (4,4%), първичните кожни тумори (2,8%) и саркомите и туморите с ниска/вариабилна утилизация (1,7%). Съществени разлики в честотното разпределение не се наблюдават при гастроинтестиналните тумори, малигномите на глава и шия, лимфомите и кожните карциноми с горепосоченото изследване. Несъответствие се наблюдава по отношение на карциномите на бял дроб и млечна жлеза, вероятно поради половите разлики в изследванията или различния контингент в различните клинични центрове.

По отношение на най-често срещаните комбинации от първичен малигнен процес и последващата го неоплазма, без значение от последователността им, в литературата превалират асоциираните с ГИТ тумори (291). В нашето проучване, най-висок процент са следните: карцином на гърда - карцином на урогенитален тракт (n=23, 17,7%); карцином на гърда - карцином на гастроинтестинален тракт (n=18, 13,8%); карцином на гастроинтестинален тракт - карцином на бял дроб (n=11; 8,5%); карцином на гастроинтестинален тракт - карцином на урогенитален тракт (n= 9, 6,9%); карциноми на гастроинтестинален тракт (n= 9, 6,9%).

По отношение на времевия интервал между познатото първично малигнено заболяване и новодиагностицираната с PET/CT неоплазма, групата е разделена на синхронно протичащи (по-малко от шест месеца) и метакронно протичащи (повече от 6 месеца) злокачествени заболявания. Средният времеви интервал е 4,81 години, като метакронните преобладават, както е и по литературни данни (292).

Според данните от 10-годишното ретроспективно проучване на Ali Gokuer и сътр, включващо 180 случая на първични множествени неоплазии, е установено, че аденокарциномът (73,5%) е най-честият хистологичен вариант на първичното злокачествено заболяване, следван от плоскоклетъчен карцином (24%), докато 2,5% са били с друга хистология. По отношение на последващата неоплазма, делът на аденокарциномите леко се увеличава (77,6%), за сметка на спиноцелуларните тумори -

21,4% (292). Тези данни корелират относително добре с нашия материал, където преобладават също аденокарциномите (74,4% за първото малигнено заболяване; 77% за новодиагностицираното), следвани от плоскоклетъчните неоплазми, където също се отчита спад в честотата им при последващите тумори (при първичните неоплазми - 15,6%; при последващите - 11,6). По отношение на останалите хистологични варианти, не се отчита значима промяна в честотата.

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

От данните са видни метаболитните характеристики на суспектните за последващи неоплазми находки, като преобладават тези с умерено повишена фиксация на РФ (47,2%). Тестът на Fisher, проведен в нашето проучване, установи връзка между метаболитните х-ки и локализацията на втория тумор, тоест че при тумори с дадена локализация се срещат определени метаболитни х-ки. Установихме че, например, малигномите на млечна жлеза са демонстрирали надфонова, до леко повишена метаболитна активност, карциномите на глава и шия, бял дроб и ГИТ - преобладаваща умерено до интензивно повишена, а при останалите локализация (ЛПЗ, УГТ, саркоми и тумори с обичайно ниска фиксация) е налице вариабилност.

По отношение на разпространението на познатите малигнени заболявания, в нашето изследване преобладават тези във 2-ри и 3-ти стадий (по 31,7%), като 58,4% от всички пациенти в групата са в ранен стадий. В групата на новодиагностицираните малигнени заболявания преобладават пациентите с напреднало заболяване (51%), главно за сметка на диагностицираните пациенти в четвърти стадий (27%; при първи тумор - 10%). Тези резултати не корелират с данните от литературата, където се установява, че последващите неоплазми се диагностицират в ранен стадий и са потенциално лечими, вкл. и когато са диагностицирани с новите хибридни техники (293). Прави впечатление, че при мъжкия пол новодиагностицираните синхронни и метакронни тумори са предимно в трети и четвърти стадий, 69%, за разлика от женския пол, 38%. Вероятна причина за това несъответствие може да се търси в различните локализации на онкологичните заболявания при двата пола, ниското ниво на профилактика при проследяването им или тенденцията за пренебрегване на симптомите в тази група.

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

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

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

По отношение на провежданата терапия за познатата и новодиагностицираната неоплазма, и в двете групи доминира оперативният подход, съответно 91% и 68%, като прави впечатление, че възможните терапевтични варианти намаляват процентно във втората група (изключение прави химиотерапията, където процентът се запазва). Това, съответно, рефлектира и върху мултимодалния подход, който при новодиагностицираните тумори спада от 69% до 36%. Тези резултати вероятно се дължат на няколко фактора - по-напреднала възраст на пациентите във втората група и съответно, повечето придружаващи заболявания, изчерпване на част от терапевтичните възможности при лечението на първото малигнено заболяване и по-напредналият стадий (специално при мъжкия пол). Тези фактори значително повишават процента на пациентите, които са провели химиотерапия в нашето изследване (от 4,4% в първата група до 22,3% във втората), като единствен терапевтичен вариант. Подобна тенденция се наблюдава и в проучването на Goeker, където значително нараства процентът на пациентите, провеждащи палиативни грижи (от 16% на 36%) (292).

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

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

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

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

За съжаление, в литературата се намират единствено единични литературни източници, които да изчисляват тези показатели за метода, при детекция на синхронни и метахронни неоплазми. В проучването на Sun и сътрудници за детекция на множествени първични неоплазми на горен гастроинтестинален тракт, са изчислени чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС, както следва: 90.9%, 85.7%, 89.4%, 80% и 93.7% (144). В изследването на Chen и сътрудници, доказаната чувствителност на метода за детекция на МПН била 88.2%, значително по-висока от тази на конвенционалните образни методи, 52.9% (164). Въпреки това, тези проучвания са ограничени в обсъждането на множество първични злокачествени тумори в горната част на стомашно-чревния тракт. В своите проучвания, включващи разнообразни метахронни и синхронни злокачествени заболявания, Pang и Ali съобщават сходни стойности на част от проследяваните параметри, като чувствителност и ППС, съответно 91% и 69% и 89% и 56% (294; 290).

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

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

По отношение на анализа на демографските показатели „пол“ и „възраст“, получихме следните резултати: полът на пациентите е статистически значим показател, като средната преживяемост при двата пола е: за мъжете - 11,580 месеца, при жените - 18,469 месеца,  $p < 0.001$ .

Нашите резултати се припокриват с данните от световната литература, че мъжкият пол е свързан с по-лоша прогноза от женския. Така напр., в своя труд Gouaker

и сътр, съобщават за средна преживяемост от 23.7 месеца, като при жените е била 39.8 месеца, а при мъжете 21.5 месеца (292).

По литературни данни, по-високата **възраст** корелира с по-неблагоприятна прогноза. Това се потвърждава, в голяма степен, и от нашата извадка, където възрастта на пациентите е статистически значим показател, като по-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост, съответно: за тези във възрастова категория под 40 г., средната преживяемост е 22,00 месеца; между 40-49 г. е 21,363 месеца; между 50-59 г. е 15,325 месеца; между 60-69 години е 12,817 месеца, докато над 70 год. е 7,278 месеца ( $p=0.001$ ).

Данните от нашето проучване сочат, че преживяемостта е най-ниската при пациентите с **ранни метакронни тумори** – 15,169 месеца (интервал от 6 месеца до три години между малигнените заболявания), следваната от тази на пациентите в групата на късните метакронни тумори - 18,782 месеца. Най-голяма е преживяемостта на пациентите със синхронни тумори - 29,375 месеца, като разликата е статистически значима,  $p<0.001$ . Налице е напълно съответствие с данните от литературата, където е установено, че синхронните карциноми нямат непременно негативен ефект върху общата прогноза, особено ако се открият и лекуват навреме (17; 18). В случай че бъдат пропуснати, впоследствие последните могат да се проявяват като ранен метакронен тумор в напреднал стадий, което вероятно води до ниската преживяемост в тази група.

Данните от нашето проучване показват, че **локализацията на познатото малигнено заболяване** е статистически значим показател, като най-висока преживяемост имат пациентите с първичен карцином на бял дроб - 26,991 месеца, следвани от пациентите с първичен карцином на млечна жлеза - 17,196 и урогенитални тумори - 16,229, докато най-ниска е при пациентите с лимфопрлиферативни заболявания, саркоми и тумори с ниска утилизация и тумори на глава и шия, съответно 5,841, 6,430 и 6,679 месеца ( $p=0.009$ ). Съществуват единични проучвания, оценяващи влиянието на локализацията на първичния тумор върху прогнозата на пациента, които съобщават, че дадени малигноми са свързани с по-лоша прогноза. В едно от тези съобщения, средната преживяемост при първични туморни локализации - гърда, бял дроб, колон, ларинкс, панкреас и хранопровод, била изчислена, съответно, 86,2, 22,2, 22,1, 19,3, 6,6, и 3,9 месеца. Сравнението между изследванията е затруднено, поради различните начини на представяне на данните - групирани по системи или като отделни органни локализации, но прави впечатление, че първите две локализации с най-висока преживяемост, са едни и същи и в двете изследвания. Осъществена беше оценка за влиянието на **метаболитната активност** на диагностицираните находки, в две групи (тумори без метаболитна активност и леко повишена така; тумори с умерено до интензивно повишена фиксация на РФ). Тестът на Mantel-Cox показва, че няма статистическа значимост за преживяемостта, в зависимост от стойността на параметъра метаболитна активност ( $p=0,907$ ). Средната преживяемост на пациентите в първата група е 11,56 месеца (95%ДИ 8,238-14,875 месеца), докато при втората е 15,558 месеца (95% ДИ 11,277-19,838). Получените данни е възможно да бъдат свързани със сравнително по-малък брой индивиди в категорията с липсваща и леко повишена метаболитна активност, хетерогенност на популацията, както и детекцията на тумори с ниска утилизация на глюкоза в метастатичен стадий, което е възможно да

окаже негативно влияние върху добиването на статистически валиден резултат. Според литературните данни, се счита че изходният SUVmax е прогностичен фактор за преживяемост (295).

**Стадият на познатото и стадият на новодиагностицираното** малигнено заболяване бяха анализирани като фактори на преживяемостта. Преживяемостта закономерно намалява, съответно на покачването на стадия. Логично, най-ниската средната преживяемост в двете групи беше установена при пациентите в четвърти стадий, съответно 6,412 месеца (95%ДИ 4,381-8,443 месеца) 10,114 месеца (95%ДИ 6,311-13,917), а при тези, които е доказана метастаза от последващата неоплазма (а не е диагностициран СМПЗЗ) - 9,290 месеца (95%ДИ 6,541- 12,039месеца). Приложеният тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ( $p=0.018$  и  $p= 0.024$ ).

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

Проведеното **оперативно лечение по отношение на първичния и новодиагностицирания тумор**, са други статистически значими показатели за преживяемост, като средната преживяемост, съответно е 16,493 месеца (95%ДИ 12,247-20,740 месеца) и 19,016 месеца (95%ДИ 13,500-24,532 месеца). При пациентите, при които не е осъществено, се установява по-ниска преживяемост и в двете групи - за първата неоплазма е 5,070 месеца (95%ДИ 3,599-6,41 месеца), а за новодиагностицирания злокачествен процес - 10, 521 месеца (95%ДИ 7,484-13,558 месеца). Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието върху преживяемостта на проведеното оперативно лечение за първия тумор и за последващия, е сигнификантен ( $p<0.001$  и  $p=0,003$ ). Тези данни корелират с литературните и вероятно са свързани с това, че с оперативното лечение почти винаги се цели радикален подход и се предпочита при локализираните заболявания (296).

**Проведените лъче- и химиотерапия по отношения на познатия малигнен процес**, не се оказа статистически значим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. При пациентите провели химио- или лъчелечение за първото си малигнено заболяване, средната преживяемост съответно е 12,159 месеца (95%ДИ 8,594-15,725 месеца) и 13,235 месеца (95%ДИ 8,911-17,558 месеца). Прави впечатление по-високата преживяемост на пациентите, които не са провели посоченото лечение, съответно 18,325 месеца и 15,413 месеца, въпреки че тази разлика не е статистически значима ( $p>0,05$ ).

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

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

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

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

С цел да се изследва влиянието на комбинациите от факторите, които имат статистически значимо влияние върху прогностичния резултат, се провежда допълнително **многофакторен анализ**, като се включват всички значими фактори от еднофакторните модели. Установява се, че значимо влияние върху прогностичния резултат оказват единствено **показателите: възрастова група, стадий на първото малигнено заболяване, резултатите от проследяването с PET/CT и интервал между синхронните и метахронните неоплазии**.

Изчислена беше смъртността в групата и бяха изследвани редица фактори, които биха оказали влияние върху нея. Като потенциални такива, в нашето изследване бяха установени **полът, стадият на новодиагностицираната неоплазма, проведеното оперативно и лъчелечение за нея, броят на проведените изследвания и резултатите от нашето проследяване**. Беше използвана еднофакторна бинарна логистична регресия за количествена оценка на факторната зависимост на смъртност и различни променливи. Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio

– OR), показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху променливата.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Синхронно или метакронно протичащ неопластичен процес трябва да се подозира винаги при късна или нетипична дисеминация на основното заболяване, несъответствие с туморните маркери, изолирана нова лезия, продължаващо излагане на токсична нокса, анамнеза за провеждана химиотерапия (например с антрациклини) или радиотерапия на определена област.

След хистологична верификация на последващата неоплазия, решението за провеждането на терапия се усложнява, особено при напреднало заболяване. Тази нозологична единица представлява предизвикателство за диагностици и клиницисти. Все още няма гайдлайни, базирани на доказателства, при такива пациенти. Решенията, как да се подхожда към тях, трябва да се дискутират от мултидисциплинарен екип, включващ близка комуникация между водещите квалифицирани звена, които са ангажирани с управлението на тези пациенти – рентгенолози, хирурзи, патолози, лъчетерапевти и онколози, и да са индивидуализирани. От първостепенно значение е

предприемането на обоснован и поетапен диагностичен подход, който да бъде ръководен от вида на конкретната клинично-патологична ситуация.

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

## VIII ИЗВОДИ

Изводи от демографските и клинично-патологичните характеристики:

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

Изводи за възможностите и ограниченията на FDG PET/CT:

- Стана ясно, че за дадени локализации могат да се очакват определени метаболитни х-ки, например малигномите на млечна жлеза демонстрират надфонова, до леко повишена метаболитна активност, карциномите на глава и шия, бял дроб и ГИТ, с преобладаваща умерено до интензивно повишена, а при останалите локализация (ЛПЗ, УГТ, саркоми и тумори с обичайно ниска фиксация) е налице вариабилност.

- Въз основа на нашите резултати и наблюдения, ние считаме, че възможностите на PET/CT за детекция на последващ първичен туморен процес значително се подобрява чрез използване на следните критерии:
  - ✓ наличие на зони с фокално повишената метаболитна активност в различните структури и органи;
  - ✓ различна стандартна стойност на поглъщане (SUV) на лезиите при PET-CT;
  - ✓ атипично метастатично разпространение на първичен тумор при стадиране или при проследяване;
  - ✓ новопоявило се метастатично разпространение или единична метастатична лезия няколко години след първична онкологична диагноза, особено когато е била в ранен стадий;
  - ✓ суспектни клинични или анамнестични данни за малигнен процес при нормални туморни маркери;
  - ✓ експозиция на епидемиологични канцерогени или след провеждана химиотерапия или радиотерапия, особено ако новата находка е в областта на облъчваното поле;
  - ✓ генетични синдроми;
  - ✓ често срещани туморни комбинации;
  - ✓ случайна находка в диагностичния алгоритъм на първичния малигнен процес или при наличие на находки, описани от другите образни методи.
- Установихме, че FDG PET/CT притежава висока диагностична стойност при отдиференцирането на първичните малигнени заболявания от новодиагностицираните такива, благодарение, както на метаболитните х-ки на тумори и целотелесния си протокол, така и в резултат на комплексен анализ, включващ редица други показатели, описани по-горе, с чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT, съответно: 95.38%, 55.56%, 86.75%, 88.57%, 76.92%.
- Ограничено приложение, свързано с възможността за по-висок процент на фалшиво негативни резултати от 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни синхронни и метакронни неоплазми, може да се очаква в следните клинични ситуации:
  - ✓ мъже с високодиференцирани простатни карциноми в ранен стадий.
  - ✓ пациенти с високодиференцирани невроендокринни тумори или хепатоцелуларни карциноми, особено в ранен стадий;
  - ✓ при някои хистологични варианти, особено в ранен стадий – пръстеновиден клетъчен карцином, муцинозен аденокарцином, слабо диференциран карцином с дифузен инфилтративен растеж, дифузен не-интестинален тип аденокарцином.
  - ✓ за детекция на карциноми на пикочен мехур и бъбрек, особено когато са с малки размери, поради вариабилната акумулация на FDG и затруднена оценка, вследствие на нормалната екскреция на радиофармацевтика и присъствие на висок физиологичен фон.

- Ограничено приложение, свързано с възможността за по-висок процент на фалшиво позитивни резултати от 18F-FDG PET/CT при пациенти със суспектни синхронни и метакронни неоплазми, може да се очаква в следните клинични ситуации:
  - ✓ пациенти с лимфаденопатия с възпалителен/реактивен х-р;
  - ✓ пациенти със зони на повишена метаболитна активност от физиологичен х-р в малкия таз;
  - ✓ пациенти със зони на фокално повишена метаболитна активност по хода на колона;
  - ✓ пациенти с възпалителни/реактивни промени или вторични промени в белодробния паренхим.

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

- Установихме най-честите комбинации от „първи“ и „втори“ тумори, както следва: карцином на гърда/карцином на уrogenитален тракт; карцином на гърда/карцином на гастроинтестинален тракт; карцином на гастроинтестинален тракт/карцином на бял дроб: карцином на гастроинтестинален тракт/карцином на уrogenитален тракт; карциноми на гастроинтестинален тракт, което би могло да се използва за подбор и ранна индивидуализирана профилактика при пациенти с малигнени заболявания.
- Въпреки малкият брой пациенти в групата с генетични синдроми и повече от две първични малигнени заболявания, смятаме че FDG PET/CT може да бъде част от диагностичния алгоритъм при такива болни, поради риск от поява на СМПЗЗ и доброто терапевтично повлияване, отчетено при тях.
- FDG PET/CT е ценен метод за точно определяне на разпространението на новодиагностицираните малигнени заболявания, като в нашето проучване над 60% от вторите тумори при женския пол са детектирани в ранен стадий (при мъжете този процент е двойно по-нисък).
- Резултатите от проведеното FDG PET/CT изследване водят до промяна на планирания терапевтичният подход при всички пациенти в групата след детекция на последващия малигнен процес и могат да улеснят вземането на биопсичен материал, чрез онагледяване на малигнени лезии, подходящи за провеждане на минимално инвазивни процедури.
- Получената информация в резултат на проведеното FDG PET/CT изследване е оказала сигнификантно влияние и е довела до процентно намаление на мултимодалния терапевтичен подход при вторите тумори (от 69% до 36%) за сметка на самостоятелните методи на лечение, възможно поради детекцията на някои заболявания в ранен стадий (възможност за радикалност) или поради напреднала възраст, авансирало заболяване и изчерпване на терапевтичните възможности.
- Благодарение на получената информация от FDG PET/CT в резултат на проследяването и оценката на терапевтичния отговор на пациентите в нашето

проучване, при малко повече от половината от пациентите е отчетен пълен отговор по отношение на малигнените заболявания или стабилно заболяване, а при останалите е отчетена прогресия на поне едната от неоплазмите или авансирал малигнен процес. Тези данни напълно корелират със преживяемостта и смъртността в групата.

- На базата на проведеното от нас проучване установихме, че значими фактори за преживяемостта са: възраст, стадий на първото малигнено заболяване, резултатите от проследяването с PET/CT и интервалът за развитие на малигнените заболявания.
- На базата на проведеното от нас проучване установихме, че значими фактори за смъртността са: пола, проведеното оперативно лечение и химиотерапията по отношение на втория тумор, както и резултатите от проследяването с PET/CT.

## IX ПРИНОСИ

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

## Х БИБЛИОГРАФИЯ

1. Billroth, *Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie*. 1889: p. p. 908.
2. Whipham, *Splenic leukemia with carcinoma*. Trans Pathol Soc London, 1878; 29: p. 313–9.
3. Billroth, Q.b.C.J., *Multiple primary cancers: primary malignant lymphomas and carcinomas of the intestinal tract in the same patient*. J Clin Pathol, 1960, 13: p. 483-489.
4. Hojman D, G.R., Markman, *Multiple malignant tumors of the colon and rectum*. Dis Colon Rectum 1966; 9: p. 121-126.
5. Warren S, G.O., *Multiple primary malignant tumors, a survey of the literature and statistical study*. Am J Cancer. , 1932; 16: p. 1358–1414.
6. Watson, *Incidence of multiple cancer*. Cancer, 1953: p. 365-371.
7. Warren, S., Ehrenreich, T, *Multiple primary malignant tumors and malignant tumors and susceptibility to cancer*. Cancer Rcs, 1944; 4: p. 554-570.
8. Hurt. H., B.S., *Multiple Primary Malignant Neoplasms*. J. Lab. & Clin. Med, 1933; 18: p. 765-777.
9. Stalker, L., R. Phillips, and J. Pemberton, *Multiple Primary Malignant Lesions*. Surg., Gynec. & Obst., 68, 1937: p. 595-602.
10. Peller, *Metachronous Multiple Malignancies in 5,876 Cancer Patients*. Am. J. Hyg., 1941: p. 34:1-11.
11. Moertel, *Multiple primary malignant neoplasms*. Historical perspectives. Cancer., 1977 ; 40: p. 1786–92.
12. Collins, W. and E. Gall, *Gastric carcinoma-A multicentric lesion*. Cancer, 5, 1952: p. 62-72.
13. Mersheimer, W.L., Ringel, A., and Eisenberg, H, *Some characteristics of multiple primary cancers*. Ann. N.T.vAcad. Sci., 1964; 114: p. 896-921.
14. Moertel CG, D.M., Baggenstoss AH, *Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data*. Cancer, 1961; 14: p. 221-30.
15. Kiefer PJ, T.A., Christensen MA, *Metachronous colorectal cancer. Timeinterval to presentation of a metachronous cancer ”*. Diseases of the colon & rectum, 1986, Number 6. **29**: p. 378-382.
16. Hu H, C.D., Nikiforova MN, *Clinicopathologic features of synchronouscolorectal carcinoma: a distinct subset arising from multiple sessile serrated adenomas and associated with high levels of microsatellite instability and favorable prognosis*. Am J Surg Pathol 2013; 37: p. 1660–1670.
17. Chen HS, S.-C.S., *Synchronous and “early” metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends*. Dis Colon Rectum, 2000; 43(8): p. 1093–9.
18. Passman MA, P.R., Vetto JT, *Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers*. Dis Colon Rectum, 1996;39: p. 329–334.
19. Kiefer PJ, T.A., Christensen MA, *Metachronous colorectal cancer. Time of interval to presentation of a metachronous cancer*. Diseases of the colon & rectum, 1986 Number 6. **29**: p. 378-382.

20. Rennert G, R.E., Rennert HS, Neugut AI., *Clinical characteristics of metachronous colorectal tumors*. Int J Cancer, 1955;60: p. 743-7.
21. Decker J, G.J., *Risk factors in head and neck cancer*. N Engl J Med. 306, 1982: p. 1151-5.
22. Rodu B, J.C., *Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants*. Crit Rev Oral Biol Med., 2004; 15: p. 252-63.
23. Harris RE, N.K., Wynder EL., *Breast cancer risk: effects of estrogen replacement therapy and body mass*. J Natl Cancer Inst ; 84, 1992: p. 1575-82.
24. Huang Z, H.S., Colditz GA, et al., *Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk*. JAMA ;278, 1997: p. 1407-11.
25. Wang, C.C., Chen, M. L., Hsu, K. H.,, *Second malignant tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma and their association with Epstein Barr virus*. Int J Cancer 2000. **87**: p. 228-31.
26. Hawkins, M.M., Wilson, L. M., Burton, H, *Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer*. J Natl Cancer Inst. **88**: p. 270-8.
27. Garber JE, O.K., *Hereditary cancer predisposition syndromes*. J Clin Oncol 2005(23): p. 276-92.
28. Friderson, B., *BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian*. MedGenMed 2005(7): p. 60.
29. *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med 2003;, 2003(348): p. 919-32.
30. Win AK, L.N., Winship I, et al., *Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with lynch syndrome*. Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(4): p. 274-279.
31. Schmid S, G.S., Binet I, et al., *Management of von hippellindau disease: an interdisciplinary review*. Oncol Res Treat, 2014. **37**: p. 761-71.
32. Pang JT, T.R., *Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*. Eur J Cancer 1994. **30A**: p. 1961-8.
33. Do, K.A., Johnson, M. M., Lee, J. J, *Longitudinal study of smoking patterns in relation to the development of smoking-related secondary primary tumors in patients with upper aerodigestive tract malignancies*. Cancer 101, , 2004: p. 2837-42. .
34. Caporaso, N., Dodd, K. W., Tucker, M. A, *New malignancies following cancer of the respiratory tract*. Bethesda, MD: National Cancer Institute., 2006: p. 1-7.
35. Dikshit, R.P., Boffetta, P., Bouchardy, C, *Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma*. Cancer 2005. **103**: p. 2326-33.
36. Dignam, J.J., Wieand, K., Johnson, K. A.,, *Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**: p. 1467-76.
37. Schwartz, R.S., *Immunodeficiency, immunosuppression, and susceptibility to neoplasms*. J Natl Cancer Inst, 2001: p. Monogr 5-9.
38. Hemminki, K., Jiang, Y., Steineck, G., *Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma as second malignancies. markers of impaired immune function?*. Eur J Cancer 2003. **39**: p. 223-9.
39. Kleinerman, R.A., Kosary, C., Hildesheim, A., *New malignancies following cancer of the cervix uteri, vagina, and vulva*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1-7, 2006: p. 1-7.

40. Clifford, G.M., Polesel, J., Rickenbach, M., *Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy*. J Natl Cancer Inst **97**: p. 425–32. .
41. Travis, L.B., Curtis, R. E., Glimelius, B., *Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma*. J Natl Cancer Inst 1995. **87**: p. 524–30.
42. Henderson, T.O., Whitton, J., Stovall, M., *Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Natl Cancer Inst 2007. **99**: p. 300–8. .
43. Wallis CJ, M.A., Choo R, et al., *Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and metaanalysis*. BMJ ;352, 2016: p. 851.
44. Boice, J.D., *Ionizing radiation*. 3 ed., New York: Oxford University Press.
45. van Leeuwen, F.E., Klokman, W. J., Veer, *Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adult hood*. J Clin Oncol 2000. **18**: p. 487–97.
46. Travis, L.B., *Therapy-associated solid tumors*. . Acta Oncol. , 2002. **41**: p. 323–33.
47. Travis, L.B., Rabkin, C. S., Brown, L. M, *Cancer survivorship--genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations*. J Natl Cancer Inst 2006. **98**: p. 15–25.
48. Lao-Sirieix P, F.R., *Screening for oesophageal cancer*. Nat Rev Clin Oncol, 2012; 9: p. 278–87.
49. Bach PB, M.J., Oliver TK, et al., *Benefits and harms of ct screening for lung cancer: A systematic review*. JAMA. , 2012; 307: p. 2418–29.
50. Wood ME, V.V., Ng A, et al., *Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction*. J Clin Oncol, 2012;30: p. 3734–45.
51. *Global cancer statistics*. Cancer J Clin . , 2002. **55**: p. 74–108.
52. Janssen-Heijnen, M.L., Houterman, S, *Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach.*, in *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005. p. 5231–40. .
53. Hayat MJ, H.N., Reichman ME, et al., *Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program*. Oncologist, 2007. **12**: p. 20–37.
54. Coyte A, M.D., McLoone P., *Second primary cancer risk - the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study*. BMC Cancer 2014. **14**: p. 272.
55. Vogt A, S.S., Heinimann K, et al., *Multiple primary tumours:: challenges and approaches, a review*. ESMO Open, 2017(doi:10.1136/esmoopen-2017-000172).
56. Weir HK, J.C., Thompson TD., *The effect of multiple primary rules on population-based cancer survival*. Cancer Causes Control, 2013. **24**: p. 1231–42.
57. Amer, M., *Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival*. Cancer Manag Res 2014. **6**: p. 119–34.
58. Ueno M, M.T., Oya M, Ota H, *Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer*. International journal of clinical oncology, 2003. **8**(3): p. 162-167.
59. Liu L, d.V.E., Louwman M, et al., *Prevalence of multiple malignancies in the Netherlands in 2007*. International Journal of Cance, 2011. **128**(7): p. 1659–67.

60. Dong C, H.K., *Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms*. British Journal of Cancer 2001. **85(7)**: p. 997–1005.
61. Frödin JE1, E.J., Barlow L., *Multiple primary malignant tumors in a national cancer registry--reliability of reporting*. Acta Oncol., 1997. **36(5)**: p.:465-9.
62. Thong, M.S.Y., F. Mols, and R.H.A. Verhoeven, *Multiple primary cancer survivors have poorer health status and well-being than single primary cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry*. Psycho-Oncology, 2013. **22(8)**: p. 1834-1842, .
63. Haraguchi S, H.M., Koizumi K, Hisayoshi T, Hirata T, Akiyama H, et al., *Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender*. Respiration, 2007. **74**: p. 192–5.
64. Luciani A, A.G., Marussi D, Oldani S, *Clinical analysis of multiple primary malignancies in the elderly*. Medical Oncology, 2009. **26(1)**: p. 27-3.
65. Dong C, H.K., *Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996*. Int J Cancer, 2001. **93**: p. 155-61.
66. Balducci L, E.W.I., *Cancer and ageing: a nexus at several levels*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**: p. 655–62.
67. Bisof V, B.-K.M., Juretić A, et al., *Multiple primary malignancies*. Lijecnicki Vjesnik., 2011(133(11-12)): p. 384-388.
68. Salem A, A.-H.R., Abdelrahman F, *Multiple primary malignancies: analysis of 23 patients with at least three tumors*. Journal of Gastrointestinal Cancer. , 2012 Sep.(43(3)): p. 437-43.
69. Edge SB, C.C., *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Ann Surg Oncol, 2010(17(6)): p. 1471-4.
70. Gormly, K., *Standardised tumour, node and metastasis reporting of oncology CT scans.* Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 53 (2009).
71. Almuhaideb A, P.N., Bomanji J, *18F-FDG PET/CT Imaging In Oncology*. Ann Saudi Med, 2011(31(1):): p. 3–13.
72. Víctor González-Pérez, E.A., María Barrios, Albert Bartrés, *ifferentiation of benign and malignant lung lesions: Dual-Energy Computed Tomography findings*. European Journal of Radiology. **85(10)**: p. 1765-1772.
73. Miles, K.A., *Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review*. European Journal of Radiology, 1999. **30(3)**: p. 198-205.
74. Rawson JV, P.A., *When to Order Contrast-Enhanced CT*. 2013. **88(5):5**.
75. Alan S. Brody, D.P.F., Walter Huda, Robert L. Brent, *Radiation Risk to Children From Computed Tomography*. Pediatrics. **120(3)**: p. 677–682.
76. Hewitt MJ, H.G., 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): p. 108 – 10.
77. Kostakoglu, A., Stanley, Goldsmith, *Clinical Role of FDG PET in Evaluation of Cancer Patients*. RadioGraphics, 2003. **23(2)**.

78. Van den Brekel MW, C.J., Stel HV, et al., *Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology*. *Radiology*, 1991(180): p. 457-461.
79. Ashraf M, B.J., Jha J, Nayak S, Singh V, *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)**: p. 686 – 93.
80. Schipper RJ, v.R.L., 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)**: p. 1108 – 13.
81. Gaiani, S., *Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography*. *J Hepato*, 2004: p. 421-6.
82. Jan, K.T.e.a., *Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography*. 2008: p. 58-66.
83. Jan, X.H., *Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue*. 2006(25(1)): p. 23-33.
84. Messina C, B.R., Bruno A, *Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12(6)**: p. 1493.
85. Antoch G, V.F., Freudenberg LS, Nazaradeh F, *Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology*. *JAMA*, 2003. **290(24)**: p. 3199 – 206.
86. Abd-Alazeez M, A.H., 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?* 2013(32): p. 17 – 22.
87. *Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy*. *Radiology*, 1999. **212(2)**: p. 543 – 9.
88. Adams M, T.T., Wilson J, Terence Z., *A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements*. *American Journal of Roentgenology*. **195**: p. 310-320. .
89. Long NM, S.C., *Causes and imaging features of false positives and false negatives on F-PET/CT in oncologic imaging*. *Insights Imaging.*, 2011. **2(6)**: p. 679 – 98.
90. Al- Ibraheem, A., *Clinical applications of FDG PET and PET/CT in head and neck cancer*. *J Oncol*, 2009.
91. Halfpenny W, H.S., Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, *FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer*. *Br J Cancer*, 2002. **86(4)**: p. 512-516.
92. Swarz, E., *FDG positive Warthin's tumors in cervical lymph nodes mimicking metastases in tongue cancer staging with PET-CT*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009. **140**: p. 134-135.
93. Hannah A, S.A., Tochon-Danguy H, *Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer*. *Ann Surg.*, 2002. **236(2)**208-217.
94. Zimmer, L., *Current use of 18F-FDG PET-CT in squamous cell cancer of head and neck*. *Laryngoscope*, 2005. **115(11)**: p. 2029-2034.
95. Lin E, A.A., *PET and PET-CT, II ed*, in *Head and neck cancer*. New York. p. 127-135.
96. Jain K, S.A., Baxi S, *Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer*. *Cancer* 2013. **119(10)**: p. 1832-7.

97. Jung YS, L.J., Jung KW, Ryu J, Won YJ., *Metachronous Second Primary Malignancies after Head and Neck Cancer in a Korean Cohort (1993-2010)*. PLoS One, 2015. **10**(7).
98. Stokkel MP, M.K., ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ., *18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer*. Cancer, 1999. **86**(11): p. 2370-7.
99. Stokkel MP, t.B.F., Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP, *Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Ann Surg., 2000. **231**(2): p. 229-34.
100. Hosokawa S, T.G., Okamura J, Imai A, *Risk and prognostic factors for multiple primary carcinomas in patients with head and neck cancer*. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2018. **48**(2): p. 124–129.
101. Farhadieh R, O.P., Kiarash T, *Second Primary Tumours of the Head and Neck are Second Primary Tumours of the Head and Neck are not Associated ith Adverse Overall Survival in Oral ScCs*. Journal of Cancer Science and Therapy 2011. **03**(02).
102. Dijkman, B., Schuurbiens, O., Vriens, D., *The role of 18F-FDG PET in the differentiation between lung metastases and synchronous second primary lung tumours*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010. **37**: p. 2037–2047.
103. Hellwig D, B.R., Kirsch CM, *FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer. A systematic review*. Nuklearmedizin 2009. **48**(2): p. 59-69.
104. Kim SK, A.-A.M., Goldin J, Fueger B, *Accuracy of PET/CT in Characterization of Solitary Pulmonary Lesions*. Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(2): p. 214-220;
105. *Differentiating Solitary Pulmonary Metastases in Patients with Extrapulmonary Neoplasmas Using FDG–PET*. Cancer Investigation, 2003. **21**(1): p. 47-52.
106. Aguiló R, M.F., Porta M, Casamitjana M, Minguella J, Novoa AM, *Multiple independent primary cancers do not adversely affect survival do not adversely affect survival of the lung cancer patient*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(5): p. 1075-80.
107. Li F, Z.W., Niu FY, *Multiple primary malignancies involving lung cancer*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 696.
108. Kurishima K, S.H., Homma S, *Multiple primary malignancies in patients with lung cancer*. Radiol Oncol, 2005. **39**: p. 49–53.
109. Lardinois D, W.W., Roudas M, von Schulthess GK, *Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 684.
110. De Wever W, V.Y., Stroobants S, Verschakelen J, *Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer*. Eur Respir J, 2007. **29**(5): p. 995-1002.
111. Dijkman BG, S.O., Vriens D, *The role of (18)F-FDG PET in the differentiation between lung metastases and synchronous second primary lung tumours*. . 2010; **37**(11):. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(11): p. 2037-2047.
112. Derlin, T., Clauditz, Till S, Quaas, *Synchronous Bronchioloalveolar and Squamous Cell Lung Cancer With Different 18F-FDG Avidity on PET/CTClinical Nuclear Medicine*:. Clinical Nuclear Medicine, 2012. **37**(10): p. 255-256

113. Tülek B, B.F., İnan E, Kanat F, Süerdem M, *Synchronous, Multiple Primary Lung Cancers: A Report of Three Cases*. Eurasian J Pulmonol., 2015. **17**(1): p. 54-57
114. Avril N, R.C., Schelling M, Dose J, *Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations*. J Clin Oncol, 2000. **18**(20): p. 3495-502.
115. Kumar R, C.A., Zhuang H, Chandra P, Schnall M, *Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2006. **98**(3): p. 267-74.
116. Rousseau, C., *Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(34): p. 5366-5372.
117. Siggelkow, W., Rath, W., Buell, U, *FDG PET and tumour markers in the diagnosis of recurrent and metastatic breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**: p. 118–124.
118. Vranjesevic D, S.C., Silverman D, Quon A, *Relationship Between 18F-FDG Uptake and Breast Density in Women with Normal Breast Tissue*. Journal of Nuclear Medicine, 2003. **44**(8): p. 1238-1242.
119. Kwee TC, B.S., Cheng G, Alavi A., *FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(3): p. 635-644.
120. Nikolova PN, H.V., Mladenov KB, Ilcheva MG, *The impact of 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymph node metastasis of unknown primary origin*. Neoplasma, 2021. **68**(1): p. 180-189.
121. Eubank, W.B., *18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer*. Journal of clinical oncology 2001. **19**(15): p. 3516-3523.
122. Manthri RG, J.S., Krishna Mohan VS, Bhargavi D, Hulikal N, Kalawat T., *Metachronous Second Primary Malignancies in Known Breast Cancer Patients on 18F-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography-Computerized Tomography in a Tertiary Care Center*. Indian J Nucl Med, 2019. **34**(4): p. 284-289.
123. Hemminki K, S.G., Boffetta P, *Second primary malignancies in patients with male breast cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(7): p. 1288-1292.
124. Grantzau T, O.J., *Risk of second non-breast cancer among patients treated with and without postoperative radiotherapy for primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients*. Radiotherapy and Oncology, 2016. **121**(3): p. 402-413.
125. Korn, R.L., Yost, Anne M., May, Christopher C., Kovalsky, Eric R., Orth, Katherine M., Layton, Tiffany A., & Drumm, Denise., *Unexpected Focal Hypermetabolic Activity in the Breast: Significance in Patients Undergoing 18F-FDG PET/CT*. American Journal of Roentgenology, 2006 **187**(1): p. 81-85.
126. Helen A. Shih, K.L.N., Sheila Seal, Nadine Collins, Michael R. Stratton, Timothy R. Rebbeck and Barbara L. Weber, *BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer Families with Multiple Primary Cancers*. Clin Cancer Res 2000. **6**(11): p. 4259-4264.
127. Corso G, V.P., Santomauro GI, Maisonneuve P, *Multiple primary non-breast tumors in breast cancer survivors*. J Cancer Res Clin Oncol, 2018. **144**(5): p. 979-986.
128. Agarwal N, U.M., Mandile MA, Cayten CG, *Increased risk of colorectal cancer following breast cancer*. Ann Surg, 1986. **203**(3): p. 307-310.

129. Wood ME, V.V., Ng A, *Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction*. J Clin Oncol, 2012. **30**: p. 3734–45.
130. *Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography* Jpn J Clin Oncol, 2002. **32**(9): p. 340-6.
131. Meyers BF, D.R., Decker PA, Keenan RJ, *The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(3): p. 738-45.
132. Kato, H., Kuwano, H., Nakajima, *Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma*. Cancer, 2002. **94**: p. 921-928.
133. Salaun PY, G.R., Dodamane I, *An analysis of the 18F-FDG uptake pattern in the stomach*. J Nucl Med, 2005. **46**(1): p. 48-51.
134. van Westreenen HL, W.M., Jager PL, van Dullemen HM, *Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer*. J Nucl Med, 2005. **46**(8): p. 1321-5.
135. Nagasawa S, O.M., Sasajima K, Takubo K, Miyashita M., *Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer*. Dis Esophagus, 2000. **13**: p. 226–30.
136. Poon RT, L.S., Chu KM, Branicki FJ, Wong J, *Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications..* Ann Thorac Surg, 1998. **65**(6): p. 1529-34.
137. Lee GD, K.Y., Kim JB, Choi SH, *Esophageal Cancer Associated with Multiple Primary Cancers: Surgical Approaches and Long-term Survival*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(13): p. 4260-6.
138. Kumagai Y, K.T., Nakajima Y, Nagai K, Inoue H, Nara S, *Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma*. Surg Today, 2001. **31**(10): p. 872-6.
139. Li QW, Z.Y., Zhang WW, Yang H, *Chemoradiotherapy for Synchronous Multiple Primary Cancers with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Case-control Study*. J Cance, 207. **8**(4): p. 563-569.
140. Lee JS, A.J., Choi KD, Song HJ, *Synchronous second primary cancers in patients with squamous esophageal cancer: clinical features and survival outcome*. Korean J Intern Med, 2016. **31**(2): p. 253-9. .
141. Mochiki E, K.H., Katoh H, Asao T, *Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer*. World J Surg, 2004. **28**(3): p. 247-53.
142. Rosenthal SA, W.R., Fishman EK, *PET/CT findings in gastric cancer: potential advantages and current limitations*. Imaging in Medicine, 2012. **4**(2).
143. Mukai K, I.Y., Okajima K, *Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer*. Gastric Cancer 2006. **9**(3): p. 192-6.
144. Sun L, W.Y., Lin Q, Sun YH, Zhao L, Luo ZM, Wu H, *Multiple primary malignant tumors of upper gastrointestinal tract: a novel role of 18F-FDG PET/CT*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(31): p. 3964-9.
145. Qi Lei, R.Z., Xi Zou, Aiping Zhou, Chun-Xia Du, *Multiple primary cancers in patients with gastric cancer: A retrospective study in China National Cancer Center*. Journal of Clinical Oncology 2020. **38**(4): p. 337-337.

146. Kaibara, N., Maeta, M. & Ikeguchi, M, *Patients with multiple primary gastric cancers tend to develop second primaries in organs other than the stomach*. Surg Today 1993. **23**: p. 186–188
147. Wu CW, L.S., Chen JH, *Multiple primary cancers in patients with gastric cancer*. Hepato-gastroenterology, 2006. **53**(69): p. 463-467.
148. Wudel LJ Jr, D.D., Morris D, Rice M, *The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma*. Am Surg, 2003. **69**(2): p. 117-24.
149. Kim MJ, K.Y., Cho YH, *Use of (18)F-FDG PET to predict tumor progression and survival in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization*. Korean J Intern Med, 2015. **30**(3): p. 308-315.
150. Zeng QA, Q.J., Zou R, Li Y, *Clinical features and outcome of multiple primary malignancies involving hepatocellular carcinoma: a long-term follow-up study*. BMC Cancer, 2012.
151. Xu W, L.W., Ge P, *Multiple Primary Malignancies in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Largest Series With 26-Year Follow-Up*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(17): p. 3491.
152. Hustinx, R., *PET imaging in assessing gastrointestinal tumors*. Radiologic Clinics, 2004. **42**(6): p. 1123-1139.
153. Petrowsky, H., *Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma*. Journal of hepatology 2006. **45**(1): p. 43-50.
154. Zhuang L, Y.X., Meng Z, *Second primary malignancy in patients with cholangiocarcinoma: a population-based study*. Cancer management and research. **11**.
155. Rose, D.M., Delbeke, D., Beauchamp, R. D, *18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer*. Annals of surgery. **229**(5): p. 729.
156. Nishiyama Y, Y.Y., Yokoe K, *Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer*. Annals of nuclear medicine, 2005. **19**(6): p. 491-497.
157. Moletta L, B.S., Fantin A, *PET/CT incidental detection of second tumor in patients investigated for pancreatic neoplasms*. BMC cancer, 2018. **18**(1): p. 1-7.
158. Hackert T, T.C., Müller S, Hinz U, *Extrapancreatic malignancies in patients with pancreatic cancer: epidemiology and clinical consequences*. Pancreas, 2012. **41**(2): p. 212-217.
159. Amin S, M.R., Kline K, *Incidence of subsequent pancreatic adenocarcinoma in patients with a history of nonpancreatic primary cancers*. Cancer, 2012. **118**(5): p. 1244-1251.
160. Gerdes B, B.K., Ramaswamy A, *Multiple primary tumors as an indicator for p16INK4a germline mutations in pancreatic cancer patients?* Pancreas, 2000. **21**(4): p. 369-375.
161. Rahimi, E., *Increased incidence of second primary pancreatic cancer in patients with prior colorectal cancer: a population-based US study*. Digestive diseases and sciences 2016. **61**(6): p. 1652-1660.
162. Jo J, C.R., Jung J, Lee S, *Clinical characteristics of second primary pancreatic cancer*. Plos one, 2017. **11**(6).
163. Nanashima A, K.H., Nakashima M, *Clinicopathological characteristics of multiple primary cancers in hepatobiliary and pancreas malignancies*. Anticancer research, 2015. **35**(2): p. 1073-1083.

164. Chen YK, K.C., Liao AC, *Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: the role of FDG PET scan*. *Anticancer research*, 2003. **23**(5b): p. 4357-4361.
165. Drenth J, N.F., Oyen W, *Evaluation of (pre-) malignant colonic abnormalities: endoscopic validation of FDG-PET findings*. *European journal of nuclear medicine* 2001. **28**(12): p. 1766-1769.
166. Tatlidil R, J.H., Bading JR, *Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings*. *Radiology*, 2002. **224**(3): p. 783-787.
167. Gutman F, A.J., Wartski M, Vilain D, *Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT*. *American Journal of Roentgenology*, 2005. **185**(2): p. 495-500.
168. Vitola J, D.D., *Positron emission tomography for evaluation of colorectal carcinoma*. In *Seminars in roentgenology* WB Saunders. **37**(2): p. 118-12.
169. Liu FY, C.J., Changchien CR, Yeh C, *Utility of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in managing patients of colorectal cancer with unexplained carcinoembryonic antigen elevation at different levels*. *Diseases of the colon & rectum*, 2005. **48**(10): p. 1900-1912.
170. Weir, J., *Colorectal cancer: metachronous and other associated neoplasms*. *Dis Colon Rectum*, 1975. **18**: p. 4-5.
171. Weinberger, H., *Multiple colorectal carcinomas. Management and biologic considerations*. *NY State J Med* 1979. **79**: p. 1088- 1091.
172. Wagner HE, B.P., Luder PJ, *Prognosis in synchronous colorectal carcinomas*. *Z Gastroentero*, 1988. **26**: p. 117-20.
173. Samadder N J, C.K., Wong J, Tuohy T M F, *Epidemiology and Familial Risk of Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer: A Population-Based Study in Utah*. 2014.
174. Yoon JW, L.S., Baek SU, *Clinical characteristics of multiple primary colorectal cancers*. *Cancer Res. Treat.*, 2008. **40**: p. 71-74.
175. Newcomb PA, Z.Y., Chia VM, Morimoto LM, *Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women*. *Cancer Res*, 2007. **67**: p. 7534-9.
176. Liang, W., *Age, sex and the risk of grade-specific second primary colorectal cancer: Evidence for the protective effect of female hormone*. *European Journal of Cancer* 2007. **43**: p. 1856-61.
177. Jänne PA, M.R., *New England Journal of Medicine*. Chemoprevention of colorectal cancer, 2000. **342**(26): p. 1960-1968.
178. Lee SH, A.B., Baek SU, *Multiple primary cancers in extracolonic sites with colorectal cancer*. *International journal of colorectal disease*, 2009. **24**(3): p. 301-304.
179. Lee JW, K.J., Kim NK, *Clinical characteristics of colorectal cancer patients with a second primary cancer*. *Annals of coloproctology*, 2014. **30**(1): p. 18.
180. Rabbani F, G.G., Russo P, *Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma*. *Journal of Urology*, 1998. **160**(4): p. 1255-1259.
181. Israel O, Y.N., Bar-Shalom R, Israel O, Yefremov N, Bar-Shalom R, *Kagana PET/CT detection of unexpected gastrointestinal foci of 18F-FDG uptake: incidence, localization patterns, and clinical significance*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005. **46**(5): p. 758-762.
182. Mathews D, Ö.O., *Positron emission tomography in prostate and renal cell carcinoma*. *Current opinion in urology*, 2002. **12**(5): p. 381-385.

183. Liu, Y., *The place of FDG PET/CT in renal cell carcinoma: value and limitations*. *Frontiers in oncology*, 2016. **6**(201).
184. Thompson RH, L.B., Cheville JC, Webster WS., *Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma histological subtypes*. *The Journal of urology*, 2006. **176**(3): p. 900-904.
185. Beisland C, T.O., Bakke A, & Norstein J, *Multiple primary malignancies in patients with Renal Cell Carcinoma.-A national population-based cohort study*. 2006.
186. Joung JY, K.W., Lim J, *Second primary cancer risk among kidney cancer patients in Korea: a population-based cohort study*. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 2018. **50**(1): p. 293.
187. Liu H, H.K., Sundquist J, *Renal cell carcinoma as first and second primary cancer: etiological clues from the Swedish Family-Cancer Database*. *The Journal of urology*, 2011. **185**(6): p. 2045-2049.
188. Nicolau C, S.E., Kumar A, *Renal Masses Detected on FDG PET/CT in Patients With Lymphoma: Imaging Features Differentiating Primary Renal Cell Carcinomas From Renal Lymphomatous Involvement. I*. *AJR Am J Roentgeno*, 2017. **208**(4): p. 849-853.
189. *A tabulated summary of the FDG PET literature*. *Journal of nuclear medicine*, 2001. **42**(5): p. 1S-93S.
190. Wanderas EH, F.S., Tretli S, *Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients*. *European journal of cancer*, 1997. **33**(2): p. 244-252.
191. Rusner C, S.B., Stegmaier C, Trocchi P, *Risk of second primary cancers after testicular cancer in East and West Germany: a focus on contralateral testicular cancers*. *Asian journal of androlog*, 2014.
192. Travis LB, F.S., Schonfeld SJ, McMaster ML, *Second cancers among 40 576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. **97**(18): p. 1354-1365.
193. Travis L, A.M., Gospodarowicz M, van Leeuwen F, *Treatment-Associated Leukemia Following Testicular Cancer*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2000. **92**(14): p. 1165-1171
194. Yang Z, C.J., Pan L, *Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer?* *Ann Nucl Med*, 2012. **26**: p. 571-577
195. Sharma A, M.U., Sood A, Kakkar N, *Utility of early dynamic and delayed post-diuretic 18 F-FDG PET/CT SUV max in predicting tumour grade and T-stage of urinary bladder carcinoma: results from a prospective single centre study*. *BJR.*, 2017. **90**.
196. Alongi P, C.F., Gentile R, Stefano A, *Recurrent bladder carcinoma: clinical and prognostic role of 18 F-FDG PET/CT*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2017: p. 44(2), 224-233.
197. Mertens LS, M.M., Scott AM, Lee ST, *18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography aids staging and predicts mortality in patients with muscle-invasive bladder cancer*. *Urology*, 2014. **83**: p. 393-9.
198. Mertens LS, F.-B.A., Vegt E, Vogel WV, *Impact of 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle*. *BJU Int*, 2013. **112**: p. 729-34.

199. Goodfellow H, V.Z., Hughes P, Rankin S, *Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. FDG pet in the staging of bladder cancer.* BJU Int, 2014. **114**: p. 389–95.
200. Kwon WA, J.J., Lim J, Oh CM, *Risk of second primary Cancer among bladder Cancer patients: a population-based cohort study in Korea.* BMC cancer, 2018. **18**(1): p. 1-9.
201. Khanal A, B.N., Singh VP, Shah BK, *Second Primary Malignancy in Bladder Carcinoma—A Population-based Study.* Anticancer research, 2017. **37**(4): p. 2033-2036.
202. Kotake T, K.H., *Multiple primary cancers (MPC) associated with bladder cancer: an analysis of the clinical and autopsy cases in Japan.* Japanese Journal of Clinical Oncology, 1985: p. 201-210.
203. Kellen, E., Zeegers MP, Dirx M, *Occurrence of both bladder and prostate cancer in five cancer registries in Belgium, The Netherlands and the United Kingdom.* European journal of cancer 2007. **43**(11): p. 1694-1700.
204. Zimny M, S.W., *Positron emission tomography scanning in gynecologic and breast cancers.* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2003. **15**(1): p. 69-75.
205. Lerman H, M.U., Grisaru D, *Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre-and postmenopausal patients: assessment by PET/CT.* Journal of Nuclear Medicine, 2004. **45**(2): p. 266-271.
206. Schwarz JK, G.P., Dehdasht F, Delbeke D, *The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries.* Journal of Nuclear Medicine, 2009. **50**(1): p. 64S-73S.
207. Simcock B, N.D., Quinn M, Drummond E, *The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer.* Gynecologic oncology, 2006. **103**(1): p. 271-276.
208. Nam EJ, Y.M., Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Jung YW, Kim SW, Kim YT., *Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI.* Gynecologic Oncology, 2010. **116**(3): p. 389-394.
209. Fishman A, D.E., Chetrit A, Lerner-Geva L, *Patients with double primary tumors in the breast and ovary—clinical characteristics and BRCA1–2 mutations status.* Gynecologic oncology, 2000. **79**(1): p. 74-78.
210. Suris-Swartz PJ, S.J., Vine MF, *Age at diagnosis and multiple primary cancers of the breast and ovary.* Breast cancer research and treatment, 1996. **41**(1): p. 21-29.
211. Howe HL, W.R., Hotes J, Kohler B, *Multiple primary cancers of the ovary in the United States 1992–1997.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2003. **97**(S 10): p. 2660-2675.
212. Androutsopoulos, G., Decavalas G, *Synchronous Primary Endometrial and Ovarian Cancers.* J Community Med Health Educ **3**(7): p. 120.
213. Suzuki R, M.E., Takahashi N, Sukegawa, *Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer.* International Journal of Gyn, 2007. **17**(4).
214. Saga T, H.T., Ishimori T, Mamede M, *Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer.* Annals of nuclear medicine, 2003. **17**(3): p. 197-203.
215. Kumar S, S.J., Bryant CS, *Second neoplasms in survivors of endometrial cancer: impact of radiation therapy.* Gynecology Oncology 2009. **113**(2): p. 233–9.

216. Markakis C, M.A., Dikeakos P, Grivas P, Voultsov M, Liarmakopoulos E., *Multiple synchronous primary neoplasms of the breast, colon and rectum after surgery for endometrial cancer: A case report*. International Journal of Surgery, 2013: p. 493– 495.
217. Brown AP, N.E., Werner T, *A population-based study of subsequent primary malignancies after endometrial cancer: genetic, environmental, and treatment-related associations*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010. **78**(1): p. 127–135.
218. Uccella S, C.S., Melton LJ, Bergstralh EJ, *Risk factors for developing multiple malignancies in patients with endometrial cancer*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2011. **21**(5).
219. Lee, K., Chen, CY., Huang, HJ. et al., *Increased risk of second primary malignancies following uterine cancer: a population-based study in Taiwan over a 30-year period*. . BMC Cancer 2015. **15**(393).
220. Soliman PT, S.B., Broaddus RR, Sun CC, *Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases*. Gynecologic oncology, 2004. **94**(2): p. 456-462.
221. Dejanovic D, H.N., Loft A, *PET/CT Variants and Pitfalls in Gynecological Cancers*. In Seminars in Nuclear Medicine 2021. **51**(6): p. 593-610.
222. Kidd EA, S.B., Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, *Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis*. J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 2108-2113.
223. Belhocine T, T.A., Fridman V, Albert A, *Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer*. Gynecologic oncology, 2002. **87**(1): p. 90-97.
224. Lim MC, W.Y., Lim J, Kim YJ, Seo SS, *Second primary cancer after diagnosis and treatment of cervical cancer*. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association, 2016. **48**(2): p. 641.
225. Arnold M, L.L., Kenter GG, Creutzberg CL, *Second primary cancers in survivors of cervical cancer in the Netherlands: implications for prevention and surveillance*. Radiotherapy and oncology, 2014. **111**(3): p. 374-381.
226. Robertson NL, H.H., Sonoda Y, Sosa RE, *The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer*. Gynecologic oncology, 2016. **140**(3): p. 420-424.
227. Sturgeon SR, C.R., Johnson K, Ries L, *Second primary cancers after vulvar and vaginal cancers*. American journal of obstetrics and gynecology, 1996. **174**(3): p. 929-933.
228. Rose PG, H.E., Boutselis JG, Moeshberger M, *Multiple primary gynecologic neoplasms*. American journal of obstetrics and gynecology, 1987. **157**(2): p. 261-267.
229. BurtonbC, E.P., Linch D, *The role of PET imaging in lymphoma*. British journal of haematology, 2004. **126**(6): p. 772-784.
230. Cronin CG, S.R., Truong MT, Viswanathan C, *Clinical utility of PET/CT in lymphoma*. American Journal of Roentgenology, 2010. **194** (1): p. W91-W103.
231. Spaepen K, S.S., Verhoef G, Mortelmans L, *Positron emission tomography with [18 F] FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. **30**(1): p. S97-S105.
232. Schot BW, P.J., van Imhoff GW, Sluiter WJ . *The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma*. Haematologica, 2006. **91**(4): p. 490-495.

233. Papajík T, M.M., Šedová Z, Buriánková E, *Synchronous second primary neoplasms detected by initial staging F-18 FDG PET/CT examination in patients with non-Hodgkin lymphoma*. Clinical nuclear medicine, 2011. **36**(7): p. 509-512.
234. Sonet, A., Graux, C., Nollevaux, MC. et al., *Unsuspected FDG–PET findings in the follow-up of patients with lymphoma*. Ann Hematol 2007. **86**: p. 9–15.
235. Hodgson DC, K.E., Tran TH, Heydarian M, *Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2007. **110**(11): p. 2576-2586.
236. Conway JL, C.J., Tyldesley S, Savage KJ, Campbell BA, *Secondary breast cancer risk by radiation volume in women with Hodgkin lymphoma*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2017. **97**(1): p. 35-41.
237. van Eggermond AM, S.M., Lugtenburg PJ, Krol AD, *Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. **124**(3): p. 319-327.
238. Travis LB, C.R., Boice Jr, Fraumeni Jr, *Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer, 1991. **67**(7): p. 2002-2009.
239. Okines A, T.C., Radstone CR, Horsman JM, *Second primary malignancies after treatment for malignant lymphoma*. British journal of cancer, 2005. **93**(4): p. 418-424.
240. Jiang Y, M.Z., Wang J, Chen J, *Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary malignant tumors in non-Hodgkin lymphoma patients*. . Tumori Journal, 2019. **105**(6): p. 474-482.
241. Leung W, S.J., Hudson MM, Zhou Y, *Second malignancy after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. **92**(7): p. 1959-1966.
242. Chattopadhyay S, Z.G., Sud A, Sundquist K, *Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Family history and survival..* International journal of cancer, 2020. **146**(4): p. 970-976.
243. Sud A, T.H., Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K, *Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **35**(14): p. 1584.
244. Krishnan B, M., GJ, *Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2007. **16**(3): p. 377-380.
245. Watanabe H, S.T., Yanagawa T, Aoki J, Tokunaga M, *Glucose metabolic analysis of musculoskeletal tumours using 18fluorine-FDG PET as an aid to preoperative planning*. The Journal of bone and joint surgery, 2000. **82**(5): p. 760-767.
246. Aoki J, W.H., Shinozaki T, Takagishi K, *FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions*. Radiology, 2001. **219**(3): p. 774-777.
247. Lodge MA, L.J., Marsden PK, Cronin BF, *A PET study of 18 FDG uptake in soft tissue masses. .* European journal of nuclear medicine, 1999. **26**(1): p. 22-30.
248. Jadvar H, G.S., Ramanna L, Conti PS, *Musculoskeletal system*. In Seminars in nuclear medicine, 2004. **34**(4): p. 254-261.
249. Roberge D, V.S., Alabed YZ, Turcotte RE, *FDG PET/CT in initial staging of adult soft-tissue sarcoma*. Sarcoma, 2012.

250. Lopez-Oliva CLL, Y.J., Kim HS, Han I, *Extremity soft tissue sarcoma with multiple primary malignancies—Characteristics and outcome*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2016. **42**(4): p. 567-573.
251. Merimsky O, K.Y., Issakov J, Bickels J, Flusser G, *Multiple primary malignancies in association with soft tissue sarcomas*. Cancer, 2001. **91**(7): p. 1363-1371.
252. Tateishi U, H.T., Yamamoto S, Yamaguchi U, *Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma*. Japanese journal of clinical oncology, 2005. **35**(8): p. 444-452.
253. Hauben EI, A.J., Vandenbroucke JP, Van Asperen CJ, *Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma*. European journal of human genetics, 2003. **11**(8): p. 611-618.
254. Bastiaannet E, O.W., Meijer S, Hoekstra OS, Wobbes T, *Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on surgical management of melanoma patients*. British Journal of Surgery, 2006. **93**(2).
255. Harris MT, B.S., Cebon JS, *Impact of 2-Deoxy-2[F-18]Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography on the Management of Patients with Advanced Melanoma*. Mol Imaging Biol 2005. **7**: p. 304–308.
256. Freton A, C.K., Raut R, Tena LB, Kivelä T, *Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients*. European journal of ophthalmology,, 2012. **22**(2): p. 236-243.
257. Cohen VM, P.E., DaCosta J, Arora AK, Szyszko T, *Staging uveal melanoma with whole-body positron-emission tomography/computed tomography and abdominal ultrasound Low incidence of metastatic disease, high incidence of second primary cancers*. Middle East African journal of ophthalmology, 2018. **25**(2): p. 91.
258. Schenk M, S.R., Pawlish KS, *The risk of subsequent primary carcinoma of the pancreas in patients with cutaneous malignant melanoma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998. **82**(9): p. 1672-1676.
259. Bhatia S, E.B.L., Maryon T, Bogue M, *Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma*. Cancer 1999. **86**(10): p. 2014-2020.
260. Bradford, P., Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA, *Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma*. Archives of dermatology, 2010. **146**(3): p. 265-272.
261. Deng W, W.Y., Liu X, Liu J, Wang L, *Assessment of trends in second primary cancers in patients with metastatic melanoma from 2005 to 2016*. JAMA network open, 2020. **3**(12).
262. Cooper, C.L., Murali, R., Doubrovsky, A., Watson GF, McKenzie PR, Thompson JF, Scolyer RA, *Synchronous and metachronous malignancies in patients with melanoma: a clinicopathologic study highlighting the role of fine-needle biopsy cytology and potential diagnostic pitfalls*. Melanoma research, 2010. **20**(3): p. 203-211.
263. Caini S, B.M., Botteri E, Tosti G, Bazolli B, *The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: A comprehensive review of the literature and meta-analysis*. Journal of Dermatological Science 2014. **75**: p. 3–9.
264. Mahajan S, B.C., Singh B, Pandit-Taskar N, *Clinical value of FDG-PET/CT in staging cutaneous squamous cell carcinoma*. Nuclear medicine communications, 2019. **40**(7): p. 744.

265. Wassberg C, T.M., Yuen J, Ringborg U, *Second primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the skin: a population-based study in Sweden*. International journal of cancer, 1999. **80**(4): p. 511-515.
266. Cantwell MM, M.L., Catney D, Donnelly D, Autier PM, *Second primary cancers in patients with skin cancer: a population-based study in Northern Ireland*. British Journal of Cancer, 2009. **100**(1): p. 174-177.
267. Chattopadhyay S, H.A., Försti A, Sundquist K, Sundquist J, *Second Primary Cancers in Patients with Invasive and In Situ Squamous Cell Skin Carcinoma, Kaposi Sarcoma, and Merkel Cell Carcinoma Role for Immune Mechanisms?* Journal of Investigative Dermatology, 2020. **140**(1): p. 48-55.
268. (1996). *Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with sup 18 fluorine-labeled deoxyglucose*. The Journal of urology, 1996. **155**(3): p. 994-998.
269. Schöder H, L.S., *Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer*. In Seminars in nuclear medicine 2004. **34**(4): p. 274-292.
270. Davis EJ, B.D., Yee CL, Cooney KA, *Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: a population-based cohort study*. Cancer, 2014. **120**(17): p. 2735-2741.
271. Sharp HJ, S.D., Pugh TJ, Zhang M, Phan J, Kudchadker R, *Screening colonoscopy before prostate cancer treatment can detect colorectal cancers in asymptomatic patients and reduce the rate of complications after brachytherapy*. Practical Radiation Oncology, 2012. **2**(3): p. 7-13.
272. Fan CY, H.W., Lin CS, Su YF, Lo CH, *Risk of second primary malignancies among patients with prostate cancer: a population-based cohort study*. PLoS One, 2017. **12**(4).
273. Bogsrud TV, K.D., Nathan MA, Mullan BP, Wiseman G, *The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT*. Nuclear medicine communications, 2007. **28**(5): p. 373-381.
274. Choi JY, L.K., Kim HJ, Shim YM, *Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(4): p. 609-615.
275. de Geus-Oei LF, P.G., Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, *18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(5): p. 770-775.
276. Ronckers CM, M.P., Ron E, *Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries* International Journal of Cancer, 2005. **117**(2): p. 281-288.
277. Verkooijen RB, S.J., Romijn JA, Stokkel MP, *The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer*. European Journal of Endocrinology, 2006. **155**(6): p. 801-806.
278. Stein M, L.J., Bartal A, Rennert G, . *Thyroid cancer and multiple primary malignancies in Israel*. . Journal of surgical oncology, 1991. **47**(4): p. 221-224.
279. Bae JS, C.B., Park WC, Kim JS, Kim SH, *World Journal of Surgical Oncology*. Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. , 2009. **7**(1): p. 1-7.
280. Hofman MS, L.W., Hicks RJ., *Somatostatin Receptor Imaging with 68 Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation*. RadioGraphics. 2015, 2015. **35**(2): p. 500-516.

281. Wu X, Z.X., Tao L, *Risk of second primary malignancy in adults with pulmonary high-grade neuroendocrine carcinoma (HGNEC)*. BMC cancer, 2020. **20**(1): p. 1-13.
282. Kamp K, D.R., Feelders RA, de Herder WW, *Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas*. Endocrine-related cancer, 2012. **19**(1): p. 95-99.
283. Clift AK, D.P., Al-Nahhas A, Wasan H, *Incidence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumours*. Neuroendocrinology, , 2015. **102**(1-2): p. 26-32.
284. Reina JJ, S.R., Codes M, Jiménez E, Bolaños M, *Second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors*. Clinical and Translational Oncology, 2014. **16**(10): p. 921-926.
285. Tsai HJ, W.C., Tsai CR, Lin SF, Chen LT, *Second cancers in patients with neuroendocrine tumors*. PLoS One, 2013. **8**(12).
286. ISHIMORI T, P.P., WAHL RL., *Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT*. . Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(5): p. 752-757.
287. MOLETTA L, B.S., FANTIN A, PASSUELLO N, VALMASONI M et al., *PET/CT incidental detection of second tumor in patients investigated for pancreatic neoplasms*. BMC cancer, 2018. **18**(1): p. 1-7.
288. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. al., *Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer*. . Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. . **128**(6): p. 703-7.
289. AGRESS JRH, C.B., *Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopathologic comparison*. . Radiology, 2004. **230**(2): p. 417- 422.
290. Ali, S.A., & Hamed, Maged Abd Elgalil, *The diagnostic efficacy of whole body 18f-fdg pet ct in detection of unexpected second primary malignancy in cancer patients*. . The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2017. **48**(3): p. 671-676.
291. Lv M, Z.X., Shen Y, Wang F, Yang J, *Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors*. . Medicine (Baltimore). 2017 Apr. **96**(17).
292. Gokyer A, K.O., Hacıoglu MB, Erdogan B, Kodaz H, Turkmen E, Hacibekiroglu I, Uzunoglu S, Cicin I, *Clinical features of the patient with multiple primary tumors: Single center experience*. North Clin Istanbul, 2017. **4**(1): p. 43-5.
293. Xu, H., Zhang, M., Zhai, G. et al., *The clinical significance of 18F-FDG-PET/CT in early detection of second primary malignancy in cancer patients*. . J Cancer Res Clin Oncol 2010. **136**: p. 1125–1134
294. J.Y. Choi, K.S.L., O.J. Kwon, *Improved detection of second primary cancer using integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging*. J. Clin. Oncol., 2005. **23**: p. 7654-7659.
295. Xia X, W.Y., Yuan J, Sun W, Jiang J, et al., *Baseline SUVmax of 18F-FDG PET-CT indicates prognosis of extranodal natural killer/T-cell lymphoma*. . Medicine (Baltimore). 2020 **99**(37).
296. Zhu X, L.C., Penney BC, Li F, Ferguson MK, Simon CA, Wu T, Liu H, Pu Y., *Prognostic value of quantitative PET/CT in patients with a nonsmall cell lung cancer and another primary cancer*. . Nucl Med Commun., 2017 Feb. **38**(2): p. 185-192. .

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

### **Реални публикации във връзка с дисертационния труд:**

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

### **Научни съобщения във връзка с дисертационния труд:**

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