



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА,
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ

**Приложение на позитронно-емисионна томография и
компютърна томография (РЕТ/СТ) при тумори с неясна
първична локализация**

д-р Петя Николаева Николова

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „Доктор“
по докторска програма „Нуклеарна медицина“**

Научни ръководители:

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

София, 2021 г.

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА,
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ**

д-р Петя Николаева Николова

**Приложение на позитронно-емисионна томография и
компютърна томография (РЕТ/СТ) при тумори с неясна
първична локализация**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „Доктор“
по докторска програма „Нуклеарна медицина“

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

**Доц. Д-р Валерия Х. Хаджийска
Доц. Д-р Тошко З. Петров**

НАУЧНО ЖУРИ:

ПРЕДСЕДАТЕЛ: Доц.д-р Мария Т. Недевска, д.м - становище

ЧЛЕНОВЕ:

1. Проф.д-р Донка П. Василева, д.м – рецензия
2. Проф.д-р Ирена Д. Костадинова, д.м.н – рецензия
3. Проф.д-р Марина Б. Гарчева, д.м - становище
4. Проф.д-р Жасмина М. Миланова, д.м – становище

София, 2021г.

Изследванията са проведени в Клиника по нуклеарна медицина към УМБАЛ „Александровска“ - София.

Дисертационният труд обхваща 170 стандартни страници и включва 97 фигури и 48 таблици. Библиографският списък съдържа 225 източника, от които 2 български и 223 чуждестранни. Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата е различна от тази в дисертационния труд.

Авторката е редовен докторант към Клиничен център по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология, Медицински Факултет, Медицински Университет – София.

Дисертационният труд е обсъден на Катедрен съвет в Клиничния център по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология и е насочен за защита пред научно жури, съобразно заповед на ректора РК 36-527 на 27.05.2021 от ... в Аудиторията на Клиниката по неврология – УМБАЛ „Александровска“ – София.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на Клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ „Александровска“, ул. Здраве 2

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

НПО - неясно първично огнище
ПН - правилно негативен
ПП – правилно позитивен
ФН – фалшиво негативен
ФП - фалшиво позитивен
ППС (PPV) – правилна предиктивна стойност
НПС (NPV) – негативна предиктивна стойност
Sp - специфичност
Sn - чувствителност
Acc – точност
95% CI (95% ДИ) – 95% доверителен интервал
PET/CT -позитронно-емисионната томография, комбинирана с компютърна томография
18F-FDG - 18F-флуоро-2-дезоксиглюкоза
PSMA- простатен специфичен мембранен антиген
68Ga-DOTATATE – 68 gallium DOTATATE
РФ – радиофармацевтик
SUV – стандартизирана стойност на натрупване
Мвq –мегабекерел
СТ – компютърна томография
СЕСТ – контраст-усилена компютърна томография
Ро-графия – рентгенография
MRI - магнитно-резонансна томография

УЗД - ултразвукова диагностика
ФГС – фиброгастроскопия
ФКС - фиброколоноскопия
ФБС - фибробронхоскопия
ИХХ - имунохистохимия
G – грейд
Ki 67% - пролиферативен индекс
PS - пърформанс статус
SSTR – соматостатинови рецептори
GEPNET – гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори
NET (NET) – невроендокринен тумор
NSCLC - недребноклетъчен рак на белия дроб
OS – обща преживяемост
ПКК – плоскоклетъчен карцином
ДД - диференциална диагноза
SRS - стереотактична радиохирургия
ХЦК – хепатоцелуларен карцином
ММ – мозъчни метастази
ЦНС- централната нервна система
ТГШ – тумор на глава и шия
ГКТ- герминативноклетъчен тумор
б.о. – без особености
МСКМ- мускул
стерноклейдомастоидеус
ЛТ -лъчетерапия
ХТ- химиотерапия
ТТ- таргетна терапия
ROC - receiver operating characteristic curve
AUC - area under the curve

Съдържание

I.	УВОД	1
II.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	1
III.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	2
1	Материал.....	2
2	Методи на изследване.....	3
2.1	Позитронно-емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (PET/CT)	3
2.1.1	Подготовка на пациентите	3
2.1.2	Използван радиофармацевтик	5
2.1.3	Използвана апаратура, протокол на изследване и регистрация	5
2.1.4	Анализ на данните	6
2.1.5	Използвани статистически методи.....	7
IV.	РЕЗУЛТАТИ.....	8
1	Приложение на ¹⁸ F-FDG PET/CT при пациенти с метастази в лимфни възли от неизвестен първичен източник.....	8
1.1	Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с лимфогенни метастази от НПО	9
1.2	Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с лимфогенни метастази от НПО	15
2	Приложение на ¹⁸ F-FDG PET/CT при пациенти с метастази в главен мозък от неизвестен първичен източник	18
2.1	Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с мозъчни метастази от НПО.....	19
2.2	Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с мозъчни метастази от НПО	21
2.3	Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с мозъчни метастази от НПО	23
3.1	Анализ на данните от провеждането на PET/CT за поставяне на диагнозата и първоначалното стадиране на пациентите с органни и костни метастази от НПО.....	27
3.2	Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с органни и костни метастази от НПО	32
3.3	Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с органни и костни метастази от НПО	37
4	Обобщена сравнителна оценка на резултатите от ¹⁸ F-FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни, мозъчни, органни и костни метастази от неизвестен първичен тумор.....	46
V.	ОБСЪЖДАНЕ	52
1	Ролята на ¹⁸ F-FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни метастази от неизвестен първичен произход	52
2	Ролята на ¹⁸ F-FDG PET/CT при пациенти с мозъчни метастази от неизвестен първичен произход.....	59
3	Ролята на ¹⁸ F-FDG PET/CT при пациенти с органни и костни метастази от неизвестен първичен произход.....	62

4 Обобщено обсъждане за прогностичната роля на PET/CT при пациентите с метастази от неизвестен първичен тумор	69
5 Недостатъци и ограничения на настоящото проучване върху ролята на 18F-FDG PET/CT при пациенти с неизвестно първично огнище.....	77
VI. ИЗВОДИ.....	79
VII. ПРИНОСИ	82
VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	83

I. УВОД

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

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

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

В нашата литература липсват еднопосочни и обобщени данни за диагностичното значение на съвременните мултимодални нуклеарно медицински технологии (^{18}F -FDG PET/CT), които да предоставят изчерпателна информация за очакваната диагностична стойност на хибридната методика при пациентите с метастатични лезии от неизвестен първичен източник, съобразено с водещата локализация на вторичните лезии. Това обосновава необходимостта от провеждане на задълбочено проспективно проучване и анализ на ползите от приложението на метода при голяма група пациенти с тази специфична диагноза.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се обобщят и систематизират данни за приложението на позитронно-емисионната томография с ^{18}F -FDG при пациенти с метастази от тумори с неясна първична локализация и да се даде предложение за мястото му в образно-диагностичния протокол (алгоритъм), съобразно инициалната локализация на метастатичните лезии, сравнявайки го с данните от съвременната литература.

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

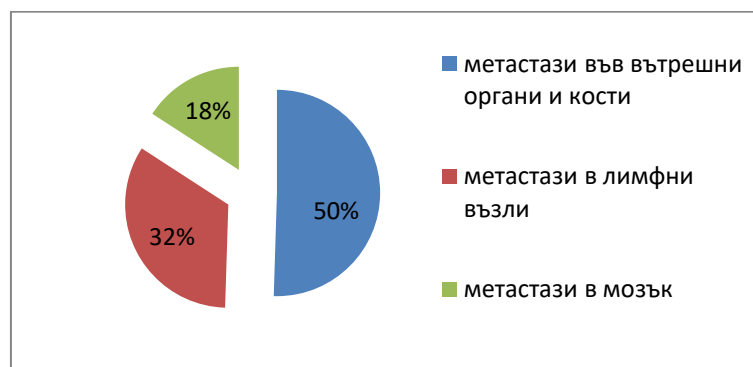
1. Да се проучи приложението и да се определи значението, чувствителността, специфичността и точността на ^{18}F -FDG PET/CT при пациенти с лимфогенни метастази от неизвестен първичен тумор.

2. Да се проучи приложението и да се определи значението, чувствителността, специфичността и точността на $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT при пациенти с метастази в мозъка от неизвестен първичен тумор.
3. Да се проучи приложението и да се определи значението, чувствителността, специфичността и точността на $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT при пациенти с метастази във вътрешни органи и кости от неизвестен първичен тумор.
4. Да се осъществи сравнителен анализ на ефективността на $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT при различните групи и да се даде предложение за мястото на метода в диагностичния алгоритъм спрямо отделните метастатични категории.
5. Да се определят прогностичните фактори и преживяемост на пациентите с лимфогенни, органни и мозъчни метастази от НПО.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1 Материал

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



Фиг.1 Процентно разпределение на пациентите според локализацията на метастатичните находки

Изследваните пациенти бяха контингент на клиниките и звената по онкология, лъчелечение и в голяма степен на хирургичните отделения от цялата страна. Те бяха насочени за определяне на потенциално първично огнище, оценка на цялостния метастатичен туморен обем и планиране на най-правилния терапевтичен подход - оперативна интервенция или друга по-малко инвазивна процедура,

химиотерапия, лъчетерапия или палиативни грижи. Основание за изследването беше и доказване на диагнозата при несигурни заключения от други образни методи. От всеки изследван пациент се изискваха минимум резултати от лабораторни и образни тестове – пълна кръвна картина и биохимия, компютърна-томография (СТ), ядрено-магнитен резонанс (MRI), ехография (УЗД), и при възможност – хистологичен резултат, имунохистохимични изследвания (ИХХ) и туморни маркери.

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

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

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

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

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

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

2 Методи на изследване

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

2.1.1 Подготовка на пациентите

Всеки един от пациентите, които попадат в изследваната група преминаваше през няколко задължителни етапа предхождащи преценката за извършване на PET/CT изследване. Първата базова стъпка беше наличието на ясно формулирано и обосновано клинично запитване за провеждане на PET/CT, което най-често се издава от онколог, лъчетерапевт, хирург или друг вид специалист. Важен

критерий е то да включва достатъчно изчерпателна информация, която демонстрира медицинската необходимост от провеждането на хибридно изследване, като поне трябва да съдържа диагнозата и въпросите, на които следва да се отговори. През втория етап се провеждаше преглед на медицинското досие на пациента, със специален акцент върху водещата диагноза (вид на малигнения тумор), онкологичната анамнеза и съответната коморбидност (особено данни за 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 целенасочено се събираще и отбелязваше информацията във връзка с вида на злокачественото 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.

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

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

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

2.1.2 Използван радиофармацевтик

Продукт: ^{18}F -флуоро-2-дезоксиглюкоза (FDG)

Нуклид: Флуор-18

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

Администрация: интравенозно приложение.

Контрол на качеството: съответствие с Европейската фармакопея в Европа.

^{18}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 ^{18}F -флуоро-2-дезоксиглюкоза (^{18}F -FDG). Натрупването на FDG в тъканите е пропорционално на количеството оползотворяване на глюкозата. Повишената консумация на глюкоза е характерна за повечето видове ракови клетки и отчасти е свързана със свръхекспресия на преносителите на глюкоза (GLUT) и повишена активност на ензима хексокиназа.

При всички пациенти беше проведен ^{18}F -FDG PET/CT скен по стандартен или целотелесен протокол след поне 6-8 часа на гладно. Стойностите на кръвната глюкоза преди инжектирането на радиофармацевтика бяха в рамките на допустимия диапазон 7-10 ммол/л. За пациенти със слабо контролиран диабет и високи нива на кръвната захар, 4-12 единици бързо действащ инсулин бяха инжектирани подкожно поне 4 часа преди интравенозното инжектиране на ^{18}F -FDG. Средно около 60-90 минути преди сканирането на пациента се инжектира ^{18}F -FDG с активност около 3-3,5 MBq/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/CT600, GE Healthcare), на която се извършва последователна регистрация на CT и PET – изображения. За голяма част от нашите пациенти беше използван стандартен PET/CT протокол на изследване. Той включва обем на сканиране от върха (или базата) на черепа до средната част на бедрата (т.нар. *Torso imaging*, който е стандарт за Европа и САЩ, като покрива повечето от най-релевантните области при оценката на онкологични заболявания). Обемът на сканиране беше различен единствено за тези пациенти със суспекция за малигнен меланом, където зрително поле включваше цялото тяло (т.нар. *Whole-body imaging*), както и в случаите, при които съответната конкретна ситуация налага оптимизация. Стандартно пациентите са с ръце, вдигнати над главата, за избягване на 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 3,75мм, дебелина на реконструирания срезове 1,25мм, DFOV 70 см, реконструкционна матрица 512 x 512 (матрица на дисплея 1028). Скоростта на

въртене на тръбата е 0, 8s ,27,50 мм за една ротация, pitch-фактор 1,375:1. Токът, който се използва е с автоматична модулация и стойности на напрежението в диагностичния обхват - 120kV. При провеждане на изследването без интравенозно контрастно усилване данните от СТ бяха събирани при ток 30-250mA, напрежение 120kV и коригирани спрямо телесното тегло на пациента. В условията на интравенозно контрастно усилване, СТ параметрите бяха – ток в диапазон 30-440mAs и напрежение 120kV. Всички пациенти получиха орален контраст (100ml диатризоат натрий с концентрация на йод 249.64 mg/mL, разреден до общ обем от 1000mL). Апликацията на контрастния агент (Ultravist 100) беше осъществено с помощта на автоматичен инжектор в обем от 100ml, със скорост 2-3ml/s и закъснение от 40-60 секунди. След приключването 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). Използваните параметри на позитронно емисионната томография бяха съответно: средно 7-8 легла в зависимост от ръста на пациента и използвания протокол (*Torso imaging* или *Whole-body imaging*). Едно PET- легло покрива разстояние от 116-117мм, което отнема между 2 и 5 минути. Трансаксиалната разделителна способност на PET е със стойност на FWHM (Full Width Half Maximum) – 5,5мм. Матрицата е 256 x 256, статичен тип на сканиране, припокриване на леглата – 23,4%. Метод на PET реконструкция – VUEPointHD.

2.1.4 Анализ на данните

Използвания търговски софтуер е GE Advanced Workstation 4.5, viewer – Centricity DICOM Viewer 3.1.4. Използваната операционна система – Linux 2.5.15-2.5. Интерпретацията на изследванията включваше оценка на морфологичните, метаболитните и софтуерно генерирани хибридни изображения (т.нар. **Fusion images**) в аксиална, коронална и сагитална равнина. Изображения бяха ретроспективно визуално и полукачествено прегледани за локализиране на вероятно първично огнище от специалист по нуклеарна медицина. Когато СТ компонента беше осъществявана в условията на контрастно усилване, образите бяха оценявани заедно със специалист по образна диагностика и крайният резултат е консенсусно решение между специалистите. Освен визуалната (*качествена*) оценка на получените резултати беше осъществена и полуколичествена, чрез т.нар. стандартизирана оценка на натрупването (SUV), чиято стойност се изчислява автоматично от софтуера чрез нормализиране на активността в зоната на интерес (патологичното огнище) спрямо въведената активност и теглото на пациента по следната формулата:

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

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

Максималните стандартизирани стойности на поглъщане се генерират автоматично от софтуера. На PET изображенията, оценката за възможен първичен туморен процес се основаваше в откриване на зона с фокално повишен глюкозен метаболизъм (^{18}F -FDG) със SUVmax над 2,5. Въпреки това, злокачествеността на находката не се основаваше само на измерената стойност на SUVmax от ^{18}F -FDG; тези лезии бяха класифицирани като suspectни за малигнени чрез корелация на изображението с данните от цялата медицинска история на пациентите и съпоставяне на ниско-/високодозовите СТ

изображения, получени едновременно с PET изследването. Окончателна диагноза беше приемана за „*правилно положителен*“, когато предполагаемата за първична локализация находка от PET/CT е потвърдена чрез патоморфологично изследване и/или клинично проследяване. За „*правилно отрицателен*“ ние считахме случаи, когато PET/CT беше негативна за първичен туморен, нито такъв беше открит от последващи изследвания/клинично проследяване. За „*фалшиво положителни*“ ние считахме случаи, когато PET-положителна находка не беше потвърдена като малигнена чрез последващия хистопатологичен анализ, а за „*фалшиво негативни*“ тези, при които PET/CT не успяваше да открие първична туморна лезия, но такава беше доказана на следващ етап чрез допълнителни изследвания и/или клинично проследяване.

2.1.5 Използвани статистически методи

Статистическата обработка на данните е проведена със съвременна версия на софтуерния пакет SPSS v. 20,0 и Excel 2010. Резултатите са обработени статистически със следните методи:

1. **Дескриптивна статистика:** пол и възраст; локализация на метастатичната лезия; патохистологична диагноза; образно-диагностични процедури; регистрирани **FDG**+метастази, тяхното разпределение и брой; локализация на установените първични тумори в групите.

2. **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 = $(\text{ПП} / (\text{ПП} + \text{ФН})) \times 100$; Специфичност = $(\text{ПН} / (\text{ПН} + \text{ФП})) \times 100$; Пределна точност = $[(\text{ПП} + \text{ПН}) / (\text{ПП} + \text{ПН} + \text{ФП} + \text{ФН})] \times 100$; Положителна предиктивна стойност ППС = $(\text{ПП} / (\text{ПП} + \text{ФП})) \times 100$; Отрицателна предиктивна стойност ПНС = $(\text{ПН} / (\text{ПН} + \text{ФН})) \times 100$

ПП = истински положителни, ПН = истински отрицателни, ФН = фалшиво негативни, ФП = фалшиво позитивни, ППС = положителна предиктивна стойност, ПНС = 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.

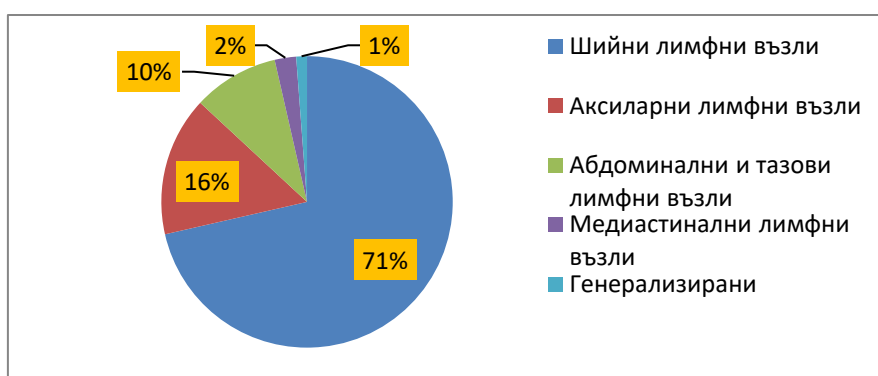
За оценка на диагностична стойност на **¹⁸F-FDG**PET/CT използвахме ROC – анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Зоните със сигнификантно завишен глюкозен метаболизъм бяха внимателно интерпретирани и сравнени с околния физиологичен фон и този на кръвния басейн на медиастина, вземайки под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

отлична значимост на теста; 0,8 – 0,9 много добра; 0,7 – 0,8 добра; 0,6 – 0,7 средна; 0,5 – 0,6 неудовлетворителна. Осъществен беше анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier и влиянието на редица фактори върху нея (Log Rank тест). Установените различия се приемат за достоверни при ниво на статистическата значимост $p < 0.05$. Резултатите бяха представени в таблици и графични изображения.

IV. РЕЗУЛТАТИ

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

Изследвани са 84 пациенти с лимфогенни метастази от неизвестна първична локализация. От основната работна група от 84-ма пациенти 55 (65.47%) са мъже и 29 (34.52%) са жени. Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 22 и 80 години, като средната възраст за мъжете е 55,43 г., а за жените е 59,06 г. Пациентите от общата работна група бяха разпределени в няколко категории в зависимост от локализацията на лимфогенните метастази при клиничната презентация на заболяването, подредени по честота на засягане: шийни лимфни възли (n=60), аксиларни лимфни възли (n=13), абдоминални и тазови лимфни възли (n=8), медиастинални лимфни възли (n=2) и генерализирана лимфаденопатия (n=1) - **фиг.2**



Фиг.2 Процентно разпределение спрямо началната локализация на лимфогенните метастази

Разпределението на хистологичните резултати от изследваната работна група пациенти бяха разделени в следните категории: плоскоклетъчен карцином (n=35), анапластичен/недиференциран карцином (n=13), нискодиференциран карцином (n=10), аденокарцином (n=11), други по-редки хистологични варианти (n=10) и такива без хистологична верификация (n=5). **Фиг.3**



Фиг.3 Процентно разпределение на основните хистологични варианти при лимфогенните метастази

Реализиран беше и анализ на хистологичните видове спрямо **инициалната локализация** на лимфогенните метастази (шийни, аксиларни, медиастинални, абдоминални/тазови и генерализирани лимфни възли). При пациентите с **метастатични шийни лимфни възли**, чиито брой обхваща най-голям процент от общата работна група (60/84; **71.43%**) се установиха следните хистологични видове: плоскоклетъчен карцином (34/60; **56.66%**), недиференциран/анапластичен карцином (10/60; **16.66%**), аденокарцином (6/60; **10%**), ниско диференциран карцином (4/60; **6.66%**), други по-редки хистологични варианти (5/60; **8.33%**) и без хистология (1/60; **1.66%**). Втората по-голяма група е тази на **метастатичните аксиларни лимфни възли** с общ брой от 13 пациента (**15.47%**). При нея разпределението спрямо хистологичните данни беше следното: нискодиференциран карцином (5/13; **38.46%**), аденокарцином (4/13; **30.76%**), анапластичен карцином (2/13; **15.38%**) и по-редки хистологични видове (2/13; **15.38%**). В групата на метастатични абдоминални и тазови лимфни възли се наблюдава по-голяма хетерогенност сред хистологичните варианти, както следва: невроендокринен карцином (n=2), недиференциран карцином (n=2), плоскоклетъчен (n=1), нискодиференциран (n=1), жлезист папилиферен карцином (n=1), малигнен меланом (n=1) и без хистология (n=1). При пациентите с медиастинални лимфни възли и двата случая бяха без наличен хистологичен резултат, обосновавайки се единствено на високо суспектни СТ данни за патологичен процес в тази област.

Осъществен беше анализ на цялата работна група върху вида и броя на проведените образно - диагностични, патологични и клинични процедури, които бяха разделени в следните основни категории: хистология, ИХХ, рентгенография, СТ-целотелесен, СТ на една или две анатомични области, MRI, УЗД и/или мамографско изследване, ендоскопски процедури, туморни маркери със следните резултати: хистологичен резултат беше наличен при 79/84 - 94.04 %; имунохистохимични изследвания бяха налични при 33/84 - 39.28%; с рентгенографско изследване разполагаха 74/84 - 88.09%; целотелесна СТ беше налична при 14/84 - 16.66 %; СТ на една или две анатомични области разполагаха 38/84 - 45.23%; УЗД и/или мамографско изследване беше налично при 43/84 - 51.19%; с MRI разполагаха само 7/84 - 8.33%; данни за проведени ендоскопски изследвания бяха налични при 18/84 - 21.42%; лабораторни изследвания на туморни маркери имаха само 9/84 - 10.71%.

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

FDG-положителни метастатични лезии бяха установени при 61/84 пациенти (72,6%), докато при останалите 23/84 (27,4%) не бяха визуализирани FDG-положителни лезии суспектни за метастатични. При всички пациенти беше осъществена обща оценка на идентифицираните метастатични локализации, които са подредени по честота, съответно: лимфни възли (61/84; **72,6%**), без FDG-положителни метастази (23/84; **27,3%**), кости (10/84; **11,9%**), бял дроб (9/84; **10,7%**), черен дроб (4/84; **4,7%**), перитонеум (3/84; **3,5%**), надбъбречни жлези (2/84; **2,4%**), мекотъканни лезии (2/84; **2,4%**), слезка (1/84; **1,2%**) и мозък (1/84; **1,2%**).

По отношение на регистрираните FDG-положителни метастатични лезии беше осъществено допълнително подразделяне спрямо техния брой (напр. вторично ангажирани лимфни възли в определена анатомична област /шия, аксила, медиастинум и т.н./ или хематогенно засягане на орган), като бяха съставени следните четири категории, съответно: с една, две, три или повече от три **FDG(+)** метастатични лезии. От общия брой на пациентите с лимфогенни метастази, разпределението спрямо по-горе описаните четири категории е следното: с ангажиране на една област – **47.54%**; две – **22.95 %**; три – **19.67%** и с повече от три области – **9.83%**.

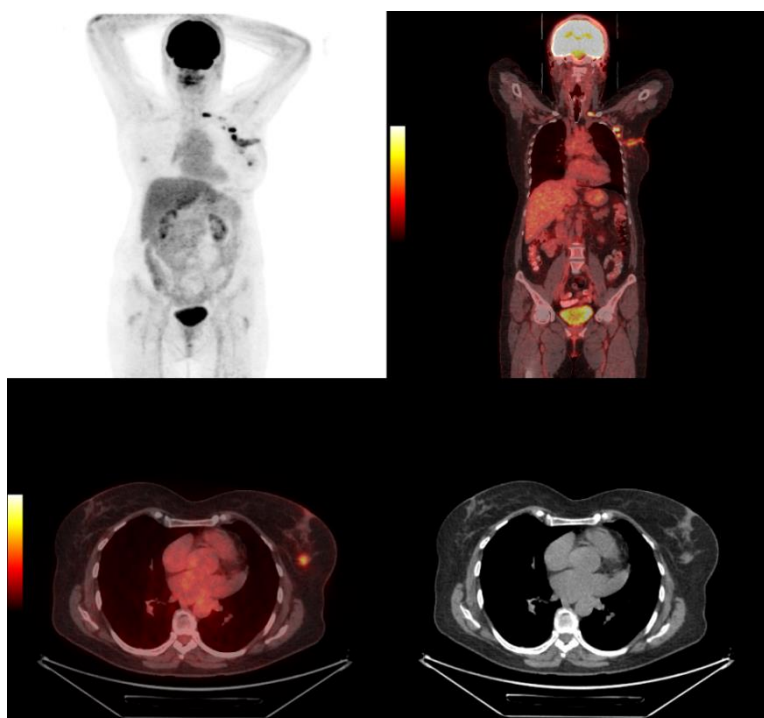
След провеждане на PET/CT при една част от пациентите (31 от 84; **37%**) се установиха допълнителни метастатични лезии, извън познатата първоначална локализация на лимфогенните метастази, както следва: други групи лимфни възли (n=25), кости (n=11), бял дроб (n=10), други по-редки локализации (n=5) и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

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

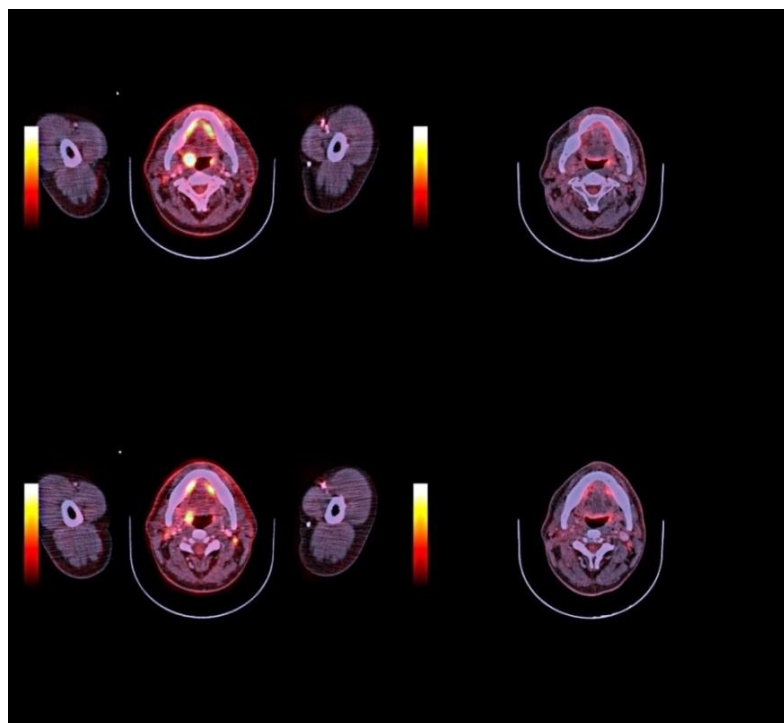
Възраст и пол	Локализация на метастазите	Хистология/ Образни данни на метастазите	Първичен тумор
61г, М	Шийни лимфни възли	Дребноклетъчен бластом	Епифаринкс
66г, Ж	Шийни лимфни възли	Папиларен аденокарцином	Бял дроб
44г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Орофаринкс
62г, Ж	Аксиларни лимфни възли	Дуктален аденокарцином	Млечна жлеза
48г, М	Ретроперитонеални лимфни възли	Жлезист папилиферен карцином	Панкреас
61г, М	Аксиларни лимфни възли	Анапластичен карцином	Бъбрек
61г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Ларинкс
68г, Ж	Ретроперитонеални лимфни възли	Невроендокринен карцином	Бял дроб
62г, Ж	Малкотазови лимфни възли	Без хистология	Лимфом
63г, Ж	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Тонзила
61г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Назофаринкс
67г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Бял дроб
38г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Корен на езика
56г, М	Шийни лимфни възли	Епителен тумор	Бял дроб
70г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Бял дроб
44г, М	Шийни лимфни възли	Недиференциран карцином	Назофаринкс
38г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Максиларен синус
72г, М	Шийни лимфни възли	Аденокарцином	Простата
50г, М	Аксиларни лимфни възли	Нискодиференциран епителен тумор	Бял дроб
60г, Ж	Аксиларни лимфни възли	Нискодиференциран карцином	Млечна жлеза
64г, Ж	Шийни лимфни възли	Анапластичен карцином	Панкреас
22г, М	Ретроперитонеални лимфни възли	Недиференциран карцином	Ларинкс
66г, М	Шийни лимфни възли	Папиларен карцином	Бъбрек
56г, Ж	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Епифаринкс
40г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Тонзила
40г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Лингвална тонзила
58г, Ж	Шийни лимфни възли	Недиференциран карцином	Млечна жлеза
60г, М	Ингвинални лимфни възли	Недиференциран карцином	Простата
52г, М	Шийни лимфни възли	Аденокарцином	Бъбрек
51г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Паротидна жлеза

62г,Ж	Аксиларни лимфни възли	Инвазивен дуктален карцином	Млечна жлеза
72г,М	Шийни лимфни възли	Светлоклетъчен карцином	Простата
42г, М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Орофаринкс
41г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Небна тонзила
41г,М	Шийни лимфни възли	Плоскоклетъчен карцином	Небна тонзила

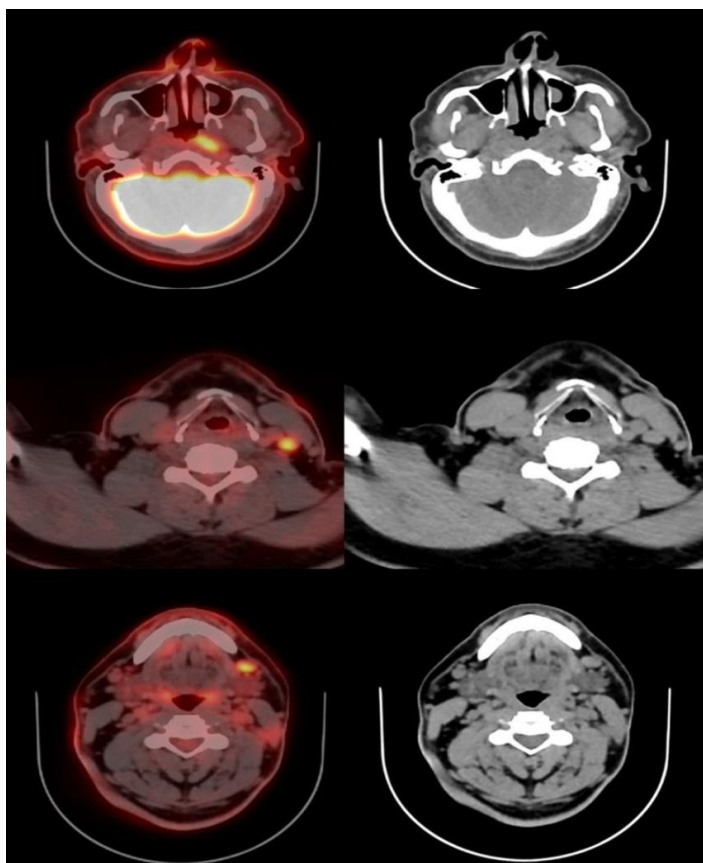
Табл.1 Основни характеристики на пациентите с лимфогенни метастази и правилно позитивни (доказани) диагнози след провеждане на PET/CT.*М – мъж; Ж – жена



Фиг.4. 62-годишна жена с хистология за инвазивен дуктален карцином след биопсия на аксиларни лимфни възли. От PET/CT се визуализира уголемен супраклавикуларен лимфен възел в ляво (15x23mm) с интензивно повишена метаболитна активност (SUVmax 7.6) и метаболитно активни лимфни възли в лява аксила и субпекторално (SUVmax 10,0) с уголемени размери 13x31mm. В латералните квадранти на лява млечна жлеза се визуализира мекотъканна лезия с повишена метаболитна активност (SUVmax 3.6) и размер 15x23mm.



Фиг.5. 41-годишен мъж с цервикална аденопатия от плоскоклетъчен карцином. Предходна диагностична СТ в областта на глава и шия е отрицателна за потенциална първична локализация. Трансаксиалните Fusion-образи, показват фокус на асиметрично интензивно повишен глюкозен метаболизъм (SUVmax 10,7) в дясна небна тонзила и няколко шийни лимфни възли от II-ро ниво с умерено повишена метаболитна активност (SUVmax 3,8). При пациента е проведена тонзилектомия с дисекция на лимфните възли (хистологията е положителна за първичен карцином в дясна небна тонзила и е отрицателна за метастатично засягане на заподозрените FDG-положителни лимфни възли!). Осъществена е съчетана химио- и лъчетерапия. На проведения рестадиращ PET/CT не се установяват данни за локален рецидив и дисеминация на заболяването.



Фиг.6. 49- годишен мъж с подутина в лява половина на шията от около 1 година. От физикален преглед – зад МСКМ се палпира твърда формация около 6-8см, неболезнена. Данни от ехография за уголемени шийни лимфни възли. Състояние след екстирпация на лимфен възел – метастаза от нискодиференциран плоскоклетъчен карцином /назофаринкс, бял дроб/. УЗД-абдомен и Рогграфия – б.о. От PET/CT и CT – зона с фокално умерено повишена метаболитна активност (SUVmax 6,3) по задна стена на назофаринкс вляво, съвместима с първичен тумор. Метаболитно активна лимфаденомегалия в лява шийна област от 1-во и 3-то ниво, SUVmax до 5,4.

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

Показателите чувствителност (Sn), специфичност (Sp), позитивна предиктивна стойност (PPV), негативна предиктивна стойност (NPV) и точност (Acc) на PET/CT в групата на пациентите с лимфогенни метастази от неизвестен първичен източник бяха изчислени, както следва: Sn - **76.09%** (95%CI 61.23% - 87.41%), Sp - **84.21%** (95%CI 68.75% - 93.98%), PPV - **85.37%** (95%CI 73.33% - 92.52%), NPV-**74.42%** (95%CI 63.05% - 83.22%) и Acc-**79.76%** (95%CI 69.59% - 87.75%). Поради поголемия им брой, изчислихме същите показатели индивидуално за пациентите с лимфогенни метастази в областта на шията със следните стойности: Sn-**74.29%** (95%CI 56.74% - 87.51%), Sp-**80.00%** (95%CI 59.30% - 93.17%), PPV-**83.87%** (95%CI 69.86% - 92.10%), NPV-**68.97%** (95%CI 55.04% - 80.13%), и Acc-**76.67%** (95%CI 63.96% - 86.62%).

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

Възраст и пол	Локализация на метастазите	Финална диагноза	Патология на лезията
65, Ж	Шийни ЛВ	Назофаринкс, горна и латерална повърхност на меко небце	Нискодиференциран ПКК
71, М	Шийни ЛВ	Лимфом	Дифузен В-едроклетъчен
60, Ж	Аксиларни ЛВ	Млечна жлеза	Лобуларен Ка
64, Ж	Аксиларни ЛВ	Млечна жлеза	Нискодиференциран Ка

66, М	Шийни ЛВ	Бял дроб	Умеренодиференциран ПКК
67, М	Шийни ЛВ	Паротидна жлеза	Аденокарцином
60, М	Шийни ЛВ	Орофаринкс	ПКК
47, М	Шийни ЛВ	Хипофаринкс	ПКК
80, М	Шийни ЛВ	Кожен Ту	ПКК
66, М	Шийни ЛВ	Щитовидна жлеза	Папиларен Ка
55, Ж	Шийни ЛВ	Епифаринкс, задна стена	ПКК

Табл.2. Основни характеристики на пациентите с лимфогенни метастази и фалшиво негативни резултати след провеждане на PET/CT. * М – мъж; Ж – жена; ЛВ – лимфни възли; Ка – карцином; Ту- тумор; ПКК – плоскоклетъчен карцином.

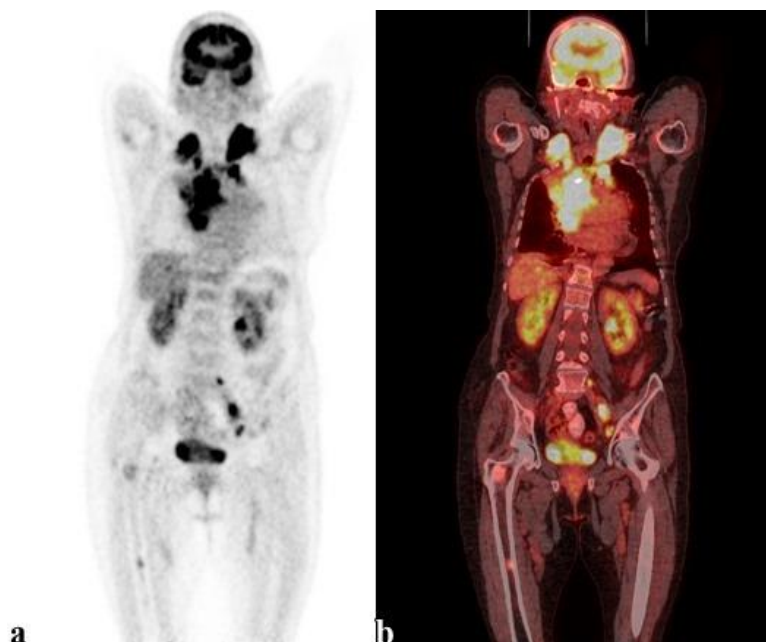


Фиг.7. 60-годишна жена с аксиларна лимфаденомегалия и хистология за нискодиференциран карцином. От ИХХ – данни за дуктален карцином. Предоперативна мамография – без доловими туморни огнища. PET/CT- образи за единични неуголемени и неактивни лимфни възли в лява аксила и наличие на инкапсулирана течено-еквивалентна неактивна колекция в съседство, с вид на постоперативно лимфоцеле (*горен ред*). Без метаболитно активни лезии в паренхима на лява млечна жлеза (*долен ред*). Фалшиво-негативен резултат.

Фалшиво-позитивни резултати след провеждане на PET/CT в групата на пациентите с лимфогенни метастази бяха само 6 (7%), като разпределението на първоначално погрешно определените предполагаеми първични огнища е представено в **Табл.3**

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

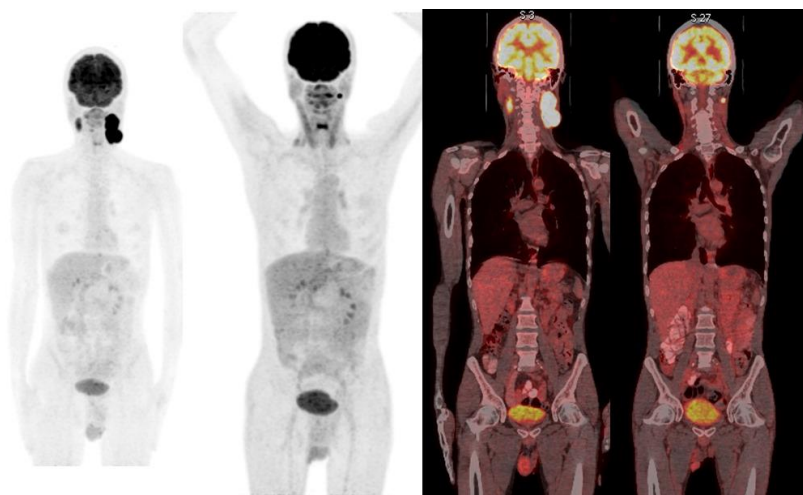
Табл.3. Фалшиво положителни резултати, диагностицирани чрез 18F-FDG PET/CT. * М – мъж; Ж – жена; ЛВ – лимфни възли; Ка – карцином; ГИСТ- гастроинтестинален стромален тумор; НЕТ- невроендокринен тумор; G – грейд; НПО- неизвестно първично огнище.



Фиг.8. PET/CT при 79-годишна жена с цервикална лимфаденомегалия от слабо диференциран плоскоклетъчен карцином. (а) Коронален MIP и (b) хибриден PET/CT-образ показва напреднал метастатичен процес – с дисеминация в над- и поддиафрагмални лимфни възли, бял дроб, надбъбреци и кости. Предположение за лимфопролиферативен процес, което е отхвърлено след допълнителни изследвания (доказан НЕТ на бял дроб, G3) – фалшиво-позитивен резултат.

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

Едно от неоспоримите предимства на хибридната методика е възможността за по-пълноценна оценка на терапевтичния ефект, включително и при пациенти без установена първична лезия - **Фиг.9**

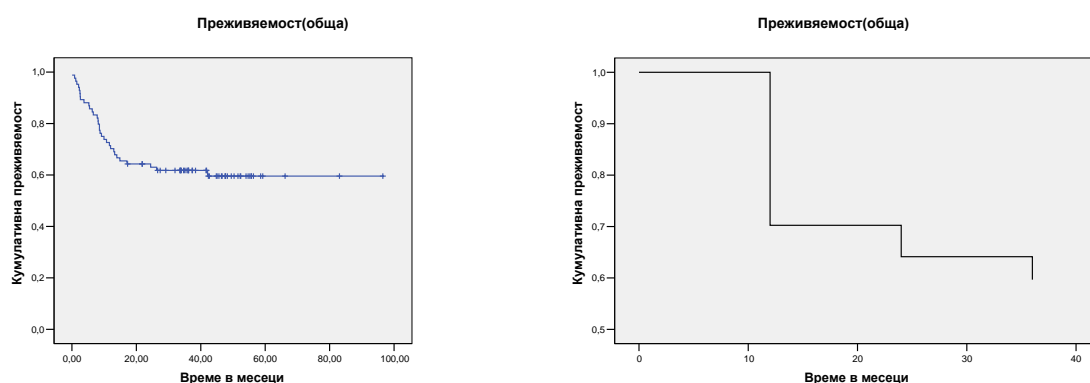


Фиг.9. 53-годишен мъж с шийна лимфаденомегалия и хистология за недиференциран карцином. Без доловими промени от панендоскопия; Ро-графия б.о. От MIP (ляво) и Fusion (дясно) – образи с данни за голяма метаболитно активна туморна формация вляво, зад м.стерноклейдомастоидеус със SUVmax 19,4 (пакет лимфни възли). В дясно зад м.стерноклейдомастоидеус се установява уголемен и метаболитно активен лимфен възел със SUVmax 7,5 и размер 15/22мм. Без suspectни данни за първично огнище и/или далечна хематогенна дисеминация. След проведена ХТ и ЛТ от контролен PET/CT се установява се пълна обратна метаболитна и морфологична редукция на лимфния възел в дясно. Познатата туморна формация в лява шийна област е със значително редуцирани размери и намалена метаболитна активност над 50%, SUVmax 7,7 (преди SUVmax 19,4). Правилно-негативен случай, с акцент върху отличната успеваемост на PET/CT адекватно да оцени постигнатия отговор като парциален предвид малкия размер на резидуалната туморна тъкан в лява шийна област от нативната СТ компонента.

Реализирана беше сравнителна оценка на добавената стойност на PET/CT изследването спрямо вече наличните клинични и образно-диагностични данни, и бяха обособени следните категории: 1. PET/CT \geq (отдиференциране на неизвестни лезии \pm потвърждаване на суспектни находки) и 2. PET/CT \leq (потвърждаване на известни находки \pm данни за повишена метаболитна активност в областта на инициалните метастатични лезии). Резултатите от този анализ показаха, че при 41 от 84 пациента (48,81%) PET/CT успя да отдиференцира повече малигнени лезии спрямо наличните към този момент клинични и образно-диагностични данни, като бяха обособени следните три групи: 1. първичен тумор + метастази при 23/41 (56,09%); 2. само метастатични лезии при 12/41 пациента (29,26%); и само първични тумори при 6/41 (14,63%). В останалите 43 от 84 пациента (51,19%) PET/CT не установи други патологични лезии спрямо наличната клинична и образно-диагностична информация. Въз основа на получените резултати хода на терапията беше планиран, съответно: съчетана ХТ и ЛТ (16/41; 39,02%), само системна терапия (16/41; 39,02%), оперативно лечение \pm ХТ, ЛТ (5/41; 12,19%) и друго (4/41; 9,76%). Данни за проведена терапия преди PET/CT изследването беше налична при 8 души - 9,52%.

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

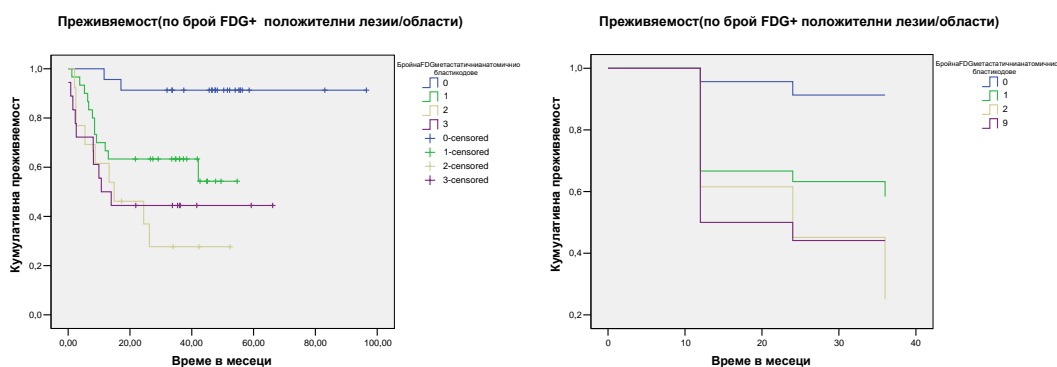
Преживяемостта на пациентите е проследена за период от 2012 до 2019 год. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглеждания материал е 61,66 месеца при 95% доверителен интервал (ДИ) 52,36-70,95 месеца – **Фиг.10**. Общата преживяемост на 0-, 1- и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



Фиг.10. илюстрира общата преживяемост(А) и функцията на преживяемостта(Б) на пациенти с лимфогенни метастази от НПО.

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

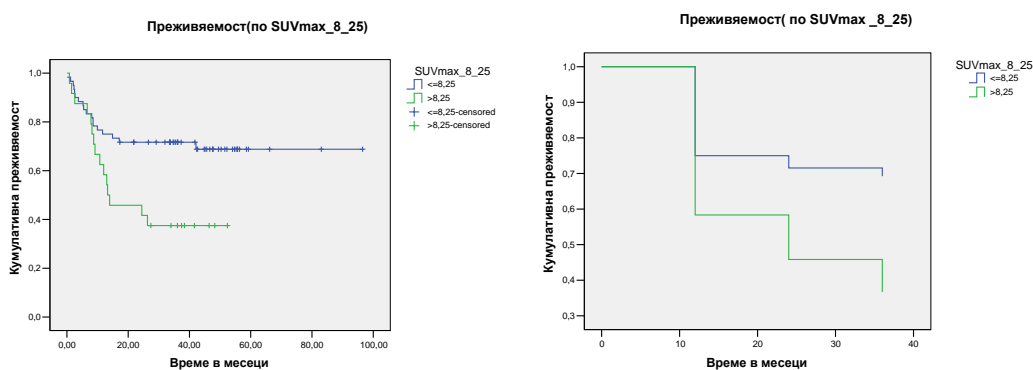
значимост единствено в първата група с нулев брой FDG-положителни резултати спрямо всички други останали категории ($p=,007; ,000; ,000$).



На **Фиг.11** е представена графично кумулативната преживяемост (А) и функцията на преживяемостта (Б) на пациентите в зависимост от броя на FDG-положителни метастатични лезии

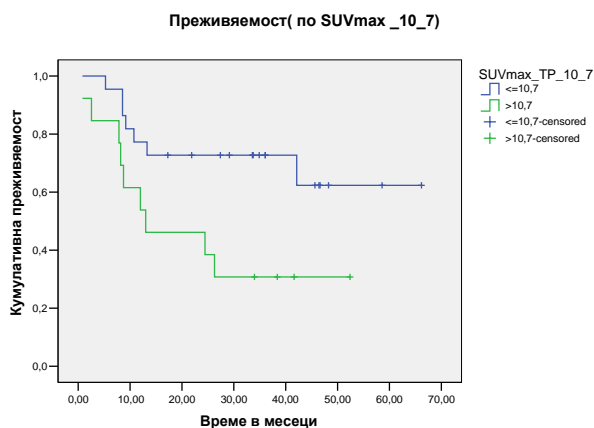
Оценена беше и общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година спрямо броя на положителните метаболитно активни лезии. Отново се наблюдава *значителна разлика при пациентите без FDG-положителни метастази, при които тя е 96%,91% и 91% спрямо останалите категории, при които броят на позитивните метаболитно активни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

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



На **Фиг.12** е представена графично кумулативната преживяемост (А) и функцията на преживяемостта (Б) на пациентите при стойност на SUVmax на метастатичните лезии под и над 8,25

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



Фиг.13 Преживяемост при пациентите със стойност на SUVmax под и над 10,7 на първичните тумори

4. Възрастта на пациентите е статистически значим фактор, влияещ върху показателя преживяемост. При пациенти във възрастова категория под 60год., средната преживяемост е 70,27 месеца (95%ДИ 58,73-81,81 месеца). При пациенти над 60год., средната преживяемост е 35,96 месеца (95%ДИ 26,380-45,535 месеца). *Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието на възрастта за преживяемостта е сигнификантен ($p=0,026$). Общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година във възрастовата категория под 60 год. беше 79%, 74% и 72%, докато значително по-ниски стойности се наблюдаваха при пациентите над 60 год., съответно: 59%, 51% и 48%.*

5. Пола на пациентите е друг статистически значим фактор с влияние върху преживяемостта. При пациентите от мъжки пол се наблюдава значително по-ниска средна преживяемост от 45,76 месеца (95%ДИ 35,68 - 55,84 месеца). При женския пол средната преживяемост е 78,45 месеца (95%ДИ 65,51 - 91,40 месеца). *Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието на пола на пациентите за преживяемостта е сигнификантен ($p=,013$). Общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година беше значително по-ниска за пациентите от мъжки пол (62%, 54% и 52%) спрямо тези от женски пол (86%, 83% и 79%).*

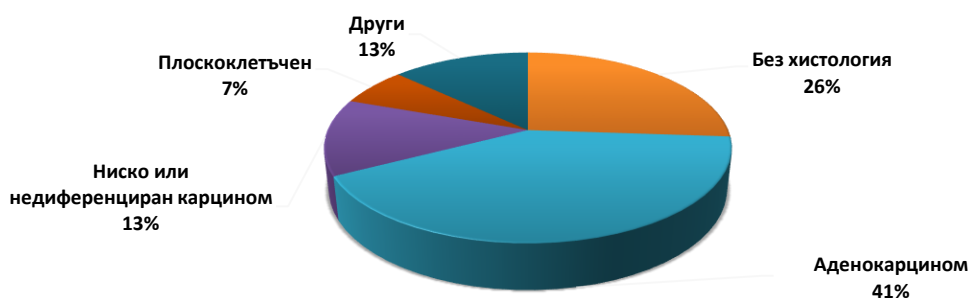
6. Инициалната локализация на лимфогенните метастази не се оказва статистически значим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите в нашето проучване. При лимфогенни метастази в шийна област средната преживяемост е 56,11 месеца (95%ДИ 44,85-67,37 месеца). При лимфогенни метастази от други по-рядко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

7. Хистологичния вид на лимфогенните метастази беше анализиран за неговата значимост върху средната преживяемост на пациентите, като бяха разделени в две групи: плоскоклетъчен карцином и не-плоскоклетъчни (т.нар. друг). Значително по-ниска преживяемост от 32,39 месеца (95%ДИ 23,87 - 40,90 месеца) имат пациентите с плоскоклетъчен карцином спрямо тези не-плоскоклетъчен - 69,53 месеца (95%ДИ 58,13-80,94). *Приложеният тест на Log Rank за оценка на влиянието на хистологичния вид на метастазите за преживяемостта е сигнификантен ($p=,042$). Общата преживяемост на 0-, 1- и 2-година в двете категории е значително по-ниска при пациентите с хистология за плоскоклетъчен карцином (57%, 48% и 48%) спрямо тези с друга хистологична принадлежност (80%, 75%, 71%).*

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

В работната група с мозъчни метастази от окултен карцином бяха включени общо 46 пациента. Разпределението на пациентите по признака „пол“ в изследвания контингент беше 26 мъже (57%) и 20 жени (43%). Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 26 и 85 години, като средната възраст за пациентите от мъжки пол е 63,38, докато за жените е 59,35год.

С хистологично верифициран метастатичен процес бяха 34 пациента (74%), докато при останалите 12 от тях (26%) клиничното съмнение се базираше на високо суспектни образно-клинични данни за такъв. Разпределението спрямо наличните хистопатологични резултати беше: аденокарцином (n=19; **41%**), ниско- и недиференциран карцином (n=6; **13%**), плоскоклетъчен карцином (n=3; **7%**), други по-редки хистологични варианти (n=6; **13%**) и такива без хистология (n=12; **26%**) – **Фиг.14**



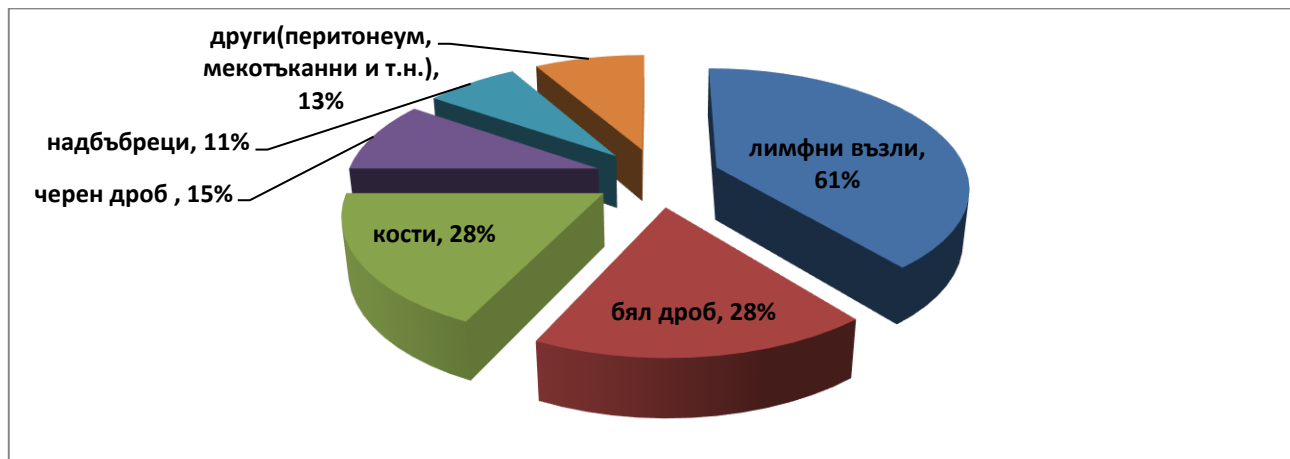
Фиг.14 Процентно разпределение на хистологичните видове при пациентите с мозъчни метастази от НПО

Всички 46 пациенти от работната група разполагаха с проведени поне един вид образно-диагностична конвенционална методика на главен мозък (СТ/MRI) или комбинация от двете. Комбинацията от СТ и MRI на главен мозък беше налична при 23 (50%) от пациентите. Самостоятелно приложение на СТ на главен мозък имаха 13 от тях (28%), докато с MRI разполагаха 10 (22%) пациента. Въз основа на наличната информация от конвенционалните образно-диагностични методи, пациентите бяха разделени в три основни групи спрямо броя на метастатичните мозъчни лезии, съответно: множествени, няколко (2-4 бр.) и солитарна – 17%, 26% и 57%.

В предтерапевтичните стадиращи диагностични образни изследвания са включени: ехография (18/46, 39.13%), компютърна томография (17/46, 36.95%), ендоскопски процедури (7/46, 15.21%), рентгенография (32/46, 69.56%), имунохистохимия (15/46, 32.60%) и туморни маркери (4/46, 8.69%). От цялата работна група пациенти, предхождащи образни изследвания за оценка на общия статус бяха налични при 25 от тях (54%), докато при 21 от тях (46%) FDG PET/CT беше проведена като първи образен метод за оценка на екстракраниалните анатомо-морфологични области целотелесно. Проведените СТ-изследвания бяха разделени по брой спрямо вида на използвания протокол на регистрация, съответно: целотелесен протокол (6/25; 24%), с обхващане на две (3/25; 12%) и една анатомична област (8/25; 32%). При съпоставянето на данните от PET/CT и наличната информация от други образни изследвания се установява съвпадение в резултатите от PET/CT и другите методи при 11/25 случая (46%), докато при 12 пациента (50%) PET/CT успява да отдиференцира повече находки спрямо конвенционалните образно-диагностични методи. Изключение прави само 1 пациент (4%), при който PET/CT установи по-малко находки спрямо наличните до този момент данни. PET/CT успешно предостави допълнителна информация спрямо предоставените клинични и образни данни в 31/46 пациента (67,39%), като въз основа на получения резултат терапевтичния подход беше

планиран, съответно: само системна терапия (17/31- 54,83%), системна терапия ± ТТ/имунотерапия (8/31- 25,80%) и оперативно лечение ± ЛТ, ХТ (6/31 - 19,35%).

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



Фиг.15 Видове и честота на екстракраниалните метастатични лезии, визуализирани чрез PET/CT

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

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

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

Табл.4

Възраст и пол	Локализация	Хистологични/образни данни	Първичен тумор
1. 62, М	Мозък	Нискодиференциран ПКК	Бял дроб
2. 61, М	Мозък	Нискодиференциран Ка	Бял дроб
3. 51, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
4. 58, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
5. 62, Ж	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
6. 59, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
7. 72, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
8. 65, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
9. 53, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
10. 56, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
11. 55, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
12. 26, Ж	Мозък	Дисгермином	Мозък

13.	66, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Тестис
14.	43, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
15.	47, М	Мозък	Недиференциран Ка	Бял дроб
16.	68, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Дебело черво
17.	66, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Простатна жлеза
18.	64, М	Мозък	Недиференциран Ка	Бял дроб
19.	62, Ж	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
20.	64, М	Мозък	Аденокарцином	Тестис
21.	71, М	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб
22.	62, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
23.	65, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
24.	66, Ж	Мозък	Нискодиференциран Ка	Маточно тяло
25.	72, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
26.	64, Ж	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
27.	65, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
28.	51, М	Мозък	Плоскоклетъчен Ка	Бял дроб
29.	71, М	Мозък	Аденокарцином	Бял дроб
30.	62, Ж	Мозък	Аденокарцином	Яйчник
31.	54, Ж	Мозък	Карцином	Бъбрек
32.	48, Ж	Мозък	Метастази от КТ/ЯМР	Бял дроб

Табл.4 Правилно-положителни резултати установени чрез 18F- FDG PET/CT. * ПКК – плоскоклетъчен карцином; Ка – карцином; КТ- компютърна томография; ЯМР – ядрено магнитен резонанс.

В нашата работна група бяха установени само четири случая на фалшиво-позитивни резултати (ФП), съответно: бял дроб (2/4; **50%**), щитовидна жлеза (1/4; **25%**) и дебело черво (1/4; **25%**). ФП находки бяха свързани с грешна интерпретация на метастатични за първични лезии или бенигнени находки, съответно (табл. 5):

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

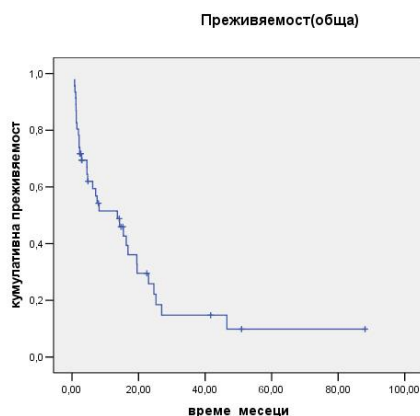
Табл.5 Фалшиво-положителни резултати установени чрез 18F- FDG PET/CT.* Ка – карцином; ЩЖ – щитовидна жлеза; Ту – тумор; НХЛ – неходжкинов лимфом

От 10 пациенти с негативни за първично огнище PET/CT резултати, такова не е установено чрез други диагностични процедури и клинично проследяване, което доведе до фалшиво-негативен (ФН) процент от 0 и правилно-негативна (ПН) стойност от 22%. Допълнителни метастатични находки са установени при 5 от 10 пациенти, при които PET/CT не успява да предложи първичен произход (50%). Изчислена беше средната стойност на SUVmax на правилно-положителни първични тумори ($9,21 \pm 5,21$ SD). За метастатичните лезии получения резултат на SUVmax е ($8,65 \pm 6,45$ SD).

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

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

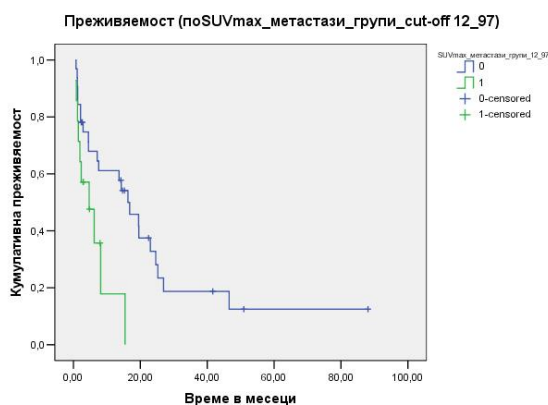
Преживяемостта на пациентите е проследена за целия период от 2012г. до 2019г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглеждания материал е 19,86 месеца при 95%ДИ 11,10-28,63 месеца - **Фиг.16**



Фиг.16 Обща преживяемост

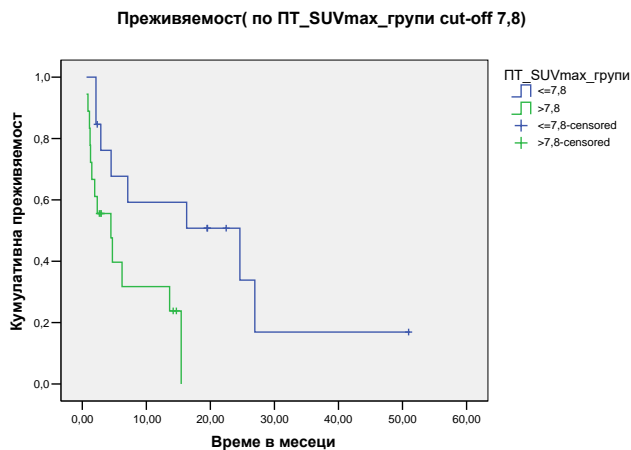
Анализирано беше влиянието на редица фактори върху преживяемостта на пациентите в проучването, съответно:

1. SUVmax-метастатични лезии. Средната преживяемост на пациентите със $SUV_{max} \leq 12,9$ е 23,78 месеца (95%ДИ 12,98-34,57 месеца). При пациенти със $SUV_{max} \geq 12,9$ средната преживяемост е 6,00 месеца (95%ДИ 2,69-9,31 месеца). *Теста на Mantel-Cox установи статистическа значимост ($p=0,017$.) по отношение на преживяемостта спрямо SUVmax на метастатичните лезии.* **Фиг.17**



Фиг.17 Кумулативна преживяемост спрямо SUVmax на метастатичните лезии

2. SUVmax- първичен тумор. Средната преживяемост на пациентите със $SUV_{max} \leq 7,8$ е 24,60 месеца (95%ДИ 1,84 – 47,36 месеца). При пациенти със $SUV_{max} \geq 7,8$ средната преживяемост е 4,46 месеца (95%ДИ 0,83-8,10 месеца). *Теста на Mantel-Cox установи статистическа значимост ($p=0,017$.) по отношение на преживяемостта спрямо SUVmax на първичните тумори* - **Фиг.18**



Фиг.18 Кумулативна преживяемост спрямо SUVmax на първичните тумори

Сравнихме и преживяемостта на пациентите, при които се установяват екстракраниални FDG-положителни метастатични лезии спрямо тези без други находки извън главен мозък. При пациентите с негативен за екстракраниални метастази PET/CT скен средна преживяемост е 15,64 месеца (95%ДИ 7,81-23,47 месеца). При наличие на позитивен PET/CT резултат за метастатични находки извън главен мозък средната преживяемост е 20,31 месеца (95% ДИ 8,98 - 31,65 месеца). От проведения тест на Mantel-Cox се установи, че наличието на FDG-позитивни екстракраниални метастази нямат статистическа значимост за преживяемостта в популацията, от която е направена извадката ($p=0,978$).

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

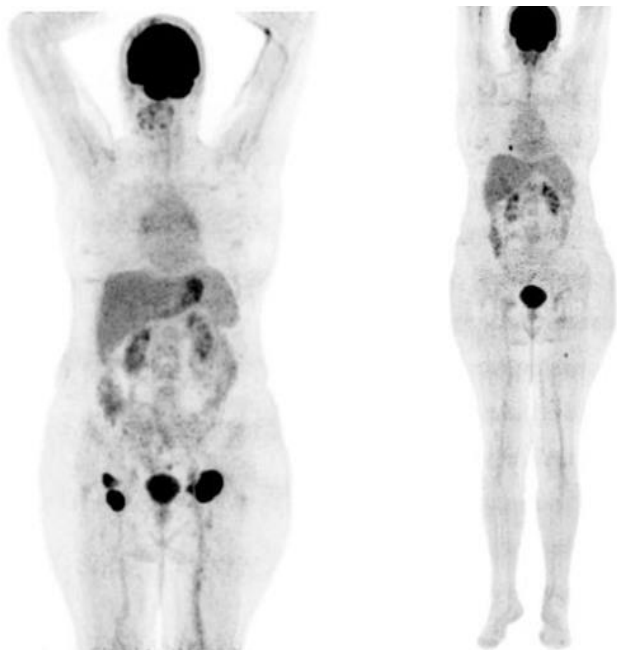
По отношение на пола не се наблюдава значима разлика в преживяемостта ($p=0,172$) от теста на Log Rank. При жените средната преживяемост е 27,9 месеца, а при мъжете е 12,8 месеца. *Възрастта на пациентите (под и над 60г.) е статистически значим показател. При пациенти под 60год., средната преживяемост е 33,58 месеца (95%ДИ 15,52–51,64), докато над 60 год. е 10,15 месеца (95%ДИ 6,735–13,573 месеца). От приложения тест на Log Rank се установява статистически значима разлика на преживяемостта по възрастови групи – $p=0,012$.*

Хистологичния вариант на тумора е друг значим прогностичен фактор. Приложения тест на Log Rank за оценка на влиянието на хистологичната принадлежност на тумора или липсата на такава са сигнификантни за преживяемостта на пациентите – $p=0,024$. Установява се статистически значима разлика на преживяемостта между случаите без хистология и аденокарцином – $p=0,030$. При пациентите, които са били насочени за стадиращ PET/CT, без предварително проведена биопсия се наблюдава значително по-ниска средна преживяемост от 8,39 месеца (95%ДИ 0,43 - 16,35 месеца) спрямо тези с хистологични данни за аденокарцином 21,76 месеца (95%ДИ 12,71-30,82 месеца). Тези резултати подчертават значимостта на патохистологично изследване и неговата пряка връзка върху прогнозата на пациентите. Добиването на биопсичен материал е ключов момент в диагностичния алгоритъм и не бива да се прескача или изпуска като начална стъпка в диагностиката на тази група пациенти.

Анализирахме данните за броя мозъчните метастази при презентацията на заболяването, като фактор на преживяемостта. За тази цел пациентите бяха разделени на две групи – с една (солитарна) или

повече от една метастатични мозъчни лезии (няколко 2-4/ множествени). От анализа на резултатите установихме, че между двете групи не се наблюдава статистическа значимост спрямо данните от приложения тест на Log Rank- $p=0,078$. Средната преживяемост при пациентите със солитарна мозъчна метастаза се равнява на 25,58 месеца (95%ДИ 12,01- 39,14 месеца), докато при тези с няколко (2-4) или множествени метастази е 11,31 месеца (95%ДИ 6,08 -16,54 месеца).

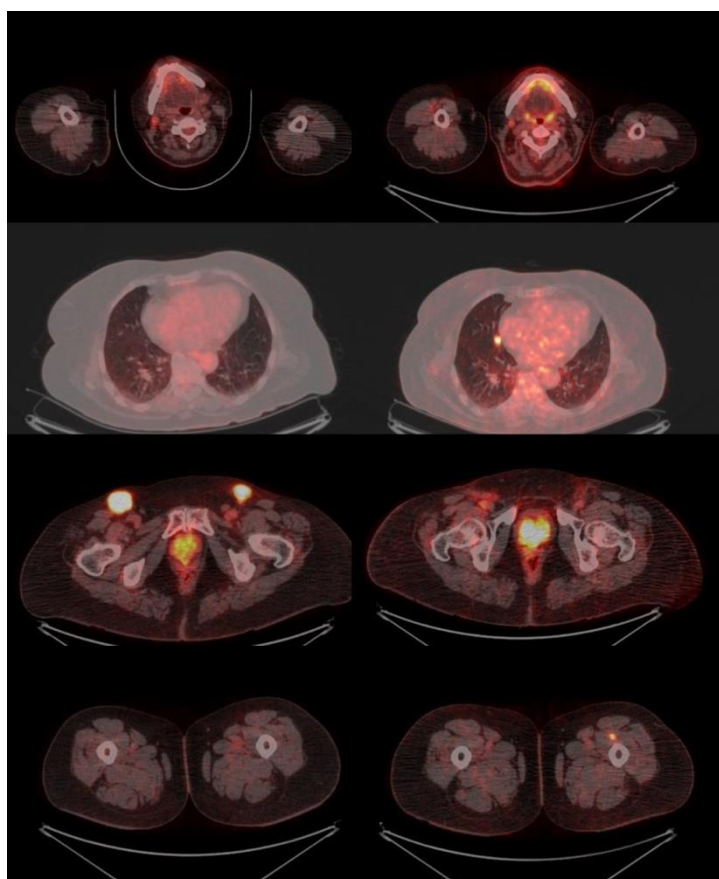
2.3 Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с мозъчни метастази от НПО



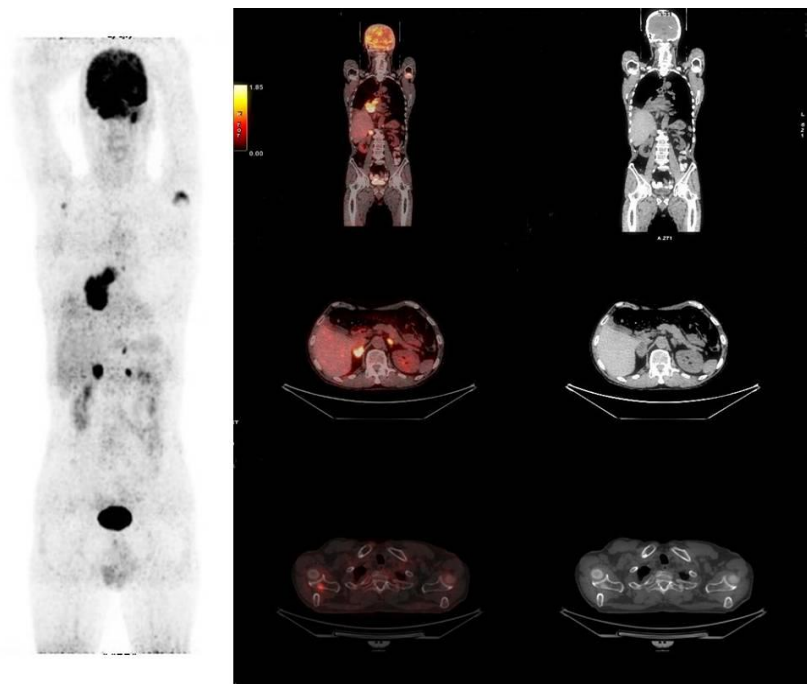
Клиничен случай: 67- годишна жена с оплаквания от слабост на леви крайници, нарушена походка и съпътстващо сутрешно главоболие. Проведени изследвания: пълна кръвна картина, рентген на гръден кош – б.о., СТ с контраст на главен мозък – солитарна лезия вдясно париеално, ДД метастаза /първичен астроцитом.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

Фиг.19А От предтерапевтичен МIP-образ на 18F-FDG PET/CT (*ляво*) – уголемени лимфни възли в ингвинална област двустранно с интензивно повишена метаболитна активност. Без данни за първичен тумор. Пациентката е насочена за биопсия на ингвинални лимфни възли. Осъществена е ингвинална лимфна дисекция с данни за метастази

от малигнен меланом. На контролен PET/CT след 2 месеца (*дясно*) – фокална зона с умерено повишена метаболитна активност, разположена паракардиално вдясно и друга в проксимална част на ляво бедро.



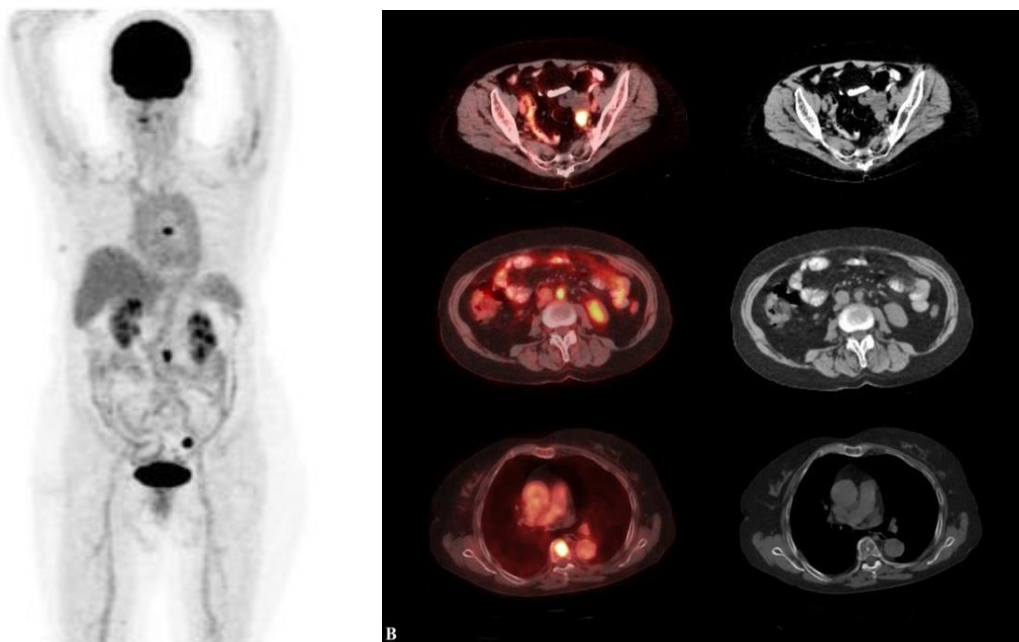
Фиг.19Б Хибриден аксиален FDG PET/CT образ (*Fusion*) преди терапия с данни за метаболитно активна ингвинална лимфаденомегалия (*ляво*) и при контролен скен (*дясно*) с поява на нов метаболитно активен нодул, разположен паракардиално в среден дял на десен бял дроб и нова метаболитно активна лезия в мускулатурата на ляво бедро. Постоперативни промени в ингвинална област. Спрямо RECIST 1.1. се отчита прогресивен ход на заболяването.



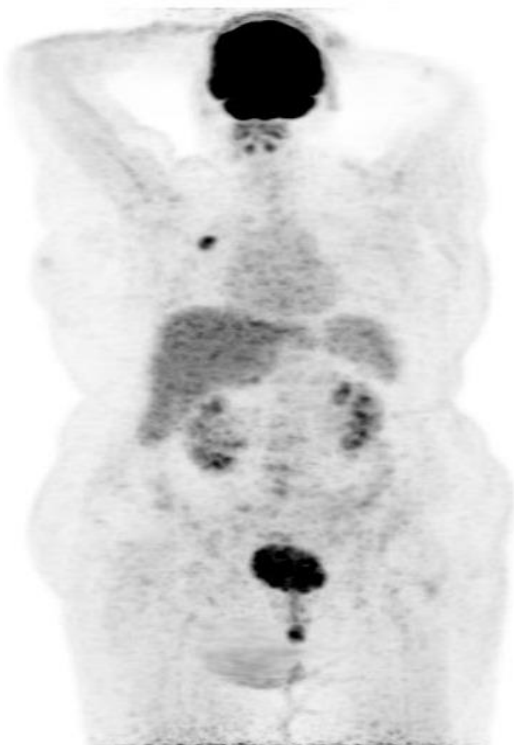
Клиничен случай: 64-годишен мъж с оплаквания от няколко месеца от пристъпи на световъртеж и губене на равновесие. Провел консервативно лечение, без успех. Проведени изследвания: пълна кръвна картина, СТ и MRI на главен мозък с контраст – туморна формация в ЛММХ. Насочен за оперативно лечение: екстирпация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

Фиг.20 MIP, аксиални PET/CT и CT изображения, с данни за метаболитно активна мекотъканна формация в долен дял на десен бял дроб с вид на първичен нео-процес. Дисеминация в единични метаболитно активни костни лезии с дискретно набелязан остеосклеротичен субстрат от СТ в двете раменни кости, единични неуголемени абдоминални лимфни възли и мекотъканни лезии в двете надбъбречни жлези.

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

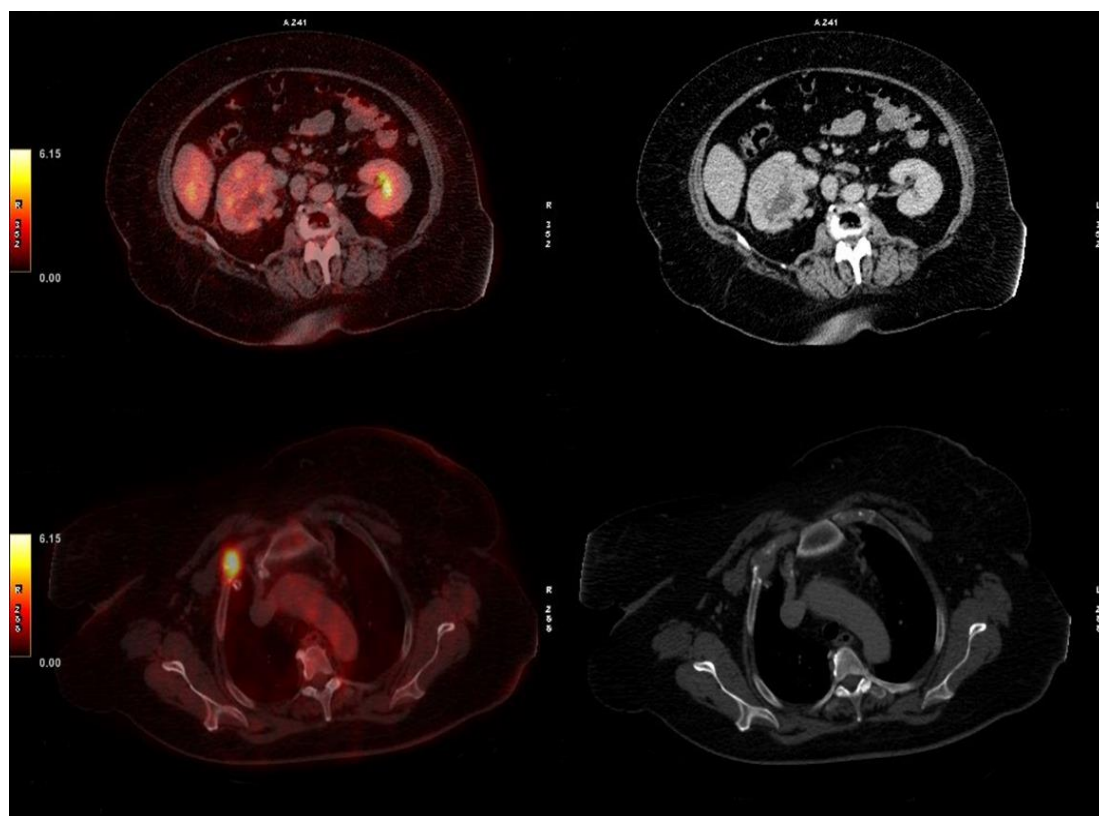


Фиг.21 (А) MIP-образ с три метаболитно активни лезии в торакална абдоминална и тазова област. (В) Fusion и СТ- изображения с данни за общо уголемен размер на ляв аднекс с наличие на кистична компонента с размери до 36мм, без метаболитна активност, и дорзо-краниално разположена солидна компонента (14мм), която се представя метаболитно активна, SUVmax 12,3 (находка съвместима с първичен тумор). На нивото на Л3 се установява патологично уголемен лимфен възел с размер 15мм и повишена метаболитна активност, SUVmax 9,5. Метаболитно активна литична лезия в тялото на Тх7 със SUVmax 8,8.



Клиничен случай: 54-годишна жена с оплаквания от няколко месеца от главоболие, световъртеж, епизоди с високо кръвно налягане. В последствие се появила слабост за лява ръка, затруднение в говора. По повод на остър епизод от внезапно прилошаване, повръщане, нестабилна походка и бавен говор е насочена за диагностично уточняване. Ро-графия – б.о. MRI-добре контрастираща туморна формация в дясна голямомозъчна хемисфера. Състояние след екстирпация. Хистология – тъкан с инфилтрация от гнезда и повлекла неопластични клетки със светли цитоплазми и относително мономорфни хиперхромни ядра. От ИХХ: неопластичните клетки експресират СК AE1/AE3 и виментин. СД 34 – експресира в съдови стени. GFAP се експресира оскъдно в запазена мозъчна тъкан. Заключение: мозъчна метастаза от карцином, с най-вероятен произход от бъбрек.

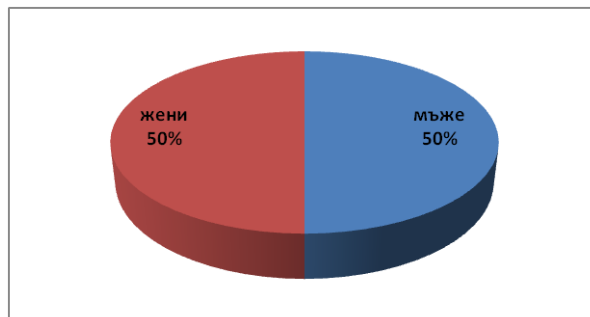
Фиг.22 (А) MIP – образ с данни за метаболитно активна лезия в дясна торакална половина. Без други лезии с повишен глюкозен метаболизъм.



Фиг.22 (В) Fusion и СЕСТ – изображения с данни за голяма нехомогенно контрастираща се туморна формация в средна трета на десен бъбрек с размер до 75мм, която показва метаболитна активност сходна с физиологичния фон в тази област. Метаболитно активна лезия по предна повърхност на 2-ро дясно ребро до косто-хондралното съчленение, с наличие на мекотъканна компонента, SUVmax 7,0.

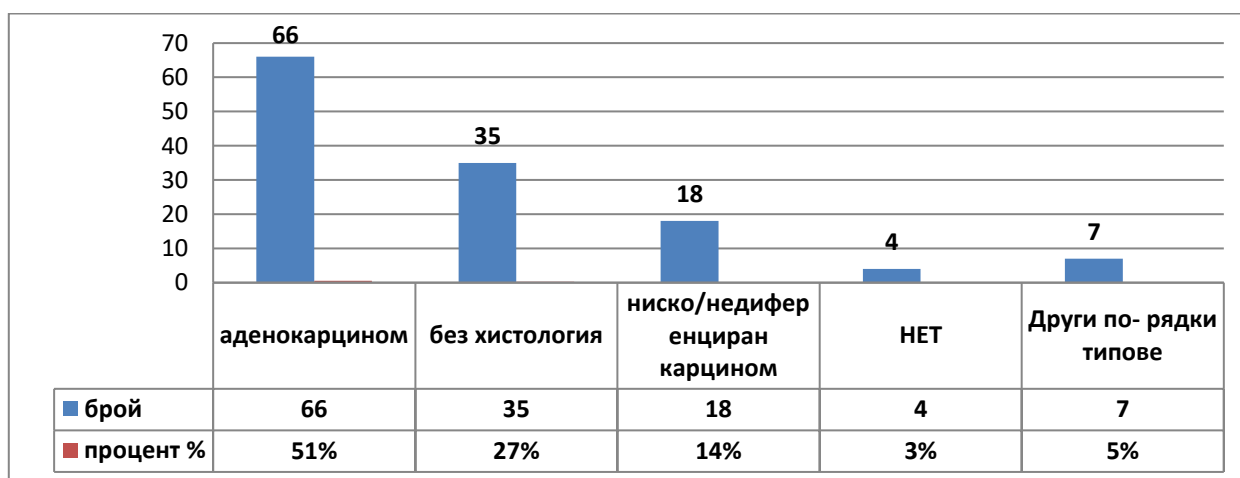
3 Приложение на ^{18}F -FDG PET/CT при пациенти с органи и костни метастази от неизвестен първичен източник

В работната група с органи метастази от неизвестен първичен тумор бяха включени общо 130 пациента. Разпределението на пациентите по признака „пол“ в изследвания контингент беше 65 мъже (50%) и 65 жени (50%) - (Фиг.23). Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 24 и 84 години, като средната възраст е около 62 години.



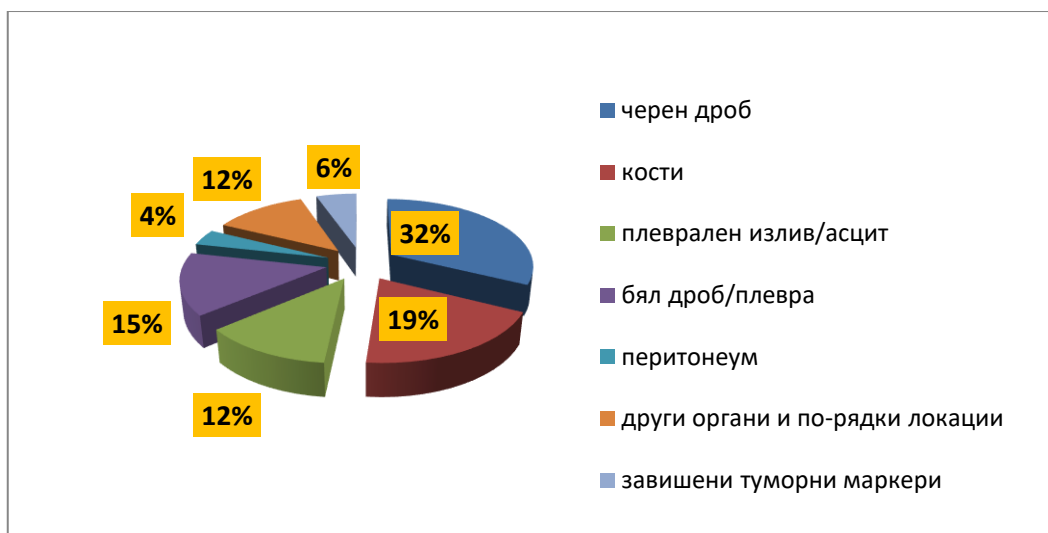
Фиг.23 Процентно разпределение по белега „пол“ на пациентите

С хистологично верифициран метастатичен процес бяха 95 пациента (73%), докато при останалите 35 (27%) клиничното съмнение се основаваше на клинични, лабораторни и високо суспектни образно-клинични данни за такъв. Спрямо наличните хистопатологични резултати бяха обособени следните основни категории: аденокарцином (n=66; 51%), без хистологичен резултат (n=35; 27%), ниско- и недиференциран карцином (n=18; 14%), невроендокринен тумор – НЕТ (n=4; 3%) и други по-редки типове (n=7; 5%) – Фиг.24



Фиг.24 Процентно разпределение на основните хистологични варианти

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



Фиг.25 Процентно разпределение на метастатичните локализации/клинични индикации

Разгледани бяха най-честитите локализации на инициалните метастатични/клинични находки и тяхно разпределение спрямо признака „пол“, съответно:

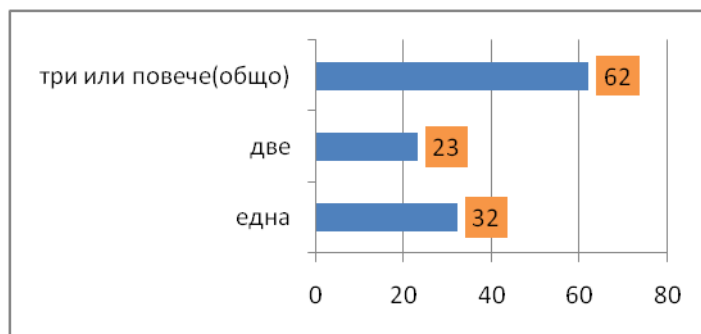
При 65 пациента от женски пол се оформиха следните групи: черен дроб (n=19), кости (n=12), бял дроб/плевра (n=10), плеврален излив/асцит (n=8), перитонеум (n=4), други по-редки органини метастази като тънко черво, меки тъкани, яйчници и т.н. (n=9), завишени туморни маркери (n=3). При пациентите от мъжки пол честотното разпределение на инициалните метастатични локализации при клиничния дебют на заболяването: черен дроб (n=23), кости (n=13), бял дроб/плевра (n=9), плеврален излив/асцит (n=8), перитонеум (n=1), други по-редки локализации (n=7) и завишени туморни маркери (n=4). *От гореизложените данни отчетливо се забелязва, че водещите три инициални метастатични локализации са еднакво застъпени при пациентите от женски и мъжки пол, както следва: черен дроб (29-35%), кости (около 20%) и бял дроб/плевра (около 15%).*

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

От работната група само 9 пациента (6,92%) имаха проведена терапия преди PET/CT, съответно: химиотерапия (n=3), съчетана химио- и лъчетерапия (n=1), лъчетерапия (n=1), оперативно лечение (n=3), термоаблация (n=1). Останалите 121 пациента (93,07%) бяха без назначена терапия преди провеждане на PET/CT.

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

Работната група беше разделена на две категории спрямо наличието (n=117; 90%) или отсъствието на FDG-положителни метастатични лезии (n=13; 10%). По отношение на метастатичните лезии беше осъществено и допълнително подразделяне в зависимост от броя на засегнатите области установени чрез FDG PET/CT, съответно: една, две, три или повече от три анатомични зони. От общия брой на пациентите с органини метастази, разпределението в четирите категории е: с една лезия, 32 от 117 пациента (**27%**); с две, 23 от 117 пациента (**20%**); с три, 29 от 117 пациента (**25%**); с повече от три лезии, 33 от 117 пациента (**28%**) - **Фиг.26**



Фиг.26 Брой на вторично ангажирани органи/области, установени от FDG PET/CT

При всички пациенти беше осъществена оценка на идентифицираните метастатични локализации, които са подредени по честота, съответно: черен дроб (n=48/117; **41%**), бял дроб/плевра (n=37/117; **37%**), лимфни възли (n=79/117; **68%**), кости (n=61/117; **52%**), перитонеум (n=22/117; **19%**), други по-редки локализации (надбъбреци, слезка, меки тъкани и т.н; n=16/117; **14%**). *От получените данни ясно се забелязва, че при работната група с органични метастази от окултен карцином, повече от 50% от пациентите се наблюдава генерализирана метастатична болест с ангажиране на три или повече от три анатомични зони. Най-често засегнатите органи са лимфни възли, кости, черен дроб и бял дроб.*

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

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

Възраст и пол	Локализация на метастазите	Хистологични/образно-диагностични метастази	Първичен тумор
1.71, Ж	Черен дроб	Метастази от КТ	Стомах
2.59, М	Метастаза в тънко черво	Нискодиференциран Ка	Бял дроб
3. 65, М	Висок ту-маркер СА 19-9	Без хистология	Панкреас
4.75, М	Черен дроб	Нискодиференциран Ка	Панкреас
5. 72, Ж	Черен дроб	Нискодиференциран Ка	Гърда
6.32, Ж	Висок ту-маркер СА 19-9	Без хистология	Панкреас
7. 37, М	Бял дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
8. 54, М	Обс. Ту на хранопровод	Без хистология	Хранопровод/ кардия
9.62, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб

10. 58, Ж	Черен дроб	Нискодиференциран аденокарцином	Панкреас
11. 68, М	Черен дроб	НЕТ	Панкреас
12. 60, М	Черен дроб	Нискодиференциран аденокарцином	Бял дроб
13. 53, Ж	Обс. Ту-панкреас от КТ	Без хистология	Панкреас
14. 66, Ж	Множествени мета	Нискодиференциран аденокарцином	Дебело черво
15. 73, Ж	Черен дроб	Аденокарцином	Стомах
16. 83, М	Плеврален излив	ПКК	Множествен миелом
17. 61, Ж	Завишени туморни маркери СА 19-9, СЕА	Без хистология	Панкреас
18. 65, Ж	Обс Ту на бял дроб	Без хистология	Бял дроб
19. 54, Ж	Черен дроб	Аденокарцином	Холангиокарцином
20. 58, М	Плевра	Аденокарцином	Бял дроб
21. 78, М	Плевра	Аденокарцином	Мезотелиом
22. 60, М	Перитонеум	Аденокарцином	Панкреас
23. 54, М	Черен дроб	Дребноклетъчен Ка	Панкреас
24. 70, М	Кости	Без хистология	Бял дроб
25. 59, М	Кости	Нискодиференциран аденокарцином	Дебело черво
26. 42, М	Абдоминални ЛВ	Нискодиференциран планоцелуларен Ка	Панкреас
27. 52, Ж	Кости	Аденокарцином	Бял дроб
28. 67, М	Черен дроб	Аденокарцином	Бял дроб
29. 63, Ж	Мета в плика везико утерина	Папиларен аденокарцином	Яйчник
30. 38, М	Черен дроб	Аденокарцином	Стомах
31. 61, М	Черен дроб	Аденокарцином	ХЦК
32. 70, М	Бял дроб	Негативна ФБС	Бял дроб
33. 65, М	Бял дроб	Без хистология	Бял дроб
34. 65, Ж	Плеврален излив	Аденокарцином	Яйчник
35. 72, М	Обс Ту на бял дроб	Без хистология	Бял дроб
36. 71, М	Черен дроб	Нискодиференциран Ка	Бял дроб
37. 57, Ж	Меки тъкани	Аденокарцином	Бял дроб
38. 71, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб
39. 72, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Мезотелиом
40. 64, Ж	Меки тъкани/кожа/	Метастатичен бластом	Гърда
41. 80, Ж	Бял дроб	Различен хистологичен резултат	Бял дроб
42. 60, М	Черен дроб	Аденокарцином	Дебело черво
43. 64, М	Висок ту-маркер СА19-9	Без хистология	Панкреас
44.60, Ж	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб
45.72, Ж	Плеврален излив	Аденокарцином	Яйчник
46. 79, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Бял дроб
47. 41,М	Меки тъкани	Аденокарцином	Бял дроб
48. 65, Ж	Черен дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
50. 68, М	Бял дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
51. 68, М	Бял дроб	Метастази от КТ	Бял дроб
52. 62, Ж	Кости	Аденокарцином	Бял дроб
53. 51, М	Кости	Метастази от КТ	Множествен миелом
54. 63, Ж	Кости	Метастаза от карцином	Мезотелиом
55. 57, Ж	Кости	Дуктален карцином	Гърда
56. 76, М	Кости	ПКК	Бял дроб
57. 65, Ж	Кости	Нискодиференциран карцином	Гърда
58. 67, М	Кости	Без хистология	Уретер

59. 75, М	Черен дроб	Дребноклетъчен Ка	Бял дроб
60. 62, М	Черен дроб	Аденокарцином	Бял дроб
61. 47, Ж	Перитонеум	Недиференциран Ка	Яйчник
62. 65, М	Плеврален излив	Аденокарцином	Стомах
63. 62, М	Бял дроб	Аденокарцином	Бял дроб
64. 66, М	Черен дроб	НЕТ	Тънко черво
65. 73, Ж	Перитонеум	Муцинозен аденокарцином	Дебело черво
66. 53, Ж	Бял дроб	Аденокарцином	Дебело черво
67. 57, М	Черен дроб	Муцинозен карцином	Панкреас
68. 59, М	Черен дроб	Аденокарцином	Стомах
69. 61, М	Асцит/перикарден излив	Аденокарцином	Дебело черво
70. 67, Ж	Черен дроб	Аденокарцином	Дебело черво
71. 64, Ж	Перитонеум	ГИСТ	ГИСТ-стомах
72. 77, Ж	Черен дроб	Метастаза от КТ	Жлъчен мехур
73. 40, Ж	Кости	Метастози от КТ	Малигнен меланом
74. 67, М	Кости	Метастози от ЯМР	Бял дроб

Табл.6 Правилно положителни тумори 18 FFDGPET/CT при пациенти с органични и костни метастази от НПО. *
Ка- карцином; Ту – тумор; НПО – неизвестно първично огнище; НЕТ – невроендокринен тумор; ГИСТ- гастро-интестинален стромален тумор; Обс- обсервация; КТ- компютърна томография; ЯМР – ядрено магнитен резонанс

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

В изследваната работна група само четири резултата бяха категоризирани като фалшиво-позитивни (3%), както следва (табл.7):

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

Табл.7 Фалшиво-позитивни резултати на 18 FFDGPET/CT при пациенти с органични и костни метастази от НПО.* Ка- карцином; Ту – тумор; НПО – неизвестно първично огнище

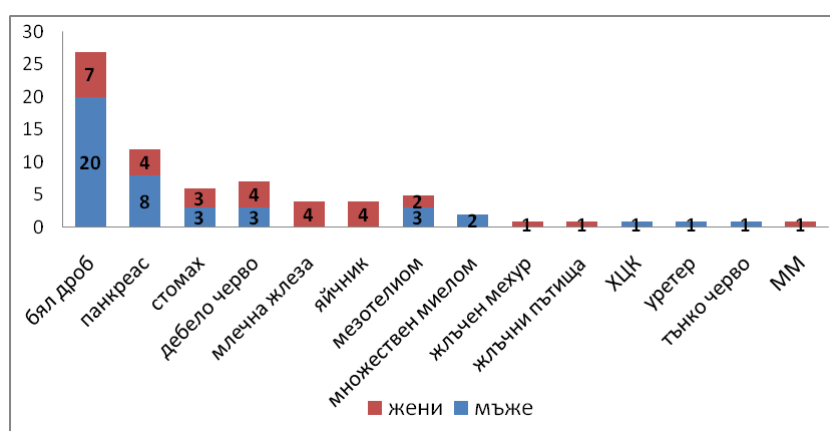
Първичен туморен процес не беше открит при общо 52/130 пациента (40%). Правилно-негативните резултати бяха 37/52 (71%), докато при останалите 15 пациента (29%), 18F-FDG PET/CT не успя да отдиференцира съмнителни за първичен тумор лезии, но такъв беше доказан на по-късен етап чрез провеждане на допълнителни изследвания (фалшиво негативни случаи) –табл.8

Възраст и пол	Локализация на метастазите	Финална диагноза	Патология на първичен тумор
76, М	Черен дроб	Бял дроб	Недиференциран Ка
59, М	Тестис	Дебело черво	Аденокарцином
73, М	Плеврален излив	Бял дроб	Аденокарцином
66, Ж	Бял дроб	Бял дроб	Сарком, алвеоларен тип
55, Ж	Яйчници и матка	Млечна жлеза	Лобуларен Ка
65, Ж	Черен дроб	ХЦК	Хепатоцелуларен Ка
67, Ж	Бял дроб	Бял дроб	Аденокарцином
67, Ж	Черен дроб	Панкреас	Тубуларен аденокарцином
54, Ж	Черен дроб	Маточна шийка	Кистаденокарцином
69, Ж	Карциноматозен асцит	Яйчник	Цистаденокарцином

41, М	Завишен Ту маркери	Щитовидна жлеза	Папиларен карцином
55, Ж	Кости	Бял дроб	Аденокарцином
60, Ж	Кости	Бъбрек	Светлоклетъчен карцином
55, М	Кости	Стомах	Пръстеновидноклетъчен Ка
64, Ж	Кости	Маточно тяло	Аденосквамозен Ка

Табл.8 Фалшиво-негативни резултати на 18FFDGPET/СТ.* Ка – карцином; ХЦК – хепатоцелуларен карцином

Извършена беше сравнителна оценка на разпределението на най-често срещаните първични тумори, диагностицирани чрез PET/СТ в изследваната работна група, спрямо признака „пол”, със следните резултати: при женския пол – бял дроб (n=7), панкреас (n=4), млечна жлеза (n=4), яйчник (n=4), дебело черво (n=4), стомах (n=3), мезотелиом на плеврата (n=2), жлъчни пътища (n=1), жлъчен мехур (n=1), малигнен меланом (n=1). При мъжкия пол – бял дроб (n=20), панкреас (n=8), стомах (n=3), дебело черво (n=3), мезотелиом на плеврата (n=3), мултиплен миелом (n=2), хранопровод (n=1), ХЦК (n=1), уретер (n=1), тънко черво (n=1). **Фиг.27**



Фиг.27 Съотношение на първичните тумори при мъже и жени

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

Реализирана беше сравнителна оценка на инициалните метастатични прояви при три от най-често срещаните първични огнища в работната група: бял дроб, панкреас и дебело черво. **Бял дроб:** образно-диагностични и/или хистологични лезии в бял дроб (n=9), чернодробни метастази (n=6), кости (n=5), плеврален излив (n=3), мекотъканни лезии (n=2), плевра (n=1) и метастаза в тънко черво (n=1). **Панкреас:** чернодробни метастази (n=5), завишени туморни маркери (n=4), съмнителна за Ту находка от СТ (n=1), перитонеум (n=1), абдоминални лимфни възли (n=1). **Дебело черво:** чернодробни метастази (n=2), перитонеум (n=2), бял дроб (n=1), кости (n=1), многоорганни метастази (n=1).

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

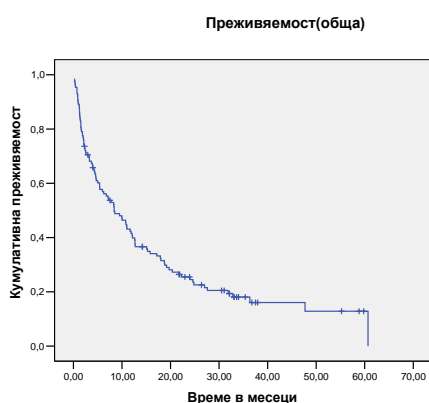
При първичните туморни локализации, които се срещат само при пациентите от женски пол в изследваната група, разпределението на инициалните метастатични лезии е следното: при пациентките с доказан първичен карцином на млечна жлеза – кости (n=2), кожна лезия (n=1) и черен дроб (n=1). За пациентките с първичен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

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

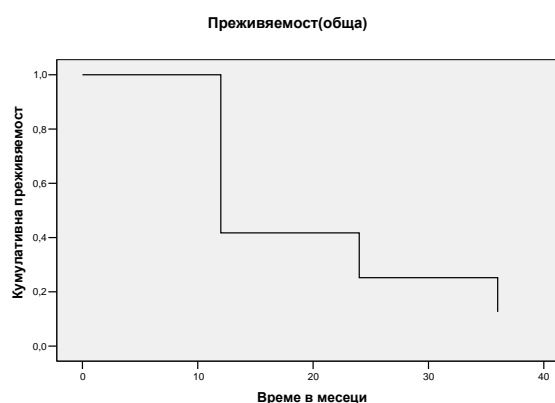
3.2 Анализ на данните за прогностичната роля на резултатите от PET/CT и конституционалните фактори при пациентите с органни и костни метастази от НПО

Преживяемостта на пациентите е проследена за целия период от 2012-2019г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглеждания материал е 17,20 месеца при 95%ДИ 13,50-20,90 месеца. Общата преживяемост на пациентите с органни метастази на 0-ва, 1-ва и 2-ра година беше 42%, 25% и 17%.

Фиг.28 илюстрира общата преживяемост (А) и функцията на общата преживяемост (Б) на пациентите с органни метастази от окултен карцином.



Фиг.28А

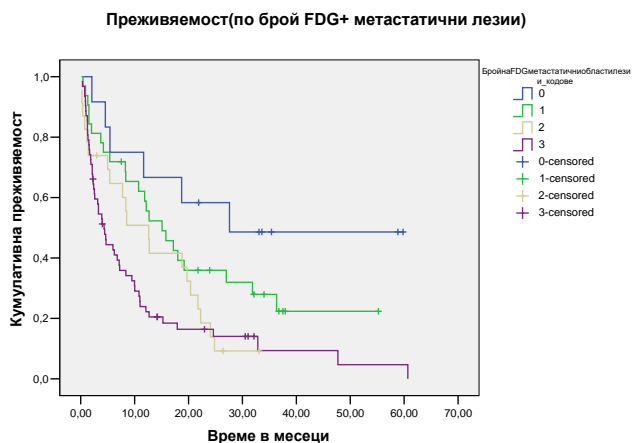


Фиг.28Б

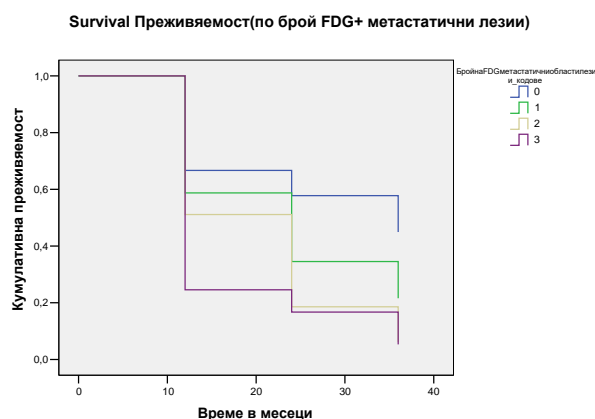
За установяване на прогностичните фактори отнасящи се до преживяемостта се анализираха редица фактори, както следва:

- 1. Брой FDG-положителни метастатични лезии.** Един от изключително важните прогностични фактори за преживяемостта е броят на FDG-положителните метастатични лезии, които са разпределени в следните четири категории: 0,1,2 и ≥ 3 . При анализа на резултатите веднага прави впечатление, че средната преживяемост на пациентите намалява с увеличаване на регистрираните вторични лезии. Средната преживяемост при пациентите без FDG-положителни лезии е 35,29 месеца (95%ДИ 21,13- 49,44 месеца), а при пациентите ≥ 3 вторични лезии е 11,27 месеца (95%ДИ 6,87 - 15,67 месеца). За да се оцени статистическото влияние на броя на метаболитно активните метастатични лезии върху преживяемостта се използва метода на Mantel-Cox. Теста показва, че броя на FDG-положителните метастатични области е значим прогностичен фактор за преживяемостта, със следните резултати: между група 0 и група 2 ($p=0,018$); между група 0 и група 3 ($p=0,002$); между група 1 и група 3 ($p=0,005$).

Фиг.29 представя графично общата преживяемост (А) и функцията на общата преживяемост (Б) на пациентите в зависимост от броя на FDG(+) метастатични области.



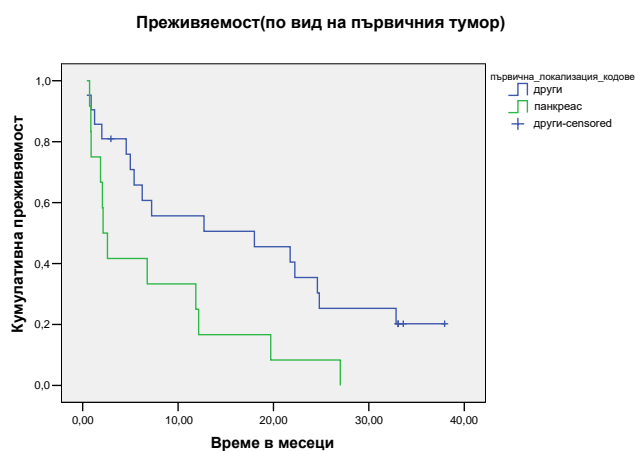
Фиг. 29А



Фиг.29Б

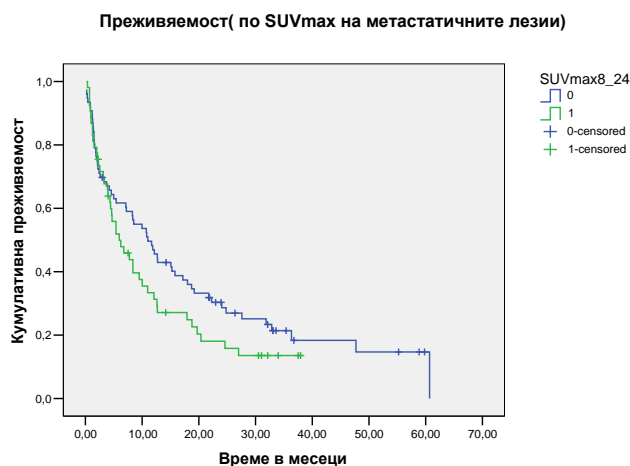
Общата преживяемост в зависимост от броя на FDG- положителните лезии на 0-ва, 1-ва и 2-ра година е съответно: без FDG(+) лезии (67%, 58%, 45%); една (59%, 35%, 26%); две (51%, 19%, 6%); три (25%, 17%, 11%), което е статистически значим показател ($p=,002$).

2. **Видът на първичния тумор диагностициран чрез PET/CT.** Сравнихме и преживяемостта на пациентите спрямо вида на първичния тумор диагностициран чрез PET/CT, като бяха обособени четири групи в зависимост от най-честите локализации: бял дроб, панкреас, ГИТ и други. Прави впечатление, че при карцинома на панкреаса се наблюдава най-ниска средна преживяемост от 7,39 месеца (95%ДИ 2,51-12,27 месеца). При пациенти с белодробен карцином е 12,47 (95%ДИ 7,04-17,90 месеца), ГИТ 10,95 месеца и други по-редки локализации 17,28 месеца. Приложения тест на Mantel-Cox не установи статистически значими разлики – всички p -стойности са по-големи от 0,05. Повторихме анализа с две групи: пациенти с панкреасен карцином и всички останали категории, при което теста на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ($p=0,019$) – **Фиг.30**



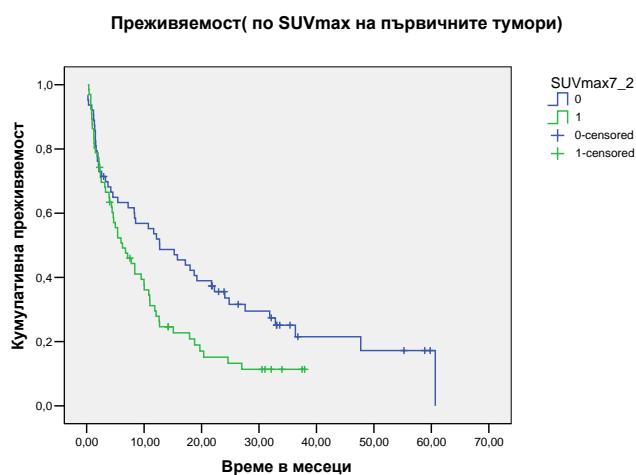
Фиг.30

3. **SUVmax на метастатичните лезии.** Средната стойност на SUVmax на метастатичните лезии и първичните тумори беше анализирана като фактор на преживяемостта. За гранична стойност на метастатичните лезии е избрана cut-off стойност на SUVmax над и под 8,24. При пациентите с вторични лезии със SUVmax $\geq 8,24$ медианната преживяемост е 5,98 месеца, докато при стойности на SUVmax $\leq 8,24$ се равнява на 11,00 месеца, но приложеният тест на Mantel-Cox не установи статистически значими разлики – (p=,141). **Фиг.31**



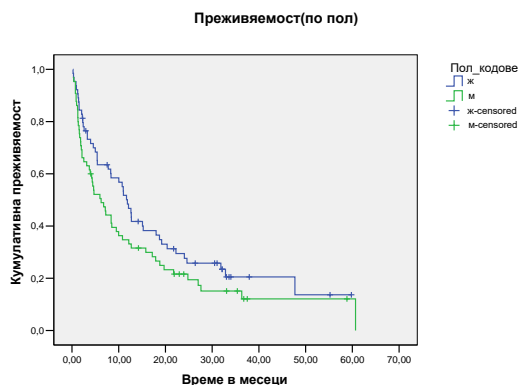
Фиг.31

4. **SUVmax на първичните тумори.** За граница беше приета SUVmax над и под 7,2. При пациенти, със SUVmax $\leq 7,2$ на първичния тумор се наблюдава по-добра медианна преживяемост от 12,71 месеца спрямо 6,24 месеца за тези със SUVmax $\geq 7,2$. Приложеният тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат (p=,016). **Фиг.32**

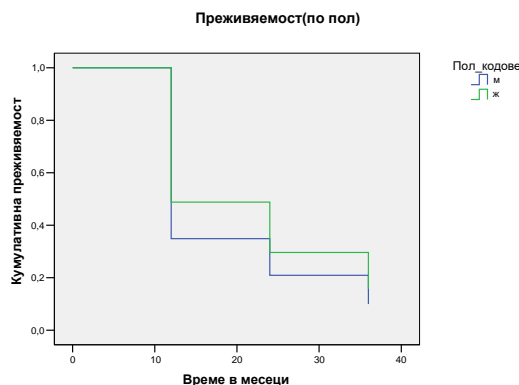


Фиг.32

5. **Пол.** По отношение на пола не се наблюдава значима разлика в преживяемостта (p=,118). При жените средната преживяемост е 19,58 месеца, а при мъжете е 14,77 месеца. Средната преживяемост (А) и функцията на общата преживяемост (Б) по отношение на пола при пациенти с органични и костни метастази от окултен карцином е представена на **фиг.33**



Фиг. 33А

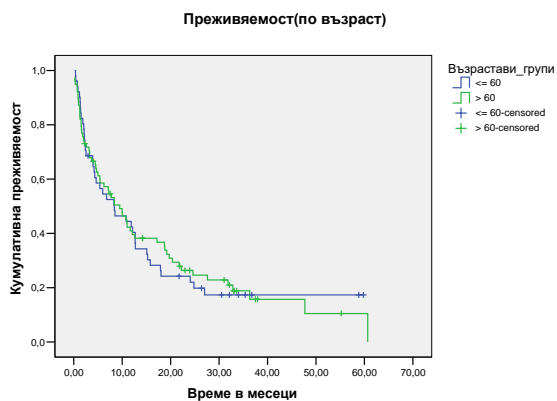


Фиг.33Б

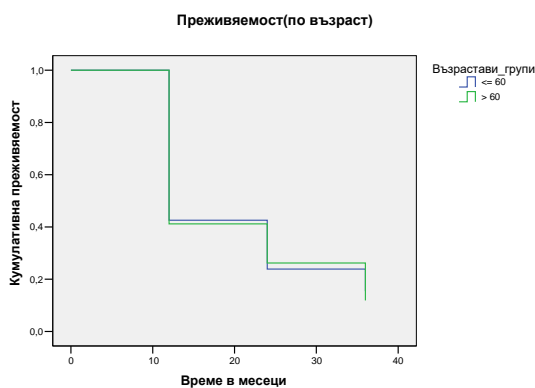
Общата преживяемост при пациентите от мъжки пол на 0-ва, 1-ва и 2-ра година беше 35%, 21% и 14%, в сравнение с тези от женски пол, при които се наблюдаваха по-добри стойности (49%, 30% и 20%), но без това да бъде статистически значим фактор ($p=,057$).

6. **Възрастта** на пациентите под и над 60 години не е статистически значим показател. При пациенти с възраст под 60год., средната преживяемост е 17,02 месеца (95%ДИ 11,22 - 22,83 месеца). При тези над 60год., средната преживяемост е 17,40 месеца (95%ДИ 12,69 - 22,11 месеца). Приложения тест на Log Rank за оценка на влиянието на възрастовата категория за преживяемостта е несигнификантен ($p>0,05$). Общата преживяемост във възрастовите групи под 60 и над 60 години на 0-ва, 1-ва и 2-ра година демонстрира почти сходни резултати, съответно: (43%, 24% и 15%) и (41%, 26% и 18%), без статистическа значимост ($p=,872$).

Общата преживяемост (А) и функцията на общата преживяемост (Б) на пациентите в зависимост от възрастовата категория е представена графично на **фиг.34**



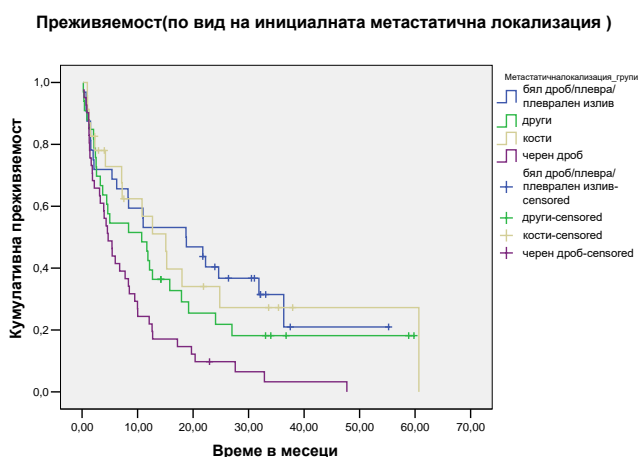
Фиг.34А



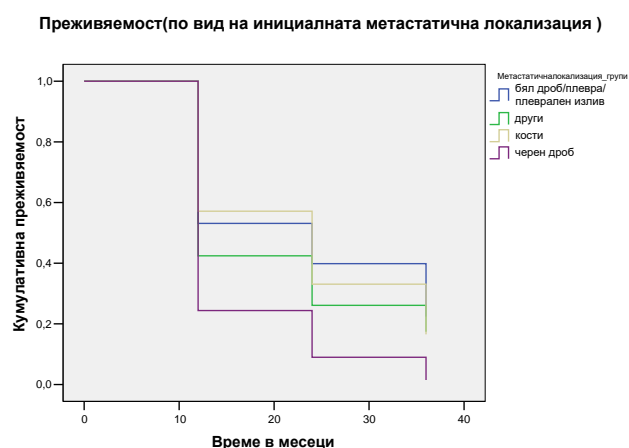
Фиг.34Б

7. Анализирахме данните за вида на **инициалната метастатична локализация** като фактор на преживяемостта. За тази цел пациентите бяха разделени на четири групи – с метастази в 1. черен дроб, 2. бял дроб/плевра/ плеврален излив, 3. кости и 4. други по-редки локализации. Пациентите с чернодробни метастази от окултен карцином имат средна преживяемост 8,83 месеца при 95% ДИ 5,50-12,16 месеца. *Най-голяма е преживяемостта при инициални метастатични лезии в групата бял дроб/плевра/ плеврален излив, които имат средна преживяемост 22,50 месеца при 95%ДИ 14,85 - 30,15 месеца. От анализа на резултатите установихме статистически значима разлика на преживяемостта между черен дроб и останалите 3 категории с p-стойности (0,001; 0,037 и 0,006).*

Преживяемостта (А) и функцията на общата преживяемост (Б) на групата пациенти в зависимост от вида на инициалната метастатична локализация е представена на **фиг.35**



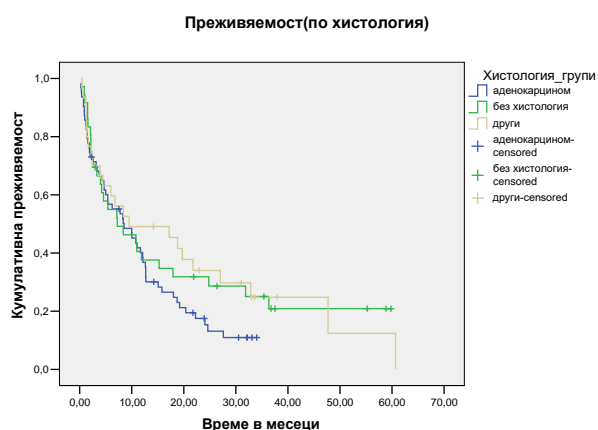
Фиг. 35А



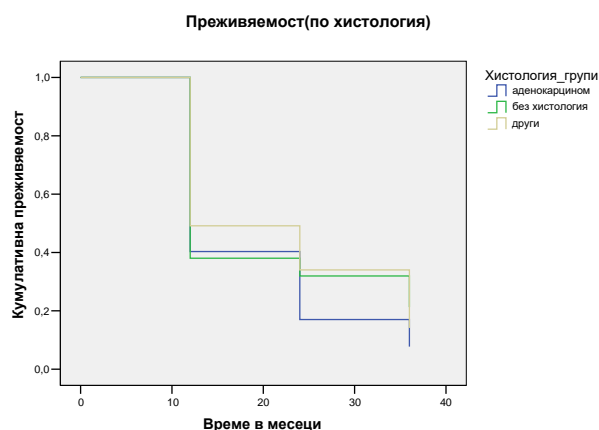
Фиг.35Б

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

8. По отношение на **хистологичния вариант** на метастатичните лезии (аденокарцином или други), както и тези с клинични и/или образни данни за метастатичен процес от окултен тумор, но без биопсична верификация, отново не се установяват статистически значими разлики от приложения метод на Mantel-Cox – всички p -стойности са по-големи от 0,05. **Фиг.36** представя графично общата преживяемост (А) и функцията на общата преживяемост (Б) на пациентите в зависимост от хистологичния вид.



Фиг. 36А



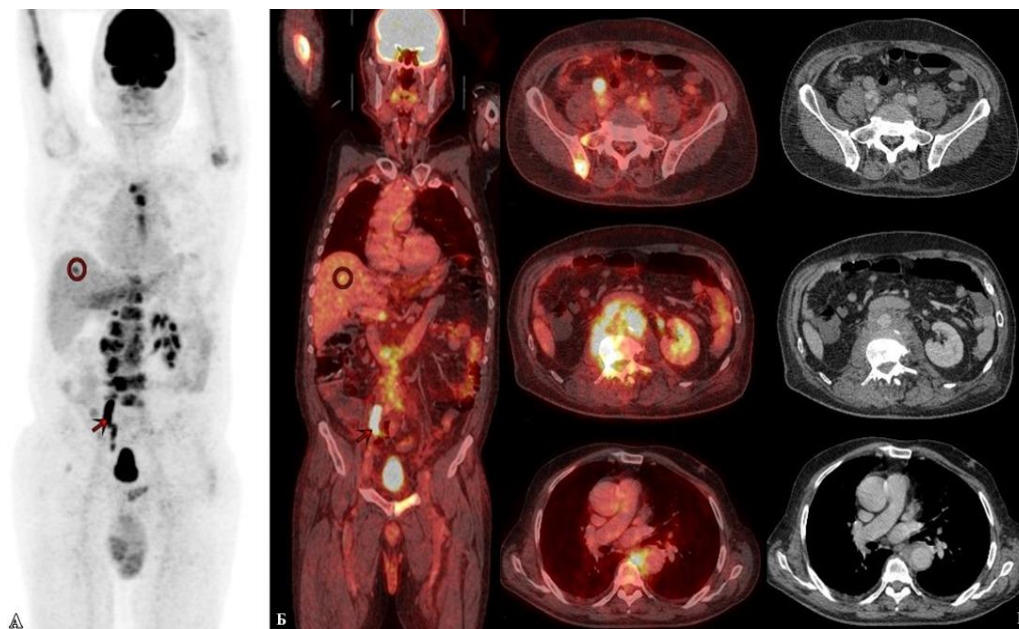
Фиг.36Б

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

3.3 Репрезентативни клинични случаи от работната група на пациенти с органични и костни метастази от НПО

Клиничен случай №1

67-годишен мъж с болков синдром от няколко месеца. От проведен целотелесен СТ със суспектни данни за метастатични лезии в лумбални прешлени (ДД дегенеративна болест, ДД фиброзна дисплазия). MRI и костна скintiграфия потвърждават данните за метастатичен характер на лезиите. Без хистологична верификация.



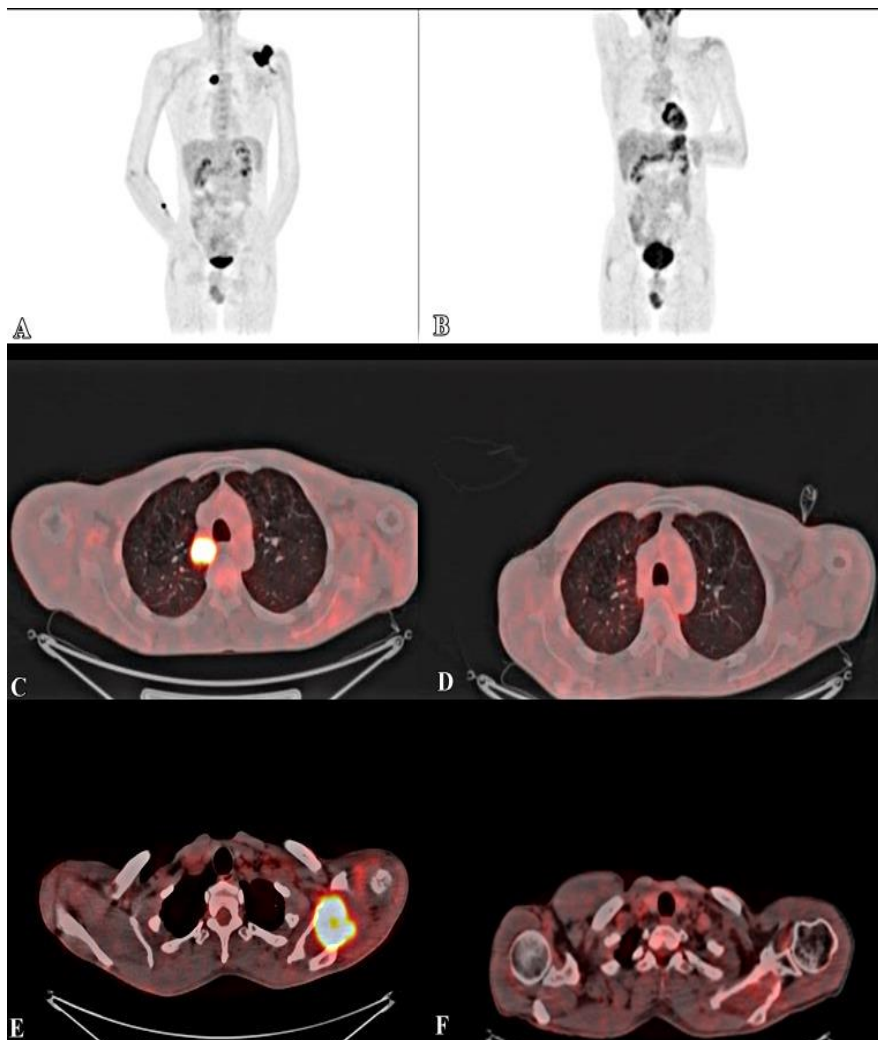
Фиг.37. MIP и ^{18}F -FDGPET/CT изображения (А и Б) показват повишена метаболитна активност в медиастинални и ретроперитонеални лимфни възли, десен уретер (*червена стрелка*), множество скелетни лезии и съмнение за злокачествен фокус в черния дроб (*червен кръг*). Аксиални FDG PET/CT и СТ изображения (Б) демонстрира интензивно поглъщане на FDG в десния уретрален чукан, съответстващ на солидна мекотъкнна формация в лумена на СЕСТ компонента (*горен ред*), съвместим с първичен тумор. Аксиални FDG PET/CT (*долен и среден ред*) образи показват увеличени и хиперметаболитни лимфни възли в медиастинална и ретроперитонеална област, които се представят като неясно дефинирана инфилтративна лимфаденопатия върху СЕСТ изображенията (В).



Фиг.37 (Г) PET/CT сагитално изображение на множество FDG-положителни лезии в аксиалния скелет, съответстващи на остеохондритични костни метастази на СТ.

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

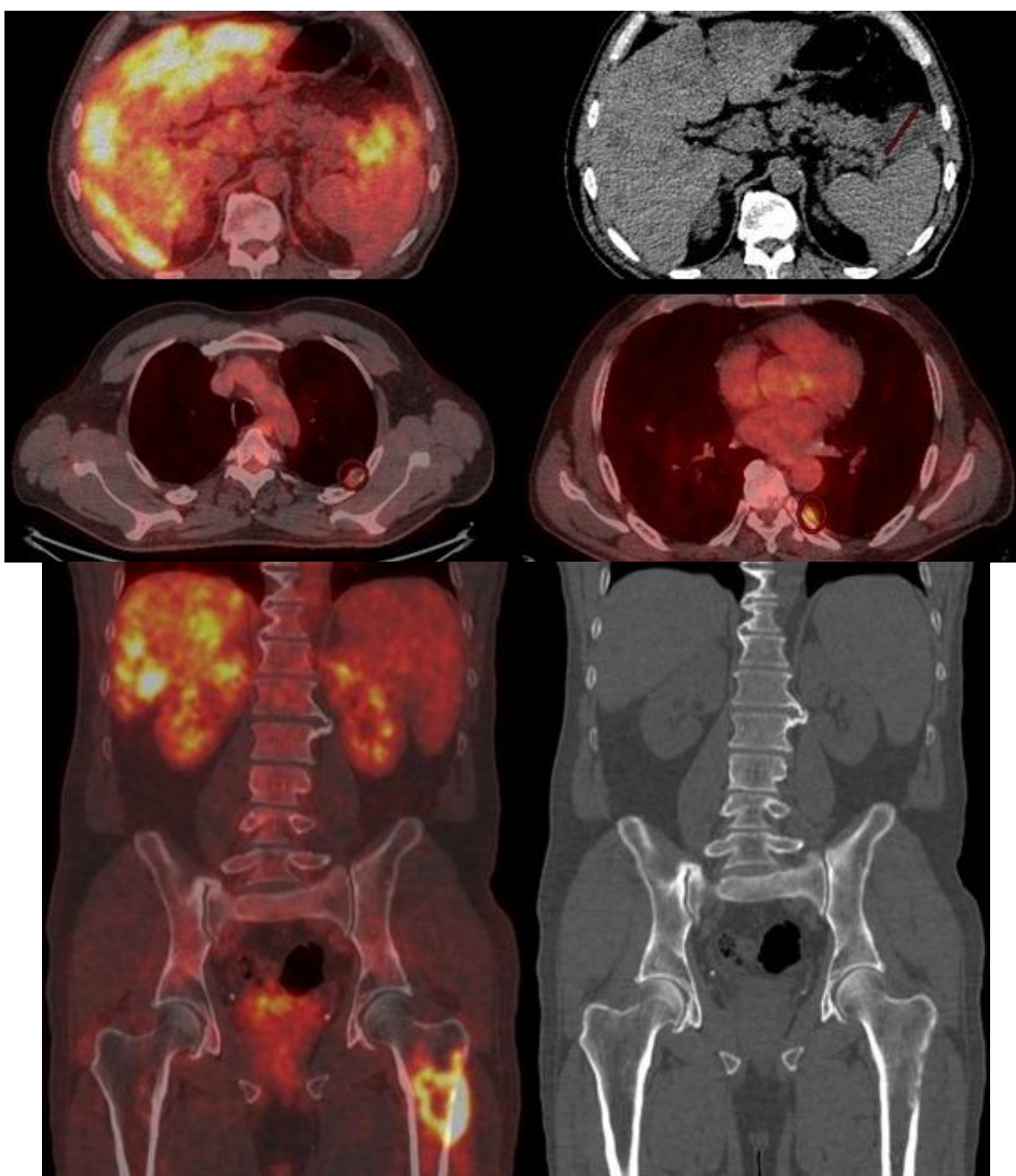
Клиничен случай №2: 48-годишен мъж с болка и бездвижване на ляво рамо, с проведен MRI - с данни за мекотъканна формация в тялото на лява скапула. Хистология за метастаза от карцином със зони на светлоклетъчна диференциация с положителна експресия на СК7 и СД10. Насочен за СТ на гръден кош и абдомен – вдясно неправилна парамедиастинална лезия, локализирана по хода на в.азигос, нехомогенна структура и спикубли към белодробния паренхим; бъбреци – интактни.



Фиг.38 MIP и аксиални хибридни PET/CT образи показващи зона с фокално и интензивно повишен глюкозен метаболизъм, разположена високо и парамедиастинално в десен бял дроб, кореспондираща с мекотъканна формация (A,C) и голяма метаболитно активна литична лезия с мекотъканна компонента в лява скапула (E). PET/CT потвърждава известните находки и наблюдава първичен белодробен карцином. Следва ревизия на хистологичния препарат и провеждане на допълнителна ИХХ, с поставяне на окончателна диагноза – метастаза от нискодиференциран ПКК – СК7 + експресия; TTF1 - ; p40 +; PAX8 +. Проведена ЛТ на скапула, съчетана с ХТ. От контролен PET/CT (B,D,F) – пълен метаболитен отговор и парциален морфологичен.

Клиничен случай №3

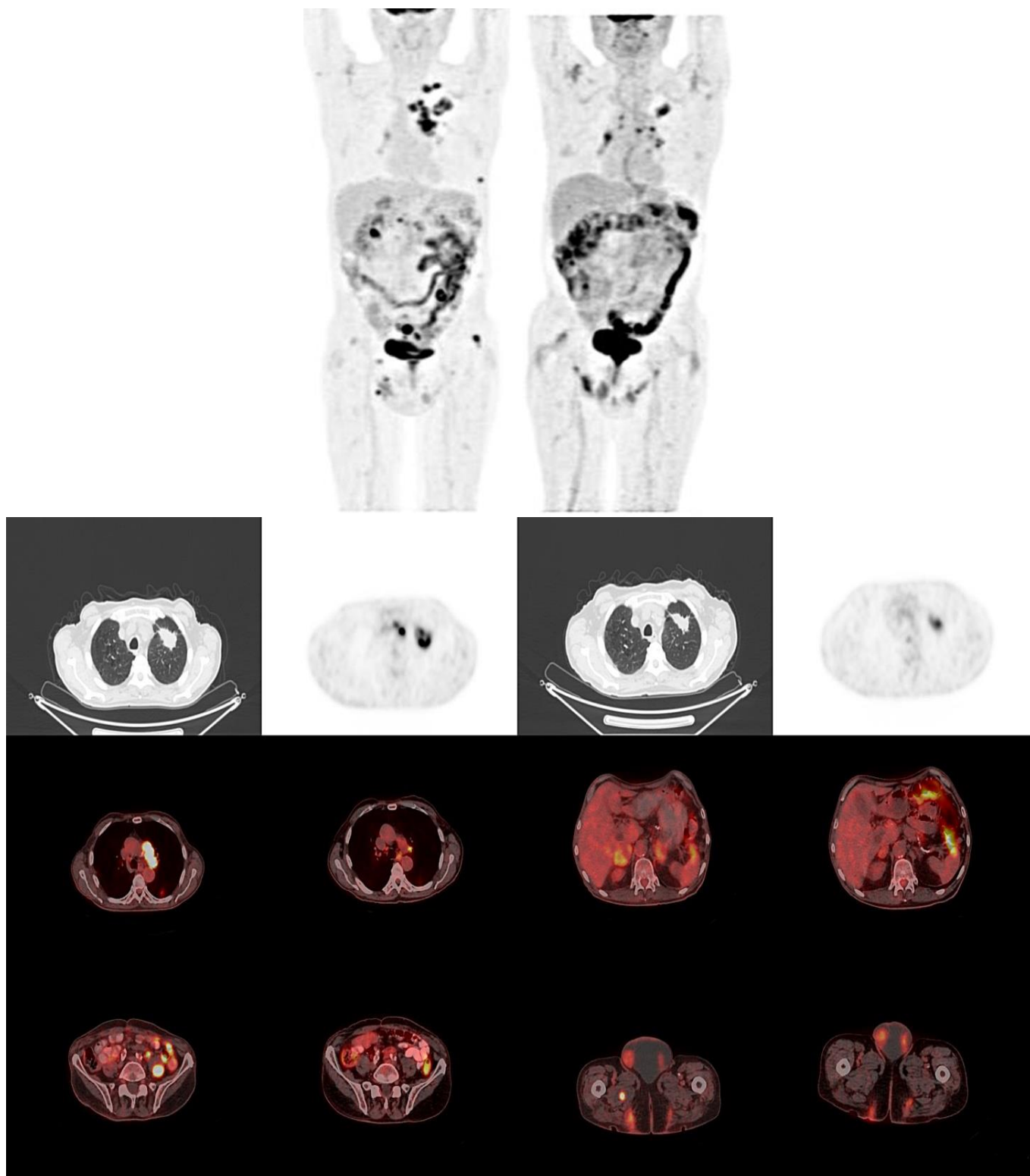
57-годишен мъж с оплаквания от постоянна тъпа болка в горна коремна половина, повече в дясно подребрие при съхранен апетит и дефекационен ритъм. От контраст-усилена СТ на абдомен и ехография – множествени метастази в черен дроб. Останалите абдоминални органи – б.о. ФГС – пангастрит; ФКС – полипоза. Данни от проведена чернодробна биопсия – метастаза от умерено диференциран аденокарцином /панкреас?/, ДД мултиплен холангиоцелуларен карцином. Проведена ИХХ: Chromogranin A – липсва експресия в туморните клетки; Synaptophysin – липсва експресия; CK20 – слаба дифузна експресия; CK7 – интензивна дифузна експресия. Диагноза: високо диференциран слuzопродуциращ карцином на панкреаса.



Фиг.39 PET/CT и СТ – образи с данни за множествени метаболитно активни чернодробни лезии в двата дъла, с неясно демаркиран хиподенсен субстрат от КТ, метаболитно активна туморна формация в опашката на панкреаса (съвместима с първичен тумор – червена линия), единични метаболитно активни плеврални лезии (червен кръг) и метаболитно активна литична лезия в проксимална част на ляв фемур.

Клиничен случай № 4

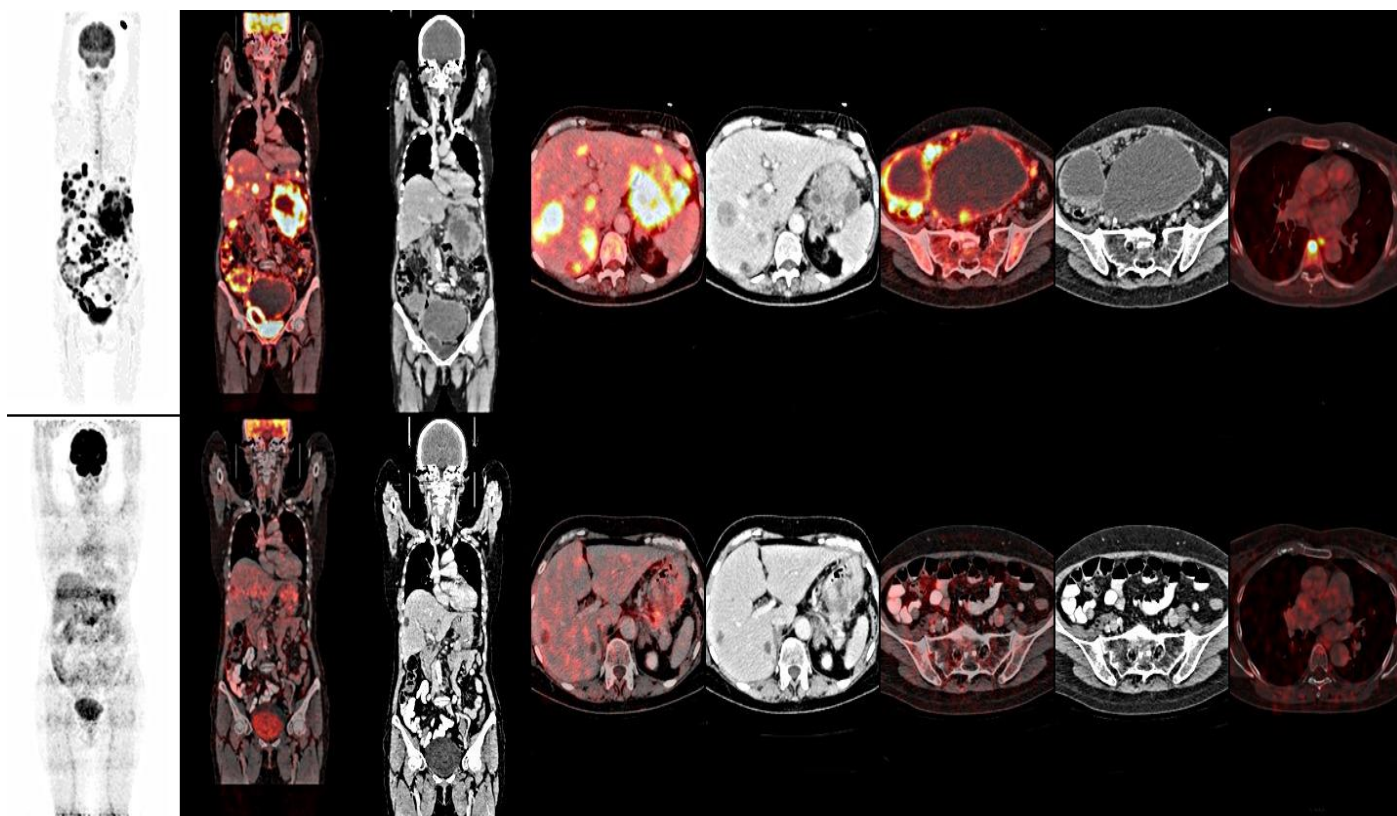
71-годишен мъж с резекция на тънко черво /йеюnum/ по повод на тумор/метастаза. Хистология – метастаза от нискодиференциран карцином.



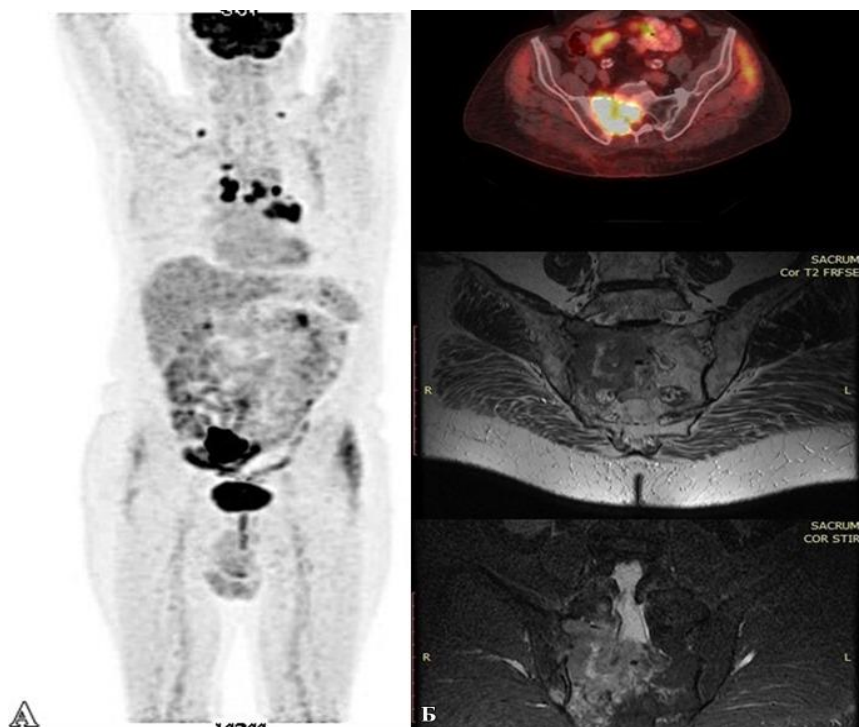
Фиг.40 Аксиални СТ, МIP и Fusion- образи от проведен стадиращ ПЕТ/СТ с данни за метаболитно активна мекотъканна формация със спиколовидни очертания в горен дял на ляв бял дроб, съвместима с първичен тумор и вторична дисеминация в над- и поддиафрагмални лимфни възли, надбъбречни жлези и мекотъканни лезии в ляв м.псоас и медиално в бедрена мускулатура. Проведена ХТ. От контролен ПЕТ/СТ с данни за парциален метаболитен и морфологичен отговор.

Клиничен случай №5

64-годишна жена с оплаквания от загуба на апетит и тегло, тежест, дискомфорт и подуване на корема. От образни изследвания СТ и ехография са установени разнокалибрени формации в коремна кухина, чернодробни лезии. Завишени туморни маркери, Са 125 – 249,7; СА 19 9 – 4,2; СЕА – 0,8; От ФГС – патологични находки, повече по задна стена, аперисталтична зона с патологичен лигавичен релеф. Взета биопсия: ДД Ту венстрикули, ДД инфилтрация на панкреаса, ДД еритемоексудативен гастрит. Проведената експлоративна лапароскопия установява генерализирана карциноматоза на перитонеума, метастази в черен дроб и хеморагичен асцит (ад обс карцином на яйчник). От цитология - без категорични данни за туморни/атипични клетки. Хистология: фрагментиран материал от туморна тъкан с морфология и имунофенотип, съответстващ на профила на гастроинтестинален стромален тумор(GIST) – епителоиден хистологичен вариант. СД 117 – позитивен; СД 34 – позитивен; СД10 – (+/-) фокално позитивен. СК 20, СК 5/6, СК AE1-AE3, СК7, SMA, Inhibin – негативен.



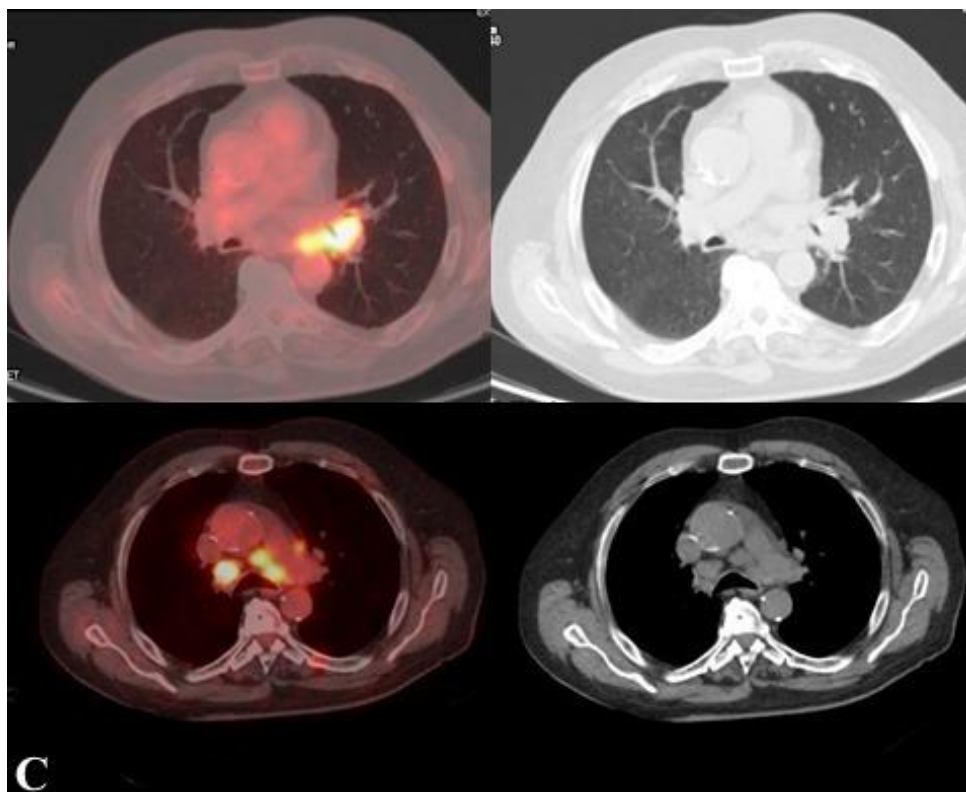
Фиг.41 От стадиращ ПЕТ/СТ (*горен ред*) се установява голяма метаболитно активна хетерогенна формация в областта на стомаха, множество метаболитно активни кистични лезии с контрастно усилване и повишена метаболитна по периферията/перитонеални/, билобарни метаболитно активни хиподенсни лезии, както и метаболитно активна литична лезия в тялото на Тн6. Доказан ГИСТ на стомах. От контролен рестадиращ ПЕТ/СТ (*долен ред*) след проведена таргетна терапия се установява частичен метаболитен и морфологичен отговор, с наличие на резидуални хиподенсни лезии в чернодробния паренхим и туморна формация в областта на стомаха, която е с редуциран размер и значително намалена метаболитна активност.



Фиг. 42 (А) От МIP- образ се визуализират метаболитно активна формация в малък таз, както и множество огнищни лезии в медиастинум, ляв белодробен хилус и супра- и субклавикуларна област. (Б) MRI данни за голяма мекотъканна формация в дясна маса латералис на сакрум, с кореспондиращ PET/CT – образ (SUVmax 12,6).

Клиничен случай №6

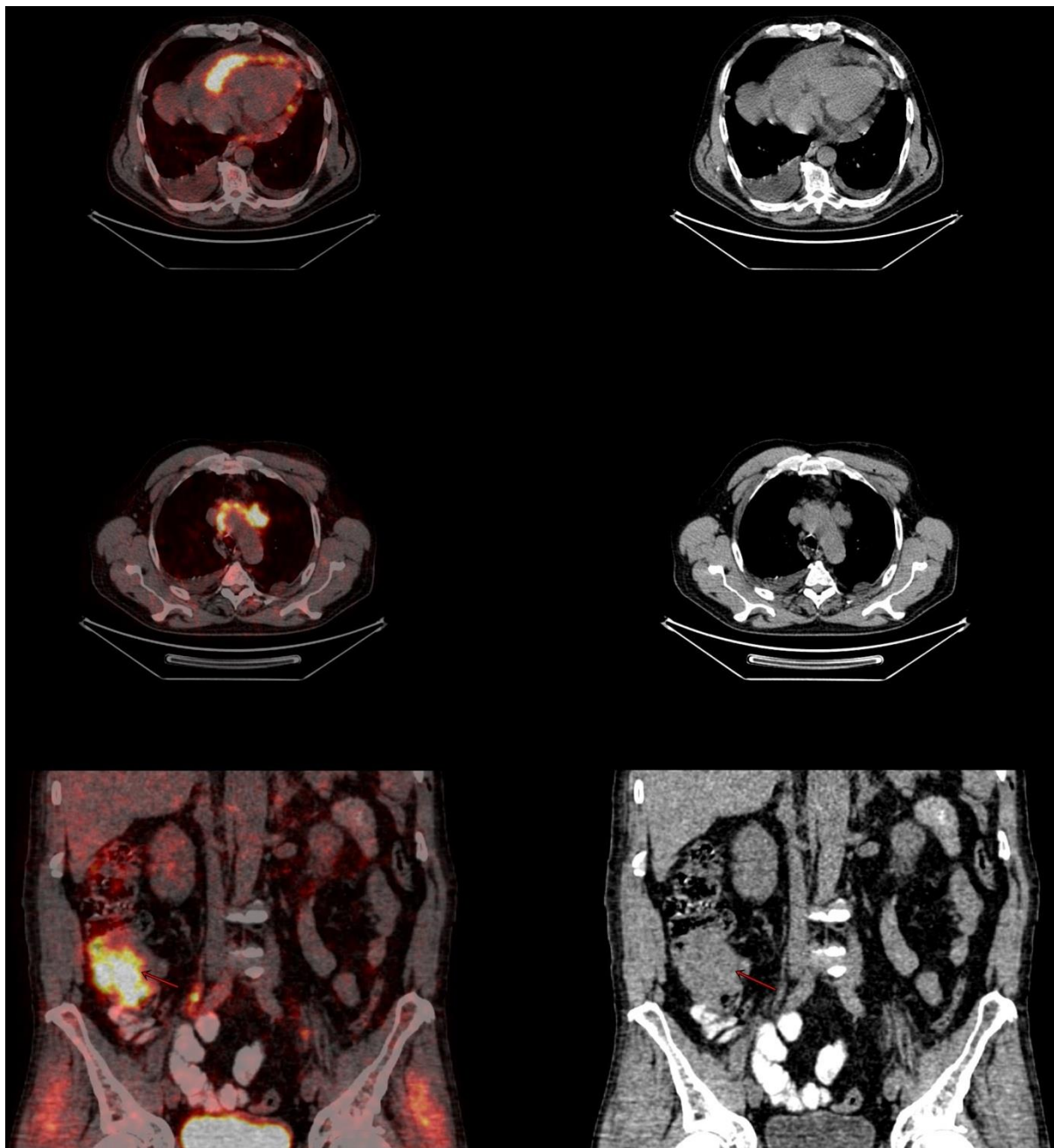
67-годишен мъж с оплаквания от няколко седмици от болка в тазовоседалищна област, ирадираща в дясно. От MRI на лумбален гръбнак: данни за изразен костномозъчен оток в структурата на маса латералис на сакрума вдясно и на задните сегменти на Ес1-Ес3, с ангажиране на дясна илиачна кост. Клинична диагноза: ДД 1. метастаза от НПО, 2. Плазмоцитом, 3. Остеосарком. Проведена парциална ексцизия на туморна формация и биопсия, с хистология за метастаза от плоскоклетъчен карцином.



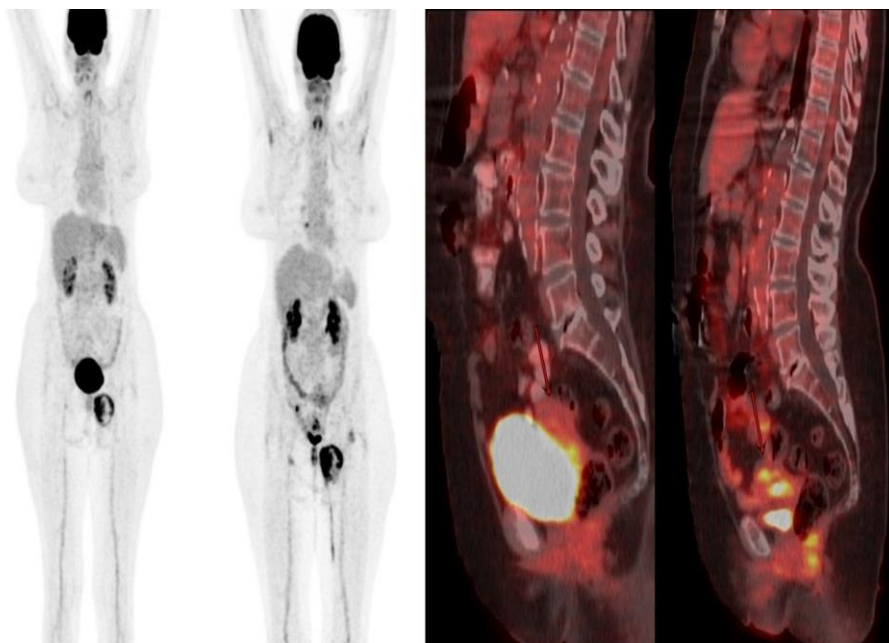
Фиг.42 (С) От аксиални Fusion и CT- образи се визуализира метаболитна активна мекотъканна формация в областта на ляв хилус, дорзално по хода на ляв главен бронх и в областта на бифуркацията му, с интензивно повишена метаболитна активност SUVmax 9,9 и приблизителен размер в аксиален план до 24x46мм (съвместима с централен белодробен тумор). Медиасниум - метаболитно активни и уголемени лимфни възли паратрахеално, прекаринално, АП-прозорец и парааортално, SUVmax 11,5 и размер 16x19мм. Дорзално в 6-то ляво ребро, близо до костно-вертебралната става се установява литична лезия с леко повишена метаболитна активност, SUVmax 3,2.

Клиничен случай №7

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

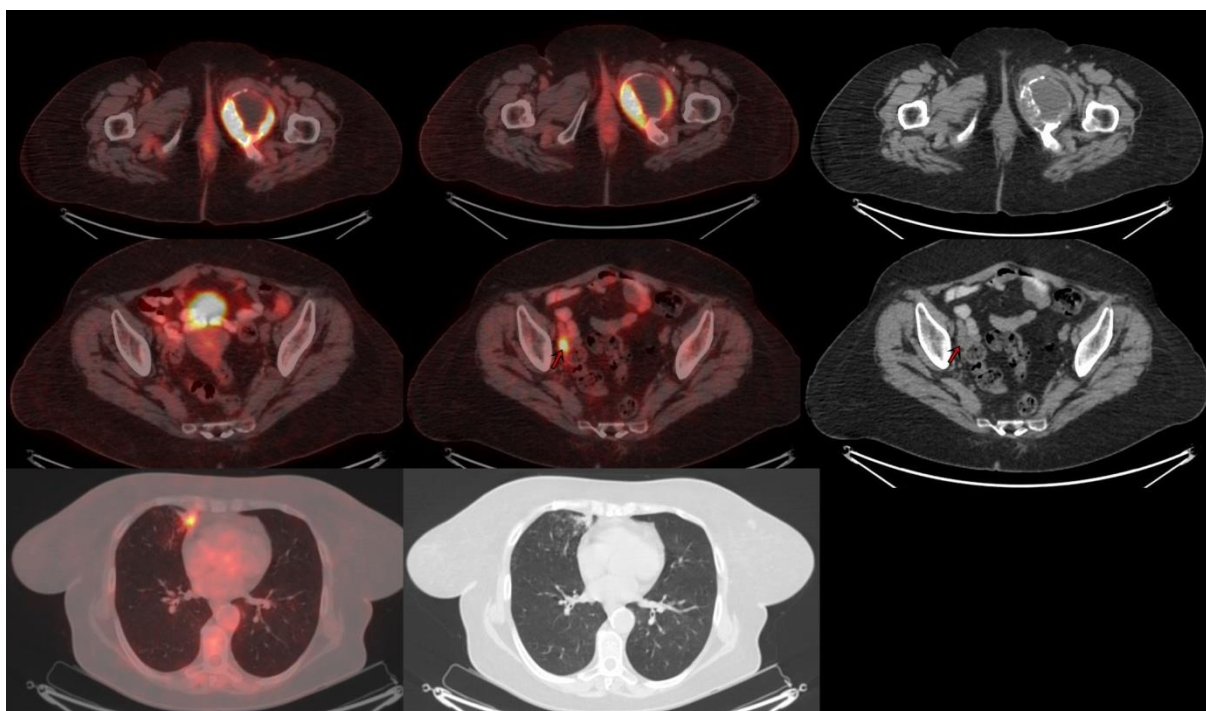


Фиг.43 PET/СТ и СТ – образи с данни за интензивно повишена метаболитна активност по перикарда на лява камера, перикарден и плеврални изливи, медиастинална лимфаденомегалия (*първи и втори ред*). Наличие на голяма метаболитно активна мекотъканна формация изпълваща дебелочревния лумен в областта на цекума, съвместима с първичен тумор (*трети ред*).



Клиничен случай №8 64-годишна жена с оплаквания от болки в лява тазова половина в продължение на няколко седмици с рентгенографски данни за патологична зона в тазовите кости. От проведен целотелесен СТ с данни за мекотъканна формация, ангажираща долния клон на лява пубисна кост, лява седалищна кост и обтураторната мускулатура. Проведена биопсия с ИХХ – метастаза от аденосквамозен карцином с най-вероятен произход от бял дроб или маточно тяло. Започната ХТ.

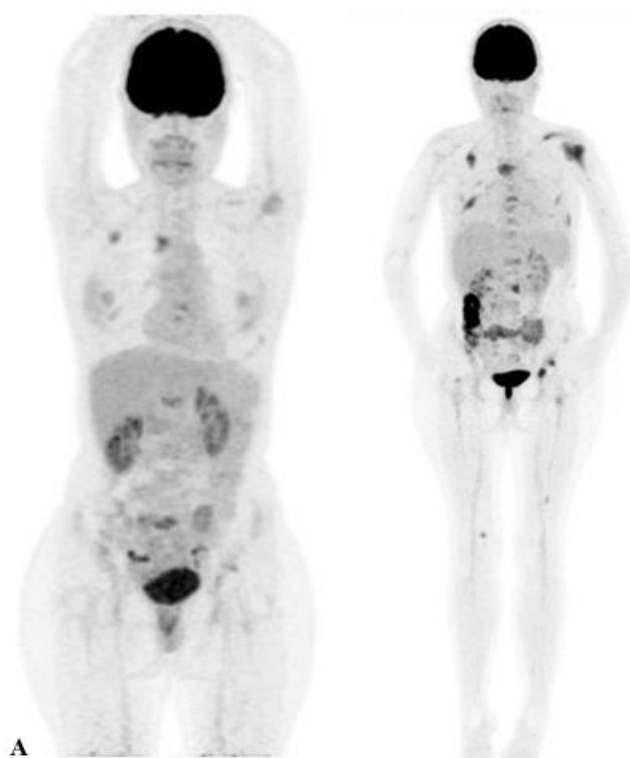
Фиг.44 (А) От стадиращ МIP- образ се установява солитарна метаболитно активна лезия в лява тазова половина на нивото на симфизата. На контролен МIP- образ се установяват данни за прогресия с поява на нови метаболитно активни лезии, съответно паракардиално в десен бял дроб и малък таз (MIP- образи, *ляво изображение*). От Fusion-образи не се визуализират метаболитно активни лезии в маточното тяло на стадиращ PET/CT, докато на контролен скен се установява метаболитна прогресия в зоната на първичния тумор (*дясно изображение*).



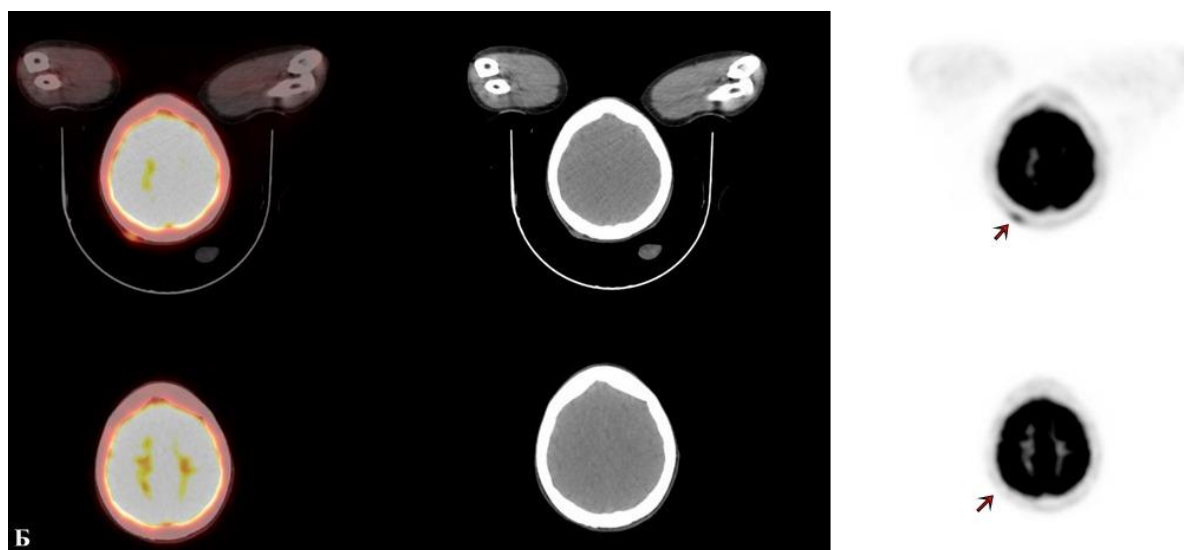
Фиг.44 (В). Стадиращи и рестадиращи Fusion и СТ – образи показващи персистенция на проследяваната туморна формация с хетерогенна структура, която ангажирана лява пубисна и седалищна кост. Находката е с хетерогенна структура, размер до 68x69мм в аксиален план и интензивно повишена метаболитна активност с SUVmax 9,1 предимно по периферията и хипометаболитна зона централно (некротична зона) - *първи ред*. Поява на нов метаболитно активен лимфен възел по хода на десни външни илиачни съдове (SUVmax 9,0), който не се отдиференцира отчетливо от нативната СТ- *втори ред*. Данни за метаболитно активни ретикуло-нодуларни субплеурални уплътнения в среден дял в десен бял дроб (SUVmax 5,5) - с морфологични белези на възпалителни промени- *трети ред*.

Клиничен случай № 9

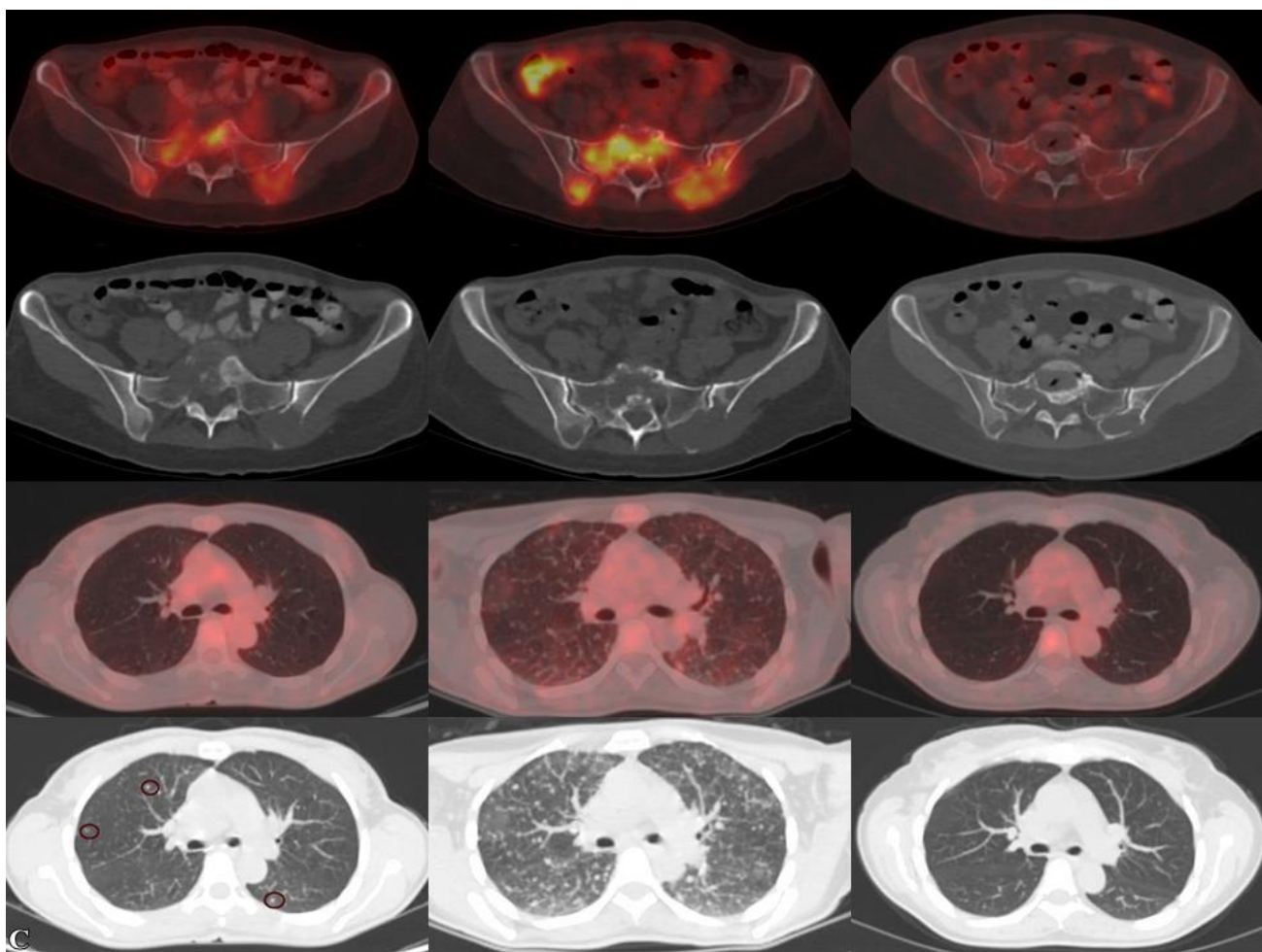
40-годишна жена с оплаквания за болки в кръста от няколко седмици. От MRI на лумбален отдел – суспектни данни за вторични костни и чернодробни лезии. АГ – миоматозна матка.



Фиг.45(А). MIP- образ преди (*ляво*) и след (*дясно*) терапия, с данни за умерено повишена метаболитна активност във вторични скелетни лезии, които прогресират на контролен PET/СТ.



Фиг.45(Б). Fusion, СТ и MIP- образи на стадиращ (*горен ред*) и рестадиращ (*долен ред*) скен с данни метаболитно активна мекотъканна лезия с SUV_{max} 4,1 и размер 6x12мм в подкожието на дясна парието-окципитална област /ексцизирана и верифицирана впоследствие като малигнен меланом/. Без данни за локален рецидив на контролата.



Фиг.45(С). Fusion и СТ – образи на стадиращ скен, първа и втора контрола (*колони отляво на дясно*) и проследяване на терапевтичен отговор /след ЛТ на Л1, Л5 и сакрум; имунотерапия/ по отношение на единични неактивни микронодули, които прогресират до милиарна карциноматоза на първа контрола и достигат пълен морфологичен отговор на втора контрола. Костните метастази прогресират метаболитно и морфологично на първа контрола и достигат пълен метаболитен и частичен морфологичен отговор на втора контрола.

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

В изследователския материал бяха включени общо 260 пациента с метастатични лезии от неизвестно първично огнище, при които беше реализирана сравнителна оценка на следните основни признаци и прогностични фактори: разпределение по пол и възраст; хистология на инициалните метастатични лезии, брой и вид на диагностичните процедури преди провеждане на PET/CT в групите; вид и брой на установените чрез FDG PET/CT метастатични лезии; вид и честота на първичните тумори установени чрез FDG PET/CT; показатели за диагностична стойност на FDG PET/CT в трите групи (чувствителност, специфичност, точност, ППС и ПНС); промяна в терапевтичния подход, базирана на установената констелация от вторични и/или първични малигнени лезии; обща преживяемост и влиянието на прогностични фактори върху преживяемостта, ROC- анализ. В повечето случаи, заболяемостта между двата пола е еднаква, въпреки че проучвания съобщават за лек превес при мъжете.

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

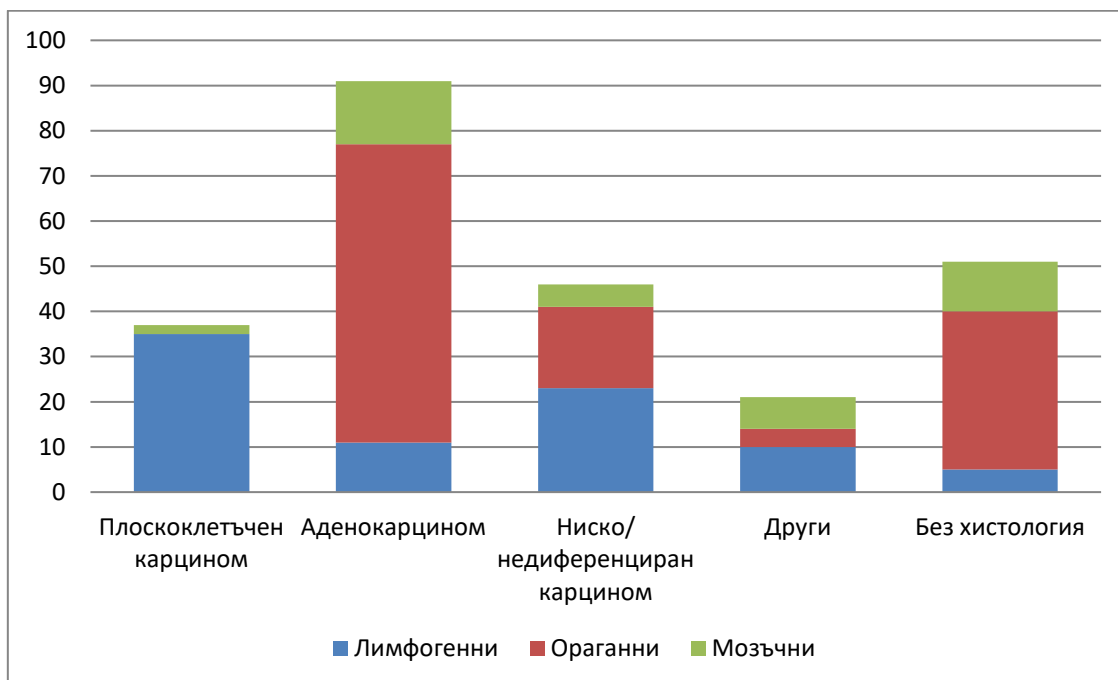
Табл.9 Разпределение по пол.

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

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

Табл.10 Средна възраст при пациентите с лимфогенни, органни и мозъчни метастази

Разгледани бяха хистологичните варианти в трите групи спрямо оформените пет основни категории: плоскоклетъчен карцином, аденокарцином, ниско-/недиференциран карцином, други по-редки видове и тези, които са без хистологично верифициран малигнен метастатичен процес. От графиката ясно се вижда, че при пациентите с лимфогенни метастази, водещите хистологични видове са: плоскоклетъчен карцином (42%), ниско-/недиференциран карцином (17%) и аденокарцином (13%). За разлика от тях при органните метастази се наблюдава предимно аденокарцином (51%), без хистологичен резултат (27%), ниско- и недиференциран карцином (14%). При пациентите с мозъчни метастази разпределението е сходно: аденокарцином (41%), ниско- и недиференциран карцином (13%) и такива без хистология (26%) - **Фиг.46**. *Прави впечатление сравнително високия процент на пациенти насочени за провеждане на PET/CT преди да е налично хистологично потвърден метастатичен процес, преимуществено в групите на органни и мозъчни метастази и минимално при тези с лимфогенни метастази от окултен карцином.*



Фиг.46 Хистологични видове в групите.

Най-често използваният образен метод е рентгеновото изследване. То е достъпно, лесно изпълнимо, безболезнено, но е доста субективно и с недостатъчна информативна стойност за целите на стадирането на пациента преди планиране на терапия. Това е причината да се прилагат и други инструментални тестове в подкрепа на диагнозата. Особен интерес в изследваната популация представляват процентните съотношения на проведените СТ изследвания при органни и мозъчни

метастази от окултен карцином, където тяхното провеждане е целесъобразно и почти облигантно – целотелесен протокол за органни метастази (20%) и на една/две анатомични области (61%); за мозъчните метастази (13%) и (24%). *Този нисък процент на проведени морфологични изследвания по целотелесен протокол преди PET/CT би могъл да е свързан от една страна с липсата на изчерпателна диагностична обработка и прибързано поставяне на диагнозата „НПО”, а от друга би могъл да рефлектира желанието на клинициста за избор на високо чувствителна и специфична методика, която да елиминира и/или селектира нуждата от последващи диагностични процедури.*

Ключов етап в оптималното стадиране на един пациент освен идентификацията на първичната туморна лезия, представлява и точната оценка на всички метастатични прояви. Следователно всички групи в нашето проучване бяха оценени за броя на вторично засегнатите органи установени допълнително чрез FDG PET/CT. **Табл.11**

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

Табл.11 Процентно разпределение на вторично ангажираните анатомични области

Получените резултати ясно показват, че значително по-висок процент на напреднал дисеминационен процес се наблюдава при пациентите с органни и мозъчни метастази от окултен карцином, налагайки необходимостта от провеждане на целотелесно стадиращо образно изследване, което да може с висока точност да предостави информация за цялостния туморен обем. От друга страна се забелязва, че при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином честота на генерализан метастатичен процес е по-ниска и тук трябва да се положи максимално усилие за прилагане на лечебен терапевтичен подход, поради факта, че това е една от т.нар. „благоприятни групи”, за която съществуват множество доказателства в световната литература за постигане на добри терапевтични резултати и по-дълга преживяемост.

Отдиференцирането на първичен тумор чрез FDG PET/CT и неговата процентна честота беше сравнена, като са представени най-честите видове в трите групи - **Табл.12**

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

Табл.12 Видове и честота на първични тумори в категориите

Изчислените показатели на чувствителност, специфичност, точност, ППС, ПНС на 18F-FDG PET/CT с 95% доверителен интервал в трите категории са представени в **Табл.13**

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

Табл.13 Показатели за диагностична валидация

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

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

Табл.14 Средна преживяемост в трите групи

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

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

Възрастта на пациентите (над и под 60год) е статистически значим показател при групите с лимфогенни и мозъчни метастази от окултен карцином, като по-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост, съответно: за тези с лимфогенни метастази във възрастова категория под 60год., средната преживяемост е 70,27 месеца, докато над 60год е 35,96 месеца ($p=0,026$). При пациентите с мозъчни метастази под 60год средната преживяемост е 33,59 месеца, а над 60год е 10,15 месеца ($p=0,012$). Липса на статистически значима разлика се наблюдава единствено при пациентите с органни метастази, където при възраст под 60год., средната преживяемост е 17,02 месеца, а при тези над 60год. е 17,40 месеца ($p > 0,05$).

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

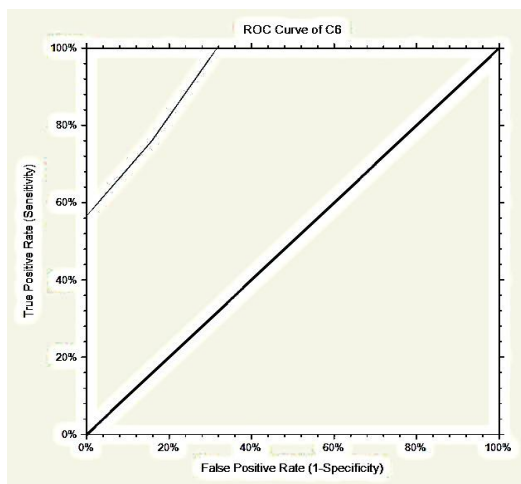
Местоположението на инициалните вторични лезии е статистически значим показател при пациентите с органни метастази от неизвестно първично огнище. За оценка на преживяемостта пациентите бяха разделени на четири групи – с метастази в 1.черен дроб, 2.бял дроб/плевра/плеврален излив, 3.кости и 4.други по-редки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

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

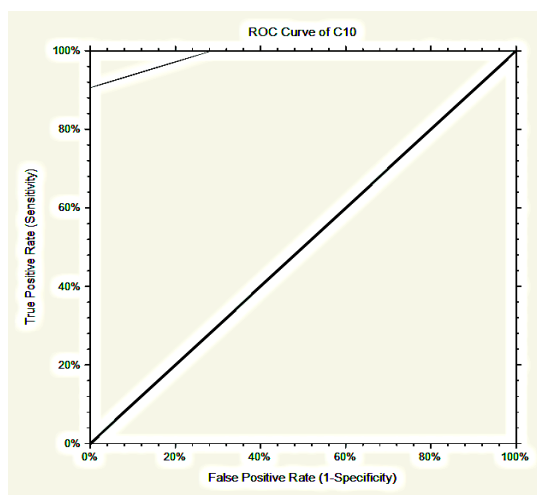
Броят на регистрираните FDG-положителни лезии е друг статистически значим показател при пациентите с лимфогенни и органни метастази от НПО. Пациентите с лимфогенни метастази и нулев брой FDG(+) лезии извън инициалната вторична локализация имат средна преживяемост 89,38 месеца, в сравнение със средната преживяемост при пациенти с повече от 1, 2, ≥ 3 FDG (+) лезии, съответно: 36,24, 23,00 32,64 месеца. От анализа на резултатите установихме, че се наблюдава статистическа значимост единствено в първата група с нулев брой FDG-положителни резултати спрямо всички други останали категории ($p = ,007; ,000; ,000$). При пациентите с органни метастази от НПО, броят на FDG-положителните метастатични лезии, разпределени в следните четири категории (0,1,2 и ≥ 3) е един от изключително важните прогностични фактори за преживяемостта. При анализа на резултатите веднага прави впечатление, че средната преживяемост на пациентите намалява драстично с увеличаване на регистрираните вторични лезии. Средната преживяемост при пациентите без FDG-положителни лезии е 35,28 месеца, а при пациентите ≥ 3 вторични лезии е 11,271 месеца. Теста на Mantel-Cox показва, че броя на FDG-положителните метастатични лезии е значим прогностичен фактор за преживяемостта, със следните резултати: между група 0 и група 2 ($p = 0,018$); между група 0 и група 3 ($p = 0,002$); между група 1 и група 3 ($p = 0,005$).

Видът на първичния тумор е статистически значим фактор единствено в групата на органните метастази, където бяха обособени следните четири категории (бял дроб, панкреас, ГИТ и други). При карцинома на панкреаса се наблюдава най-ниска средната преживяемост от 7,38 месеца (95% ДИ 2,50 - 12,26 месеца). Втората локализация с ниски стойности на средната преживяемост са пациентите с ГИТ - 10,95 месеца. Белодробният карцином и другите по-редки локализации имат средна преживяемост от 12,46 и 17,27 месеца. Теста на Mantel-Cox, показва, че карцинома на панкреаса е първичната локализация със статистическа значимост за преживяемостта ($p = ,019$). В групата на мозъчните метастази от окултен карцином сравнението беше осъществено между първичната локализация с най-висока честота (бял дроб) срещу всички други категории. Средната преживяемост на пациентите с белодробен карцином е 21,60 месеца (95% ДИ 10,09 - 33,10 месеца), докато при другите видове първични огнища средната преживяемост е 6,48 месеца (95% ДИ 1,92 - 11,02 месеца). Теста на Mantel-Cox не установява статистическа значимост ($p = ,082$).

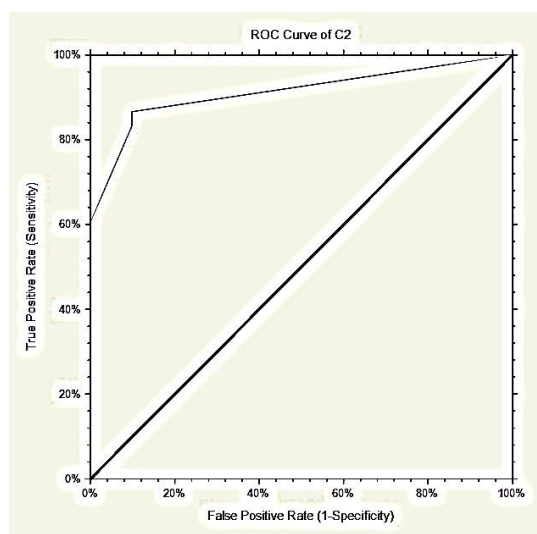
За оценка на диагностична стойност на ^{18}F -FDG PET/CT използвахме ROC – анализ чрез приложението на четири степенна скала за оценка на лезията. При пациентите с лимфогенни, мозъчни и органни метастази от неизвестен първичен източник стойността на AUC е 0,93 (95% ДИ 0,86 - 0,96); 0,98 (95% ДИ 0,95-0,99) и 0,91 (95% ДИ 0,86- 0,95), което демонстрира висока диагностична успеваемост на метода – **Фиг.47,48,49.**



Фиг.47 РОК-анализ на диагностичната стойност на FDG PET/CT за детекция на първични тумори при пациенти с лимфогенни метастази от НПО (AUC - **0,93**).



Фиг.48 РОК-анализ на диагностичната стойност на FDG PET/CT за детекция на първични тумори при пациенти с мозъчни метастази от НПО (AUC - **0,98**)



Фиг.49 РОК-анализ на диагностичната стойност на FDG PET/CT за детекция на първични тумори при пациенти с органни метастази от НПО (AUC - **0,91**)

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

V. ОБСЪЖДАНЕ

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

Демографският анализ на случаите с метастатични лимфни възли от окулен карцином по наши данни показва честотно разпределение на 84 случая с НПО включващо 55 (65.47%) мъже и 29 (34.52%) жени, като съотношението между тях е 1,9:1, което е в корелация с наличните литературни данни за сходна заболяемост в двата пола, с лек превес на мъжете [Pavlidis et al.,2003; Pejčić et al.,2014; Pavlidis et al.,2015]. Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е от 22г. до 80г., като средната възраст е 57г. Пикът е в шестата декада при двата пола. От тях 38% са във възрастта между 60-70 г., а най-малък е процентът на пациентите под 30 г и над 80 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература, че НПО обикновено се развива във възрастта между 59 и 66 години [Pejčić et al.,2014], което ги прави рядкост в млада и старческа възраст.

В литературата, честотата на вторичните неопластични лезии варира в зависимост от критериите за подбор и задълбоченост на диагностичната обработка през десетилетията. Въпреки съществуването на известни числови разлики, за най-често срещани метастатични локализации от окулен карцином се приемат лимфните възли, костите, черния дроб и белите дробове, докато мозък, плевра, перитонеум и други се наблюдават значително по-рядко [Kolling et al.,2020]. Нашите резултати са в пълно съответствие със съвременните литературни данни, като пациентите с лимфогенни метастази са една от водещите метастатични локализации от изследваните групи, равняваща се на 32% от общия брой. Шийните лимфни възли са най-честата локализация на метастатично засягане в нашето проучване (71%), следвани от тези в аксилата (15%) и други по-редки локации (14%). Тези резултати потвърждават съществуващите литературни данни, че най-често засяганите от окулен неопластичен процес лимфогенни области, подредени по честота са: шията, аксила, медиастиnum и т.н.[Pavlidis et al.,2003; Pejčić et al.,2014].

Цервикалните метастази от окулен плоскоклетъчен карцином (ПКК) се равняват на 3-9% от всички тумори в областта на главата и шията. ПКК е най-разпространения хистологичен вид, следван от аденокарцином, недиференциран карцином и други малигнени заболявания (например, лимфом и меланом) - [Calabrese et al.,2005; Müller von der Grün et al., 2017]. Резултатите от нашето проучване демонстрират почти сходно разпределение на трите водещи хистопатологични видове в тази група, както следва: плоскоклетъчен карцином (42%), анапластичен/недиференциран карцином (15%) и аденокарцином (13%).

Разгледани бяха водещите хистологични типове сред двете най-чести метастатични локализации при лимфните възли в изследвания от нас материал, съответно: шийни (71%) и аксиларни (15%) лимфни възли. В групата на шийните лимфни възли се наблюдават следните хистологични резултати: плоскоклетъчен карцином (57%), недиференциран/анепластичен карцином (17%), аденокарцином (10%). При аксиларните лимфни възли разпределението е съответно: ниско диференциран карцином (38%), аденокарцином (30%) и анепластичен карцином (15%). Нашите резултати кореспондират отлично с данните от съвременната литература, според които трите най-често срещани хистологични варианта са: аденокарцином, недиференциран/нискодиференциран и плоскоклетъчен карцином [Pavlidis et al.,2003; Pejić et al.,2014; Furrugh et al., 2015]

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

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

Клиничната картина често е неспецифична. Признаците и симптомите са пряко свързани с местоположението на метастатичната проява. Тяхната изява е най-често, когато туморната формация е нараснала твърде много и/или ангажира околни органи. В анализа на проследените пациенти в съответствие със съвременните литературни данни най-честата клинична презентация на заболяването беше под формата на подутина (бучка) в съответната област със или без съпътстваща болкова симптоматика. Сходни резултати се съобщават и в серията от 352 пациенти на [Grau et al.,2000], където най-честият симптом, който обикновено подтиква първоначалната консултация, е туморна маса в областта на шията в 94% от случаите, докато болка и загуба на тегло са наблюдавани в едва в 9% и 7% от тях. Лимфогенните маси обикновено са разположени във II-ро ниво (30–50%), последвано от I-во и III-то (10–20%) и IV-то и V-о (5–10%), като двустранно засягане на шията се среща при по-малко от 10% от случаите [Calabrese et al.,2005, Grau et al.,2000]. Местоположението на лимфните възли би могло да даде насоки за най-вероятна локализация на първичния туморен процес. Така например наличието на кистозна злокачествена метастаза от II-ро ниво често се счита за отличителен белег на индуциран от човешкия папиломен вирус (HPV) плоскоклетъчен карцином, при които обикновено се срещат субклинични първични тумори в областта на орофаринкса (предимно тонзили и основата на езика) – [Zhuang et al., 2014].

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

Образните изследвания са в основата на предтерапевтичната диагностика поради липсата на специфични клинични данни и лабораторни изследвания. Добре известно е, че СТ и MRI все още са водещи изобразяващи техники в клиничната практика при пациенти с НПО. Те се базират предимно на анатомични доказателства за увеличен размер, асиметрията, анатомична деформация и патологичен модел на контрастно усилване. За разлика от тях молекулярното изображение от 18F-FDG PET/CT е в състояние да открие много ранни промени в тумора на метаболитно ниво. Минималният начален обем на изследвания включва СТ или MRI за определяне на степента на разпространение на заболяването. Целта на морфологичните образни изследвания при такива пациенти е, първо, откриването на възможен първичен тумор в областта на главата и шията и второ, поэтапна оценка на състоянието на лимфните възли преди предприемане на локорегионално лечение. Оценката е уместно да се извърши преди всяка инвазивна процедура или лечение, за да се избегне неправилно диагностично тълкуване. *Нашите резултати демонстрират, че най-често използваният метод в България е рентгеновото изследване, което беше налично при 88% от пациентите.* Недостатък на рентгенографията на гръден кош е, че може успешно да разграничи първичен белодробен карцином от метастатична болест едва в една трета от случаите [Nystrom et al., 1979]. *Въпреки това е едно от първите изследвания поради факта, че е лесно изпълнимо, достъпно, евтино, но с ограничена информативна стойност. Значително по-голяма диагностична стойност има СТ. Тя може да даде най-точна информация за големината и локализацията на туморната формация, ако такава бъде открита. Детайлно би могла да характеризира формацията, инфилтрацията на съседни съдове и органи. СТ е метод, който предтерапевтично прецизно определя резектабилността на процеса, наличието на метастази и последващото терапевтично поведение. В нашето проучване СТ е използвана в 62% от пациентите. В 17% е била под формата на целотелесно изследване, докато при останалите 45% е включвала една или две анатомични области. Тези резултати ясно демонстрират противоречивите мнения сред клиницистите за рутинно извършване на целотелесно изследване при пациентите с неизвестен първичен тумор въпреки факта, че това е основна препоръка на повечето от световните ръководства за добра медицинска практика [ESMO 2015, NCCN 2015]. От другите видове образни методи УЗД или мамография (при жени) заемаха около 51%, докато MRI беше налична при едва 8%. Това най-вероятно произтича от факта, че УЗД е безопасен, ефективен и достъпен метод за образна диагностика, способен да осигури клинично приложима информация относно повечето части на тялото по бърз и евтин начин, но е доста субективен.*

18F-FDG PET/CT е добре установен и широко използван инструмент при стадиране на почти всички солидни тумори, включително валидирана е неговата роля за предтерапевтична диагностика и проследяване на пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия. Освен това нараства неговото приложение при откриване на окултни първични тумори. Съществуват все повече доказателства, че 18F-FDG PET/CT е с по-голяма диагностична стойност от конвенционалните методи за изобразяване на първични тумори при пациенти с НПО, въпреки че ролята му в основния диагностичен алгоритъм е спорна и на места реимбурсацията на изследването може да бъде предизвикателство и пречка за рутинното му приложение [Lee et al., 2015]. Скорошен мета-анализ [Zhu et al., 2013] оценява ефективността на PET/CT за откриване на първични тумори при пациенти с цервикални лимфогенни метастази от неизвестен произход. Те анализират седем доклада, включващи резултати за 246 пациенти, и откриват, че PET/CT има отлични диагностични показатели за идентификация на първично огнище: комбинираната чувствителност е 97%, а специфичността е 68%. По-специално степента на туморна детекция е била само 44%, което отразява съществуването на много истински-негативни случаи, при които не е открит първичен тумор дори след обширна диагностична обработка. Други няколко проучвания демонстрират, че PET/CT открива повече първични локализации (24–40%), отколкото СТ или MRI (20–27%) – [Ambrosini et al., 2006]. Gutzeit et al., 2005 показват, че СТ успява да установи първичен тумор само при 8 от 45 пациенти (18%), докато

FDG PET/CT е правилно-позитивна при 15 от 45 пациенти (33%). В проспективно изследване на 60 пациенти FDG-PET открива първичен тумор, пропуснат от другите модалности в 29% от случаите. Освен това PET/CT, направен преди панендоскопията, е с по-малко фалшиво-положителни резултати [Johansen et al.,2008]. *Тези данни корелират изключително добре с нашите резултати, които показват успеваемост от 42% на FDG PET/CT да отдиференцира правилно-положителните случаи в извадката. В нашето проучване в съответствие със съвременните литературни данни най-честите първични тумори бяха: карцином на глава и шия (46%); бял дроб (17%); млечна жлеза (11%). При индивидуално разглеждане на случаите с лимфогенни шийни метастази трите зони с най-висока честота са: орофаринкс (n=8, 4 от тях в небната тонзила), бял дроб (n=4) и назофаринкс (n=4). В проспективно проучване [Jain et al., 2015] с общ брой от 56 пациенти с метастатична болест в лимфни възли, които са разделени на две категории – цервикални (n=35) и екстрацервикални (n=21) лимфни възли. Разпределението на първичните огнища сред групите показва сходни резултати, които най-ясно корелират с нашите данни, предимно по отношение на лимфогенните метастази с шийна локализация, при които се съобщават за следните първични огнища: назофаринкс (n=5), тонзила (n=4) и бял дроб (n=3). От страна на метастатичната екстрацервикална лимфаденопатия се наблюдава значително по-голяма хетерогенност сред първичните огнища, без да се обособява отчетлива предиспозиция към дадена първична локализация, което е налице и в нашата извадка – аксиларни (млечна жлеза –3; бъбрек –1; бял дроб –1) и абдоминални/тазови лимфни възли (панкреас-1; бял дроб-1; лимфом-1; ларинкс-1 и простата-1).*

18F-FDG PET/CT е доказал своята полезност за откриване на първичен тумор в областта на главата и шията в сравнение с контраст-усилената СТ и MRI, и може да се препоръча като ранна диагностична модалност при стадирането на тези пациенти [Podoloff et al., 2009; D. Oldan et al.,2014]. *В сравнение с другите метастатични лимфогенни локализации, нашите данни предполагат най-висока чувствителност и специфичност на FDG PET/CT в групата с цервикални лимфни метастази - съответно 74% и 80%. Този резултат съответства добре с проучване на [Roh et al.,2009], където степента на чувствителност на FDG PET/CT (87,5%) е значително по-висока от СТ (43,7%) за откриване на първичен тумор при пациенти с метастази в шийни лимфни възли от окултен карцином. Общо за цялата група в нашето проучване основните показатели на методиката, като чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС), негативна предиктивна стойност (ПНС) и точност на 18F-FDG PET/CT в групата на пациентите с лимфогенни метастази от неизвестен първичен източник са: 76.09%, 84.21%, 85.37%, 74.42% и 79.76%. Тези резултати в своята цялост кореспондират добре със съвременните данни от други проучвания. Така напр. Seve et al., 2007 съобщават за степен на детекция на първичен тумор около 63%, с обща чувствителност и специфичност от 91,9% и 81,9% съответно. По същия начин Fleming и et al., 2007 демонстрират висок процент на откриваемост на първичен тумор от 73% и значително по-добри стойности на общата чувствителност (94%) и специфичност (100%), което най-вероятно се дължи на факта, че проучването им включва само пациенти с цервикални метастази.*

В настоящата работа FDG PET/CT показва висока степен на детекция на първично огнище в близо половината от случаите с чувствителност (>70%) и специфичност (>80%) на метода. Най-често наблюдаваните тумори при пациенти с метастатична цервикална лимфаденомегалия от окултен карцином, произхождат от областта на главата и шията или бял дроб, докато при екстрацервикалната метастатична болест не се обособява предилекционна локализация, с изключение на клиничната картина за изолирана аксиларна лимфаденопатия при жени, която е свързана предимно с окултен тумор на млечната жлеза.

В нашето проучване бяха регистрирани общо 43 (51%) негативни резултата за възможен първичен тумор, презентиращи с лимфогенни метастази, като 11 от тях бяха фалшиво-негативни.

Интерпретацията на PET/CT изображения може да бъде голямо предизвикателство, произлизащо от оценката на сложна анатомична област (напр. глава и шия), физиологични варианти на повишен глюкозен метаболизъм и необичайни модели на усвояване на FDG след лъчелечение или хирургия. По-рядко PET/CT може да пропусне лезии поради техния слаб или липсващ глюкозен метаболизъм, малък размер или ниска резолюция на скенера. Често наблюдаваните артефакти в областта на главата и шията, свързани с метални импланти, зъбни протези или движение на пациента компрометират правилната интерпретация и в някои случаи водят до невъзможност за синхронна регистрация на CT и PET-компонента (т.нар. Fusion-образ)-[Purohit et al.,2014]. При клинична картина, предполагаща в най-голяма вероятност първична локализация в областта на главата и шията, ограничението на PET/CT може да бъде свързано с резолюцията, която е приблизително в диапазона 5-7mm, поради което малки или повърхностни лезии могат да бъдат пропуснати. Физиологично високата метаболитна активност в нормалните лимфоидни тъкани на Валдайеровия пръстен и слюнчените жлези допълнително може да затруднят интерпретацията на образа [Kwee et al.,2009]. Друг важен фактор, който оказва влияние върху възможността на PET/CT да открие първичен тумор, е хистологичната принадлежност на лезията. Така например, докато някои доброкачествени тумори могат да показват много високо усвояване на FDG (напр., Вартин тумори и плеоморфни аденоми), имитирайки злокачествено заболяване. Обратно, съществуват малигнени новообразувания с определена хистологична картина, при които може да липсва сигнификантно повишен глюкозен метаболизъм (напр., аденоидно-кистичен карцином, високо диференциран мукоепидермоиден или некротичен плоскоклетъчен карцином на паротидната жлеза). *Тези източници на грешки и ограничения на метода се наблюдават и в резултатите от нашето проучване, където 9 от 11 случая на фалшиво-негативен резултат бяха при пациенти с шийни лимфогенни метастази, съответно: (назофаринкс-1, орофаринкс-1, хипофаринкс-1, епифаринкс-1, бял дроб-1, кожен тумор-1, щитовидна жлеза-1, паротидна жлеза-1 и лимфом-1). Четирима от пациентите с първичен ТГШ и негативен резултат от FDG PET/CT бяха провели локална ЛТ, което би могло да окаже негативен ефект върху възможността за правилно отдиференциране на първична лезия. В два случая се наблюдава погрешна интерпретация на първична лезия за метастатични прояви. В друг ФН резултат се отнася за пациент с доказан папиларен карцином на щитовидна жлеза, който не се диагностицира и проследява рутинно с FDG PET/CT, освен в случаите, когато има съмнение за дедиференциация на процеса. Останалите двама души бяха с данни за локално авансирала метастатична болест в шийна област, което затруднява категоричното разграничаване на първичен от вторичен процес.*

Базирайки се на данните от световната литература, карциномът на млечната жлеза е една от водещите причини за ФН резултат от PET/CT. Това произтича от редица фактори, като: високо- и умерено диференцирани тумори, тубуларен и лобуларен карцином, ин-ситу карцином, плътен жлезен паренхим, ранен туморен стадий или малък размер на първичната лезия (под 8 мм). Тези източници на ФН резултати винаги трябва да бъдат вземани под внимание, когато е налице клинично съмнение за окултен тумор на млечната жлеза (т.е. изолирани метастази в аксиларни лимфни възли). *В нашето проучване бяха установени само 2 от общо 11 ФН резултата (18%), които в следствие са доказани да бъдат първичен карцином на млечната жлеза.* Независимо от това на този етап мненията от световната литература са сравнително единодушни и препоръчват мамографията и/или ехографията за оценка на локален статус и евентуална идентификация на първичен тумор при тези пациенти. На втори етап може да бъде използван MRI при пациенти с отрицателни данни от клиничния преглед, мамография или ултразвук, която е в състояние да открие първичните окултни карциноми на гърдата в 50-86% от случаите [Buchanan et al., 2005; Orel et al., 1999]. *В този ред на мисли ние също подкрепяме тезата и изводите от различни проучвания, че приложението на PET/CT при тази клинична индикация има по-скоро допълваща роля за цялостната оценка на*

отдалечени метастатични огнища, отколкото да се избира за водеща техника на изобразяване и интерпретация на локален статус.

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

В обобщение правилната интерпретация на FDG-PET/CT образа представлява комплексна съвкупност от редица фактори: дългогодишен опит и задълбочени познания от страна на оператора върху физиологичните варианти на повишен глюкозен метаболизъм и необичайни модели на усвояване на FDG, особено в сложни за анатомична и метаболитна оценка области (напр. глава и шия), където честота на артефакти вследствие на движение или зъбни протези е най-висока; местоположение на първичната лезия в зони с физиологично висока метаболитна активност, като лимфоидни тъкани на Валдайеров пръстен и слюнчените жлези; много малък размер на тумора или повърхностно разположение; познание върху очакваната степен на повишена акумулация на FDG в зависимост от хистологичната принадлежност. От друга страна, FDG не е тумор-специфичен трейсър и може да се натрупва в различни доброкачествени процеси, включително доброкачествени тумори, възпалителни, посттравматични и ятрогенни състояния. При локално авансирал тумор, правилното отдиференциране на първичната лезия от съпътстваща инфилтрация на околните структури или метастатичен депозит често е невъзможно. Следователно, получената информация от PET/CT трябва да бъде интерпретирана в тясна връзка с клиничната картина и анамнеза, като зоните с патологичен модел на повишен глюкозен метаболизъм следва да бъдат верифицирани хистологично и/или чрез проследяване на тяхната динамика.

Едно от неоспоримите предимства на 18F-FDG PET/CT е възможността за откриване на отдалечени лезии и извършване на цялостно стадиране чрез провеждане на еднократна диагностична процедура. Определянето на точната степен на дисеминация на заболяването има важни последици за клиничното управление на пациента и планирането на терапевтичен подход. Това е от особено значение за пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином, тъй като нашите наблюдения демонстрират, че почти половината от тях имат само една метастатична локализация, следвани от тези с две (около 23%) и напреднала метастатична болест с повече от 3 метастатични лезии (около 30%). Най-честите идентифицирани чрез FDG PET/CT неизвестни до този момент метастатични лезии бяха, съответно: други групи лимфни възли ($n=25$), кости ($n=11$), бял дроб ($n=10$), други по-редки локализации ($n=5$) и черен дроб ($n=4$). Всъщност способността му да изключва допълнителни вторични депозити може да бъде особено интересна при случаите с окултен карцином, които имат метастатично заболяване само в лимфните възли, тъй като М стадият, който има важни терапевтични и прогностични последици, все още е неизвестен при тези пациенти. Също така, откриването на неизвестни лимфни възли от други нива чрез FDG PET/CT може да послужи за оптимално модифициране и планиране на полето на лъчелечение, което е един от основните видове терапия при тази група. Освен това базово FDG PET/CT изследване може да

предостави по-пълноценна информация за ефекта от проведената терапия като много по-точно отдиференцира резидуален тумор от терапевтична фиброза.

Белодробният карцином, от друга страна, е втората най-често срещана първична локализация в клиничния сценарий на цервикални метастази от окултен тумор, които съставляват 71% от нашата извадка. По отношение на недребноклетъчния рак на белия дроб (NSCLC), PET/CT притежава значителни предимства пред конвенционалните методи, в резултат на точната съпоставка между анатомията и метаболитните нарушения, което подобрява възможността за установяване на фокална инфилтрация на гръдната стена, медиастинална инвазия и диференциация на тумор от ателектаза. Неочаквани екстраторакални метастази в меките тъкани или скелета (особено костно-мозъчни) успешно могат да бъдат разкрити чрез PET/CT в случаите, когато другите методи за изобразяване не демонстрират отдалечени метастази. Степента на разпространение на тумора е основният фактор, който определя дали пациентът ще се подложи на радикална, или системна терапия. *В нашата извадка установихме допълнителни солидни метастази в органи и лимфни метастази при 41 от 84 (48,81%) от изследваните пациенти, което доведе до модификация на лечението в почти половината от случаите. Въз основа на получените резултати хода на терапията беше планиран, съответно: съчетана ХТ и ЛТ (16/41, 39,02%), само системна терапия (16/41, 39,02%), оперативно лечение ± ХТ, ЛТ (5/41, 12,19%) и друго (4/41, 9,76%). Относително високият процент на модификация на терапевтичния подход ние отдаваме предимно на нееднородния характер на образно-диагностичните изследвания, проведени преди назначаването на PET/CT и невъзможност за адекватно сравнение на протоколите, предвид ниската честота на целотелесна СТ в популацията (под 20%).* Подобни резултати са докладвани и в друго проучване, потвърждаващо, че FDG PET/CT е довело до модификация на лечението общо при 29% от всички пациенти, и по-специално в 32,2% при случаите цервикални метастази от окултен карцином [**Rusthoven et al., 2004**]. Изглежда обаче, че липсата на хомогенни кохортни широко мащабни проспективни проучвания, валидиращи употребата на 18F-FDG PET/CT и неговата рентабилност при пациенти с НПО, е попречила на рутинното прилагане на хибридната технология като част от стандартната диагностика в светлината на тази специфична нозологична единица [**Kwee et al., 2009; Zhu et al., 2013**]. Също така, 18F-FDG PET/CT процедурата е свързана със значително по-високи разходи, по-дълго технологично време и много по-ограничена наличност във всички болници, което може допълнително да възпрепятства нейната употреба за първоначален образен метод. *В резултат на гореизложените факти от приложението на 18F-FDG при пациенти с лимфогенни метастази от НПО в нашето проучване може да се направят следните обобщения: 18F-FDG PET/CT е хибриден метод с висока чувствителност (76%), специфичност (84%) и степен на детекция на първичен тумор от 42% при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином, което корелира добре с данните от другите проучвания, съобщаващи за отдиференциране на първично огнище в повече от една трета. В близо половината от случаите PET/CT предоставя допълнителна информация, за статуса на пациента, като успешно открива: първичен тумор и метастатични лезии (56,09%); само метастатични лезии (29,26%); и само първични тумори (14,63%). В допълнение методът определя пълноценно разпространението на заболяването, което е под формата на напреднал дисеминационен процес в около 30%, при които са установени три или повече метаболитно активни лезии във висцерални органи и далечни лимфни възли. Това модифицира и подпомага терапевтичния подход в близо половината от случаите - в най-голям процент от случаите се наблюдава т.нар. upstaging с преход към системна терапия или комбинация от ХТ и ЛТ.*

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

От изследваните 46 пациенти в нашето проучване с ММ-НПО 26 са мъже (57%) и 20 са жени (43%). Съотношението мъже:жени е 1,3:1, без това да е статистически значима разлика. Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е от 26 г. до 85 г., като средната възраст е 62г. Пикът е в шестата декада и за двата пола, като 41% от тях са във възрастта между 60-70 г., а най-малък е броят на пациентите под 30 и над 80 г. Тези резултати потвърждават преобладаващите мнения от световната литература, че ММ-НПО са рядкост в млада и старческа възраст. По литературни данни средната възраст на пациентите с ММ-НПО варира от 50 до 60 години, с лека предиспозиция към мъжкия пол [Patchell RA., 2003]. В своето проучване [Johnson et al., 1996] отбелязват, че обикновено пациентите диагностицирани с мозъчни метастази са между 5-то до 7-то десетилетие.

Съществуват различни проучвания, които съобщават, че при началната клинична презентация на заболяването до 63% от пациентите имат множествени вторични лезии, докато 37-50% са със солитарна ММ [Linskey et al.,2010; Bartelt et al.,2003]. *Нашите данни, макар и скромни, са в противовес на съвременните публикации, като резултатите от настоящата извадка демонстрират преимуществено по-висока честота на солитарните метастази (57%), няколко на брой вторични лезии (26%) и множествени лезии (17%). Това може да се обясни с факта, че белодробният карцином е най-често срещата първична локализация в нашия материал, равняващ се на 75% от случаите в тази група.* Мозъчните метастази се срещат приблизително в 30% до 50% от пациентите с NSCLC, като близо половината от тях са под формата на солитарна метастатична лезия [Qin et al.,2015]. Броят на ММ е важен фактор за избора на терапевтична стратегия, особено за пациентите с олигометастатично заболяване (обикновено 1–3 лезии), при които е възможно предприемане на по-радикални лечебни процедури: стереотактичната радиохирургия (SRS) или конвенционална хирургична резекция за поставяне на диагнозата и отстраняване на единствена мозъчна метастаза, при пациенти с добър пърформанс статус и ограничена екстракраниална болест, особено ако хистологичната оценка не е постижима по друг начин.

Образните изследвания са в основата на предтерапевтичната диагностика поради липсата на специфични клинични данни и лабораторни изследвания. При клинична картина на метастатична лезия от окултен карцином всички водещи световни гайдлайни (ESMO, NCCN) са единодушни за необходимостта от провеждане на целотелесно морфологично изследване. *Ето тук например, в изследвания материал при 54% от пациентите, бяха налични резултати от предходни образно-диагностични и инструментални изследвания, докато при останалите 46% FDG PET/CT беше проведена като първи образен метод за оценка на екстракраниалните анатомични области целотелесно.* Тази тенденция би могла да се обясни с факта, че при наличието на метастатичен мозъчен тумор следва да се извършат голям брой диагностични процедури за постигане на системна оценка. Те включват рентгенография на гръдния кош; мамография (при жени); ехография на корема; сканиране на костите; СТ на гръдния кош, корем и таз. Тези процедури отнемат много време и ресурси, като много от тях обикновено се оказват ненужни или незаклучителни. Това създава необходимост от прилагане на диагностичен инструмент, чрез който да може да се получи системна оценка на състоянието на пациента по лесен, ефикасен, безопасен и надежден начин. Чрез 18F-FDG PET/CT се постига регистрация на целотелесно изображение, включително мозъка, в рамките на еднократно сканиране. Този вид целотелесен протокол може да се използва за откриване на неизвестен първичен тумор и да помогне избора на най-подходяща допълваща диагностична процедура за оценка на първичната лезия. Използвайки тази информация, може да се оцени състоянието на пациента и да се формулира подходящ план за лечение в най-кратки срокове [Jeong

HJ et al., 2002]. От изследвания контингент с целотелесен СТ-протокол разполагаха едва 13% от тях, с две анатомични области (7%) и само с една анатомична област (17%). При съпоставянето на данните от PET/CT и наличната информация от други образни изследвания се установява съвпадение между резултатите от двете звена в 46%, докато при 50% от случаите PET/CT успява да отдиференцира повече находки спрямо наличните конвенционални образно-диагностични методи. Контраст-усилената MRI остава златен стандарт за диагнозата на мозъчните тумори. Въпреки точността на MRI, компютърната томография често се използва, когато MRI не е налична или има противопоказания за нейното провеждане. Резултатите от нашето проучване показват, че при половината от пациентите бяха осъществени и двете образни изследвания, докато 28% разполагаха само с CT, а 22% с MRI на главен мозък. Според данните от 11-годишно ретроспективно проучване на **Patnayak et al., 2013** включващо 40 случая, е установено, че аденокарциномът (56,67%) е най-честият източник на метастази в мозъка, следван от плоскоклетъчен карцином (16,67%), малигнен меланом (6,67%), герминативноклетъчен тумор (6,67%) и невроендокринен карцином (бял дроб; 3,33%), докато 10% от тях са били недиференцирани. Тези данни корелират относително добре с нашия материал, при който хистологично верифициран метастатичен процес имаха 74% от пациентите, съответно: аденокарцином (41%), ниско- и недиференциран карцином (13%), плоскоклетъчен карцином (7%), и други по-редки хистологични варианти (13%). Останалите 26% не разполагаха с хистологично верифициран малигнен процес, основавайки своето съмнение на клинични и радиологични доказателства за метастатичен мозъчен тумор.

Нашите данни показват, че 18F-FDG PET коректно идентифицира първичната лезия при 32 от 46 пациенти с мозъчни метастази (ПП стойност; 70%). Няколко клинични доклада предполагат, че 18F-FDG PET е полезен за откриване на неизвестен първичен тумор при различни метастатични прояви [**Lassen et al., 1999; Kim et al., 1998**], особено при метастатичен мозъчен тумор, **Gupta et al., 1999** съобщават, че PET успешно локализира до 82% от първичните туморни огнища; този резултат е много подобен на нашия, видно от представените по-горе данни. Известно е, че най-често срещаните злокачествени тумори, които метастазират в мозъка, са рак на белия дроб, колоректален карцином, меланом и карцином на млечната жлеза, подредени в низходяща последователност [**Go et al., 2000**]. В нашето проучване рактът на белия дроб също е най-често срещаният първичен тумор, открит от 18F-FDG PET/CT в 24 от 32 случая (75%). Другите първични огнища с по-ниска честота са следните: тестис (6%), бъбрек (3%), яйчник (3%), матка (3%), простата (3%), дебело черво (3%) и първичен мозъчен тумор (3%). Реализираните наблюдения в голяма степен съответстват с ранно проучване на **Chason et al., 1963** включващо 200 пациенти, при които отново белият дроб е най-честият първичен тумор, доказан при 61% от пациентите, следван от млечна жлеза (16%), колоректален (4%), меланом (5%) и бъбреци (4%). В друго по-съвременно проучване на **Jeong et al., 2002** първичен белодробен карцином се доказва в (78.7%) от случаите. От друга страна, резултатите от някои проспективни доклади в тази сфера не демонстрират предимство на PET/CT спрямо конвенционалната образна диагностика за установяване на първичния тумор. В своя труд **Wolpert et al., 2018** правят сравнителна оценка на данните от FDG-PET/CT и СЕСТ на гръден кош/корем. Резултатите показват сходна чувствителност за самостоятелното приложение на СЕСТ спрямо PET/CT в откриването на първичен тумор, което те свързват с факта, че това са предимно първични белодробни тумори. Добавената диагностична стойност на PET/CT в проучването се базира на процента на идентифицираните неизвестни екстракраниални метастатични лезии при 27 от 64 пациенти (42%), което пряко афектира върху очакваната преживяемост на пациентите. Следователно независимо от факта, че при близо половината от пациентите тази първичната лезия също е открита при конвенционалната радиологична обработка, като рентгенография и/или СТ на гръдния кош, ние считаме, че необходимостта от PET сканиране все още остава, защото правилното определяне на нодалния статус (N-stage) и разпространението на метастази в други

региони (M-stage) трябва да бъдат адекватно оценени, с оглед изграждане на терапевтични решения. В случаите с карцином на белия дроб целта на хирурзите не се ограничава само в прилагане на минимално инвазивно лечение на мозъчните метастази (използвайки например кибернож), но също така и да се оперира агресивно върху първичното огнище и лимфните възли (когато няма данни за контралатерални и отдалечени метастази), с което да се постигне поддържане или подобряване на качеството на живот. Чувствителността, специфичността, ППС, ПНС и точността на ^{18}F -FDG PET/CT за откриване на първично огнище при пациенти с мозъчни метастази в нашето изследване са: **100%** (95%CI 89.1% -100.0%), **71.4%** (95% CI 41.9% - 91.6%), **89%** (95% CI 77.7% - 94.8%), **(100%)** и **91.30%** (95%CI 79.2% - 97.5%). В своето проучване **Jeong et al., 2002** съобщават сходни високи стойности на проследяваните параметри, като чувствителност, специфичност, ППС, ПНС и точност на ^{18}F -FDGPET са: 79.2%, 94.0%, 95.3%, 74.6% и 85.0%. При клинично агресивни тумори в напреднал стадий съвременните терапевтични насоки препоръчват извършване на PET преди предприемане на диагностична биопсия, за да се изберат абнормални находки, които биха потвърдили най-висок стадий. Пациентите с единична екстраторакална метастатична лезия в един орган (мозък, черен дроб, кост, отдалечен лимфен възел, кожа, перитонеум или надбъбречна жлеза) имат по-добра степен на преживяемост от тези с множество екстраторакални лезии и могат да бъдат кандидати за хирургична резекция или локална аблативна терапия [**Varela et al.,2014**]. Следователно приложението на ^{18}F -FDG PET/CT на един по-ранен етап има преди всичко решаваща роля за отдиференцирането на олигометастатичен от генерализиран малигнен процес, което от своя страна има значение за клиничното управление. Нашите резултати установиха допълнителни екстракраниални метастази при 67% от пациентите. Тяхното честотно разпределение спрямо вида на лезията е следното: лимфни възли (61%), бял дроб (28%), кости (28%), черен дроб (15%), надбъбречни жлези (11%) и други по-редки вторични лезии в перитонеум, меки тъкани, плевра и т.н. (13%). PET/CT успя да открие допълнителни екстракраниални метастатични лезии в 5 от 10 пациенти, при които PET/CT беше негативна за първичен тумор (50%). PET/CT успешно предостави допълнителна информация спрямо наличните клинични и образни данни в 31/46 пациенти (67,39%), като въз основа на получения резултат терапевтичният подход беше планиран, съответно: само системна терапия (17/31 - 54,83%), системна терапия \pm ГТ/имунотерапия (8/31 - 25,80%) и оперативно лечение \pm ЛТ, ХТ (6/31 - 19,35%). В резултат на гореизложеното, както и позовавайки се на факта, че в мнозинството от пациентите с мозъчни метастази от окултен карцином в най-голям процент се открива първичен белодробен тумор, ние считаме за обосновано приложението на ^{18}F -FDG PET/CT като първоначална стадираща процедура. Това е свързано с нейната вече доказана по-висока чувствителност и специфичност в сравнение CT, като същата е добре документирана и инкорпорирана в големи световни гайдлайни за поведение при белодробен карцином [**NCCN**]. В разглеждания материал беше осъществен и анализ на броя на регистрираните ^{18}F -FDG- положителни метастатични лезии, които бяха разделени в следните категории: само главен мозък (11%), една (16%), две (30%), три и повече от три екстракраниални локализации (44%). Оценка беше осъществена и на разположението на метастатичните находки спрямо нивото на диафрагмата, съответно: наддиафрагмално (41%), поддиафрагмално (2%) и над- и поддиафрагмално (37%). Към настоящия момент не сме наблюдавали детайлна оценка на метастатичния процес при пациентите с мозъчни метастази от окултен карцином. Целта на този анализ независимо от ограничения брой пациенти, които са включени в извадката, е да даде информация за очакваната честота на генерализиран метастатичен процес в конкретната група (ММ-НПО) и да се установи доколко провеждането на цялостен тип образна диагностика е обоснована.

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

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

По литературни данни заболяемостта в двата пола е една и съща, което се потвърждава и от резултатите на нашата извадка - мъже (50%) и жени (50%). НПО обикновено се развива във възрастта около 60 години [Pavlidis et al.,2003; Pejčić et al.,2014; Pavlidis et al.,2015]. Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е от 24г. до 84 г., като средната възраст е 62 г. Пикът е в шестата декада и за двата пола - 41%. 23% са във възрастта между 70-79 г., а най-малък е процентът във възрастовите групи под 30 и над 80 г. Тези резултати корелират добре с данните от световната литература, че НПО са рядкост в млада и старческа възраст.

Пациентите с органични метастази от НПО в нашето проучване разполагаха с хистологична верификация в 73% от случаите, докато при останалите 27% клиничното съмнение се основаваше предимно на лабораторни и високо суспектни образно-клинични данни за такъв. Най-често срещаните хистологични находки бяха: аденокарцином (51%), ниско- и недиференциран карцином (14%), и други по-редки видове (8%). Нашите резултати кореспондират добре с информацията от световната литература, спрямо която преобладаващи хистологични варианти са тези на аденокарцином (до 60%), нискодиференцирани карциноми (до 35%), следвани от плоскоклетъчния карцином (5-15%) и много малка част от тях (около 5%) представляват други по-редки видове (НЕТ, лимфоми, меланом, сарком и др.) – [Fizazi et al.,2015; Pavlidis et al.,2003; Pejčić et al.,2014; Collado et al.,2014]. Разпределението на пациентите, съобразно локализацията на органичните метастази/клинични индикации при презентация на заболяването в нашето проучване, е съответно: чернодробни (32%), костни (19%), белодробни (15%) метастази, малигнен плеврален излив/асцит (12%), други по-редки вторични лезии в меки тъкани, тънко черво и други органи (12%), високи туморни маркери (6%) и перитонеални лезии (4%). Тези резултати демонстрират относително добра съпоставимост спрямо данните от сравнително голямо и скорошно проучване, при което също най-честите метастатични локализации са в костната система (36%), черен дроб (32%) и бял дроб (25%) - [Piccioli et al., 2015]. Това разпределение е отражение на част от т.нар. „неблагоприятна група“, която включва: метастатичен аденокарцином в черен дроб или други органи; не-папиларен малигнен асцит (аденокарцином); множествени белодробни/плеврални/костни лезии (аденокарцином) [Pavlidis et al.,2003].

Правилното отдиференциране на първичния тумор при пациентите с органични метастази от НПО е една от главните задачи на диагностичния алгоритъм. СТ и MRI са все още водещи методи за изобразяване в клиничната практика при пациенти с НПО, докато ролята на 18F-FDG PET/CT е обект на персистиращи дебати. Както стана ясно в предходните раздели, според последните насоки на NCCN и ESMO употребата на 18F-FDG PET/CT се ограничава до откриване на първичен тумор при метастатични шийни лимфни възли с хистология за плоскоклетъчен карцином и солитарна метастатична лезия преди вземане на решение за локална дефинитивна терапия. Независимо от този факт FDG PET/CT добива все по-голямо одобрение и по-широко приложение като образно-диагностична методика за стадиране на пациенти с висцерални метастази от окултен карцином, въпреки че рутинната му употреба предстои да бъде валидирана чрез мащабни хомогенни кохортни проспективни проучвания. Данните от няколко проучвания показват, че степента на детекция на първичен тумор чрез 18F-FDG PET при пациентите с окултен тумор варира между 24,5-53% [Delgado-Bolton et al.,2003; Kwee et al.,2009; Dong et al.,2008]. В съответствие с литературата в настоящата извадка първичните тумори бяха правилно открити при 74 от 130 пациенти с органични метастази (57%) чрез 18F-FDG PET/CT. Документираната от нас, чувствителност, специфичност, ППС, ПНС и точност на 18F-FDG PET/CT са: **83.15%** (95%CI 73.73% - 90.25%), **90.24%** (95% CI 76.87% - 97.28%), **85.38%** (95% CI 78.12% - 90.97%), **94.87%** (95% CI 87.89% - 97.92%) и **71.15%** (95% CI 60.60% - 79.82%). Така например в своя труд **Moller AK et al.,2011** съобщават, че PET/CT е открила първичен тумор при 39,5% от пациентите с екстрацервикални лезии. Степента на чувствителност, специфичност и точност е била 87%, 88% и 87,5%. *Всички гореизброени резултати корелират добре с данните от нашето проучване, демонстрирайки висок процент на показателите чувствителност, специфичност и точност на 18F-FDG PET/CT при окултни карциноми, с вариабилна, но също сравнително висока степен на детекция на първична лезия в близо половината от случаите.* Независимо от този факт някои доклади твърдят, че в присъствието на завършена диагностична информация от останалите образно-диагностични и клинично-лабораторни методи, PET/CT е възможно да не демонстрира значителни предимства в детекцията на първичен тумор, нито да окаже решаващо влияние върху клиничното поведение. Такова скорошно проспективно проучване [Møller et al., 2012] сравнява диагностичното представяне на FDG PET/CT спрямо контраст-усилена СТ, като показва липса на статистически значима разлика в степента на откриване на първична лезия (28,1% срещу 31,9%), чувствителност (57,6% срещу 65,2%), специфичност (71% срещу 60,9%) и точност (64,4% срещу 63%) между тези две модалности. В споменатото проучване, хиперметаболични лезии от PET-образа, които са без видим кореспондиращ субстрат на СТ изображения, са били считани за отрицателни, в резултат на което малки по размер първични лезии могат лесно да бъдат пропуснати при наличието на такива критерии за интерпретация на образа. Следователно диагностичната ефективност на FDG PET/CT в конкретното изследване може би е подценена. *Въпреки че ролята на 18F-FDG PET/CT като първа линия на образно-диагностична техника при пациенти с НПО все още предстои да бъде установена, тя има значителни предимства. Както вече беше споменато, целотелесното изображение показва точната степен на метастатично разпространение на заболяването в допълнение към възможността за откриване на първичен тумор, като елиминира необходимостта от други образни изследвания и/или инвазивни процедури, предотвратявайки забавяне при започването на подходящо лечение. Разпределението на идентифицираните първични туморни локализации спрямо тяхната честота в нашето проучване е следното: бял дроб (36%), панкреас (16%), дебело черво (10%), стомах (8%) мезотелиом на плеврата (7%), млечна жлеза (5%) яйчник (5%), множествен миелом (3%), хранопровод (1%), жлъчни пътища (1%), жлъчен мехур (1%), първичен чернодробен (1%), уретер (1%), тънко черво (1%) и малигнен меланом (1%).* Според данните от аутопсионни изследвания [Pentheroudakis et al., 2009] се установява предполагаемо първично огнище при 60%–80% от пациентите с НПО, най-често в белия дроб (27%), панкреас (24%) и хепатобилиарно дърво

(8%), които са в пълно съответствие с резултатите от настоящото проучване. *Реализирана беше сравнителна оценка на инициалните метастатични прояви при три от най-често срещаните първични огнища в работната група: бял дроб, панкреас и дебело черво. От така изпълнената оценка се отчита обособяване на определени водещи метастатични и/или клинични презентации конкретно при пациентите с доказан първичен белодробен карцином (белодробни, чернодробни и костни лезии) и тези с карцином на панкреас (чернодробни лезии и завишени туморни маркери). За разлика от тях при пациентите с първичен дебелочревен карцином не се установява определена зависимост към специфична предилекционна метастатична локализация при презентация на заболяването под формата на окултен тумор, с доста хетерогенен характер на клиничната картина. В настоящото проучване бяха регистрирани само четири ФП резултата, като три от тях бяха свързани с погрешна интерпретация на вторични промени за първична лезия на фона на напреднал дисеминационен процес, а в четвъртата невъзможност за коректно отдиференциране на първичния орган поради локално авансирал туморен процес. Следователно при наличие на генерализиран или локално авансирал метастатичен процес е уместно хистологична верификация, с цел избягване на възможността за ФП-резултат. Повечето автори докладват, че източниците на ФП резултати в по-голямата част от случаите са свързани със специфични (туберкулоза, гранулом) и неспецифични инфекции или доброкачествени тумори, като белият дроб е една от най-честите локализации – [Purohit et al.,2014; Metser et al.,2007].*

Черният дроб беше най-честата инициална метастатична локализация в нашата извадка (32%). Данните от аутопсионни серии показват, че белият дроб, дебело черво, панкреас, млечна жлеза и стомах са най-често срещаните източници на метастатично чернодробно заболяване, равняващи се на 24,8%, 15,7%, 10,9%, 10,1% и 6,1%, съответно. Вторични чернодробни метастази от овариален, ендометриален, простатен и уротелен карцином се наблюдават значително по-рядко, в около 4% или по-малко от случаите [Shak et al.,2006]. В проучване на **Ayoub et al., 1998** включващо общо 500 пациенти с чернодробни метастази от окултен карцином, първична лезия е установена при 135 от тях (27%), като обикновено това са били тумори на бял дроб, дебело черво и панкреас. *Нашите резултати демонстрират сходна честота с изключение на дебелочревния произход, който не се нарежда сред най-застъпените първични локализации в извадката (само 2-ма от 42). От всички пациенти с вторични чернодробни лезии от окултен карцином в нашето проучване трите най-чести първични тумори бяха съответно: бял дроб (5 от 42), панкреас (5 от 42) и стомах (4 от 42).*

Скелетът, особено неговите аксиална и проксимална апендикуларна част, е често срещана метастатична локализация за множество видове карциноми и хематологични злокачествени заболявания. Скелетните лезии могат да бъдат първата проява на малигнено заболяване в 25–30% от случаите [Katagiri et al.,1999]. *Това се наблюдава и в нашите резултати, при които костната система беше втората най-честа метастатична локализация от окултен карцином (20%). Според различни проучвания белите дробове, черният дроб, панкреасът и ГИТ са най-често срещаните окултни тумори при пациентите презентиращи с костни метастази. Аденокарциномът е основният хистологичен тип, представляващ 70% от всички случаи, следван от недиференциран 15% и плоскоклетъчен карцином 10% [Airoldi G., 2012]. Сходни резултати се установяват и от нашата извадка, при която от всички пациенти с костни метастази водещият хистологичен резултат беше аденокарцином (24%), следван от недиференциран (16%) и плоскоклетъчен карцином (12%). Основната разлика е значително високият процент на пациенти в нашето проучване, които се насочват за PET/CT, позовавайки се предимно на клинични и образни данни за метастатична костна болест, без предхождащ опит за хистологична верификация (48%). При пациенти, засегнати от костни метастази с неизвестен произход, един от най-важните фактори за прогнозата и планиране на лечение е хистологичният тип. Следователно биопсията е задължителна процедура в процеса на идентификация на първичен тумор. Тя обикновено се извършва от най-достъпната костна или*

съпътстваща висцерална лезия, като анализът на добитата тъканна проба трябва да включва хистохимия, имунохистология и електронна микроскопия. Костната биопсия е ключов компонент в диагностичната стратегия и хистологичното потвърждение е особено ценно при пациенти, които имат солитарна костна метастаза или необичайни радиологични признаци, предполагащи миелом или сарком, а не карцином. Въпреки че хистологичното изследване рядко би успяло самостоятелно да идентифицира точния характер на първичната лезия, то често предоставя важни диагностични улики: силно предполагащи хистологични модели могат да бъдат открити при дребноклетъчен карцином на белия дроб, свелоклетъчен рак на бъбреците или добре диференцирен карцином на щитовидна жлеза. Имунохистохимията помага да се определи вероятният произход на първичното огнище, най-вече в случаите, когато диференциацията е минимална [Piccioli et al., 2015]. *В нашата извадка първична лезия беше правилно установена чрез PET/CT в близо половината от всички пациенти (48%) с метастатична костна болест от окултен карцином. Най-често това беше карцином на бял дроб (20%), без да се обособява друга предилекционна локализация сред останалите първични тумори, съответно: млечна жлеза (8%), дебело черво, множествен миелом, мезотелиом, уретер и малигнен меланом (всички x 4%).* В проучване на Hemminki et al., 2013 с общ брой 501 пациенти, първичен тумор е установен при 60%, със следната нисходяща честота: бял дроб (128), урологични (29), простата (16), гърда (14), дебело черво (12), панкреас/стомашно-чревен тракт (10), черен дроб (9), жлъчни пътища (4), стомах (3), медиастинум (2), други (19). В друго голямо проучване на Murata et al., 2015 включващо 286 пациенти, първичен тумор е открит при 89% със следното разпределение: бял дроб (72), миелом (41), простата (26), лимфом (23), бъбрек (18), черен дроб (12), гърда (12), стомах (10), панкреас (10), щитовидна жлеза (9), жлъчни пътища/дебело черво (6), хранопровод (3), други (6). Интерес в съответното проучване представлява разделянето на диагностичните методи и процедури в две големи категории: базови изследвания (анамнеза, физикален преглед, рентгенография, кръвни тестове и целотелесен СТ) и високо специализирани диагностични процедури (биопсия, симптом-насочени ендоскопски изследвания (ФКС, ФГС и др.), мамография, костно-мозъчна пункция и PET/CT). Авторите съобщават, че близо 53,3% са диагностицирани чрез т.нар. „обща изследвания“, докато PET/CT не е бил достатъчно ефективен метод за установяване на първичен тумор в тяхната кохорта. *Независимо от противоречията, които се срещат в различните авторски колективи, ние считаме, че PET/CT позволява едновременно както евентуална идентификация на първичен злокачествен тумор, така и предоставяне на насоки за провеждане на тъканна биопсия при пациенти със съмнение за костни метастази, особено за откриване на FDG-положителни екстраскелетни метастатични лезии.*

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

В проспективно проучване на Ebata et al., 2016 върху 35 пациенти с малигнен плеврален излив от окултен карцином (28,6%) са диагностицирани с рак на белия дроб, (20%) с рак на яйчниците или перитонеума, (11,4%) със злокачествен плеврален мезотелиом, по един (3%) с лимфом, рак на гърдата и панкреаса, докато при (31,4%) първичния произход е останал неизвестен. *В обобщение нашата извадка демонстрира ПП първични тумори при 23/32 пациенти (72%) с метастатични лезии в бял дроб/плевра, с отлична корелация спрямо литературните данни за честотата на водещите първични туморни локализации, които бяха съответно: бял дроб (41%), малигнен мезотелиом (13%), яйчник (6,2%), дебело черво (6,2%), стомах (3,1%) и множествен миелом (3,1%).*

Въпреки че повечето солидни тумори показват високо усвояване на FDG, такова липсва или е минимално при много други. Възможността за откриване на лезии чрез PET/CT е в пряка зависимост от редица фактори, включително размера на лезията, способността на тумора да концентрира FDG, правилната подготовка на пациента, фоновото натрупване на FDG в околните тъкани и др. Познати

са редица тумори с вариабилна акумулация на FDG, съответно: добре/умерено диференциран белодробен аденокарцином, бъбречно-клетъчен карцином, хепато-целуларен карцином (ХЦК), простатен карцином, муцинозни неоплазми и др. [Flavell et al.,2018]. Добре известен факт е, че злокачествените образувания с муцинозен хистологичен модел имат ниско ниво на акумулация на FDG. Следователно чувствителността на FDG PET/CT за откриване на муцинозни новообразувания е доказано относително ниска, с документирана чувствителност от 59% в ретроспективно проучване от Berger et al.,2000. По сходен начин туморите с големи кистозни или некротични компоненти могат също да дадат фалшиво отрицателни резултати поради редуциран клетъчен дял и по-малко жизнеспособни ракови клетки [Lakhani A et al., 2017]. *При карцинома на яйчника обикновено най-честите източници за ФН негативни резултати се наблюдават при добре диференцирани серозни цистаденокарциноми, муцинозен цистаденокарцином, както и при милиарна перитонеална карциноматоза, която е трудна за отдиференциране, и най-вече в присъствие на висок метаболитен фон в ГИТ от физиологичен тип (напр. при пациенти, приемащи перорална антидиабетна терапия) или възпалителен характер.* Друга онкологична единица, при която все още има противоречиви мнения за ролята на PET/CT, е стомашният карцином. При него определени хистологични видове са причина за значителни вариации в усвояването на ¹⁸F-FDG. Неинтестинален дифузен тип, муцинозен аденокарцином и карциноми съдържащи клетки „тип пръстен с камък“ имат ниска откриваемост на PET. *В нашата извадка наблюдавахме един ФН случай при 55-годишен пациент с образни данни за костни метастази без хистологичен резултат преди PET/CT. Резултатът от нашето изследване откри единствено, че става въпрос за генерализирана метастатична костна болест, която не демонстрира сигнификантно повишен глюкозен метаболизъм (индиректен белег, който предполага първичен тумор с много ниска или липсваща фиксация на маркираната глюкоза). Първичната локализация, доказана на по-късен етап при този пациент, беше стомах (пръстеновидноклетъчен карцином, G3), който е прогресирал с перитонеални лезии и асцит.* Специфична онкологична единица представляват и високо диференцираните невроендокринни тумори (NET). Те са хетерогенна група новообразувания, които възникват от клетките на ендокринната система в човешкото тяло и най-често произлизат от стомашно-чревния тракт и панкреаса (GEPNETs), като се наблюдават много различни подтипове, с варираща агресивност от индолентни тумори, които прогресират в продължение на десетилетия до силно агресивни злокачествени заболявания. Уникална характеристика на NET е експресията на соматостатинови рецептори (SSTR), които могат да бъдат използвани за изобразяване и лечение с радиомаркирани пептиди. Между 9% и 19% от пациентите с NET презентират с метастатично заболяване от НПО [Geijer et al.,2013]. *В нашето проучване имахме само 4 пациенти (трима мъже и една жена) с хистологичен резултат за NET от биопсия на чернодробни метастази. Първичен тумор беше открит в 2-ма от 4-ма пациенти, съответно: 1. панкреасен карцином (SUVmax 8), с FDG позитивни метастатични лезии в черен дроб и медиастинални лимфни възли (SUVmax до 9,2); 2. тънко черво (SUVmax 4,4) и FDG+ метастатични лезии в абдоминални и мезентериални лимфни възли и суспектна костна лезия (SUVmax до 5,2). Останалите два случая бяха ПН, при които първичният тумор остана недоказан, но с налични метастатични лезии, съответно: 1. бял дроб, черен дроб и медиастинални лимфни възли (SUVmax 3,4); 2. изолиран метастатичен процес в черен дроб без повишен глюкозен метаболизъм. Последните два случая ясно демонстрират, че NET са хетерогенно заболяване, при което усвояването на маркираната глюкоза е пряко свързано със степента на диференциация на тумора и митотичния индекс, като може да варира от липсващо до интензивно повишен глюкозен метаболизъм. Следователно ние считаме, че оптималното предтерапевтично стадирание в тези случаи задължително трябва да включва извършването на соматостатинова сцинтиграфия, която в днешно време може да бъде заменена с Ga68- DOTA-пептид (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) PET/CT, поради добре документирана по-висока чувствителност и специфичност на метода в сравнение със соматостатин-рецепторната*

сцинтиграфия с ^{111}In -octreotide/ Tc-99m -tektrotyd, в комбинация с ^{18}F -FDG PET/CT, CT и MRI. В скорошен мета-анализ на **Geijer et al., 2013** включващ 22 проучвания и повече от 2000 пациенти, Ga^{68} DOTA PET/CT демонстрира чувствителност от 93% и специфичност 95%. Изборът на хибриден метод за стадиране на пациенти с НЕТ е пряко свързан с диференциацията на тумора, като добре диференцираните тумори (G1) обикновено запазват високи нива на експресия на SSTR, докато при слабо диференцираните се наблюдава значително понижена до липсваща експресия на SSTR, което ги прави неподходящи за оценка чрез соматостатинова сцинтиграфия. Обратно такива тумори обикновено имат висок глюкозен метаболизъм и следователно се визуализират по-добре чрез FDG PET/CT - т.нар. „flip-flop“ феномен. От друга страна, умерено диференцираните тумори (G2) представляват средата на спектъра и могат да демонстрират както повишена фиксация на ^{68}Ga DOTA-, така и завишен глюкозен метаболизъм на ^{18}F -FDG. В този случай факторът, който има отношение за избора на инициална стадираща хибридна методика, е пролиферативният индекс – Ki 67%. В изследване на **Prasad et al., 2010** с общ брой от 59 пациенти с данни за НЕТ от НПО, Ga -DOTA-NOC PET/CT е открила първичното огнище при (59%): илеум/йеюnum (n=14), панкреас (n=16), ректум/дебело черво (n=2), бели дробове (n=2) и параганглиом (n=1). В сравнение самостоятелното приложение на CT потвърждава констатациите едва при 20% от случаите. Друг обширен мета-анализ на **Ma H et al., 2020**, включващ общо 10 проучвания (484 пациенти), изчислената чувствителност и специфичност на ^{68}Ga -DOTA-SSTR при идентифициране на окултни NET са съответно 82% и 55%. По отношение на вторичните депозити ^{68}Ga -DOTA-SSTR е открила най-много метастази в черен дроб (57,9%), последван от лимфни възли (22,8%), кости (12,8%), бял дроб (2,8%) и други (1,7%). Степента на детекция на ^{68}Ga -DOTA-SSTR за НПО-НЕТ е била 61%.

В нашата извадка пациентите с НЕТ бяха с много ниска честота, равняваща се едва на 3,0%. Инициалната метастатична локализация при всички от тях беше черен дроб. Първичен тумор беше установен при половината (панкреас и тънко черво). Изолирано чернодробно ангажиране се наблюдаваше само при един пациент, докато при останалите се установиха допълнителни метастатични лезии със следното разпределение: лимфни възли (n=3), бял дроб (n=2), кости (n=2) и перитонеум (n=1). Независимо от малкия брой пациенти в тази категория получените данни корелират добре със световната литература, както беше отбелязано по-горе. В обобщение НЕТ са изключително хетерогенни тумори, изискващи задълбочено познание за тяхната биология и поведение, както и изчерпателен хистопатологичен анализ, който да послужи в подбора на правилната последователност на провеждане на нуклеарномедицински изследвания. Рутинната употреба единствено на ^{18}F -FDG е незадоволителен подход, чиито последици могат да бъдат предпоставка за висок процент на ФН-резултати, особено при пациенти с добре- и умерено диференцирани тумори. Следователно хистологично верифициран метастатичен процес е едно от основните изисквания преди провеждането PET/CT поради пряката връзка върху чувствителността, специфичността и степента на детекция.

Първичният ХЦК представлява друга туморна единица, водеща до ФН резултати поради вариалбилно включване на FDG. В своя труд **Torizuka et al., 1995** показва, че включването на маркираната глюкоза в ХЦК корелира със степента на неговата диференциация; Ниско диференцираните ХЦК са с висока метаболитна активност (SUV $6,89 \pm 3,39$) в сравнение с добре/умерено диференцираните карциноми (средно SUV $3,21 \pm 0,58$). В нашето проучване имаше 1 ФН резултат във връзка с ХЦК, при 64годишна жена, с оплаквания от обща отпадналост, тежест и болка в дясно подребрие с нощни изпотявания. Данни от CT и ехография за множество огнищни лезии в черен дроб и лимфаденомегалия ад портам хепатис. Завишени стойности на АФ до 812 и ГГТ до 287. Негативни ФГС и ФКС. С резултат от проведена чернодробна биопсия за метастаза от ниско диференциран аденокарцином, хепатоиден вариант, с огнищна невроендокринна

диференциация, без специфичен имунофенотип (позитивна реакция за CK7 в 100, CD56 в 90%, огнищно слаба експресия за хепатоцит в голям процент, много слаба експресия в част от туморните клетки за синаптофизин и негативна реакция за мамаглобин, CK20, Хромогранин А, CDX2, TTF1, WT-1. Ki 67 маркира около 30% от туморните клетки), който да насочва към определена локализация (възможен произход от бял дроб, панкреас, ГИТ, ХЦК?). PET/CT показва интензивно повишена метаболитна активност (SUV_{max} 12,6) в известните чернодробни и лимфогенни метастази, които бяха погрешно приети за метастатична болест.

Бъбречно-клетъчният карцином представлява друга локализация, при която оценката на локален статус чрез FDG PET/CT е силно затруднена главно поради физиологичната екскреция на FDG от бъбреците, което намалява контраста между бъбречните лезии и нормалната тъкан. Това може да прикрие или маскира патологичните бъбречни лезии, особено при нативен характер на CT-компонентата. В нашето проучване наблюдавахме един ФН резултат при 60-годишна жена с костни метастази без хистологична верификация. PET/CT установи ретроперитонеален туморен процес, костни и лимфогенни метастази с повишен глюкозен метаболизъм (SUV_{max} 7,1), които бяха интерпретирани за метастатични лезии, на фона на локално авансирал ретроперитонеален тумор, с последваща хистология за светлоклетъчен карцином и най-вероятен бъбречен произход. Независимо от изброените множество тумори с вариабилна метаболитна активност спрямо данните от световната литература карцинома на млечната жлеза и яйчника са най-честите причини за ФН резултат от PET/CT- [Kwee et al.,2009]. Тези данни корелират в голяма степен и с резултатите от нашето проучване, където близо половината от случаите с ФН резултат при пациентите от женски пол бяха свързани с първичен тумор в областта на гърдата или половата система, съответно: млечна жлеза -1; яйчник -1; маточна шийка -1; маточно тяло – 1. Интересен случай от извадката представлява 64 годишна жена със солитарна костна лезия от аденосквамозен карцином, при която първичната локализация се позитивира на втора PET-CT контрола – **Фиг 44**. Следователно, базирайки се на гореизложените факти във връзка с основните източници на ФН резултати в нашето проучване, считаме, че е от изключително значение да се познават задълбочено основните фактори, които биха могли да окажат отрицателно влияние върху успеваемостта на хибридна методика да идентифицира първично огнище. Познавайки тези слаби страни на метода, може по-лесно да се изгради диагностична стратегия, да се определи поточно последователността на образно-диагностичните процедури предвид тяхната очаквана степен на детекция и да се прецени доколко стойността на негативен PET/CT резултат е достатъчно висока за целите на правилната диагностика. Друг лимитиращ фактор, който би могъл да има негативно влияние върху високия брой ФН случаи, е отсъствието на хистологично верифициран метастатичен процес преди PET/CT изследването при 5 от 15 пациенти с ФН резултат (33,3%), което теоретично е в пряко несъответствие с основната дефиниция за НПО, отразявайки неизчерпателна диагностична обработка преди назначаването на хибридна методика. Това от своя страна превръща процеса в „гледане на сляпо“, без информация за очакваната степен на чувствителност, специфичност, ППС и ПНС, създавайки трудности и несигурност при интерпретацията на PET/CT-изображението. Освен за откриване на първично огнище ^{18}F -FDG PET/CT е с доказани ползи при екзактното определяне на разпространението на метастатично заболяване, което може да има важни последици за клиничното управление. Целотелесното морфологично изследване е заложено в началото на диагностичния алгоритъм при пациентите НПО, търсейки потенциални първични тумори, идентифициране на всички вторични прояви и определяне на места за провеждане на минимално инвазивни биопсични процедури. В изследвания материал едва 19,2% от пациентите разполагаха с целотелесно изследване, докато CT на една или две области беше налична при 61%. Основният контингент разполагаше предимно с базови и лесно достъпни изследвания като УЗД (64%) и рентгенография (76%). Това значително разминаване между препоръчителния минимум диагностични процедури, вероятно олицетворява

липсата на единодушие в клиничната практика. Оценката на тези пациенти трябва да се реализира чрез мултидисциплинарен и интегративен поетапен диагностичен подход, като се обмислят образните и клиникопатологични данни, за да се постигне максимално оптимизиране на терапевтичната стратегия. В този ред на мисли образната диагностика заема централна роля в управлението на пациенти с окулен тумор поради възможността за характеризирани на клиникопатологичните НПО субтипове, с оглед разграничаване на т.нар. „благоприятни групи“, които биха могли да се възползват от специализирани терапевтични стратегии. В изследвания материал се наблюдава значително висок процент на пациентите с FDG-положителни метастатични лезии (90%) спрямо FDG-негативни (10%). Тяхното честотно разпределение беше: черен дроб (41%), бял дроб/плевра (37%), лимфни възли (68%), кости (52%), перитонеум (19%), други по-рядки локализации (надбъбреци, слезка, меки тъкани и т.н; 14%). Броят на вторично ангажираните метастатични области, разделен в четири категории, е: една (27%), две (20%), три (25%), и повече от три области (28%). От получените данни ясно се забелязва, че в работната група с органни метастази от окулен карцином, в повече от 50% от пациентите се наблюдава генерализирана метастатична болест с ангажиране на три или повече от три анатомични зони, като това са предимно лимфни възли, кости, черен дроб и бял дроб. Тези резултати са в съответствие с литературните източници, в които се съобщава за дисеминиран метастатичен процес в (75–85%) от случаите с честотно разпределение на преобладаващите вторични лезии, съответно: лимфни възли (40–45%), черен дроб (30–40%), кости (25–35%) и бял дроб (30–40%)– [Pavlidis et al.,2003; Zaun et al.,2018].

В заключение FDG PET/CT е хибриден метод с висока чувствителност (83%), специфичност (90%) и точност (71%) за локализиране на първичен тумор при пациенти с органни и костни метастази от окулен карцином, с детекция на първична лезия в повече от половината пациенти (ПП-стойност, 57%). Най-често наблюдаваните първични огнища са: бял дроб (36%), панкреас (16%) и ГИТ (18%). PET/CT предоставя пълноценна информация за целите на стадирация процес предвид данните за напреднало метастатично заболяване в над 50%, със следното местоположение на водещите вторични депозити: лимфни възли (68%), кости (52%), черен дроб (41%), бял дроб/плевра (37%), перитонеум (19%), други по-редки локализации (надбъбреци, слезка, меки тъкани и т.н.; 14%). Това води до т.нар. upstaging и преход към системна терапия или в комбинация с палиативна лъчетерапия/таргетна терапия, особено при откриване на неизвестни костни или костно-мозъчни лезии при пациенти с екстраскелетна локализация на инициалната метастатична лезия.

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

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

Видът на инициалната метастатична локализация е в пряка корелация с очакваната честота на хистологичния вид на лезиите. При пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином, където е най-висок броят на тези с вторично ангажирани шийни лимфни възли, двата най-често наблюдавани хистологични видове са плоскоклетъчен и недиференциран карцином. За разлика от тях, при пациентите с висцерални и костни метастази, които представляват най-обширния контингент на случаите с окултен тумор, преобладават хистологични данни за умерено до слабо диференциран аденокарцином (64%) и недиференцирани тумори. Хистопатологично, интракраниалните лезии са най-често метастатичен аденокарцином или плоскоклетъчен карцином - [Pavlidis et al., 2003].

Резултатите от нашето проучване демонстрираха сходно честотно разпределение на хистологичните видове в трите групи, съответно: лимфогенни метастази - плоскоклетъчен карцином (42%), ниско-/недиференциран карцином (17%) и аденокарцином (13%). За разлика от тях при органните метастази се наблюдава предимно аденокарцином (51%), без хистологичен резултат (27%), ниско- и недиференциран карцином (14%). При пациентите с мозъчни метастази разпределението е сходно: аденокарцином (41%), ниско- и недиференциран карцином (13%) и такива без хистология (26%). Прави впечатление сравнително високият процент на пациенти насочени за провеждане на FDG PET/CT, преди да е налично хистологично потвърден метастатичен процес, предимно в групите с органни (27%) и мозъчни (26%) метастази и минимално при тези с лимфогенни метастази от НПО (6%).

Базирайки се на наличните данни в трите групи за проведената предтерапевтична лабораторна и инструментална диагностика е възможно да става въпрос за очевидни погрешни диагнози, при които се пропуска хистологично потвърждение на образни находки, подозрителни за първичен тумор, или случаи с непълна диагностична обработка. Обикновено задължителният диагностичен стандарт, установен в насоките на Европейското общество по медицинска онкология (ESMO), би трябвало да се извършва рутинно: това включва хистология и щателна имунохистохимия, задълбочен физически преглед, основен кръвен и биохимичен анализ, СТ или MRI на гръден кош, корем и малък таз. От собствения ни опит с пациенти, насочени за стадиращо изследване в нашата клиника, прави впечатление, че усилията за диагностика между центровете и пациентите се различават значително. Въпреки че при някои пациенти е извършен минималният брой тестове, изисквани от насоките на ESMO, много други са получили редуцирана и незадълбочена диагностична работа, далеч непокриваща препоръчителните изисквания, като по този начин липсата или недостатъчните диагностични тестове могат да доведат до погрешна диагноза при някои пациенти.

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

В нашия материал 18F-FDG PET/CT беше първи метод за целотелесно изобразяване, използван за откриване на първичен тумор в по-голямата част от пациентите. Независимо от това ролята на 18F-FDG PET/CT като първа линия на образна диагностика при пациенти с НПО все още остава спорна в световен мащаб и предстои да бъде установена и статистически доказана чрез клинични проучвания с голям брой пациенти и унифицирани критерии. От друга страна, неоспорими са предимствата на целотелесното изображение, което пълноценно показва степента на дисеминационния процес в допълнение към евентуална идентификация на първичен тумор, като по този начин елиминира необходимостта от допълнителни образни изследвания, други инвазивни процедури и предотвратява забавяне на подходящо лечение. Ключов етап в оптималното стадиране на един пациент освен разпознаването на

първичната туморна лезия, представлява и точната оценка на всички метастатични прояви. Повече от 50% от пациентите с НПО имат множествени дисеминационни лезии, с ангажиране на поне два органа, главно черен дроб в 40-50% от случаите, лимфни възли (35%), бели дробове (31%), кости (28%) и мозък (15%) – [Pavlidis N et al.,2003; Collado R et al.,2014; Pavlidis et al., 2015; Zaun G et al.,2018]. В изследвания контингент на пациенти с НПО получените резултати ясно показват, че значително по-висок процент на напреднал дисеминационен процес, със засягане на две или \geq три анатомични зони, се наблюдава при пациентите с органни (общо – 73%) и мозъчни (общо – 74%) метастази. Това показва необходимост от провеждане на стадиращо цялотелесно образно изследване, което да може с висока точност да предостави информация за цялостния туморен обем. От друга страна, се забелязва, че при пациентите с лимфогенни метастази от НПО честота на генерализан метастатичен процес е по-ниска (общо 53%), и тук следва да се положи максимално усилие за прилагане на по-агресивен локален лечебен подход, като за тази цел отново правилното определяне на М-стадий има решаващо значение.

Белодробният карцином е един от най-често срещаните първични тумори, откриван при пациенти с НПО. В преглед на 12 аутопсионни проучвания, върху 884 пациенти с НПО, първичното огнище е открито при 73% от тях. Това са били предимно тумори в белия дроб (23%) и панкреаса (24%), но също и в хепатобилиарния тракт (8%), бъбреци и надбъбречни жлези (8%), дебело черво (7%), генитална система (7%) и стомах (6%) – [Pentheroudakis G et al.,2007]. Тази статистика се потвърждава и от нашите наблюдения в групите, съответно: при пациентите с органни метастази най-често се наблюдават следните първични тумори: бял дроб – 36%; панкреас – 16% и ГИТ– 18%. В групата на мозъчните метастази от окултна неоплазия се срещат предилекционно тумори на бял дроб (75%), без да се обособява друга локализация със сигнификантно честотно разпределение. При пациенти с лимфогенни метастази от НПО най-честите първични тумори са: в областта на глава и шия (46%), бял дроб (17%) и млечна жлеза (11%).

Показателите чувствителност, специфичност, ППС, ПНС и точност на метода зависят от редица фактори, като биологично поведение, размер и местоположение на тумора. Съществуват множество проучвания, повечето от които с ретроспективен характер, малък брой пациенти и вариабилни включващи критерии, в които анализът на данните се осъществява върху общ брой метастатични лезии от различни локализации или се подразделят основно в две големи категории - с цервикални и екстрацервикални вторични лезии от НПО. В проучване на Cengiz A et al., 2018 върху 121 пациенти, 95 от които с хистопатологично потвърдени метастази и 26 пациенти със суспекция от конвенционални образи. Правилно-позитивни първични тумори са установени при 59 от 121 пациенти (49%) чрез FDG PET/CT, с чувствителност, степен на специфичност и точност от 84%, 78% и 82%. При 36 пациенти с метастази в лимфните възли, които са били оценени отделно, първичните тумори са правилно идентифицирани при 14 от 36 пациенти. Изчислените показатели чувствителност, специфичност и точност в тези случаи са: 66%, 75% и 70%. В голям метаанализ на Hassan O et al.,2014 върху 30 проучвания, включващи пациенти с цервикални лимфогенни метастази от НПО, PET/CT открива 30,7% от туморите, които не са били установени след конвенционална обработка. Общата чувствителност, специфичност и точност на метода са били 82,5%, 80,2% и 81,4% съответно. Нашите резултати демонстрират сходни показатели, със степен на детекция от 42%, чувствителност 76% (95%CI 61% - 87%), специфичност 84% (95%CI 69% - 94%) и точност 80% (95%CI 70% - 88%) в групата на лимфогенните метастази, където най-висок е процентът на шийната локализация (71%). По отношение на пациентите с екстрацервикални метастази все още в литературата се срещат противоречиви становища относно добавената диагностична стойност на PET/CT спрямо конвенционалните технологии. Това най-вероятно е свързано с факта, че липсват големи, проспективни и рандомизирани проучвания, които да оценят ефективно потенциалната полза от използването на 18F-FDG PET/CT на един по-ранен етап от диагностичния алгоритъм, както

и да се прецени дали и кога е уместно да се прилага FDG PET/CT при тези пациенти. В проспективно проучване на **Moller et al., 2012** включващо 136 пациенти с екстрацеребрални метастази от окулен карцином, е осъществен анализ между PET/CT и CT за детекция на първичен тумор. Резултатите показват, че PET/CT и CT успяват да идентифицират сходен брой първични тумори, съответно: 38 (28,1%) и 43 (31,9%). Не са наблюдавани статистически значими разлики между двата метода по отношение на специфичността, чувствителността и точността: PET/CT (71%, 57.6%, 64.4%) и CT (60.9%, 65.2%, 63%). Независимо от този факт 18F-FDG PET/CT получава все по-широко признание и утвърждение на приложението му в клиничната практика като метод за изобразяване, който да се използва в диагностиката на пациенти с НПО. Това е в пряка връзка с неговата комплексна технология, която позволява да се постигне функционална оценка на биологичното поведение на тумора, неговия метаболитизъм, рецепторна експресия, неоангиогенеза и т.н. По-високата чувствителност на метода се допълва и от възможността да се откриват тумори с много малки размери или липсващо контрастно-усилване от CT поради по-висок контраст лезия/фон – [**Pavlidis N et al., 2009**]. В няколко доклада степента на детекция на първичен тумор варира между 24,5-53% за 18F-FDG PET/CT при пациенти с НПО – [**Delgado-Bolton RC et al., 2003; Rusthoven KE et al., 2004; Lonneux M et al., 2000**]. *В съответствие с данните от световната литература в нашето проучване правилно-положителни първични тумори бяха установени при 74 от 130 пациенти (ПП- стойност, 57%). Чувствителността, степен на специфичност, ППС, ПНС и точност на 18F-FDG PET/CT при екстрацеребрални метастази от окулен карцином бяха определени, съответно: 83.15% (95%CI 73.73% - 90.25%), 90.24% (95% CI 76.87% - 97.28%), 85.38% (95% CI 78.12% - 90.97%), 94.87% (95% CI 87.89% - 97.92%) и 71.15% (95% CI 60.60% - 79.82%). Подобни резултати се съобщават и в проучване на **Han et al., 2012** - чувствителност, специфичност и точност на метода от 91,5%, 85,2% и 88,3%. В друго проучване на **Riaz S et al., 2016**, чувствителността, специфичност и точност на 18F-FDG PET/CT за откриване на първичен тумор са 80%, 74% и 78%.*

По отношение на основните източници на мозъчни метастази, разглеждани в големи серии, най-често наблюдаваните първични тумори, подредени в низходяща честота, включват недребноклетъчен рак на белия дроб, гърда, малигнен меланом, карциноми на бъбреците и ГИТ – [**Nussbaum ES et al., 1996**]. В друг по-съвременен доклад на **Jeong et al., 2002** първичен тумор е бил установен при 61 от 77 пациенти с мозъчни метастази (79%). Чувствителността, специфичността, ППС, ПНС и точността на PET за откриване на първичен произход е: 79,2%, 94,0%, 95,3%, 74,6% и 85,0%, съответно. Интерес в проучването представлява степента на съответствие между 18F-FDG PET и конвенционалната радиологична обработка за идентифициране на първичното огнище, равняваща се на 80%. Това се дължи на факта, че предимно се доказват тумори на бял дроб, включително и в конкретното проучване (48/61, 78.7%). Независимо от това авторите подкрепят идеята, че необходимостта от 18F-FDG PET остава, защото точното разделяне на локализиран от дисеминиран метастатичен процес е важна предпоставка в избора на оптимално лечение. В своя материал те съобщават за костно-мозъчни и костни метастази (или и двете) при 14 пациенти (18%) и дисеминирани, метастатични лезии в 2 или повече региона в областта на главата и шията, торакс, абдомен и малък таз при 24 пациенти (31%). *Нашите резултати не се различават от повечето литературни източници със степен на детекция 32 от 46 пациенти (ПП- стойност; 70%). Белият дроб е най-честата първична лезия - (24/32, 75%). Процентът на установените от нас екстракраниални метастази от PET/CT беше значително по-висок (37/46, 80%), което отдаваме на ограничения брой конвенционални изследвания в популацията, от която е направена извадката. Чувствителността, специфичността, ППС, ПНС и точността на метода при пациентите с мозъчни метастази от окулен тумор в нашето проучване са: 100% (95%CI 89.1% - 100.0%), 71.4% (95%CI 41.9% - 91.6%), 89% (95%CI 77.7%- 94.8%), 100% и 91.30% (95%CI 79.2% - 97.5%).* В обобщение на горе-представените факти могат да се систематизират следните по-важни причини за ФН резултати от FDG PET/CT, влияещи върху чувствителността и специфичността на метода:

провеждане на системна или лъчетерапия преди PET/CT; физиологични варианти на повишен глюкозен метаболизъм и необичайни модели на усвояване на FDG след лъчелечение или хирургия; оценката на сложна анатомична област (напр. глава и шия); затруднена интерпретация на образа поради физиологично висока метаболитна активност в нормалните лимфоидни тъкани на Валдайеровия пръстен и слюнчените жлези; компрометиране на правилната интерпретация при невъзможност за синхронна регистрация на CT и PET-компонента (т.нар. Fusion-образ) във връзка с двигателни артефакти, често наблюдавани в областта на главата и шията; твърде малък размер на лезията и повърхностно разположение; ниска или липсваща степен на акумулация на маркираната глюкоза при малигнени новообразувания с определена хистология (напр. аденоиден кистозен карцином, високо диференциран мукоепидермоиден или некротичен плоскоклетъчен карцином на паротидната жлеза). За пациентите с органни и мозъчни метастази от окултен тумор основните източници на ФН са свързани отчасти отново с проведена терапия преди назначаването на PET/CT; невъзможност за отдиференциране на първичната лезия в присъствие на генерализиран метастатичен процес; тумори с определена хистология, свързани с много ниска или отсъстваща метаболитна активност (яйчников произход; муцинозни карциноми с произход от ГИТ; НЕТ; ХЦК и др.).

В проведеното от нас проучване средната преживяемост на пациентите с лимфогенни метастази от НПО е 61,66 месеца (95%ДИ 52,36-70,96 месеца). За разлика от тях, преживяемостта на пациентите с мозъчни и органни метастази е значително по-ниска, съответно: 19,87 месеца (95%ДИ 11,10-28,63 месеца) и 17,20 месеца (95%ДИ 13,50-20,90 месеца). По отношение на анализа на демографските показатели „пол“ и „възраст“ получихме следните резултати: полът на пациентите е статистически значим показател единствено при лимфогенните метастази от НПО, където средната преживяемост за мъжете е 45,76 месеца, докато при женския пол е 78,45 месеца ($p=0,013$). В групите на мозъчните и органните метастази се наблюдава отново по-ниска средна преживяемост за пациентите от мъжки пол 12,85 и 14,76 месеца, спрямо женския пол 27,93 и 19,58 месеца, но разликата не е статистически значима ($p=0,172$; $0,118$). Нашите резултати се припокриват с данните от световната литература, че мъжкият пол е свързан с по-лоша прогноза от женския – [Abbruzzese JL et al., 1994; Thöm I et al., 2009]. Така напр. в своя труд Löffler et al., 2014 съобщават за преживяемост от 19,3 месеца при жените срещу 12,3 месеца при мъжете.

По литературни данни по-високата възраст корелира с по-неблагоприятна прогноза – [Hess KR et al., 1999; Fernandez-Cotarelo MJ et al., 2010]. Това се потвърждава в голяма степен и от нашата извадка, където възрастта на пациентите (над и под 60 г) е статистически значим показател в групите с лимфогенни и мозъчни метастази от НПО, като по-високата възраст е асоциирана с по-ниска средна преживяемост, съответно: за тези с лимфогенни метастази във възрастова категория под 60 г., средната преживяемост е 70,27 месеца, докато над 60 г. е 35,96 месеца ($p=0,026$). При пациентите с мозъчни метастази под 60 г. средната преживяемост е 33,586 месеца, а над 60 г. е 10,15 месеца ($p=0,012$). От друга страна, няколко други серии не показват такава зависимост - [Abbruzzese JL et al., 1994; Löffler H et al., 2014]. В нашия материал липса на статистически значима разлика се наблюдава единствено при пациентите с органни метастази, където при възраст под 60 г., средната преживяемост е 17,02 месеца, а при тези над 60 г. е 17,40 месеца ($p > 0,05$).

Съществуват различни проучвания за корелацията между хистологичния вид на лезия и прогнозата на пациента, които съобщават, че плоскоклетъчният карцином спада към т.нар. „благоприятна група“, докато аденокарциномите, които представляват по-голямата процентна част от НПО, са свързани с по-лоша прогноза – [Itman E et al., 1986; Fernandez-Cotarelo MJ et al., 2010]. Данните от нашето проучване показват, че хистологичният вид на инициалните метастатични лезии е статистически значим показател в две от трите групи: с лимфогенни и мозъчни метастази. При пациентите с лимфогенни метастази от плоскоклетъчен карцином се установи значително по-ниска преживяемост

от 32,38 месеца спрямо тези с не-плоскоклетъчен тумор с 69,53 месеца ($p = 0,042$). За разлика от тях при органните метастази хистологичният вариант (аденокарцином или други), както и тези с клинични и/или образни данни за метастатичен процес от окултен тумор, но без биопсична верификация, отново не се установява статистически значима разлика – $p > 0,05$. Средната преживяемост за пациентите с аденокарцином (11,48 месеца), без хистология (19,64 месеца) и други (20,91 месеца). При пациентите с мозъчни метастази от НПО, които са били насочени за стадиращ РЕТ/СТ, без предварително проведена биопсия се наблюдава значително по-ниска средна преживяемост от 8,39 месеца спрямо тези с хистологични данни за аденокарцином 21,76 месеца, която е статистически значима ($p = 0,024$). От изложените дотук резултати прави впечатление, че при общо сравнение на хистологията аденокарцином спрямо прогностично „благоприятни групи“, към каквато спада най-често срещаният хистопатологичен резултат за плоскоклетъчен карцином при пациентите с лимфогенни метастази от окултен тумор се наблюдава по-добра преживяемост за последния, което вероятно е пряко свързано с по-голямата честота на локално органичен малигнен процес в тази група. От друга страна, липсват достатъчно доказателства относно въпроса дали плоскоклетъчните карциноми са свързани с благоприятна прогноза и в дисеминиран стадий. В нашата извадка резултатите показваха, че при изолирано разглеждане и сравнение на пациенти с лимфогенни метастази от НПО, хистологията за плоскоклетъчен карцином е свързана със значително по-ниска преживяемост спрямо тези с не-плоскоклетъчен тумор.

Относно местоположението на метастатичните лезии съществуват редица публикации, които показват, че засягането на определени органи е свързано със сигнификантни разлики в преживяемостта. Един от най-добре проучените и установен предиктор за неблагоприятен изход са метастазите в черния дроб, които показват значителни корелации с по-лоша преживяемост в няколко независими изследвания – [**van de Wouw AJ et al., 2004; Trivanovic D et al., 2009; Seve P et al., 2006**]. В анализирания от нас материал получените резултати по сходен начин демонстрират най-ниска средна преживяемост от 8,82 месеца за пациентите с инициално чернодробно ангажиране, следвани от тези с метастази в бял дроб/плевра/плеврален излив и кости, които имат средна преживяемост от 22,49 и 23,56 месеца. Статистически значима разлика на преживяемостта се установява между черен дроб и останалите 3 категории със съответните p -стойности: 0,001; 0,037 и 0,006. Спрямо някои автори лимфогенната локализация корелира с благоприятна прогноза [**Abbruzzese JL et al., 1994; Thöm I et al., 2009**], докато други кохорти не разкриват такава зависимост, въпреки че повечето доклади показват тенденция към по-добра преживяемост за пациентите с метастази в лимфните възли [**Löffler H et al., 2014; Trivanovic D et al., 2009**]. Нашите данни показват, че когато сравнението се осъществява между трите категории, подчертано по-добра преживяемост се наблюдава при пациентите лимфогенни метастази, но при изолирана сравнителна оценка спрямо тяхното местоположение (шийни, аксиларни и др.) не се установи статистически значима разлика в преживяемостта ($p > 0,05$). Така напр., средната преживяемост е 56,11 месеца при пациенти с метастази в шийни лимфни възли, 69,86 месеца при други по-рядко срещани локализации, докато най-ниска стойност се наблюдава при пациентите с метастази в аксиларни лимфни възли – 38,32 месеца. Следователно остава отворен и непълно решен въпросът дали плоскоклетъчният карцином е благоприятен прогностичен фактор при неговото индивидуално разглеждане в контекста на метастатична лимфаденомегалия от НПО.

За количествена оценка на степента на дисеминационния процес в групите използвахме броя на засегнатите органи (напр. лимфни възли, черен дроб, бели дробове). Няколко публикации откриват негативна връзка между броя на метастатичните лезии върху прогнозата на пациентите – [**van de Wouw AJ et al., 2004; Thöm I et al., 2009; Uzunoglu S et al., 2016**]. Данните от нашето проучване демонстрират сходни данни със съответни специфики в отделните групи. Влиянието на броя на метастатичните лезии върху преживяемостта на пациентите е най-отчетливо изразено при органните

метастази, където средната преживяемост на пациентите драстично намалява с увеличаване на регистрираните вторични лезии. Средната преживяемост при пациентите без FDG-положителни лезии е 35,28 месеца, а при пациентите ≥ 3 вторични лезии е 11,27 месеца. Теста на Mantel-Cox показва, че броят на FDG-положителните метастатични лезии е значим прогностичен фактор за преживяемостта: между група 0 и група 2 ($p= 0,018$); между група 0 и група 3 ($p= 0,002$); между група 1 и група 3 ($p= 0,005$). При пациентите с лимфни възли се наблюдава по-различна ситуация поради факта, че статистическа значимост има единствено в първата група с нулев брой FDG-положителни лезии спрямо всички други категории с 1, 2, ≥ 3 FDG (+) вторични находки, със средна преживяемост 89,38 месеца в сравнение със средната преживяемост при пациенти с регистрирани FDG (+) метастази съответно: 36,24, 23,00 и 32,64 месеца ($p= ,007$; ,000; ,000).

Осъществена беше оценка за влиянието на SUVmax на първичните тумори и метастатичните лезии в трите групи върху преживяемостта на пациентите. Анализът помогна за откриването на т.нар. гранични стойности (cut-off). При лимфогенните метастази от НПО средната преживяемост на пациентите с първични тумори с SUVmax под 10,7 е 48,15 месеца (95%ДИ 37,20 – 59,10 месеца). При стойности на SUVmax $>10,7$ средната преживяемост е 24,11 месеца (95%ДИ 13,20 – 35,03 месеца). Тестът на Mantel-Cox показва, че има статистическа значимост за преживяемостта в зависимост от стойността на параметъра SUVmax ($p= ,021$). Средната преживяемост на пациентите с метастатични лезии със SUVmax под 8,25 е 69,45 месеца (95%ДИ 58,98 – 79,93 месеца), докато при стойности на SUVmax $> 8,25$ показателят е 26,28 месеца (95%ДИ 17,89 – 34,68 месеца) – ($p= ,009$). В групата на органните и костните метастази от НПО стойността на SUVmax на метастатичните лезии беше анализирана като фактор на преживяемостта. При пациентите с вторични лезии със SUVmax $\geq 8,24$ медианната преживяемост е 5,98 месеца в сравнение с тази при стойности на SUVmax $\leq 8,24$, равняваща се на 11,00 месеца, но приложеният тест на Mantel-Cox не установи статистически значими разлики ($p= ,141$). Анализирахме и стойността SUVmax на правилно-положителните тумори като фактор на преживяемостта. За граница беше приета SUVmax над и под 7,2. При пациенти, които имат първичен тумор със SUVmax $\leq 7,2$, се наблюдава по-добра медианна преживяемост от 12,71 месеца спрямо 6,24 месеца за тези със SUVmax $\geq 7,2$ на първичните лезии. Приложеният тест на Mantel-Cox показва статистически значим резултат ($p= ,016$). При мозъчните метастази от окулен карцином средната преживяемост на пациентите със SUVmax $\leq 12,9$ на екстракраниалните метастази е 23,78 месеца (95%ДИ 12,98 – 34,57 месеца), докато при SUVmax $\geq 12,9$ средната преживяемост е 6,00 месеца (95%ДИ 2,69 – 9,31 месеца). Тестът на Mantel-Cox установи статистическа значимост ($p = 0,017$). Определихме и преживяемостта на базата на SUVmax на първичните тумори. Стойността на показателя при SUVmax $\leq 7,8$ е 24,60 месеца (95%ДИ 1,84 – 47,36 месеца). При SUVmax $\geq 7,8$ е 4,46 месеца (95%ДИ 0,83 – 8,10 месеца). Тестът на Mantel-Cox установи статистическа значимост ($p = 0,017$.)

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

валиден резултат. Противоположни са повечето мнения от световната литература, които отчетливо доказват, че броят на мозъчните метастази и присъствието на екстракраниална метастатична болест са валидирани прогностични фактори. Така например в труда на **Jakhar et al.,2015** включващ 186 пациенти с мозъчни метастази, осъществяват анализ върху следните фактори за обща преживяемост: възраст, пол, пърформанс статус, брой мозъчни лезии, първичен тумор, екстракраниални метастази, проведена химиотерапия и лъчетерапия. Средната обща преживяемост е била 4 месеца (95%ДИ: 3,56-4,43), докато 1- и 2-годишната степен на преживяемост са били 8,57% и 3,57%. Най-често срещаните първични тумори са произхождали от белите дробове (n=82; 44,08%), млечна жлеза (n=46; 24,73%), бъбреци (n=11; 5,91%) и неизвестни първични (n=11; 5,91%). В това проучване пациентите с по-висок пърформанс статус (P=0,199), единична мозъчна метастаза (P <0,0001), жени (P=0,201) и контролиран първичен тумор (P=0,223) са имали по-добра преживяемост. От изброените прогностични фактори, само солитарната мозъчна метастаза е статистически значим фактор (P<0,0001); авторите свързват липсата на статистическа значимост по отношение на останалите показатели с малкия брой на пациентите в изследването. В материала на **Park YH et al.,2013** върху 897 пациенти с ММ са проучени следните прогностични фактори: възраст, пърформанс статус (KPS), комбинацията от първичен тумор и екстракраниален метастатичен статус, брой ММ и лечебна група. Всичките са били значими прогностични фактори за OS (P<0,05). В своето проучване авторите отбелязват, че е концептуално трудно да се отдели влиянието на първичния тумор от този на екстракраниалния метастатичен статус, но и двата фактора допринасят за OS. За да преодолеят тази пречка, те използват следната класификация (и двете контролирани, една контролирана и нито една контролирана) и показват, че средната OS се различава значително между тези групи (съответно 13,4 месеца, 5,5 месеца и 3,4 месеца) – (P <0,001).

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

Въз основа на идентифицираните първични тумори или метастатични депозити влиянието на FDG PET/CT върху терапевтичното решение в трите групи доведе до планиране („промяна“) в подхода в над 1/3 от пациентите с лимфогенни метастази, които се насочват предимно за съчетана химио-и лъчетерапия или системна терапия. В групата на мозъчните метастази се наблюдава най-висок процент в подпомагането на терапевтичния план, който е под формата на системна терапия (ХТ ± ТТ/ имунотерапия) в близо ¾ от тях, докато само около 20% от популацията остават подходящи за предприемане на по-радикален лечебен подход. По отношение на пациентите с органни метастази се наблюдава влияние върху терапевтичния подход в малко над половината от тях (>50%). Лечебната стратегия обикновено включва системна терапия, комбинирана в част от случаите с ЛТ, която е свързана предимно с откриване на неподозирани вторични костни или костно-мозъчни лезии, при пациентите с извънскелетна локализация на базовата метастатична лезия. Сравнително високият процент на промяна на терапевтичния подход, особено при пациентите с мозъчни метастази от НПО, вероятно отчасти е свързан с липсата на изчерпателна и стандартизирана диагностика преди PET/CT и неговата роля за стадираща процедура в част от случаите, въз основа на което е постигнато оптимално планиране на лечебната стратегия. Като последна стъпка в използваните от нас статистически методи се проведе т.н. статистически анализ на ROC-кривата, с оценка на площта под

кривата (AUC). Това е класически метод за валидизация на използвания тест и получените резултати. Той се прилага от много автори за по-точна преценка на ефективността на методиката, отколкото процента на положителните резултати. Диагностична стойност и възможност на 18F-FDG PET/CT да идентифицира първични тумори в трите групи беше съответно - за пациентите с лимфогенни (AUC- 0,93 (95%ДИ 0,86 - 0,96)), мозъчни (AUC -0,98 (95% ДИ 0,95-0,99)) и органни метастази (AUC- 0,91 (95%ДИ 0,86-0,95)). Получените резултати демонстрираха изключително висока диагностична успеваемост на FDG PET/CT в правилното отдиференциране на първични тумори и в трите групи със стойности на AUC над 0,90. Данните от специализирата литература по отношение на ROC-кривата за FDG PET/CT в клиничната ситуация на неизвестен първичен тумор са доста лимитирани, съставени предимно от единични серии с малък обем [Lee JR et al.,2015; Fatima N et al.,2020], или по-рядко в метаанализи [Delgado-Bolton RC et al.,2003]. 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 FDGPET/CT за диагностика на неизвестен първичен тумор. Друг спорен аспект, който следва да се проучи при тази категория пациенти, е сравнителен ROC-анализ между FDG PET/CT и целотелесен протокол на СЕСТ, какъвто ние нямахме възможност да проведем поради изразената хетерогенност в броя и вида на диагностичните процедури преди PET/CT, с посочената различна степен на застъпеност между отделните групи. Независимо от този факт по наши данни това е първото по рода си по-голямо проучване за България, включващо над 200 пациенти с НПО, при което е проведен изчерпателен анализ върху водещите метастатични локализации от окултен карцином, с цел да се дадат препоръки за мястото на FDG PET/CT в диагностичния алгоритъм на тези пациенти.

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

В нашето проучване се наблюдават няколко вида лимитиращи фактори, които могат да оказват негативно влияние върху получените резултати. Първо, ретроспективно проследяване на част от пациентите в популацията по отношение на демографски данни, анамнеза, статус, данни от лабораторни и образни изследвания, хистологична верификация, вид на проведената терапия и др. Преживяемостта е проследена според официалните данни от Националния раков регистър или чрез осъществени контролни PET/CT изследвания. Второ, броят на пациентите варира значително от 46 (мозъчни метастази) до 130 (органни и костни метастази), като междинно се нареждат пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином с общ брой от 84 души. Трето, поради висок клиничен интерес, вероятно целящ ускоряване на диагностичния процес, не успяхме да приложим стандартизиран критерий по отношение на диагнозата НПО, което наложи в трите групи да бъдат включени и пациенти с работна диагноза „клинична суспекция за малигнено заболяване“, обикновено въз основа на проведени предходни образни изследвания, завишени туморни маркери или комбинация от двете. Този процент беше най-висок при пациентите с органни и мозъчни метастази, където близо 1/3 от тях не разполагаха с хистологично верифицирано метастатично заболяване. В същия ред на мисли дефиницията за „стандартизирана диагностична обработка“ преди PET/CT сканиране не беше пълноценно изпълнена в голям процент от случаите. В нашето проучване най-отчетливо този недостатък присъстваше при пациентите с мозъчни метастази, където процентът на проведените конвенционални образни изследвания за оценка на екстракраниалния статус беше съответно: целотелесен протокол (13%) и общо на една/две анатомични (24%), докато за пациентите с органни метастази стойностите бяха по-добри, тъй като повече от половина разполагаха с изображение на една или две зони (общо 61%), но процентът на целотелесен протокол и при тях се запази доста нисък (20%). Друг важен въпрос е видът на прилагания референтен стандарт, който е от

ключово значение за диагностичната точност на проучването, като за предпочитане е хистопатологично изследване. В нашето проучване ние също сме използвали хистологично потвърждение на суспектните от PET/CT първични тумори като основен стандарт, но в някои случаи, когато са били неубедителни или неналични поради фактори от различно естество (тежка коморбидност и контраиндикации за провеждане на инвазивни процедури, напреднал дисеминационен процес и палиативни грижи, отказ на пациента и др.) по изключение се използва клинично проследяване, резултати от други диагностични процедури и изследвания (напр. образни методи, ендоскопии и т.н.). И накрая, специално внимание представлява правилният избор на оптимален времеви интервал за приложението на FDG PET/CT, при който ползата от нея е най-висока. Този ключов момент, представлява персистиращ дебат в съвременна литература и може да бъде разгледан по следния начин: приложението на PET/CT на по-късен етап, когато е налице напреднало метастатично заболяване, значително затруднява и ограничава способността на хибридният метод правилно да посочи първичната лезия. Обикновено повечето от тези случаи се приемат парадоксално за ФН, което се потвърждава и от нашите резултати, при които погрешно се интерпретира първична лезия за метастатична на фона на напреднал дисеминационен процес. От друга страна, назначаването на многобройни изследвания преди PET/CT забавя поставянето на окончателна диагноза, увеличава възможността за странични реакции от проведените инвазивни процедури и значително нарастват здравните разходи. Следователно се очертава явна необходимост от единична модалност, която би могла да предостави пълноценна информация за целите на адекватно предтерапевтично стадиране на пациенти с НПО. Според данните от нашето проучване 18F-FDG PET/CT показва обещаващи резултати в това отношение. Тази потенциална възможност за промяна на диагностичния алгоритъм и инкорпориране на FDG PET/CT на по-ранен етап в диагностиката, когато очакваната полза е по-висока, вместо да се прилага със закъснение или като последен вариант, следва да бъде валидирана чрез обширно проспективно рандомизирано проучване, с унифицирани критерии и използване на FDG PET/CT като модалност от първа линия в едното рамо спрямо конвенционалните методи в другото. В **ЗАКЛЮЧЕНИЕ** можем да отбележим, че НПО са предизвикателство за клиницисти и патоморфолози. Макар че представляват около 3 – 5% от злокачествените заболявания, тяхната значимост е голяма поради основните им характеристики: ранно разпространение, клинично отсъствие на първичен тумор, непредсказуем метастатичен модел и агресивност. Таргетната група пациенти се намират между 60 – 70 години, като голям процент от случаите са със средна преживяемост около 1 година. Диагнозата на тези тумори е силно затруднена поради липсата на специфични симптоми, разнообразна клинична картина, неспецифични лабораторни изследвания и фактът, че близо 50% от тях презентират с мултиорганно засягане в началото на диагностичния процес. Диагностиката на НПО изисква мултидисциплинарен подход, включващ близка комуникация между водещите квалифицирани звена, които са ангажирани с управлението на тези пациенти – рентгенолози, хирурзи, патолози, лъчетерапевти и онколози. От първостепенно значение е предприемането на обоснован и поэтапен диагностичен подход, който да бъде ръководен от вида на конкретната клинично-патологична ситуация. Основната задача на диагностичния процес е ранното дефиниране на коректния индивид към една от т.нар. „благоприятни“ или „неблагоприятни“ подгрупи, като целта е постигане на баланс между извличането на диагностична и терапевтична полза за пациента при избягване на „сврхдиагностика“. Образно-диагностичните методи заемат централна роля и стоят в началния етап от клиничното управление на пациентите с неизвестен първичен тумор. Тяхната основна цел е да отговорят на следните задачи: потенциално откриване на първично огнище, идентификация на всички метастатични прояви, провеждане на насочена биопсия, разграничаване на клинично-патологичния субтип и селектиране на пациенти с „благоприятна“ прогноза, при които се очаква по-дълга преживяемост след прилагане на специализирана терапия.

VI. ИЗВОДИ

1. Неизвестните първични тумори се характеризират с разнообразна клинична картина, която често пъти поставя значителни затруднения пред клиницистите. Изборът на диагностична стратегия трябва да бъде индивидуализиран и зависи от проявените симптоми, локализацията на инициалните метастатични лезии, тяхната хистология и напредналост на процеса, като за тази цел е необходимо прилагане на мултидисциплинарен подход.
2. Болшинството от пациентите с НПО принадлежат към т.нар. „неблагоприятна“ група, при която процентът на авансирал дисеминационен процес е много висок (над 50%), което обуславя предприемане на системно емпирично или палиативно лечение. FDGPET/CT позволява извършване на пълноценно стадиране чрез еднократно изследване, като с голяма точност може да се определи степента на метастатично разпространение, което е под формата на генерализиран процес в 73% и 74% от пациентите в нашето проучване, презентирани с органни и мозъчни метастази от окултен карцином, като по този начин се валидира необходимостта от прилагане на цялостен диагностичен протокол.
3. FDG PET/CT е високо чувствителен (76%, 83% и 100%) метод за диагноза на първичен тумор при пациенти с лимфогенни, органни и мозъчни метастази. Високата правилно предиктивна стойност на изследването в трите групи (85%, 85% и 89%), както и неговата негативна предиктивна стойност (74%, 95% и 100%) може с голяма степен на сигурност да потвърди или отхвърли присъствието на първично огнище.
4. Установихме най-често наблюдаваните метастатични лезии в трите групи пациенти от нашето проучване, съответно: при лимфогенни метастази (1. лимфни възли от други нива 2. кости и 3.бял дроб); органни метастази (1.черен дроб 2. бял дроб 3. лимфни възли и 4.кости) и мозъчни метастази (1. лимфни възли 2. бял дроб и 3.кости).
5. На базата на проведеното от нас проучване установихме, че значими фактори за преживяемостта са: пол, възраст, инициална метастатична локализация, хистологичен вид, брой на регистрирани FDG(+) метастатични лезии, вида на първичния тумор и стойността на SUVmax.
6. 18FFDG PET/CT е ценен метод на избор за точно определяне на цялостния обем на вторичната дисеминация при туморите от неизвестен произход, независимо от местоположението на инициалните метастатични лезии (лимфни възли, висцерални органи и главен мозък). Комплексната диагноза, включваща не само морфологична информация, но и функционална, която е налице при PET/CT методиката, позволява да се добие по-голяма сигурност при отдиференцирането на суспектни или незаключителни за вторични или първични лезии от конвенционалните образни методи. Получената информация може да подпомогне планирането на радикален терапевтичен подход, особено при пациенти със солитарни находки, както и да улесни вземането на биопсичен материал чрез онагледяване на малигнени лезии с висок глюкозен метаболизъм, подходящи за провеждане на минимално инвазивни процедури. Най-голям процент на неочаквани лезии се наблюдава в групата на мозъчните метастази от окултен тумор, където PET/CT открива допълнително разпространение в 50% от случаите, които имат проведени конвенционални образни

изследвания, като тази стойност нараства близо до 70% за пациентите с редуцирана образно-диагностична информация.

7. PET/CT е чувствителен (76%) и специфичен (84%) метод за откриване на първичен тумор в повече от 1/3 (ПП-стойност – 42% от нашата извадка) при пациентите с лимфогенни метастази от окултен карцином. Туморите на главата и шията (46%) и бял дроб (17%) са сред най-честите първични локализации, предимно при пациентите с цервикални метастази (71%) и хистология за плоскоклетъчен (57%) и недиференциран карцином (17%). В близо половината от случаите PET/CT предоставя допълнителна информация за статуса на пациента, като успешно открива: първичен тумор и метастатични лезии (56,09%); само метастатични лезии (29,26%); само първични тумори (14,63%). Определя пълноценно разпространението на заболяването, което е под формата на напреднал дисеминационен процес в около 30% (три или повече метаболитно активни лезии във висцерални органи и далечни лимфни възли), като модифицира и подпомага терапевтичния подход в близо половината от случаите.
8. PET/CT е хибриден метод с висока чувствителност (83%), специфичност (90%) и точност (71%) за локализиране на първичен тумор при пациенти с органни метастази от окултен карцином. Първична лезия се установява в повече от половината в изследвания материал (ПП-стойност, 57%). Най-често наблюдаваните първични огнища са: бял дроб (36%), панкреас (16%) и ГИТ (18%). PET/CT предоставя пълноценна информация за целите на стадиращия процес, предвид данните за напреднало метастатично заболяване в над 70%, с което води до т.нар. upstaging и преход към системна терапия или в комбинация с палиативна лъчетерапия/таргетна терапия, особено при откриване на неизвестни костни или костно-мозъчни лезии при пациенти с екстракскелетна локализация на инициалната метастатична лезия.
9. PET/CT показва отлична чувствителност (100%), специфичност (71%) и точност (91%) за локализиране на първичен тумор при пациенти с мозъчни метастази от НПО, с изключително висока степен на детекция на първична лезия в близо три четвърти от случаите (70%). Най-честата първична лезия е тумор на белия дроб (75%). PET/CT успешно отдиференцира екстракраниалната метастатична болест, която е под формата на генерализирано заболяване (три или повече вторично ангажирани органи) в близо половината от случаите (44%), с почти еквивалентно честотно разпределение на вторичните лезии с наддиафрагмално (41%), така и в комбинация от над - и поддиафрагмално (37%) местоположение, което е предпоставка за провеждане на целотелесно изследване при тези пациенти за постигане на оптимален стадиращ процес. PET/CT успешно идентифицира метастатични депозити в 50% от случаите с негативен за първична лезия резултат, като по този начин коректното разграничава олигометастатично заболяване от генерализиран дисеминационен процес, което е от важно значение за правилно планиране на терапевтичния подход по отношение на екстракраниалната болест – локално агресивен или системен.
10. Въз основа на нашите резултати и наблюдения, ние считаме, че мястото на FDGPET/CT в цялостния алгоритъм на образните методи при пациентите с тумори от неизвестен първичен произход е:
 - На първо място пациенти с мозъчни метастази, при които има клинична и хистопатологична suspекция за вероятен белодробен произход, като отлична алтернатива на конвенционалната

СТ, или в случаи на висок оперативен риск с цел онагледяване на подходяща екстракраниална лезия за провеждане на потвърждаваща биопсия.

- При пациенти с шийна лимфаденомегалия с хистология за плоскоклетъчен карцином, преди провеждане на ендоскопска биопсия или терапия.
- В присъствието на солитарна лезия от конвенционалната диагностика, преди предприемане локална терапия с радикален характер (операция или лъчетерапия).
- При пациенти с екстрацервикални метастази, където адекватната оценка на цялостния туморен обем има потенциала да променя и насочва терапевтичния подход, особено ако бъде приложен на по-ранен етап от диагностичния алгоритъм.

11. Ограничено приложение, свързано с възможността за по-висок процент на фалшиво-негативни резултати от 18FFDG PET/CT при пациенти с НПО може да се очаква в следните клинични ситуации:

- Мъже с остеобластни метастази и завишен ПСА (еквивалент за окултен простатен карцином). Това не се отнася за пациенти с необичайна хистология, като: невроендокринни тумори, аденосквамозен карцином, саркоматоиден вариант, муцинозен и пръстеновидноклетъчен карцином и др., които спадат към по-агресивен вид тумори и следва да се позитивират на FDGPET/CT.
- При хистология за невроендокринен тумор, където степента на акумулация на FDG е пряко свързана с диференциацията на тумора (G) и пролиферативния индекс (Ki67%). Желателно е оценката на тази нозологична единица да включва комбинация от 18F-FDG и 68GaDOTA-PET/CT или 18F-FDGPET/CT плюс соматостатинрецепторна SPECT/CT сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Tektrotyd.
- Хистология за аденокарцином от изолирана лимфаденомегалия при жени (еквивалент за окултен карцином на гърдата) и една от най-често споменаваната причина за фалшиво-отрицателен резултат. В тази категория приложението на FDG PET/CT е свързано предимно с оценка на M-стадий, отколкото на локален статус.
- При клинично съмнение за овариален карцином, който се счита за втора по честота причина за фалшиво-негативен резултат от FDG PET/CT.
- При следните хистологични варианти и клинично съмнение за първичен тумор от ГИТ – пръстеновиден клетъчен карцином, муцинозен аденокарцином, слабо диференциран карцином с дифузен инфилтративен растеж, дифузен не-интестинален тип аденокарцином.
- За оценка на локален статус при пациенти със съмнение за първичен хепатоцелуларен карцином, поради нисък или липсващ глюкозен метаболизъм при високо- и умерено диференциран аденокарцином.
- За оценка на локален статус при пациенти със съмнение за бъбречен произход, поради вариабилна акумулация на FDG в първичната лезия и затруднена оценка вследствие на нормалната екскреция на радиофармацевтика и присъствие на висок физиологичен фон.
- За локализация на първична лезия при наличие на метастази в лимфни възли от малигнен меланом, поради ниската успеваемост на метода да открие първичната лезия, но спомага за точна оценка на разпространението на заболяването и проследяване на ефекта от терапия.

VII. ПРИНОСИ

1. Дисертационният труд е първото цялостно проведено проучване у нас върху възможностите на PET/CT за диагностика на вторична метастатична болест от неизвестен първичен тумор, което е значимо заболяване, поради агресивното му и неблагоприятно развитие в повечето случаи.
2. Проучени са възможностите на PET/CT за визуализиране на първичен тумор във връзка с инициалната метастатична локализация при клиничната презентация на заболяването, като са дадени препоръки за мястото на метода в диагностичния алгоритъм в зависимост от първоначалната презентация на заболяването.
3. Проучени са най-често срещаните източници за фалшиво-позитивни и фалшиво-негативни резултати от PET/CT, които биха могли да окажат негативно влияние върху успеваемостта на методиката и компрометирането на резултатите в клиничната практика.
4. Отбелязани са проблемите свързани с диагностиката, стадирането и планирането на индивидуален терапевтичен подход при пациентите с неизвестен първичен тумор в отделните групи.
5. Анализирани са и е доказано значението на факторите: възраст, пол, локализация на инициална метастатична лезия, хистологичен вид, брой на FDG+ лезии, вид на първичен тумор, стойност на SUVmax на метастазите и първичните тумори, за влиянието им върху преживяемостта.
6. Доказана е високата диагностична точност на PET/CT при отдиференцирането на първичен тумор в отделните категории, съответно: лимфогенни (80%), органни (71%) и мозъчни (91%) метастази от окултен карцином.
7. Доказана е добавената стойност на PET/CT за постигане на цялостна и адекватна оценка на разпространението на заболяването, като по този начин е направено сравнение за очакваната честота на напреднал дисеминационен процес в групите, което да обоснове необходимостта от провеждане на целотелесно изследване при тези пациенти. Понастоящем PET/CT е единственият метод, който позволява комплексна диагноза, включваща не само функционална, но и морфологична информация, като по този начин с еднократно изследване може да се осигури ранно, адекватно и ефективно лечение на болните чрез спестяване на време и „сврхдиагностика“.
8. За първи път в България е направено задълбочено проучване и са обобщени данните от приложението на 18F-FDGPET/CT при пациенти с метастатична болест от окултен карцином, като е направено предложение за мястото му в комплекса от образни методи, както следва:
 - обоснована е ролята на 18F-FDG PET/CT в диагностиката на неизвестни първични тумори и са посочени най-честите източници на грешки.
 - направено е сравнение на възможностите на метода за диагноза на НПО с тези на някои от най-често прилаганите образни методи и е определено мястото на нуклеарно-медицинското изследване в диагностичния алгоритъм на пациентите с доказана или suspectна метастатична болест от окултен тумор.

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Реални публикации във връзка с дисертационния труд:

1. Nikolova PN, Hadzhiyska VH, Mladenov KB, Ilcheva MG, Veneva S, Grudeva VV, Dineva SE, Asenov YN. The impact of 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymph node metastasis of unknown primary origin. *Neoplasma*. 2021 Jan;68(1):180-189. doi: 10.4149/neo_2020_200315N263. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32880466
2. П.Николова, В. Хаджийска. Злокачествени тумори от неизвестен първичен произход-обзор на литературата. Приложение на позитронно емисионната томография/компютърна томография (PET/CT) при пациенти с неизвестен първичен тумор. *Рентгенология и Радиология*, 2020, LIX, 4, 300-309
3. П. Николова, Т.Петров, В. Хаджийска, М. Илчева, С. Венева. 18F-FDG ПЕТ/КТ при изолирана ретроперитонеална локализация на лимфом. *Рентгенология и Радиология*, 2017, LVI: 248-287

Научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

1. **P. Nikolova**, V. Hadzhiyska, T. Petrov. The impact of PET/CT in therapeutic management of patients with lymph node metastasis and cancer of unknown primary. VI-ти Балкански конгрес по Нуклеарна Медицина, 20-23 Април, 2017г., София, България
2. **Nikolova P.**, Hadzhiyska V., Petrov T., The application of PET/CT in patients with lymph node metastasis and cancer of unknown primary. XVII конгрес на Българската асоциация по радиология, 28-30 септември, 2017г., Пловдив
3. **Николова П.**, Хаджийска В., Младенов К., Илчева М., Венева С., 18F-флуорорезозоксиглюкозна позитронна емисионна томография (18F-FDG PET/CT) като атрактивна онкологична образна методика при пациенти с мозъчни метастази от неизвестен първичен произход - първоначален опит. XVIII Конгрес на БАР, 26-28 септември, 2019г., Варна
4. **P. Nikolova**, V. Hadzhiyska, K. Mladenov, M. Ilcheva, V.Grudeva.18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) as an attractive oncology imaging modality in patients with brain metastasis of unknown origin - initial experience. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 22 – 30, 2020
5. **P. Nikolova**, V. Hadzhiyska, T. Petrov. The impact of PET/CT in therapeutic management of patients with lymph node metastasis and cancer of unknown primary., Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2017