

Клиника по нуклеарна медицина

Д-р Габриела Христова Матева

**РОЛЯТА НА ПОЗИТРОНЕМИСИОННАТА КОМПЮТЪРНА
ТОМОГРАФИЯ (18F-FDG ПЕТ/КТ) ПРИ ПАЦИЕНТИ
С КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

на ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на ОНС „Доктор“ в сфера на висше образование

7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление

7.1. „Медицина“ научна специалност 03.01.28. Медицинска радиология и
рентгенология (вкл. използване на радиоактивни изотопи)

Научни ръководители:

Доц. д-р Павел Бочев, дм

Проф. д-р Ирена Костадинова, дмн

София, 2025 г.

Дисертационният труд съдържа 126 стандартни страници, 9 таблици и 65 фигури. Цитирани са 135 литературни източника, от които 14 от български автори.

Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата е адаптирана, съобразно включения обем информация и е различна от тази в дисертационния труд.

Изследванията, свързани с дисертацията, и проследяването на пациентите са извършени в Клиниката по нуклеарна медицина на Аджибадем Сити Клиник Младост – София.

Дисертантът е лекар в Клиника по нуклеарна медицина при Аджибадем Сити Клиник Младост УМБАЛ – София.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Клиничния съвет на Катедрата по нуклеарна медицина при Аджибадем Сити Клиник Младост УМБАЛ – София, пред

Научно жури:

Проф. д-р Стоян Ханджиев, д.м. – председател

Проф. д-р Марина Гарчева-Цачева, д.м.

Проф. д-р. Анелия Клисарска, д.м.н.

Проф. д-р Елена Пиперкова, д.м.н

Проф. д-р Соня Сергиева, д.м.

Резервни членове:

1. Доц. д-р Веселка Стойнова, дм

2. Доц. д-р Анелия Ботушанова, дм

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на Аджибадем Сити Клиник Младост: www.acibademcityclinic.bg/mladost, и са на разположение за интересувашите се в Клиника по нуклеарна медицина на Аджибадем Сити Клиник Младост.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на **13 ноември 2025 г. от 14.30 часа в Аулата на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда БАД, София, 1407, бул. „Никола И . Вапцаров" 51 Б , ет .9.**

Съдържание

Списък на използваните съкращения	4
I. Въведение	5
II. Цел и задачи	6
III. Материал и методи	7
IV. Резултати и обсъждане	12
IV.1. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ при определяне на стадия и при рестадиране при пациенти с колоректален карцином, място в диагностичния алгоритъм, роля при избора на терапевтичен подход	12
IV.2. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за планиране и оценка на ефективността на радиохирургията при пациенти с колоректален карцином с метастатични чернодробни лезии	22
IV.3. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка на ефективността на радиочестотна аблация на метастатични чернодробни лезии	34
IV.4. Изследване на взаимовръзката между метаболитни параметри, измерени чрез 18F-FDG ПЕТ/КТ и серумните нива на туморни маркери (СЕА и СА 19-9) при пациенти с метастатичен колоректален карцином	46
V. Изводи	56
VI. Приноси	58
VII. Публикации във връзка с научния труд.....	59
VIII. Благодарности	60

Списък на използваните съкращения

АФАП – атеноирана фамилна аденоматозна полипоза
ГИТ – гастроинтестинален тракт
КРК – колоректален карцином
КТ – компютърна томография
ЛВ – лимфни възли
МАК – муцинозен аденокарцином
МРТ/MRI – магнитнорезонансна томография
НСПВС – нестероидни
противовъзпалителни средства
ПЕТ/КТ – позитронно-емисионна
томография, комбинирана с компютърна
томография
РФА – радиочестотна аблация
ФАП – фамилна аденоматозна полипоза
ACR – American College of Radiology
(Американска колегия по радиология)
AUC – area under curve (площ под кривата)
CEA – карциноембрионален антиген
CEUS – контраст-усилена ехография
CMR – пълен метаболитен отговор
dMMR – дефицит в системата за
възстановяване на неправилно сдвоени бази
DWI – дифузионнопретеглено изображение
EANM – European Association of Nuclear
Medicine (Европейска асоциация по
нуклеарна медицина)
EMT – епително-мезенхимен преход
EORTC – European Organization for Research
and Treatment of Cancer (Европейска
организация за изследване и лечение на рака)
ESMO – European Society of Medical
Oncology (Европейско дружество по
медицинска онкология)
FDA – Food and Drug Administration
(Агенция за контрол на храните и
лекарствата на САЩ)
FDG – флуородезоксиглюкоза
FIT – фекален имунохимичен тест
FOBT – фекален тест за окултни
кръвоизливи

FPR – процент фалшиво позитивни
HCC – хепатоцелуларен карцином
MIP – целотелесен мултипроекционен образ
MSI – микросателитна нестабилност
MTV – метаболитен обем на тумора
NCCN – National Comprehensive Cancer
Network (Националната цялостна мрежа за
борба с рака)
NPV – негативна предиктивна стойност
ORR – общ процент на отговор
OS – обща преживяемост
PERCIST – Positron Emission Tomography
Response Criteria in Solid Tumors (Критерии
за отговор на позитронно-емисионната
томография при солидни тумори)
PFS – преживяемост без прогресия
PMD – метаболитно прогресивна болест
PMR – частичен метаболитен отговор
PPV – позитивна предиктивна стойност
PTV – планиран мишенен обем
RECIST – Response Evaluation Criteria in
Solid Tumours (Критерии за оценка на
отговора при солидни тумори)
ROC – Receiver Operating Characteristic
(Работна характеристика на приемника)
SBRT – stereotactic body radiotherapy
(стереотактична радиотерапия на тяло)
SIRT – selective internal radiation therapy
(селективна вътрешна радиотерапия)
SMD – метаболитно стабилна болест
SNMMI – Society of Nuclear Medicine and
Molecular Imaging (Дружество по нуклеарна
медицина и молекулярна образна
диагностика)
SUV – standardized uptake value
(стандартизирана стойност на поемане)
TGF-beta – трансформиращ растежен
фактор-бета
TLG – тотална гликолиза на лезиите
TPR – процент истински позитивни
VEGFR – тумор-асоцииран съдовоендотелен
растежен фактор

I. Въведение

Колоректалният карцином (КПК) е третото по честота злокачествено заболяване в световен мащаб. Актуалната роля на FDG PET при КПК се формулира като допълваща към морфологичните образни изследвания – КТ и МРТ, поне що се отнася до стандартното стадиране, рестадиране и проследяване на пациенти с КПК. Единствената утвърдена първична индикация е оценката при покачващи се нива на CEA без доказан рецидив на заболяването.

В същото време се отграничават специфични/нишови индикации:

- Оценка на лезии след локорегионално лечение, които по дефиниция се изключват от оценка по RECIST. Това е валидно и потвърдено за приложение на локални аблативни процедури – термоаблация и радиофреквентна аблация, без обаче да е уточнена времевата рамка, в която да става тази оценка.

- Оценка на лезии след лъчелечение (все по-честа индикация в ерата на агресивното лечение на олигометастатичната болест) – недостатъчно проучена или въобще непроучена ниша.

- Оценка на пациенти на системна терапия, неподходящи за оценка по RECIST (локално третирани несолитарни таргетни лезии, комплексни лезии, неизмерими лезии), и корелация с нивата на туморни маркери като потенциална комбинация, отразяваща по-точно хода на заболяването.

Остава ненапълно решен и въпросът за ранната предикция на терапевтичния отговор при различни химиотерапевтични режими, както и относно възможностите за метаболитно образно насочване при провиждането на различни локални терапевтични процедури, както и при последващо отчитане на ефекта от приложението им.

Настоящият дисертационен труд е провокиран именно от по-слабо проучените нишови индикации, като сме подбрали изцяло пациенти от ежедневната ни практика с цел проучване на възможностите на методиката.

II. Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е да се обобщят и систематизират данни за приложението на позитрон-емисионната томография с 18F-FDG в цялостния диагностичен алгоритъм при пациенти с колоректален карцином, включително и при някои специфични индикации, неразработени до момента в литературата

За постигане на поставената цел е необходимо да бъдат решени следните задачи:

1. Да се проучи приложението на 18F-FDG ПЕТ/КТ при определяне на стадия и рестадиране при пациенти с колоректален карцином и да се определи мястото му в диагностичния алгоритъм при комбинирането му с други образни изследвания с оглед избора на терапевтичен подход.
2. Да се проучи приложението и да се определи значението на 18F-FDG ПЕТ/КТ за планиране и оценка на ефективността на радиохирургията при пациенти с колоректален карцином с метастатични чернодробни лезии.
3. Да се проучи приложението и да се определи значението на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка на ефективността на радиочестотната аблация при пациенти с колоректален карцином с метастатични чернодробни лезии.
4. Да се изследва взаимовръзката на метаболитни параметри (метаболитен туморен обем и тотална гликолиза на лезиите) и серумните нива на туморни маркери (СЕА и СА 19-9) при пациенти с метастатичен колоректален карцином.

III. Материал и методи

III.1. Подбор на клиничните групи

Подбраната пациентска група за нашето проучване включва общо 110 пациенти с хистологично верифициран колоректален карцином, изследвани в Клиниката по нуклеарна медицина на Аджибадем Сити Клиник Младост за периода 2017-2024 година. От изследваните пациенти 66 (56%) са от мъжки пол и 51(44%) са от женски пол. Проучванията по група 1 и 3 са изцяло ретроспективни. Проучванията по група 2 са с ретро- и проспективна селекция. Проучванията по група 4 са с ретроспективна селекция и проспективна оценка. Събрахме и анализирахме цялата релевантна клинична информация на включените пациенти – епикризи от предходни хоспитализации по повод хирургично лечение, системна терапия, лъчелечение, диагностично доуточняване и т.н. Събрахме и анализирахме резултатите от всички налични лабораторни и образни изследвания. Използваната информация беше получена от болничната електронна система за съхраняване на образи (PACS), както и от предоставената медицинска документация и болничния архив.

За изпълнението на първата от поставените задачи анализирахме общо 50 пациенти, преминали последователно през ПЕТ/КТ изследване с 18F-FDG в период, подбран на случаен принцип, като освен ПЕТ/КТ изследването в зададения времеви интервал, което се явява включващ критерий, допълнително бяха разгледани и обработени всички налични образни изследвания на пациентите в групата – общо 277, от които 109 ПЕТ/КТ (39%), 144 КТ (52%) и 24 МРТ (9%), както и резултатите от изследвани туморни маркери.

За изпълнението на втората от поставените задачи изследвахме 26 пациенти с общо 42 метастатични чернодробни лезии от колоректален карцином. При всички пациенти беше направена 18F-FDG ПЕТ/КТ до два месеца преди провеждане на радиохирургия за чернодробните метастатични лезии, както и рестадиращ 18F-FDG ПЕТ/КТ три до шест месеца след процедурата, т.е. анализирахме общо 52 ПЕТ/КТ изследвания, сравнявайки метастатичните лезии преди и след SBRT, оценявайки ефекта от терапията и търсейки взаимовръзки между него и различни метаболитни параметри.

За изпълнението на третата поставена задача проведехме 18F-FDG ПЕТ/КТ при 23 пациенти, оценявайки общо 28 чернодробни лезии, третирани с радиочестотна аблация (РФА). В групата по задача 3 са включени и 16 пациенти с чернодробни метастази от други първични тумори (2-ма пациенти с първичен хепатоцелуларен карцином, 1 пациент с карцином на папила Фатери, 3-ма пациенти с карцином на панкреаса, 6 пациентки с карцином на млечната жлеза, 2-ма пациенти с карцином на стомаха, 1 с карцином на епифаринкса, 1 с карцином на субмандибуларна слюнчена жлеза), в рамките на проучване за доказване на концепция. При всички пациенти е извършена контраст-усилена схография (CEUS) преди и след, а при 11 пациенти и по време на самата РФА. Оценихме разпределението на метастатичните лезии, отговора им към провежданата терапия и сравнихме чувствителността на ПЕТ/КТ и CEUS за оценка на ефекта от РФА на чернодробни лезии.

За изпълнението на четвъртата поставена задача анализирахме общо 18 пациенти с метастатичен колоректален карцином. При всички пациенти е проведен 18F-FDG ПЕТ/КТ и са изследвани метаболитни параметри (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG и сума от диаметрите) за всички метаболитно активни малигнени лезии, като получените стойности са корелирани със стойностите на туморните маркери СЕА и СА 19-9, които са измерени в рамките на един месец преди или след ПЕТ/КТ изследва-

нето. За 11 от пациентите беше възможно описаните параметри да се измерят и корелират само в една времева точка, докато за 7 от пациентите събрахме данни от множествени измервания, като общо бяха анализирани 33 18F-FDG ПЕТ/КТ изследвания. При всички пациенти не е провеждана системна или локална терапия във времевите интервали между измерването на сравняваните метаболитни показатели и нива на серумните туморни маркери.

III.2. Инструментални методи

III.2.1. Апаратура

Всички ПЕТ/КТ изследвания бяха проведени на хибриден ПЕТ/КТ апарат Discovery IQ на General Electric. Апаратът е оборудван с 5-рингова детекционна система с аксиално зрително поле от 25 cm, комбинирана с 16-срезов КТ Optima CT540, който има еквивалент на скоростта на 50-срезов КТ. ПЕТ детекторната система е на базата на BGO кристали, припокриването между отделните легла е 5 cm, като стандартно използваната матрица е 192 x 192, а алгоритъмът за реконструкция е OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization). КТ частта на изследването е регистрирана стандартно при дебелина на среза 2,5 mm, с pitch 1.375 и време за ротация 0,5 s, напрежение от 120 kV и в режим на модулация на силата на тока, при ограничение на горната граница до 200 mA. При всички пациенти е проведено цялостно скениране от върха на черепа до средата на бедрата – в зависимост от височината на пациента, средно 5-6 легла.

III.2.2. Радиофармацевтик

Използваният радиофармацевтик е 18F-FDG (18-флуородезоксиглюкоза), представляващ позитронен емитер, аналог на глюкозата, при който хидроксилната група на C-2 позиция в молекулата на глюкозата е заместена с 18F. Съответно биоразпределението му в тялото е аналогично на това на глюкозата и силно зависи от гликемичния контрол на пациента. 18F-FDG е най-широко използваният радиофармацевтик в нуклеарната медицина, с добре проучен профил на безопасност и диагностични показания. Радиофармацевтиктът е циклотронен продукт с период на полуразпад 109,7 минути, като използваните за получаване на образа гама-лъчи са с енергия 511 keV и са резултат от аниhilация между позитрон и електрон. Прилагането му беше осъществено интравенозно, с помощта на автоматичен инжектор. Използваната активност беше изчислена индивидуално спрямо теглото на пациентите, като на килограм тегло бяха инжектирани 2-2,2 MBq 18F-FDG – стандартна доза за Клиниката, която благодарение на много чувствителната детекторна система, с която разполага използвания ПЕТ/КТ апарат, позволява получаването на качествен, годе за интерпретация образ, при максимално ниско лъчево натоварване за пациента.

III.2.3. Подготовка на пациентите

Всички пациенти са предварително селектирани и одобрени за провеждане на ПЕТ/КТ изследване въз основа на представени документи, съдържащи информация за онкологичната диагноза, провежданото лечение, обосновка за провеждане на изследването и клиничните въпроси, на които е необходимо да се отговори.

Изследването се провежда след минимум 6 часа гладуване преди скенирането. Пациентите се инструктират да спазват нисковъглехидратна диета в дните преди изследването и да са добре хидратирани. При пациенти със захарен диабет протоколът за подготовка беше индивидуализиран в зависимост от типа на диабета и провежданата

терапия, за да се постигнат максимално добри нива на кръвната захар по време на изследването. Пациентите се инструктират да се въздържат от прекомерна физическа активност в дните преди изследването, за да се избегне тензионна активност в мускулите. Задължително изискване е предоставяне на актуални лабораторни резултати за кръвна захар и креатинин. При всички пациенти беше спазено изискването ПЕТ/КТ да се провежда поне 1 месец след оперативна интервенция, 3 седмици след химиотерапия и 3 месеца след лъчетерапия.

В деня на изследването пациентите са прегледвани от лекар, който сменя подробна анамнеза и се запознава с актуалния статус на пациента, цялата налична медицинска информация, алергии, приемани медикаменти и провеждани до момента образни изследвания, след което назначава протокола за провеждане на ПЕТ/КТ. По преценка на лекар при някои от пациентите се назначава прием на перорален йоден контрастен агент, който се приема 30-60 минути преди скенирането. Периода между инжектирането с радиофармацевтика и скенирането пациентите прекарват в покой в специална чакалня, като са инструктирани да носят топли дрехи, за да се избегне активацията на кафява мастна тъкан.

III.3. Анализ на данните

За анализ на образите използвахме последните налични версии на специализиран софтуерен продукт на General Electric (GE) – AW Server.

Използваната операционна система е Windows 10.

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 анализирани от специалист по нуклеарна медицина.

В случаите, когато се налагаше сравнение с образни изследвания, които не са в полето на компетентност на специалиста по нуклеарна медицина, бяха използвани измерванията и интерпретациите на специалисти със съответната специалност – за КТ – образна диагностика, а за CEUS – гастроентерология.

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 следните формули:

$$SUV_{max} = \max Act \text{ in ROI (MBq/kg) } / (adminAct \text{ (MBq) } / BW(kg))$$

$$SUV_{mean} = \text{meanAct in ROI (MBq/kg) } / (adminAct \text{ (MBq) } / BW(kg))$$

maxAct in ROI – максимална метаболитна активност в зоната на интерес

meanAct in ROI – усреднена метаболитна активност в зоната на интерес

adminAct – администрирана активност

BW – тегло на пациента

Полуколичествената оценка включваше и метаболитните параметри метаболитен туморен обем и тотална гликолиза на лезиите. Параметърът метаболитен туморен обем (MTV), който беше изследван за част от пациентите, е по-комплексен и представлява обемът на метаболитно активни зони, чиято активност е над предварително

зададен праг. В нашия случай зоните на интерес бяха избирани ръчно (визуално оценените като малигнени лезии) и MTV се измерваше при зададен праг 40% от SUVmax в зоната на интерес.

Тоталната гликолиза на лезиите (TLG) също се измерва автоматично и представлява производно на MTV и SUVmean.

$$TLG = SUVmean \times MTV$$

Образите бяха оценявани в цялост, взимаха се предвид всички налични данни за пациентите, като се оценяваха не само метаболитно активните лезии, но и такива без повишена метаболитна активност, които биха могли да имат отношение към онкологичното заболяване на пациента или с друга клинично значима патология.

За оценка на отговора към различните изследвани терапевтични методи използвахме скалата на PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors), която задава следните категории на отговор към терапията:

- **Пълен метаболитен отговор (CMR):** изчезване на всички FDG-позитивни лезии
- **Частичен метаболитен отговор (PMR):** намаление на метаболитната активност на таргетните лезии с поне 30%
- **Метаболитно стабилна болест (SMD):** Метаболитната активност на проследяваните лезии не се е променила значително и не попада в категориите на нито един от другите типове отговор
- **Метаболитна прогресия (PMD):** нарастване на метаболитната активност на таргетните лезии с поне 30% и/или поява на нови метаболитно активни лезии.

При оценка на общ процент на отговор (ORR) се сумираха процентите на пациенти с пълен метаболитен отговор и с частичен метаболитен отговор.

III.4. Използвани статистически методи

Статистическата обработка на данните е проведена с помощта на Data Analysis пакета на Microsoft Excel Professional Plus 2016 и чрез IBM SPSS Statistics, версия 29.0.2.0 (20).

Резултатите са обработени статистически със следните методи:

III.4.1. Дескриптивни методи

- пол и възраст
- локализация на първичните тумори и на метастатичните лезии
- стадий на заболяването
- брой на локализираните метастатични лезии и тяхното разпределение
- индикация за провеждане на ПЕТ/КТ изследването
- вид и брой на проведени образни изследвания.

При някои от групите с количествените променливи бяха извеждани средните и/или медианните им стойности.

Резултатите бяха представени в таблици и графични изображения.

III.4.2. Аналитични методи

Прогностичен анализ – използвахме стандартни формули за чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност, отрицателна предиктивна стойност и точност на 18F-FDG ПЕТ/КТ спрямо други образни методи:

$$\text{Чувствителност} = (TP / (TP + FN)) \times 100$$

$$\text{Специфичност} = (TN / (TN + FP)) \times 100$$

Пределна точност = $[(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)] \times 100$

Положителна предиктивна стойност $PPV = (TP/(TP+FP)) \times 100$

Отрицателна предиктивна стойност $NPV = (TN/(TN+FN)) \times 100$

TP – истински положителни, TN – истински отрицателни, FN – фалшиво негативно, FP – фалшиво позитивно, PPV – положителна предиктивна стойност, NPV – отрицателна предиктивна стойност

Корелационен анализ на Pearson – използвахме го за установяване на зависимост между променливи величини и медианите, за измерване на нейната сила (степен) и посока. Колкото по-голяма е стойността на корелационния коефициент R (максимално 1), толкова е по-силна взаимовръзката между тестваните параметри.

$R > 0.7$ – силна корелация

$R \leq 0.7$ – средна корелация

$R \leq 0.5$ – слаба корелация

$R < 0.3$ – няма корелация

Статистическа значимост беше приемана при $p \leq 0.05$.

Резултатите бяха представени графично.

ROC анализ (крива на работната характеристика на приемника) – графика, показваща ефективността на определен класификационен модел при определени класификационни прагове. Използвахме анализа за тестване на прагови претерапевтични стойности на различни метаболитни параметри като предиктори за оценка на ефекта от терапия.

Оценявана бе площта под кривата (AUC) и резултатите при конкретни стойности, която е числов израз на площта под ROC кривата, а стойността ѝ може да варира между 0,5 и 1, отразяващи следните нива 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. Установените различия се приемат за достоверни при ниво на статистическата значимост $p < 0.05$.

Резултатите бяха представени в таблици и графични изображения.

Тест на Колмогоров-Смирнов (K-S) – непараметричен тест, който има за цел да определи дали честотата на два различни набора от данни следва еднакво разпределение около средната им стойност, т.е. дали имаме нормално разпределение на данните, в нашия случай, за да преценим дали да използваме корелационен анализ на Пийърсън, или на Спийрман.

IV. Резултати и обсъждане

IV.1. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ при определяне на стадия и при рестадиране при пациенти с колоректален карцином, място в диагностичния алгоритъм, роля при избора на терапевтичен подход

Разгледани са общо 50 пациенти, реферирани от различни лечебни заведения, преминали последователно през ПЕТ/КТ изследване с 18F-FDG в Клиника по нуклеарна медицина на Аджибадем Сити Клиник Младост в периода от м. януари 2021 г. до м. април 2021 г., който беше подбран на случаен принцип, като освен ПЕТ/КТ изследването в този период, което се явява включващ критерий, допълнително бяха разгледани и обработени всички налични образни и лабораторни изследвания на подбраните пациенти.

От основната група от общо 50 пациенти 19 (38%) са жени и 31(62%) са мъже.

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 43 и 85 години, като средната възраст на пациентите е около 61 години, 60 години за жените и 61 за мъжете.

Най-младата жена от групата е на 43 год., а най-възрастната – на 78 год.

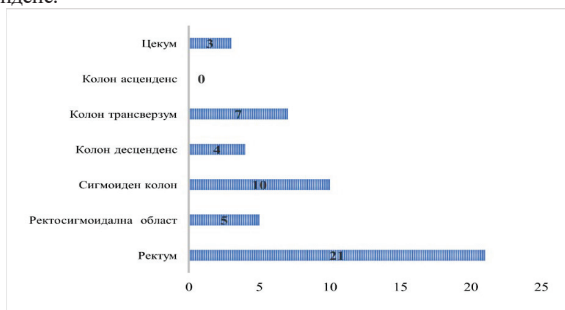
- На възраст 40-49 год. са 5 пациентки;
- На възраст между 50 и 59 год. са 3 пациентки;
- На възраст 60-69 год. са 6 пациентки;
- На възраст 70-79 год. са 5 пациентки.

Най-младият от анализирните мъже е на 43 год., а най-възрастният – на 85 год.

- На възраст 40-49 год. са 5 пациенти;
- На възраст между 50 и 59 год. са 9 пациенти;
- На възраст 60-69 год. са 10 пациенти;
- На възраст 70-79 год. са 6 пациенти;
- На възраст 80-89 год. е 1 пациент.

От всички включени пациенти 49 (98%) са с умерено диференциран (G2) аденокарцином и само 1 пациент (2%) е с високо диференциран (G1) аденокарцином.

Локализацията на първичните тумори и представена графично на **фиг. 1**. От изследваната група пациенти 21 (42%) са с тумор на ректума, 5 (10%) са с първичен тумор на ректосигмоидална област, 10 (20%) са с тумори на колон сигмоидеум, 4 (8%) – на колон десценденс, 7 (14%) на колон трансверзум, 3 (6%) са с карциноми на цекума и нито един с тумор на колон асценденс.



Фиг. 1. Разпределение на първичните тумори според локализацията

От изследваните пациенти един е с два синхронни тумора на напречния колон (*fl. coli lienalis* и *fl. coli hepatica*) – лекувани едноетапно, един е диагностициран с метакхронен карцином на пикочния мехур, един със синхронен метастатичен карцином на простатната жлеза.

Що се отнася до разпределението на пациентите по клиничния стадий на заболяването, то е графично представено на **фиг. 2**: I клиничен стадий – 5 пациенти (10%); II клиничен стадий – 14 пациенти (28%); III клиничен стадий – 13 пациенти (26%) и IV клиничен стадий – 10 пациенти (20%). При 8 пациенти (16%) инициалният стадий на заболяването липсваше в медицинската документация ($n = 4$) или не беше определен надеждно, най-вече поради непроведена лимфна дисекция ($n = 4$). Прави впечатление, че при всички пациенти, при които липсва надеждно стадиране, впоследствие се доказва или развива метастатична болест.

Според индикацията за насочване на пациентите за ПЕТ/КТ могат да се оформят следните групи: рестадиране в хода на динамично диспансерно наблюдение – 25 пациенти (50%); рестадиране в хода на системна терапия – 11 пациенти (22%); рестадиране в хода на системна терапия и след локални терапевтични процедури – 13 пациенти (26%); стадиране – 1 пациент (2%). Графично данните са представени на **фиг. 3**.



Фиг. 2. Разпределение на пациентите според стадия на заболяването

Фиг. 3. Разпределение на пациентите според индикацията за насочване за ПЕТ/КТ

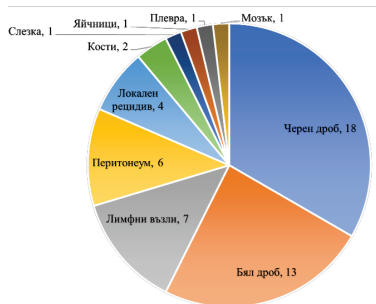
В най-голяма част от изследваните пациенти – 23-ма (46%), в хода на проследяването не се детектира активност на малигнения процес.

При останалите 27 пациенти (54%) се проследява или установява в хода на проследяването метастатична или рецидивна болест. Най-честите локализации на ангажиране от колоректален карцином в изследваната група са демонстрирани на **фиг. 4**. На първо място като метастатична локализация е черният дроб – при 18 от 27 пациенти (67%), втора по честота метастатична локализация е белият дроб – 13 пациенти (48% от всички пациенти с активна болест), на трето място – лимфни възли – 7 пациенти (26%), следван от перитонеум (22%), локален рецидив – 4 (15%), кости (7%) и единични детектирани находки в яйчници, слезка, плевра и мозък – всички в контекста на високообемна метастатична болест.

При подбора на пациентите направи впечатление ниската честота на изследване на туморни маркери в селектираната популация – само 21 (42%) от пациентите имаха изследвани туморни маркери в рамките на 1 месец от ПЕТ/КТ изследването – в повечето

случаи комбинация от СЕА и СА 19-9, при 1 пациент – само СЕА, а при още един – само СА 19-9. При 4 от изследваните пациенти е имало изолирано високи нива на СЕА, а при 2-ма – изолирано повишени стойности на СА 19-9.

Както вече беше изтъкнато в литературния обзор, ПЕТ/КТ не е препоръчан метод за рутинно проследяване на пациентите с колоректален карцином и голямата му използваемост в представителната ни извадка, всъщност най-често срещаната индикация – половината от пациентите, е значително отклонение от световните препоръки. С цел да проверим какво е мястото на изследването в цялостния диагностичен алгоритъм в клинична практика, анализирахме всички налични образни изследвания на включените пациенти – от диагностицирането им до момента на оформяне на дисертацията.



Фиг. 3. Локализация на детектираните зони на ангажиране

При преглед на вида на проведените изследвания, поредността им и разпределението във времето, направиха впечатление големите вариации между отделните пациенти по отношение на изброените показатели. Търсейки взаимовръзки, систематизирахме гореописаната информация и я представихме в табличен вид, включвайки период от 2 години за всички изследвани пациенти, групирайки ги според индикацията за която са изследвани с ПЕТ/КТ – **таблица 1, 2 и 3.** С 5* в споменатите таблици са обозначени пациенти с неясен инцидентен стадий.

Таблица 1. Динамика и вид на образните изследвания при пациентите, насочени за динамично диспансерно наблюдение

№	Клинична история	Общ брой изследвания:	Временно разпределение (за 24 месеца)																							
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	1	15 (8 КТ, 4 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ/МРТ					ПЕТ						КТ		КТ/ПЕТ			КТ						КТ	ПЕТ
2	1	5 (8 КТ, 4 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	МРТ																							
3	1	15 (7 КТ, 4 ПЕТ/КТ, 4 МРТ)	КТ/МРТ			МРТ			МРТ			КТ/МРТ	ПЕТ	ПЕТ	МРТ/КТ					ПЕТ						
4	2	11 (8 КТ, 2 ПЕТ/КТ)	КТ																						КТ	
5	2	15 (14 КТ, 1 ПЕТ/КТ)	КТ																							
6	2	9 (8 КТ, 4 ПЕТ/КТ)	ПЕТ											ПЕТ	КТ											ПЕТ
7	2	11 (8 КТ, 2 ПЕТ/КТ)	КТ						КТ					КТ												
8	2	6 (5 КТ, 1 ПЕТ/КТ)	КТ			ПЕТ		КТ										КТ		ПЕТ						
9	2	7 (6 КТ, 2 ПЕТ/КТ)	КТ			КТ																				
10	2	8 (6 КТ, 3 ПЕТ/КТ)	ПЕТ					КТ			ПЕТ	КТ						КТ								
11	2	6 (1 КТ, 3 ПЕТ/КТ, 2 МРТ)	ПЕТ																							ПЕТ
12	2	9 (8 КТ, 4 ПЕТ/КТ)	КТ					ПЕТ			КТ							ПЕТ	ПЕТ	МРТ			КТ			ПЕТ
13	2	9 (8 КТ, 1 ПЕТ/КТ)	КТ					ПЕТ	КТ					КТ												КТ
14	3	8 (8 КТ, 2 ПЕТ/КТ)	КТ																							
15	3	9 (5 КТ, 2 ПЕТ/КТ)	ПЕТ																							
16	3	10 (8 КТ, 2 ПЕТ/КТ)	КТ					ПЕТ							КТ					КТ				КТ		ПЕТ
17	3	2 (2 ПЕТ/КТ)	ПЕТ																							
18	3	7 (7 ПЕТ/КТ)	ПЕТ						ПЕТ					ПЕТ						ПЕТ						ПЕТ
19	3	6 (2 КТ, 3 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	МРТ											ПЕТ/КТ												ПЕТ
20	3	11 (7 КТ, 3 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ					КТ			КТ			МРТ										ПЕТ		ПЕТ
21	3	12 (6 КТ, 5 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	КТ						ПЕТ									КТ						ПЕТ		
22	3	9 (8 КТ, 8 ПЕТ/КТ)	КТ																							ПЕТ
23	3	9 (8 КТ, 3 ПЕТ/КТ)	КТ					КТ			ПЕТ							ПЕТ						КТ		
24	3	4 (3 КТ, 1 ПЕТ/КТ)	КТ						КТ		ПЕТ							КТ								
25	9*	7 (3 КТ, 4 ПЕТ/КТ)	КТ			ПЕТ									КТ									ПЕТ		

Таблица 2. Динамика и вид на образните изследвания при пациентите, насочени в хода на системно лечение

№	Клинична стадия	Общ брой изследвания:	Временно разпределение (за 24 месеца)																							
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	1	4 (1 КТ, 2 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ			КТ	МРТ	ПЕТ																		
2	1	20 (6 КТ, 14 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ/КТ				КТ				ПЕТ	МРТ	КТ		ПЕТ		КТ					ПЕТ				ПЕТ
3	2	7 (6 КТ, 2 ПЕТ/КТ)	КТ								КТ	ПЕТ			КТ					КТ		ПЕТ	ПЕТ			
4	2	17 (10 КТ, 5 ПЕТ/КТ, 2 МРТ)	ПЕТ			КТ			КТ			МРТ		МРТ				КТ				ПЕТ		КТ		
5	4	13 (7 КТ, 5 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ	МРТ		МРТ				КТ		ПЕТ										ПЕТ	ПЕТ	КТ		
6	4	15 (11 КТ, 4 ПЕТ/КТ)	КТ		КТ								ПЕТ				КТ		КТ		ПЕТ				КТ	
7	4	2 (1 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ			МРТ																				
8	4	11 (4 КТ, 7 ПЕТ/КТ)	КТ			КТ		КТ		КТ					ПЕТ							КТ		ПЕТ	МРТ	
9	4	12 (4 КТ, 4 ПЕТ/КТ, 4 МРТ)	ПЕТ			КТ						КТ						КТ			ПЕТ					
10	4	4 (3 КТ, 1 ПЕТ/КТ)	КТ				КТ						КТ							ПЕТ						
11	5*	8 (1 КТ, 5 ПЕТ/КТ, 2 МРТ)	МРТ		МРТ			ПЕТ					ПЕТ						ПЕТ	ПЕТ						ПЕТ

Таблица 3. Динамика и вид на образните изследвания при пациентите, насочени в хода на системно лечение, комбинирано с различни локални терапевтични методики

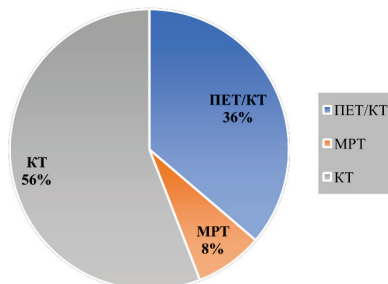
№	Клинична стадия	Общ брой изследвания:	Временно разпределение (за 24 месеца)																							
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	2	20 (12 КТ, 8 ПЕТ/КТ, 2 МРТ)	МРТ			ПЕТ	МРТ				КТ									ПЕТ		МРТ		КТ		
2	3	4 (3 КТ, 1 ПЕТ/КТ)	КТ				КТ			КТ					ПЕТ					ПЕТ						
3	3	5 (5 ПЕТ/КТ)	ПЕТ				ПЕТ					ПЕТ				ПЕТ			ПЕТ				ПЕТ			
4	4	15 (7 КТ, 8 ПЕТ/КТ)	КТ					ПЕТ								ПЕТ				КТ			ПЕТ			
5	4	4 (1 КТ, 3 ПЕТ/КТ)	КТ						ПЕТ																	
6	4	14 (8 КТ, 6 ПЕТ/КТ)	ПЕТ				КТ				КТ			ПЕТ					КТ		КТ	ПЕТ				
7	4	5 (4 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ					ПЕТ					ПЕТ											ПЕТ		
8	4	8 (7 КТ, 1 ПЕТ/КТ)	ПЕТ		КТ				КТ	ПЕТ	КТ			ПЕТ	ПЕТ						ПЕТ	КТ		ПЕТ		
9	5*	11 (4 КТ, 7 ПЕТ/КТ)	ПЕТ				ПЕТ				КТ					ПЕТ					КТ		ПЕТ		ПЕТ	
10	5*	14 (7 КТ, 7 ПЕТ/КТ)	КТ					КТ							КТ									КТ		
11	5*	10 (2 КТ, 8 ПЕТ/КТ)	ПЕТ		КТ			ПЕТ					ПЕТ			ПЕТ				ПЕТ					ПЕТ	
12	5*	5 (3 КТ, 1 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ							КТ				КТ			КТ		МРТ							
13	5*	10 (7 КТ, 2 ПЕТ/КТ, 1 МРТ)	ПЕТ		КТ		КТ		КТ						КТ		КТ		КТ		КТ			КТ		

В групата пациенти, насочени за рестадиране в хода на динамично диспансерно наблюдение, са проведени общо 127 образни изследвания за 24-месечен период, средно по 5,08 изследвания на пациент, а средният период между образните изследвания в групата е 4,7 месеца, като правят впечатление широките вариации в интервалите на проследяване (максималният интервал в групата е 23 месеца между две отделни образни изследвания, а някои пациенти имат по две образни изследвания в един и същ месец). 46 (36.2%) от проведените изследвания са били ПЕТ/КТ, 10 (7.9%) са били МРТ и 71 (55.9%) – КТ – **фиг. 4.**

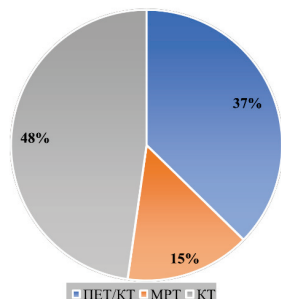
В групата пациенти, насочени за рестадиране в хода на системна терапия, са проведени общо 67 образни изследвания на 11 пациенти за 24-месечен период, средно по 6,09 изследвания на пациент, а средният период между образните изследвания в групата е 3,94 месеца, като правят впечатление широките вариации в интервалите на проследяване (максималният интервал в групата е 6 месеца между две отделни образни изследвания, а единични пациенти имат по две образни изследвания в един и същ месец). От посочените изследвания 25 (37.3%) са били ПЕТ/КТ, 10 (14.9%) – МРТ на различни области, и 32 (47.8%) – контраст-усилена КТ – **фиг. 6.**

При пациентите, насочени за рестадиране в хода на системно лечение, комбинирано с различни локални терапевтични подходи, за същия период са проведени общо 83 образни изследвания на 13 пациенти, с най-висок брой средно на пациент – 6,4, при среден период между образните изследвания в групата – 3,75 месеца (максималният

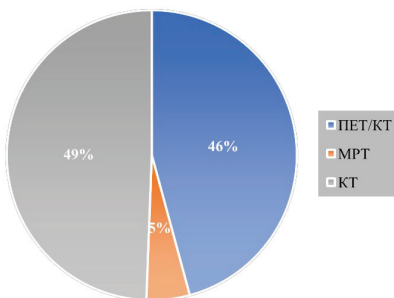
интервал между две образни изследвания в групата е 10 месеца, а при множество пациенти най-краткият интервал е 1 месец). От посочените изследвания 38 са ПЕТ/КТ (45,8%), 4 са МРТ (4,8%) и най-много и в тази група отново са контраст-усилените КТ изследвания – 41 (49,4 %) – **фиг. 7**.



Фиг. 5. Процентно разпределение на използваните различни образни изследвания при пациенти с КРК в хода на динамично диспансерно наблюдение в рамките на 24-месечен период



Фиг. 6. Процентно разпределение на използваните различни образни изследвания при пациенти с КРК, насочени за рестадиране в хода на системна терапия в рамките на 24-месечен период

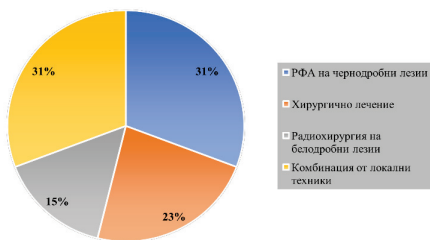


Фиг. 7. Процентно разпределение на използваните различни образни изследвания при пациенти с КРК, насочени за рестадиране в хода на системна терапия, комбинирана с локални терапевтични подходи в рамките на 24-месечен период

От локалните терапевтични процедури в изследваната група пациенти, при които най-често се провежда ПЕТ/КТ, както е видно от **фиг. 8**, най-срещаната процедура е била радиочестотната аблация (РФА) на чернодробни лезии – при 4 пациенти (31% от разглежданата група), 3-ма (23%) са лекувани хирургично (двама с ексцизия на ангажирани ретроперитонеални лимфни възли и един с ексцизия на вторична чернодробна лезия), при 2-ма пациенти (15%) е провеждана радиохирургия на белодробни лезии и при 4 (31%) са провеждани комбинация от локални техники [радиохирургия за белодробна лезия и РФА и алкохолизация на чернодробна лезия ($n = 1$), радиохирургия за белодробна и за чернодробна лезии ($n = 1$), радиохирургия за белодробна и за чернодробна лезии и ексцизия на локален рецидив ($n = 1$), резекция и лъчетерапия на локален рецидив и радиохирургия на белодробни лезии ($n = 1$)] – **фиг. 8**.

При 8 от изследваните пациенти направи впечатление провеждането последователно на КТ и ПЕТ/КТ в много кратки времеви интервали (< 2 месеца), при някои – повече

от еднократно. Събрахме данни има ли сравнимост в броя и размерите на детектираните лезии, каква е локализацията им, както и има ли различия в интерпретациите на образните изследвания.

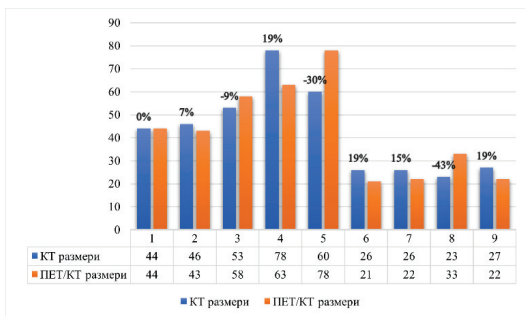


Фиг. 8. Процентно разпределение на използваните локални терапевтични подходи

При 6 от пациентите се откриват мерими лезии в черния дроб, които биха могли да бъдат съпоставени. При тях са проведени общо 28 изследвания (14 КТ и 14 ПЕТ/КТ), между които времето отстояние е било в рамките на един месец, в който не е провеждана терапия, и на поне едно от двойките изследвания има мерима чернодробна лезия. Резултатите бяха анализирани, за да се изчисли чувствителност и специфичност на метода, като кои лезии, детектирани на всички описани образни изследвания, са истински или фалшиво позитивни/негативни беше определено на база на данните от образното проследяване, а в някои от случаите и хистологично. Сравнявайки наличните данни изчислихме, че с ПЕТ/КТ са детектирани 16 истински позитивни лезии, 2 истински негативни лезии, 4 фалшиво негативни лезии и нито една фалшиво позитивна лезия. С КТ са детектирани 16 истински позитивни лезии, 1 истински негативна, 2 фалшиво позитивни и 3 фалшиво негативни.

За изследваната група за ПЕТ/КТ изчислихме чувствителност от 80%, при специфичност от 100%, пределна точност от 82%, PPV 100% и много ниска негативна предиктивна стойност от 30%. Изчислените стойности за контраст-усилена КТ са, както следва: чувствителност от 84%, при много ниска специфичност от 33%, пределна точност от 77%, PPV 89% и много ниска негативна предиктивна стойност от 25%.

Общо 9 вторични чернодробни лезии са детектирани и с двете образни изследвания. Анализирахме размерите, измерени с КТ и ПЕТ/КТ, сравнихме сумата на измерените диаметри в милиметри и изчислихме процентната разлика между измерените стойности. Резултатите са представени графично на **фиг. 9**.



Фиг. 9. Сравнение между размерите на вторичните чернодробни лезии, измерени с КТ и ПЕТ/КТ, и процентната разлика между тях

При две от лезиите процентната разлика в измерените размери е над 30% (по-малки са лезиите, измерени с КТ), което със сигурност би ги поставило в различна категория по RECIST, ако се интерпретират без клиничен контекст. В още 3 от случаите процентната разлика също е относително висока – 19% (във всички КТ размерите са по-големи) и илюстрира ненадеждността на директното сравнение на измерванията конкретно на вторични чернодробни лезии в двете различни образни модалности.

От останалите метастатични локализации при подлежащите на сравнение КТ и ПЕТ/КТ изследвания втората най-често срещана е бял дроб – 3 измерени лезии при двама пациенти – тук не се наблюдават значими разлики нито в измерванията, нито в интерпретацията на находките. Допълнително при един пациент има спленална лезия, която е детектирана и от двете образни изследвания. При същия пациент с КТ се детектира перитонеална лезия, която не е описана на ПЕТ/КТ изследването, а ПЕТ/КТ визуализира овариална метастатична лезия, която е извън обема на скениране на КТ.

В 11 от случаите първо е проведена КТ и на следващ етап – ПЕТ/КТ и само в 3 от случаите – първо ПЕТ/КТ. Всички образни изследвания са интерпретирани категорично, без насока за допълнително доуточняване. При 7 от 9 пациенти редуване на КТ и ПЕТ/КТ в кратки интервали е трайно възприет подход за проследяване.

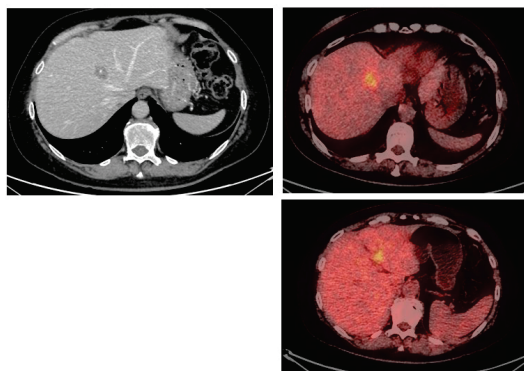
При 28 от 50 пациенти поне веднъж в хода на проследяването са провеждани образни изследвания, свързани с йонизиращо лъчение, на интервал, по-кратък от 3 месеца. 13 от пациентите са били от групите с активна болест и се е проследявал терапевтичен ефект или са били доуточнявани находки. При 15 пациенти от групата за динамично диспансерно наблюдение също са били провеждани образни изследвания на интервал, по-кратък от 3 месеца, като в 2 от случаите това е било свързано с новорегистрирана метастатична болест, в още два с находки, които е било необходимо да се доуточнят в кратки срокове и са специфицирани като бенигнени, а при 11 от 15 пациенти от групата за диспансерно наблюдение описаната честота на образното проследяване няма клинична обосновка.

IV.1.1. Клинични случаи от групата с приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ при определяне на стадия и при рестадиране на пациенти с колоректален карцином

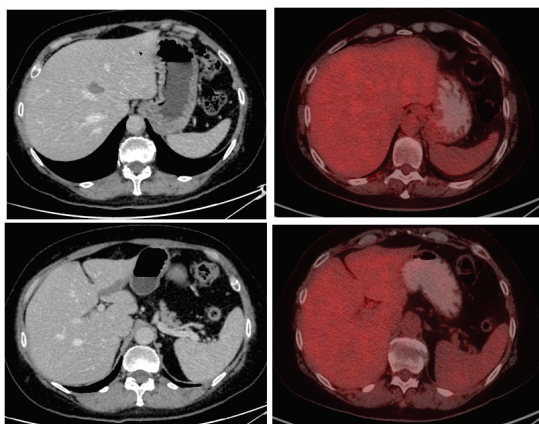
Клиничен случай № 1

Касае се за 52-годишна жена, при която е проведена трансанална ексцизия на аденокарцином на ректума, последвана от неоадювантна лъчетерапия, съчетана с капецитабин. На пациентката е поставен инициален стадий pT2cN0M0. Проведена е абдомино-перинеална резекция по Miles, ypT0N0M0. В хода на динамичното диспансерно наблюдение се отчита прогресия на заболяването за сметка на новопоявила се чернодробна метастатична лезия. Проведена е химиотерапия и таргетна терапия по схема ФОЛФОКС и панитумумаб. Рестадираща КТ отчита единична метастатична хиподенсна чернодробна лезия с аксиален размер 27/17 mm, с наличие на централно разположен калцификат, без динамика спрямо предходната КТ. Поради нарастване на стойностите на СЕА е проведена и ПЕТ/КТ, 1 месец след упоменатата КТ, като ПЕТ/КТ отчита прогресия с две метаболитно активни чернодробни лезии – една в VIII сегмент с размери 28/20 mm и с SUVmax 7.4 и една в III сегмент с размери 12/10 mm и с SUVmax 3.4 – образите са представени на фиг. 14. Проведена е радиочестотна аблация за двете лезии и е започната химиотерапия по схема КАПИРИ в комбинация с панитумумаб. Пациентката е рестадирана с КТ, която отчита

чернодробни вторични лезии – без динамика в броя, с промяна в структурата – терапевтично повлияни, и ПЕТ/КТ, която отчита пълен метаболитен отговор (CMR), без резидуални патологични лезии в паренхима на черния дроб – **фиг. 11.**



Фиг. 10. Клиничен случай № 1: На първи ред – аксиални срезове на ниво VIII сегмент на черен дроб – първото изображение показва хиподенсна лезия с централен калцификат във венозна фаза на контраст-усилена КТ, а второто изображение е на същата лезия – хибриден ПЕТ/КТ образ, на който тя демонстрира повишена метаболитна активност. На втория ред е изобразен аксиален срез на ниво III чернодробен сегмент, показващ метаболитно активна метастатична чернодробна лезия, която не е била детектирана с КТ.

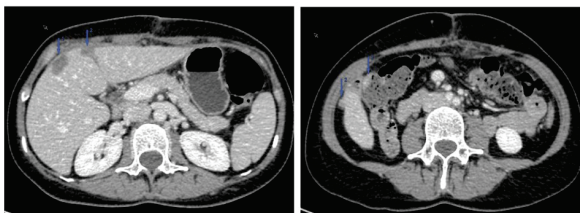


Фиг. 11. Клиничен случай № 1: Аксиални срезове – първи ред венозна фаза на контраст-усилена КТ, на ниво VIII и III сегмент, показващи промяна в типа на контрастиране на лезиите, характерна за терапевтично повлияване; втори ред – хибридни образи от ПЕТ/КТ на ниво VIII и III сегмент, отчитащи пълен метаболитен отговор.

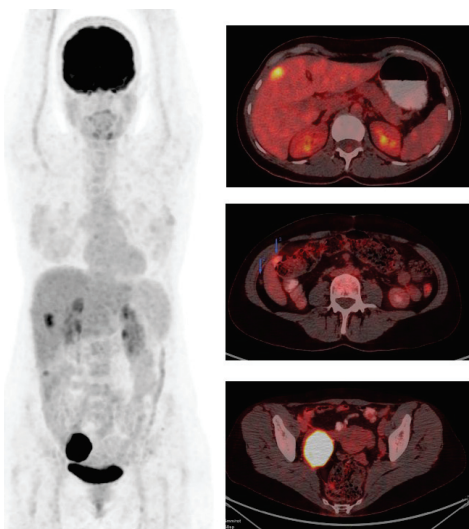
Клиничен случай № 2

Касае се за 50-годишна пациентка, при която е проведена хемиколектомия по повод карцином на напречния колон, установено е и минимално (3 mm) ангажиране на оментума и 3 ангажирани лимфни възли. Интраоперативно са установени хемангиоми на черния дроб, които не са доуточнявани. Проведени 6 курса адювантна химиотерапия

по схема ФОЛФОКС. Контролните образни изследвания не показват дисеминация. Около 1 година след края на лечението КТ на абдомен обективизира рецидив на болестта с новопоявили се чернодробни и перитонеални лезии. Стартирана е химиотерапия по схема ФОЛФИРИ в комбинация с бевацизумаб. Оценъчна КТ на торакс и абдомен декларира стабилна болест, с минимална редукция на размерите на таргетните чернодробни и перитонеални лезии – **фиг. 12**. Същевременно се наблюдава елевация на стойностите на СЕА, която не корелира с образната находка и с цел доуточняване се провежда ПЕТ/КТ, която потвърждава чернодробна дисеминация, както и плеврални лезии, част от които – метаболитно неактивни, но като допълнителна находка обективизира и високообемна метаболитно активна лезия в десен яйчник – **фиг. 13**. При пациентката е извършена оперативна интервенция в обем двустранна овариектомия с резекция на метастаза на черен дроб, като хистологично са потвърдени метастази от умерено диференциран дебелочревен аденокарцином в черен дроб, десен яйчник и перитонеум, потвърждавайки високата чувствителност и специфичност на ПЕТ/КТ за рестадиране на пациенти с колоректален карцином, в случая дължащи се на първо място на целотелесния режим на скениране.



Фиг. 12. Клиничен случай № 2: Аксиални срезове от контраст-усилена КТ, демонстриращи хиподенсни вторични чернодробни лезии, разположени субкапсулно в IV чернодробен сегмент, както и две контрастиращи се перитонеални лезии



Фиг. 13. Клиничен случай № 2: Образи от рестадираща ПЕТ/КТ – целотелесен мултипроекционен образ (MIP) и аксиални срезове на ниво IV и VI сегмент на черния дроб и на ниво пелвис/десен яйчник. Образите са демонстративни за добавената стойност на метаболитната активност, а именно вероятното частично повлияване на част от перитонеалните лезии, но от най-голяма полза в случая е целотелесният режим на скениране, обективизиращ голямата яйчникова маса, която е била извън обема на скениране на КТ и насочва диагностичния процес към изключване на евентуален метакхронен тумор или циторедуктивна оперативна интервенция.

IV.1.2. Обсъждане на резултатите от групата за приложение на 18F-FDG PET/КТ при определяне на стадия и при рестадиране при пациенти с колоректален карцином, място в диагностичния алгоритъм, роля при избора на терапевтичен подход

В изследваната от нас група, подобрена на случаен принцип, по-голямата част от пациентите са от мъжки пол – 62%, факт, който отразява по-високата заболяемост сред мъжкия пол в световен мащаб (98). Медианната възраст на изследваните мъже е 62 години, а на изследваните жени – 61 години, т.е. пациентската ни кохорта е значително по-млада от докладваната в литературата медианна възраст на пациенти с колоректален карцином от 70 години за мъжете и 72 години за жените (99). И при двата пола най-изследвани са били пациенти във възрастовата декада 60-69 години.

Прави впечатление много високият процент на пациентите с рак на ректума, насочени за изследване с PET/КТ – 42%, спрямо литературните данни за честотата им в популацията на пациенти с колоректален карцином – около 15-35% (100, 101).

Интересно е да се отбележи, че при голяма част от изследваните пациенти – общо 38% заболяването е в I или II клиничен стадий, а те, както вече беше обсъдено в литературния обзор, не подлежат на рутинно проследяване с PET/КТ. Прави впечатление, че при всички пациенти в изследваната група, при които липсва надеждно стадиране (поради непроведена лимфна дисекция или липсваща медицинска документация), впоследствие се доказва или развива метастатична болест.

Основната индикация за провеждане PET/КТ при пациенти с колоректален карцином в нашето проучване е рестадиране по време на динамично диспансерно наблюдение (50%), следвана от рестадиране по време на системна терапия (22%) и комбинирано с локални терапии (26%). Само 2% са били за първично стадиране. Тези данни показват, че локалната практика е в разрез с препоръките на NCCN и ESMO, които не препоръчват рутинно рестадиране на пациентите с колоректален карцином с PET/КТ. Литературните данни категорично препоръчват PET/КТ да се използва основно при съмнение за рецидив или метастази, особено при повишени СЕА нива или неясни находки от други образни изследвания, а не като рутинен скрининг инструмент (102). В систематичен обзор и метаанализ се подчертава, че FDG PET/CT има висока стойност при пациенти със съмнение за рецидив въз основа на клинични или лабораторни показатели, но няма достатъчно доказателства за рутинна употреба при всички пациенти след лечение (102).

По отношение на рапортуваните метастатични находки и локализации нашите данни съпадат частично с тези в литературата – най-честа метастатична локализация е черният дроб – 67% [по литературни данни (26) – 50-70%], лимфни възли – около 26% и перитонеум – около 22% [при честота в най-големия метаанализ на Rihimäki et al. (26) 10-15%]. Най-голямо е разминаването в честотата на белодробните лезии, каквито в нашата кохорта се намират при 48% от пациентите с метастатична болест, докато по литературни данни (26) такива се очакват при 10-30%, като вероятна причина за разминаването може да се изтъкне по-голямата честота на пациенти с карцином на ректума в групата, който преимушествено се разпространява в белия дроб.

В проучването ни само 42% от пациентите имаха данни за изследвани актуални туморни маркери преди PET/КТ изследването, като при повечето от изследваните са били в норма и само при малка част са открити изолирано повишени СЕА или СА 19-9. Доказано е, че PET/КТ има най-висока диагностична стойност при пациенти с повишени нива на СЕА, но може да открие рецидив и при нормални стойности на маркера. При клинично или лабораторно съмнение за рецидив, PET/КТ е препоръчителен метод за доуточняване (103). Ozkan et al. също показват, че PET/КТ е полезен при всички пациенти със съмнение за рецидив, независимо от нивата на СЕА (104).

В нашата кохорта се наблюдава висока честота на образни изследвания (средно 5–6 на пациент за 2 години), като КТ остава доминиращ метод, но ПЕТ/КТ е с немалък дял (36–46% в различните групи). При част от пациентите се редуват КТ и ПЕТ/КТ през кратки интервали. Тази практика съответства на данните, че ПЕТ/КТ често се използва като допълнение към КТ за доуточняване на неясни находки или при съмнение за рецидив, особено при повишени туморни маркери (105). Въпреки това честата употреба на ПЕТ/КТ извън строго дефинирани индикации не се препоръчва рутинно от водещи гайдлайни поради липса на доказателства за подобрене на общата преживяемост (106). Правят впечатление и голямата вариабилност в периодите на проследяване на пациентите във всички групи, както и подборът на образни изследвания – факт, който донякъде може да се обясни с индивидуализиран подход според нуждите на пациента, но вероятно в голяма степен се дължи и на липсата на стандартизирани локални протоколи за проследяване.

По отношение на използваните локални терапевтични опции в нашата група пациенти се наблюдава висока честота на радиочестотната аблация, на хирургичните техники, на радиохирургията, както и на комбинация от изброените. Именно това са и локалните аблативни техники, препоръчвани от ESMO, но прави впечатление липсата на пациенти с интраартериални терапевтични подходи, които също фигурират в препоръките на ESMO (107), изтъквайки липсата на достъпност на подобни терапевтични техники в България.

Нашият анализ при пациенти с чернодробни метастази показва:

- ПЕТ/КТ: чувствителност 80%, специфичност 100%, PPV 100%, NPV 30%.
- КТ: чувствителност 84%, специфичност 33%, PPV 89%, NPV 25%.

Литературните данни потвърждават, че ПЕТ/КТ има висока специфичност и положителна предиктивна стойност при откриване на рецидив или метастази, особено в черния дроб, като често надминава КТ по отношение на избягване на фалшиво позитивни резултати (108, 109). Въпреки това чувствителността може да бъде ограничена при малки лезии или нискометаболитни тумори (110). Подобни стойности на специфичност и чувствителност са докладвани и в други проучвания (108-111).

При сравнение между размерите на вторичните чернодробни лезии, измерени с КТ и ПЕТ/КТ, и процентната разлика между тях се установи, че е възможно да има големи разлики (до над 30%) между размерите на чернодробните лезии, измерени с двата метода, и се подчерта ненадеждността на директното сравнение на измерванията от две различни методики, специално по отношение на чернодробните лезии.

Като ограничение на изследването на първо място трябва да се изтъкне малкият брой изследвани пациенти. Изследването е изцяло ретроспективно и едноцентрово, като зависимостите, които се откриват, е възможно да са валидни само за реферираните пациенти към конкретния център, а не на национално ниво.

IV.2. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за планиране и оценка на ефективността на радиохирургията при пациенти с колоректален карцином с метастатични чернодробни лезии

Анализирахме 26 пациенти с общо 42 метастатични чернодробни лезии от колоректален карцином. Половината от пациентите (50%) са от женски пол ($n = 13$), а останалите 50% – от мъжки ($n = 13$). При всички пациенти беше проведен 18F-FDG ПЕТ/КТ до два месеца преди провеждане на радиохирургия за чернодробните метастатични лезии, както и рестадиращ 18F-FDG ПЕТ/КТ три до шест месеца след процедурата. Техниката, използвана за облъчване на лезиите, във всички 26 случаи е била SBRT

(Stereotactic Body Radiotherapy). Минималната обща доза, получена от пациент, е била 36Gy, а максималната – 50Gy, разпределени в 3 до 6 фракции, като най-често ($n = 23$) дозите са били разпределени в 5 фракции, а при останалите трима пациенти дозите са били разпределени съответно в 3 ($n = 1$), 4 ($n = 1$) и 6 ($n = 1$) фракции.

При 58% от пациентите ($n = 15$) е била облъчвана 1 метастатична чернодробна лезия, при 23 % ($n = 6$) са били облъчени 2 лезии, а при останалите 19% от пациентите ($n = 5$) са били облъчени 3 чернодробни лезии – **фиг. 14**.

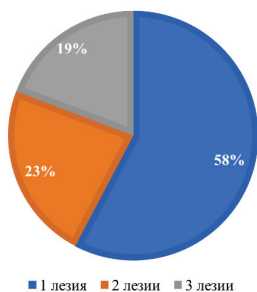
При анализ на сегментното разпределение на метастатичните чернодробни лезии се установява, че 2 от лезиите (5%) са в 1-ви сегмент на черния дроб, 3 (7%) са във 2-ри сегмент, 1 лезия (2%) е в 3-ти сегмент, 5 (12%) са в 4-ти сегмент, 3 (7%) са в 5-и сегмент, 5 лезии (12%) са в 6-и сегмент, 9 (21%) са в 7-и сегмент, 10 (24%) са в 8-и сегмент, а 4 от лезиите (10%) са разположени така, че ангажират повече от един сегмент. Описаното разпределение е представено графично на **фиг. 15**.

От графиката става ясно, че най-голям дял от облъчените лезии са разположени в VII и VIII чернодробен сегмент.

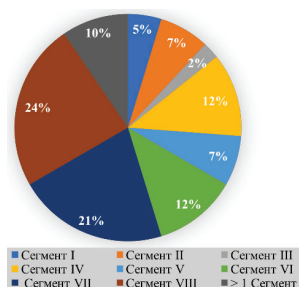
При 9 от пациентите (35%) не е била налична друга дисеминация освен облъчваните чернодробни лезии при планиране на радиохирургията им, при 5 пациенти (19%) са били налични допълнителни чернодробни лезии, които не са били облъчени на същия етап, 3-ма (12%) са били с локален рецидив в областта на първичния тумор, при 4 пациенти (15%) е имало изолирана белодробна дисеминация като допълнителна находка, при 1 (4%) – перитонеална, а при останалите 4 пациенти (15%) е била налична метастатична болест в повече от една екстрахепатална локализация – **фиг. 16**.

Представеното графично изображение показва, че при повече от половината от изследваните пациенти дисеминацията на заболяването се е изразявала в единична или множествени вторични чернодробни лезии

По отношение на цялостния терапевтичен подход прави впечатление, че при по-голямата част от пациентите – 58% ($n = 15$), не се провежда допълнителна системна терапия, дори и в случаите с доказана метастатична болест – най-често поради възраст и коморбидност ($n = 9$), при други ($n = 3$) системното лечение е преустановено поради токсичност или по желание на самите пациенти ($n = 3$). При останалите пациенти ($n = 11$) паралелно с радиохирургията се провеждат различни химиотерапевтични режими и/или таргетна терапия. Графично описаните резултати са представени на **фиг. 17**.



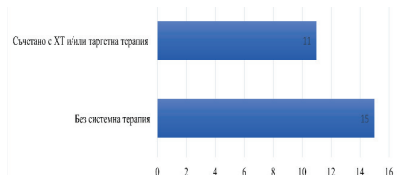
Фиг. 14. Разпределение на пациентите според броя на облъчените чернодробни лезии



Фиг. 15. Сегментно разпределение в паренхима на черния дроб на облъчените вторични лезии



Фиг. 16. Разпределение на пациентите според наличието и локализацията на допълнителни метастатични лезии при планиране на радиохирургията



Фиг. 17. Разпределение на пациентите според наличие/липса на съпътстваща системна терапия

При малка част от пациентите са опитани и други локални подходи за третиране на метастатичната чернодробна болест – при 1 пациент е провеждана алкохолизация, а при друг ($n = 1$) радиочестотна аблация (РФА).

При оценка на терапевтичния ефект използвахме PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumours), като отчетохме както ефекта от проведената терапия върху облъчваната лезия или лезии, така и цялостния ход на заболяването. С приоритет се приемаха данните от метаболитните образи, и в случаите, когато имаше разминаване с морфологичните находки, за финалната интерпретация бяха използвани метаболитните параметри.

Оценихме отговора към проведената радиохирургия на чернодробните лезии, вземайки предвид само отговора на конкретната облъчвана лезия, без да се взема предвид цялостният ход на заболяването, т.е. динамиката в метаболитната активност на вече известни вторични лезии извън конкретната облъчвана лезия, както и появата на нови лезии във или извън черния дроб не са отчетени в този анализ. Установихме, че при 14 лезии е постигнат пълен метаболитен отговор (CMR), при 5 – стабилна болест (SMD), при 13 – частичен метаболитен отговор (PMR), а 10 лезии са прогресирали по метаболитни критерии (PMD) въпреки проведената радиохирургия – **фиг. 18**.

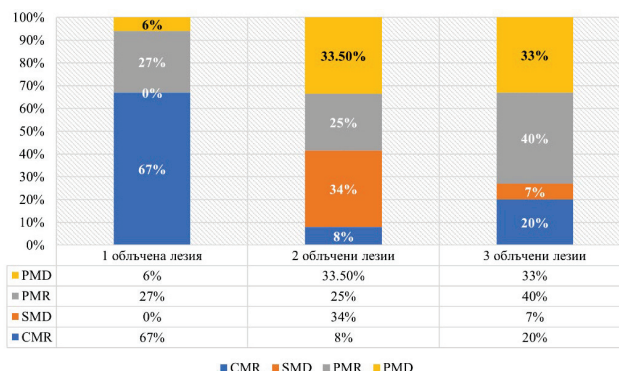


Фиг. 18. Оценка на отговора на метастатичните чернодробни лезии към проведената радиохирургия

Общият процент на отговор (ORR) към проведената радиохирургия, като се взема предвид само облъчваните метастатични чернодробни лезии, е 64%.

Прави впечатление, че при пациентите с една облъчвана лезия се наблюдава най-добър отговор към проведената терапия – при 10 от 15 лезии (67%) се отчита пълен метаболитен отговор (CMR), при 4 лезии (27%) – частичен метаболитен отговор (PMR), и само при 1 лезия (6%) – прогресия (PMD). При пациентите с две

облъчени лезии процентното разпределение на отговора е съответно – 1 лезия (8%) с пълен метаболитен отговор (CMR), 4 от 12 лезии (33,5%), за които се отчита стабилна болест (SMD), 3 лезии (25%) с частичен метаболитен отговор (PMR) и 4 лезии (33,5%), които са прогресирали по метаболитни критерии (PMD). При пациентите с 3 облъчени лезии отговорът на база лезии и съответно – 3 лезии (20%) с пълен метаболитен отговор (CMR), 1 лезии (7%), за които се отчита стабилна болест (SMD), 6 лезии (40%) с частичен метаболитен отговор (PMR) и 5 лезии (33%), които са прогресирали по метаболитни критерии (PMD). Описаните данни са графично представени на **фиг. 19**.



Фиг. 19. Оценка на отговора на метастатичните чернодробни лезии към проведената радиохирургия – групов поданализ в зависимост от броя на облъчените лезии

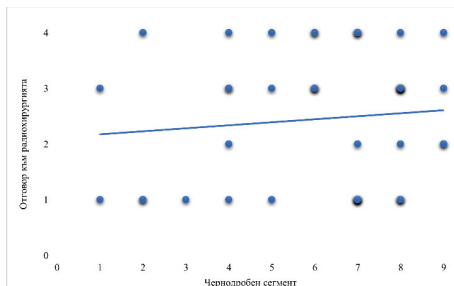
Анализирахме сегментното разпределение на облъчените вторични лезии в черния дроб, търсейки корелация между отговора към проведената радиохирургия и разположението на лезията в черния дроб. При проведения корелационен анализ не беше намерена връзка между тези променливи – изчислен бе корелационен коефициент $R = 0.103952$, съответстващ на много слаба корелация, без статистическа значимост ($p = 0.513$). Графично корелираните данни са представени на **фиг. 20**, като по вертикалната ос са нанесени категориите отговор към терапията (1 = CMR, 2 = SMD, 3 = PMR, 4 = PMD), а по вертикалата – съответните чернодробни сегменти (9 съответства на лезиите, които са разположени в повече от един сегмент).

При оценка на цялостния ход на заболяването, т.е. вземайки предвид не само облъчените чернодробни лезии, а и останалите хепатални и екстрахепатални локализации на активна болест, отчетеният отговор се различаваше значително. При 4 пациенти (15%) беше отчетен пълен отговор (CMR), при 1 пациент (4%) – стабилна болест (SMD), при 4 (15%) – частичен метаболитен отговор (PMR), и при 17 пациенти (66%) – прогресия (PMD) – **фиг. 21**.

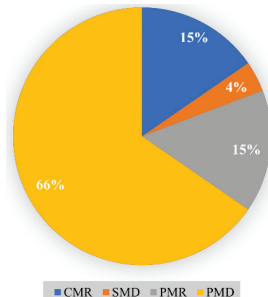
При цялостна оценка на терапевтичния отговор при пациентите в изследваната група се установи общ процент на отговор $ORR = 30\%$.

При провеждане на поданализ по групи, според броя на облъчените лезии общият отговор на заболяването към провежданата терапия е, както следва: единствено при пациентите с една облъчена лезия се наблюдават случаи с напълно контролирано заболяване без метаболитно активни лезии – 4 от тях (27%) са с пълен метаболитен

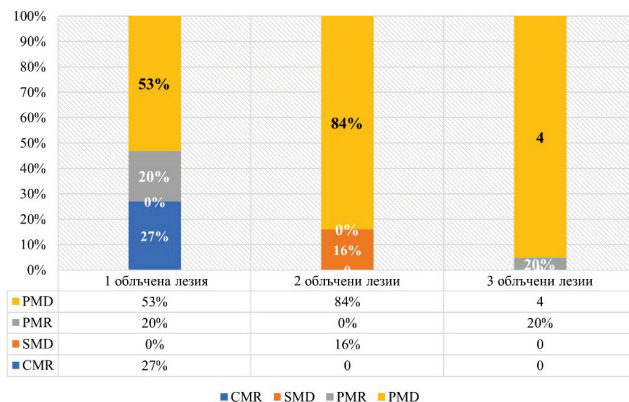
отговор (CMR), 3-ма (20%) са с частичен метаболитен отговор (PMR), а 8 (53%) – с прогресивна болест (PMD). При пациентите с две облъчени лезии 5 (84%) са с прогресивна болест (PMD) и един (16%) е със стабилна болест (SMD). В групата на пациентите с три облъчени чернодробни лезии при пациент-базиран анализ на отговора, се установяват 4 пациенти (80%) с прогресивна болест (PMD) и един (20%) с частичен отговор (PMR). Описаните данни са представени на **фиг. 22**.



Фиг. 20. Графично представяне на корелацията между сегментното разпределение на облъчваните чернодробни лезии и отговора им към проведената терапия



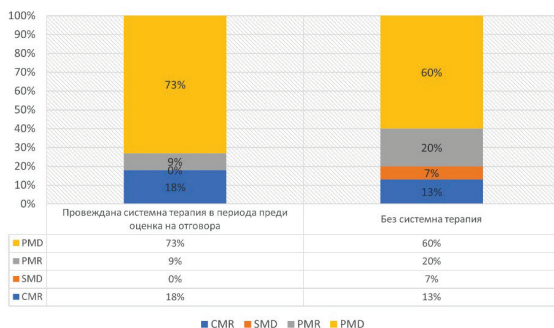
Фиг. 21. Оценка по PERCIST на цялостния отговор на пациентите към провежданата терапия



Фиг. 22. Оценка по PERCIST на цялостния отговор на пациентите към провежданата терапия – групов поданализ в зависимост от броя на облъчените лезии

От **фиг. 22** е видно, че колкото повече налични и облъчени чернодробни лезии има, толкова е по-лош системният отговор на пациентите към провежданата терапия.

Проверихме дали в изследваната група пациенти провеждането на системна терапия в комбинация с радиохирургия на чернодробни лезии допринася за по-добър общ отговор, като данните, които получихме за пациентите, провеждащи системна терапия, са – 2-ма (18%) с пълен метаболитен отговор (CMR), 1 (9%) с частичен отговор (PMR) и 8 (73%) с прогресия (PMD), срещу 2-ма (13%) с пълен метаболитен отговор (CMR), 1 (7%) със стабилна болест (SMD), 3 (20%) с частичен отговор (PMR) и 9 (60%) с прогресия (PMD) за частта от пациентите, които в изследвания период не получават системна терапия – **фиг. 23**.



Фиг. 23. Сравнение на отговора към провежданата терапия при пациенти с радиохирургия на метастатични чернодробни лезии и системна химио- и/или таргетна терапия и при пациентите, лекувани само с радиохирургия в изследвания период

Изчислен беше общият процент на отговор (ORR) и в двата случая, като в групата със системна терапия – $ORR = 27\%$, а в тази без комбинирано системно лечение $ORR = 33\%$, т.е. – няма статистически значима разлика в общия процент на отговор в групата без и в тази със системна терапия ($p = 0,3690$, при доверителен интервал 95%).

Изследвахме различни метаболитни параметри на чернодробните лезии, за да проверим дали стойностите им преди провеждане на радиохирургия имат прогностично значение за крайния ефект от нея. Лезиите бяха групирани на отговарящи на терапията (тези с пълнен метаболитен отговор и с частичен метаболитен отговор) и на неотговарящи (стабилна болест и прогресивна метаболитна болест). Изчислихме и сравнихме медианните стойности SUVmax, SUVmean, MTV (metabolic tumor volume), TLG (total lesion glycolysis) и размерите на лезиите (сумата от диаметрите от KT) за всяка от групите. Резултатите са представени в **табл. 4**.

Проведохме ROC анализ, изследвайки претерапевтичните стойности на всички изследвани параметри и регистрирания отговор към проведено лечение, за да проверим чувствителността и специфичността на ПЕТ/КТ и измерваните с него параметри за предикция на отговор към SBRT. Получените резултати са представени на **табл. 5**.

От таблицата е видно, че всички изследвани параметри имат положителни стойности на площта над кривата, вариращи от 0,559 до 0,659, т.е. неудовлетворителна или средна значимост, но всички получени стойности нямат статистическа значимост, тъй като $p > 0.05$.

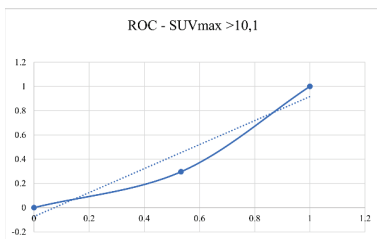
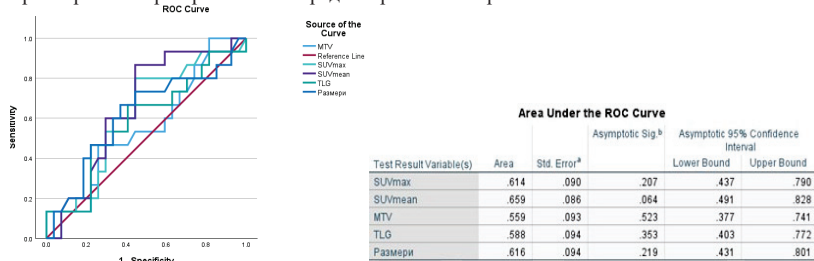
От анализа в **табл. 4** обаче правят впечатление значително по-високите претерапевтични медианни стойности на SUVmax, SUVmean и TLG на лезиите, които не са отговорили на проведената радиохирургия, спрямо тези, които са отговорили.

За да проверим имат ли медианните стойности на изследваните метаболитни и КТ параметри роля като прогностични дискриминатори, проведехме ROC анализ за отговарящите и неотговарящите лезии, тествайки медианните стойности на неотговарящите лезии за всеки от изследваните параметри. В тези случаи ROC анализът беше проведен чрез Data Analysis пакета на Excel, който отразява процента фалшиво положителни стойности (FPR) срещу процента истински положителни стойности (TPR) за дадена гранична стойност. Резултатите са представени графично във **фиг. 24-28**.

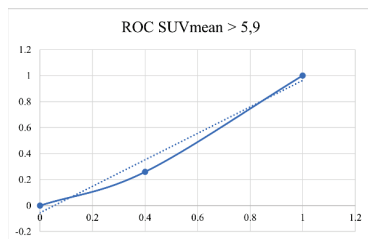
Таблица 4. Медианни претерапевтични стойности на SUVmax, SUVmean, MTV, TLG и размери, групирани според типа отговор към последващата радиохирургия

Отговор на лезията	SUVmax	SUVmean	MTV	TLG	Размери
CMR	3.3	2	14.7	29.3	21
CMR	18.3	10.7	3.5	37	34
CMR	4.7	2.8	19.4	54.6	39
CMR	3.6	2.4	2.7	8.8	19
CMR	4.3	3.3	5.4	17.6	29
CMR	12.8	7.5	2.1	15.6	25
CMR	10.7	6.4	8.2	52.7	40
CMR	17.4	11	55.2	607.5	106
CMR	8.9	5.4	71	382	62
CMR	5	3	143	476.4	78
CMR	8.9	5.1	6.9	35.1	27
CMR	12.1	7.1	14.2	100	37
CMR	4.8	3.5	14.9	51.8	37
CMR	5.8	3.7	6.5	24.3	29
PMR	12.0	7.7	39.6	305.1	80
PMR	5.7	3	10.4	31.3	25
PMR	11.8	6.6	15.6	103	55
PMR	6.1	3.8	10.1	38.1	29
PMR	7.0	4	52.3	232	71
PMR	12.8	7.1	90	639.2	175
PMR	9.7	5.5	16.9	92.1	37
PMR	6.2	3.7	9.4	35.2	28
PMR	5.4	3.4	13	43.6	36
PMR	6.2	3.4	12.2	41.9	30
PMR	5.8	3.1	34.2	105.6	48
PMR	5.5	3	16.3	63.8	42
PMR	8.6	5.1	18.3	93.4	50
SMD	7.6	4.6	24.8	113.2	44
SMD	8.4	5	38.6	191.6	44
SMD	14	7.8	26.1	205.7	80
SMD	11.2	7	12.7	88.2	58
SMD	5.7	3.6	9.4	33.4	21
PMD	10.1	6.6	148	984.7	132
PMD	9.3	5.9	28.1	165.2	67
PMD	5.4	4.5	11.1	36.1	26
PMD	10.4	5.7	9.1	5.7	34
PMD	8.1	4.5	6.7	30.4	24
PMD	3.3	2.6	37.5	96.5	64
PMD	12.4	7.7	15.6	119.5	41
PMD	11.7	7	10.2	71.8	66
PMD	14.6	8.3	175	1446.5	127
PMD	10.6	6	6.9	41	38
Медианни стойности за отговарящите лезии	6.2	3.8	14.7	52.7	37.0
Медианни стойности за неотговарящите лезии	10.1	5.9	15.6	96.5	44.0
Медианни стойности за CMR	7.4	4.4	11.2	44.4	35.5
Медианни стойности за PMR	6.2	3.8	16.3	92.1	42.0
Медианни стойности за SMD	8.4	5.0	24.8	113.2	44.0
Медианни стойности за PMD	10.3	6.0	13.4	84.2	52.5

Таблица 5. ROC анализ, изследващ чувствителността и специфичността на всички изследвани параметри като претерапевтични предиктори за отговор към SBRT



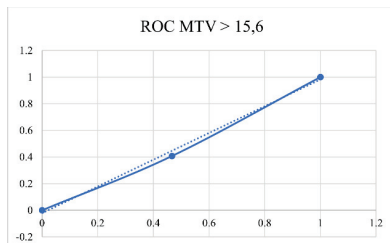
Фиг. 24. ROC анализ на стойността на SUVmax > 10,1 като предиктивен параметър за лош отговор на метастатични чернодробни лезии към радиохирургия. AUC = 0.625 (FPR = 0.53, TPR = 0.3)



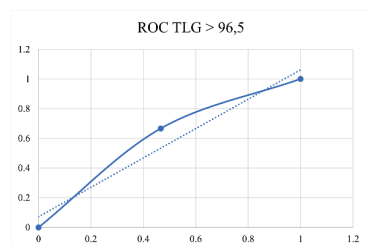
Фиг. 25. ROC анализ на стойността на SUVmean > 5,9 като предиктивен параметър за липса на отговор на метастатични чернодробни лезии към радиохирургия. AUC = 0.704 (FPR = 0.4, TPR = 0.26)

От ROC анализа на **фиг. 24** е видно, че стойността на SUVmax 10,1, получена като медианна стойност на неотговарящите лезии в нашата пациентска кохорта, демонстрира стойност на площта под кривата AUC = 0.625, което съответства на средна степен на значимост на съответната стойност като предиктивен параметър.

От ROC анализа на **фиг. 25** е видно, че стойността на SUVmean 5,9, получена като медианна стойност на неотговарящите лезии в нашата пациентска кохорта, демонстрира стойност на площта под кривата AUC = 0.704, което съответства на добра степен на значимост на съответната стойност като предиктивен параметър.



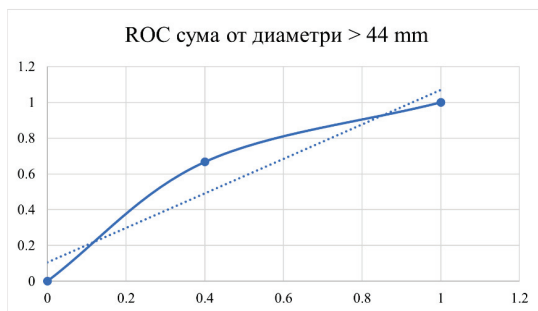
Фиг. 26. ROC анализ на чувствителността на MTV > 15,6 като предиктивен параметър за лош отговор на метастатични чернодробни лезии към радиохирургия. AUC = 0.723 (FPR = 0.467, TPR = 0.407)



Фиг. 27. ROC анализ на стойността на TLG > 96,5 като предиктивен параметър за липса на отговор на метастатични чернодробни лезии към радиохирургия. AUC = 0.84 (FPR = 0.467, TPR = 0.67)

От ROC анализа на **фиг. 26** е видно, че стойността на MTV 15.6, получена като медианна стойност на неотговарящите лезии в нашата пациентска кохорта, демонстрира стойност на площта под кривата $AUC = 0.723$, което съответства на добра степен на значимост на съответната стойност като предиктивен параметър.

От ROC-анализа на **фиг. 27** е видно, че стойността на TLG 96.5, получена като медианна стойност на неотговарящите лезии в нашата пациентска кохорта, демонстрира стойност на площта под кривата $AUC = 0.84$, което съответства на много добра значимост на съответната стойност като предиктивен параметър.



Фиг. 28. ROC анализ на стойността на размери > 44 mm като предиктивен параметър за лош отговор на метастатични чернодробни лезии към радиохирургия. $AUC = 0.867$ ($FPR = 0.4$, $TPR = 0.67$)

От ROC анализа на **фиг. 28** е видно, че стойността на сумата от диаметрите на таргетната лезия 44, получена като медианна стойност на неотговарящите лезии в нашата пациентска кохорта, демонстрира стойност на площта под кривата $AUC = 0.867$, което съответства на много добра степен на значимост на съответната стойност като предиктивен параметър.

За повечето изследвани параметри стойностите на площта под кривата (AUC) варират в границите на добра и много добра значимост на диагностичната стойност – от 0,704 до 0,867 и само за SUV_{max} – със средна, което подчертава най-слабата му роля като предиктивен параметър в изследваната кохорта. От друга страна, стойностите на TLG и сумата от диаметрите на лезиите демонстрират най-висока диагностична предиктивна стойност.

IV.2.1. Клинични случаи от групата за планиране и оценка на ефективността на радиохирургията при пациенти с колоректален карцином с метастатични чернодробни лезии

Клиничен случай № 3

72-годишен мъж с карцином на низходящия колон, диагностициран в метастатичен стадий (pT4 N0 M1(her)). Провел лява хемиколектомия, последвана от химиотерапия. Отчетена прогресия за сметка на чернодробната дисеминация. Провеждана таргетна терапия – също без добър терапевтичен ефект. Пациентът е отказал допълнително системно лечение и е насочен за SBRT на част от

чернодробните лезии, като опит за контрол на болестта и редуциране на туморния обем. В първата колона образи на **фиг. 29** са представени образите от предтерапевтичната 18F-FDG ПЕТ/КТ (от горе надолу: коронален MIP, аксиални хибридни, метаболитни и нискодозови КТ образи на едно и също ниво, показващо таргетната чернодробна лезия). Във втората колона на **фиг. 29** са представени образи от 18F-FDG ПЕТ/КТ 5 месеца след проведената радиохирургия (от горе надолу: коронален MIP, аксиални хибридни, метаболитни и нискодозови КТ образи на ниво, съвпадащо с това на стадиращото изследване). Отчетена е прогресивна болест по PERCIST за сметка на множествени новопоявили се метаболитно активни чернодробни лезии, както и нарастване на размерите и метаболитната активност на облъчените лезии, както следва:

- за лезията в VI сегмент: SUVmax 12.4 → SUVmax 22.6, SUVmean 7.7 → SUVmean 12.9, MTV 12.6 → MTV 70.5, TLG 119.5 → TLG 908.6, сума от диаметри 41 mm → сума от диаметри 99 mm. Наблюдава се формиране на централна некроза.
- за лезията в IV сегмент: SUVmax 11.7 → SUVmax 16.9, SUVmean 7 → SUVmean 10.7, MTV 10.2 → MTV 22.6, TLG 71.8 → TLG 241.8, сума от диаметри 66 mm → сума от диаметри 83 mm.

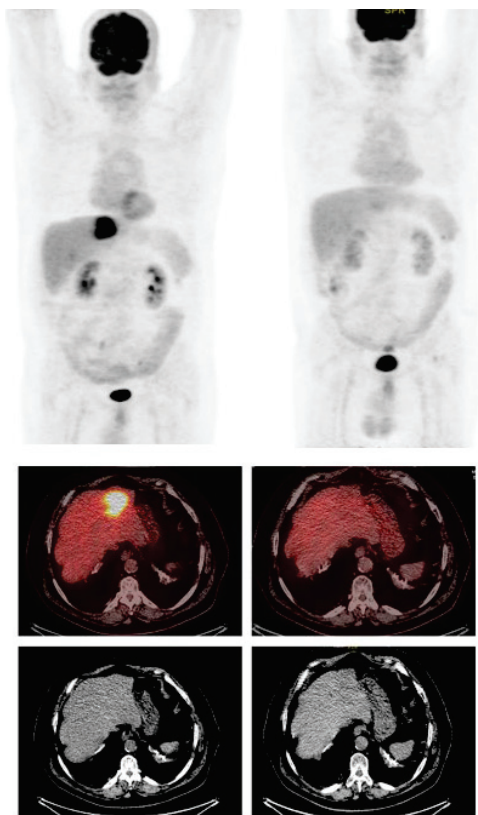


Фиг. 29. Клиничен случай № 3 – претерапевтични (първа колона) и посттерапевтични (втора колона) 18F-FDG ПЕТ/КТ образи

Клиничен случай № 4

Мъж на 55 години, диагностициран с карцином на сигмоидния колон в метастатичен стадий. Проведена резекция на сигмата и метастазектомия от II сегмент на черния дроб. Хистологично верифициран G2 аденокарцином в стадий pT3 pN2a pM0 R0 Pn+. Проведена постоперативна химиотерапия. Образната оценка след химиотерапията не установява резидуална болест. В хода на проследяването тя прогресира за сметка на единична новопоявила се чернодробна лезия в III сегмент. Стартирана е втора линия химиотерапия. Рестадирещ 18F-FDG ПЕТ/КТ отчита стабилна болест. Предвид липсата на повлияване от втората

линия системно лечение е взето решение да се направи опит за контрол на болестта с радиохирургия на единичната чернодробна метастатична лезия. В първата колона на **фиг. 30** са представени образите от предтерапевтична 18F-FDG ПЕТ/КТ (от горе надолу: коронален MIP, аксиални хибридни и нискодозови КТ образи на нивото на солитарната чернодробна лезия) – SUVmax 17.4, SUVmean 11, MTV 55,2, TLG 607,5, сума от диаметри 106 mm. Във втората колона на **фиг. 30** са представени образи от 18F-FDG ПЕТ/КТ 4 месеца след проведената радиохирургия (от горе надолу: коронален MIP, аксиални хибридни нискодозови КТ образи на ниво, съвпадащо с това на стадиращото изследване). Отчетен е пълен метаболитен отговор по PERCIST (CMR) за сметка на нормализиране на метаболитната активност в областта на облъчената лезия, която на рестадиращото изследване е неотличима от останалия чернодробен паренхим – т.е. не е възможно измерване на метаболитни параметри, докато на нискодозовата КТ все още е видима хиподенсна зона, редуцирана спрямо стадиращото изследване, със сума на диаметрите 87 mm.



Фиг. 30. Клиничен случай № 4 – претерапевтични (първа колона) и посттерапевтични (втора колона) 18F-FDG ПЕТ/КТ образи

IV.2.2. Обсъждане на резултатите от групата за приложение на 18F-FDG PET/КТ за планиране и оценка на ефективността на радио-хирургията при пациенти с колоректален карцином с метастатични чернодробни лезии. Недостатъци и ограничения на проучването

Проучването ни анализира ролята на 18F-FDG PET/CT при планиране и оценка на ефективността на радиохирургията (SBRT) при пациенти с метастатични чернодробни лезии от колоректален карцином. Оценени са 26 пациенти с общо 42 лезии, с проследяване на метаболитния отговор по PERCIST критерии, както и връзката между метаболитните параметри и терапевтичния ефект. Подобни проучвания са ключови за оптимизация на персонализирания подход при лечение на метастатичен КРК и за подобро селектиране на подходящи пациенти за локални терапии.

В изследването се наблюдава разнообразие в броя и разположението на облъчените лезии. При 58% от пациентите ($n = 15$) е била облъчена 1 метастатична чернодробна лезия, при 23 % ($n = 6$) са били облъчени 2 лезии, а при останалите 19% от пациентите ($n = 5$) са били облъчени 3 чернодробни лезии. Най-често облъчваните лезии са били разположени в VII и VIII чернодробен сегмент, което съответства на данни от литературата за честотата на метастази в тези сегменти поради особеностите на порталното кръвоснабдяване (112). При над половината пациенти заболяването е ограничено до черния дроб, изразявайки се в единична или множествени лезии, а при останалите има и екстрахепатална дисеминация.

Не беше установена статистически значима корелация между сегментното разпределение на лезиите в черния дроб и отговора към проведената терапия ($R = 0.103952$, $p = 0.513$).

Повече от половината пациенти са лекувани само с радиохирургия, без съпътстваща системна терапия, основно поради възраст, коморбидности или токсичност. Това отразява реалната клинична практика при пациенти с ограничени терапевтични възможности. В литературата се подчертава, че SBRT е подходяща опция за пациенти, които не са кандидати за хирургия или системна терапия, като осигурява локален контрол с минимална инвазивност (113, 114).

Общият процент на отговор (ORR) към радиохирургията на ниво лезии е 64%, като най-висок е при пациенти с една облъчена лезия (67% CMR). При увеличаване на броя на облъчените лезии честотата на пълен метаболитен отговор намалява, а процентът на прогресиращи пациенти се увеличава. Тези резултати са в съответствие с публикуваните данни, които показват, че SBRT води до висок локален контрол (60-90%) при ограничен брой чернодробни метастази, особено при добре селектирани пациенти (113). PET/CT е доказано ефективен метод за ранна оценка на отговора, като метаболитните критерии често са по-чувствителни от морфологичните (115).

Общият процент на отговор (ORR) към терапията, като се отчитат всички активни лезии, е 30%. При пациенти с повече облъчени лезии системният отговор е по-лош или по-конкретно – в групата на пациенти с три облъчени лезии прогресират 80% и при никого не е постигнат пълен контрол върху болестта, докато при пациентите с една облъчена лезия тези проценти са съответно 53% и 27%. Описаните резултати потвърждават концепцията, че при олигометастатична болест локалният контрол е по-вероятен, докато при мултиметастатична болест системната прогресия остава основен проблем (116).

Не се установява статистически значима разлика в процента на отговор между групите със и без системна терапия – в групата със системна терапия $ORR = 27\%$, а в тази без комбинирано системно лечение $ORR = 33\%$ ($p = 0,3690$, при доверителен интервал 95%).

Този резултат е в подкрепа на тезата, срещаща се и в литературните източници (117, 118), че особено при пациенти с напреднала възраст и коморбидности локалните аблативни терапевтични подходи са допустима алтернатива на системното лечение, особено в аспект краткосрочен и локален контрол на болестта.

По отношение на значението на претерапевтичните стойности на SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV , TLG и размера на лезиите като предиктивни параметри за финалния ефект от терапията не постигнахме статистически значими резултати за нито един изследваните параметри, вероятно поради малкия брой на изследваните пациенти. Все пак направи впечатление, че претерапевтичните медианни стойности на SUV_{max} , SUV_{mean} и TLG на лезиите са значително по-високи при тези, които не са отговорили на проведената радиохирургия, спрямо тези, които са отговорили. При изследване на медианните стойности на неотговарящите към лечение лезии за всеки от изследваните параметри получихме стойности на площта под кривата (AUC), вариращи в границите на добра и много добра значимост на диагностичната стойност – от 0,704 до 0,867, като най-високи бяха тези на медианна стойност на TLG и размер на лезиите. Методът на изчисление и малкият брой изследвани пациенти поставят под въпрос статистическата значимост на изводите ни, но при справка с малкото налични в литературата публикации по темата (119, 120) прави впечатление, че TLG също се изтъква като най-надеждния метаболитен предиктор за изхода от терапията.

Слабите страни на настоящото проучване са фактът, че е едноцентрово, както и малката група изследвани пациенти. Като основна слабост и източник на възможни погрешни интерпретации трябва да се изтъкне и липсата на други образни изследвания, с които да се корелират резултатите от ПЕТ/КТ за планиране на SBRT и за ефекта от него, но трябва да се има предвид, че данните са събрани изцяло от рутинната медицинска практика, където провеждането на две скъпо струващи изследвания, свързани с лъчево обременяване и болничен престой за пациента, би било неоправдано.

IV.3. Приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за оценка на ефективността на радиочестотна аблация на метастатични чернодробни лезии

Анализирахме 23 пациенти, оценявайки общо 28 чернодробни лезии, третиращи с радиочестотна аблация (РФА). Радиочестотната аблация е извършена с радиочестотен генератор, с приложена мощност на тока от 40 kw за време 5, 10, 15 или 20 минути, в зависимост от размера на метастазата, с една или две работни антени с дължина на работния електрод 15, 20 или 25 mm в монополярен модул. При всички пациенти е извършена контраст-усилена ехография (CEUS) преди, а при 11 пациенти и по време на самата РФА за прецизиране на прицелването и по-добра визия на таргетната зона при по-трудно видими лезии.

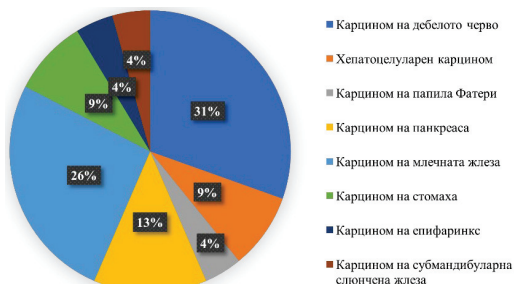
От изследваните пациенти 35% са от мъжки пол ($n = 8$), а 65% са от женски пол ($n = 15$). Поради относително ниската утилизация на изследвания метод в групата включихме пациенти с различна първична локализация на малигненото заболяване, както следва: 2-ма пациенти с първичен хепатоцелуларен карцином, 1 пациент с кар-

цином на папила Фатери, 3-ма пациенти с карцином на панкреаса, 6 пациентки с карцином на млечната жлеза, 2-ма пациенти с карцином на стомаха, 1 с карцином на епифаринкса, 1 с карцином на субмандибуларна слюнчена жлеза и 7 с карцином на дебелото черво. От дебелочревните локализации 5 пациенти са с карцином на сигмата, 1 е с карцином на цекума и един е с карцином на напречния колон. Данните са представени графично на **фиг. 31**.

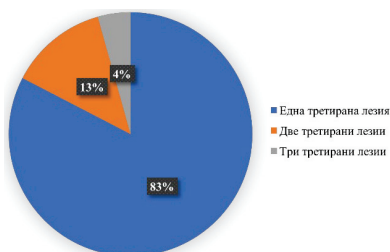
От графиката става ясно, че най-честата локализация на първичния тумор, източник на метастатични чернодробни лезии, третиран с РФА, в изследваната група пациенти е дебело черво (31%), следвано от млечна жлеза (26%) и панкреас (13%).

При по-голямата част от пациентите ($n = 19$) РФА е провеждана само за една лезия, а при малка част ($n = 3$) – за две лезии, а при един пациент ($n = 1$) – за три лезии, както е представено графично на **фиг. 32**.

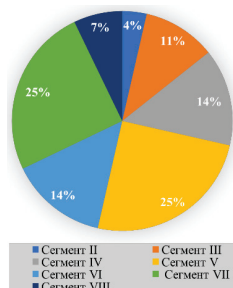
При анализ на сегментното разпределение на метастатичните чернодробни лезии се установява, че 1 (4%) от лезиите е във 2-ри сегмент на черния дроб, 3 лезии (11%) са в 3-ти сегмент, 4 (14%) са в 4-ти сегмент, 7 (25%) са в 5-и сегмент, 4 лезии (14%) са в 6-и сегмент, 7 (25%) са в 7-и сегмент и 2 (7%) са в 8-и сегмент. Описаното разпределение е представено графично във **фиг. 33**.



Фиг. 31. Разпределение на изследваните пациенти според локализацията на първичния тумор



Фиг. 32. Процентно разпределение на пациентите според броя на третираните лезии



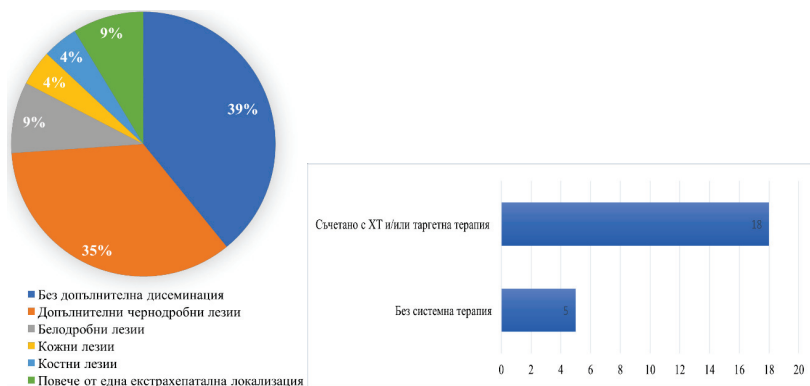
Фиг. 33. Сегментно разпределение в паренхима на черния дроб на третираните с РФА вторични лезии

От графиката е видно, че разпределението на третираните лезии е неравномерно, в почти всички чернодробни сегменти, като най-честата локализация са V и VII чернодробен сегмент.

При 9 от пациентите (39%) не е била налична друга дисеминация освен третираните чернодробни лезии, при 8 пациенти (35%) са били налични допълнителни чернодробни лезии, които не са били третирани на по-ранен етап, при 2-ма пациенти (9%) е имало изолирана белодробна дисеминация като допълнителна находка, при 1 (4%) – допълнителни костни лезии, при 1 (4%) – метастатични кожни лезии, а при останалите 2-ма пациенти (9%) е била налична метастатична болест в повече от една екстрахепатална локализация – **фиг. 34.**

От представената графика става ясно, че РФА на чернодробни лезии в по-голямата част от нашата група пациенти е използвана при пациенти с множествени метастатични лезии, като палиативен метод, целящ редукция на туморния товар.

По отношение на цялостния терапевтичен подход, прави впечатление, че при по-голямата част от пациентите – 78% (n = 18), паралелно с радиочестотната аблация се провеждат различни химиотерапевтични режими и/или таргетна терапия, а при останалите 22% (n = 5) няма системна терапия, като при всички такива пациенти се наблюдава изолирано чернодробно ангажиране. Графично описаните резултати са представени на **фиг. 35.**



Фиг. 34. Обхват на метастатичната болест към момента на провеждане на РФА

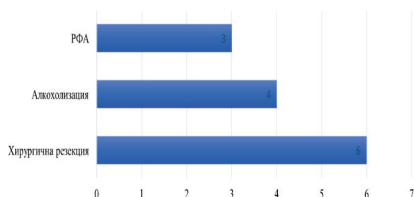
Фиг. 35. Разпределение на пациентите според наличие/липса на съпътстваща системна терапия

При голяма част от пациентите, 57% от групата (n = 13), са опитани и други локални подходи за третиране на метастатичната чернодробна болест – при 6 пациенти е провеждана хирургична резекция на метастатични чернодробни лезии, при 4 – алкохолизация, а при други 3-ма – радиочестотна аблация на предходни етапи – **фиг. 36.**

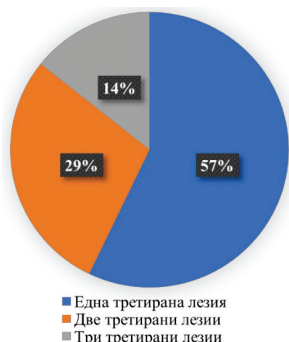
Ако разглеждаме само пациентите с колоректален карцином, се установява, че 57% (n = 4) са с една третирана с РФА чернодробна лезия, 29% (n = 2) са с две лезии, а 14% (n = 1) са с три третирани чернодробни лезии – **фиг. 37.**

По отношение на сегментното разпределение на метастатичните чернодробни лезии при пациенти с колоректален карцином локализацията е, както следва: 2 лезии в 3-ти сегмент, 3 лезии в 4-ти сегмент, 3 лезии в 5-и сегмент, 1 лезия в 6-и сегмент, 1 лезия в 7-и сегмент и 1 в 8-и сегмент. Графично описаните данни са представени на **фиг. 38.**

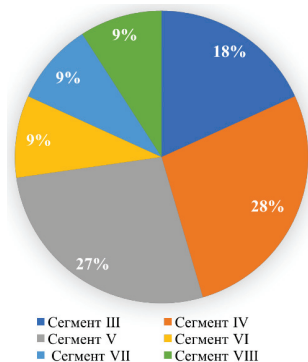
От **фиг. 38** прави впечатление, че най-честите локализации на третиран с РФА метастатични лезии от колоректален карцином се намират в III, IV и V чернодробен сегмент.



Фиг. 36. Разпределение на пациентите според провеждани допълнителни локални процедури за метастатичната чернодробна болест



Фиг. 37. Процентно разпределение на пациентите с чернодробни метастази от колоректален карцином според броя на третираните лезии



Фиг. 38. Сегментно разпределение в паренхима на черния дроб на третираните с РФА вторични лезии от колоректален карцином

При изследваните пациенти с колоректален карцином радиочестотната аблация в повечето случаи е била извършена в контекста на по-високообемна метастатична болест, като 72% ($n = 5$) са имали допълнителни чернодробни метастатични лезии, 14% ($n = 1$) са имали допълнителна белодробна дисеминация и само 14% ($n = 1$) са били с единична метастатична лезия, третирана с РФА – **фиг. 39**.

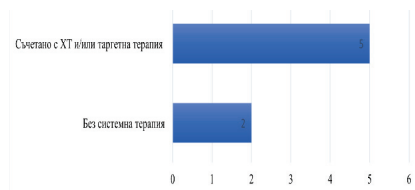
Прави впечатление, че при пациентите с КРК, третиран с РФА, преобладава изолираното мултифокално чернодробно ангажиране като тип дисеминация, за разлика от основната група пациенти с различни първични локализации, при които зоните на ангажиране са значително по-разнообразни.

По отношение на цялостния терапевтичен подход при по-голямата част от пациентите с колоректален карцином – 72% ($n = 5$), паралелно с РФА се провеждат

различни химиотерапевтични режими и/или таргетна терапия, а при останалите 28% (n = 2) няма системна терапия, както е показано на **фиг. 40**.

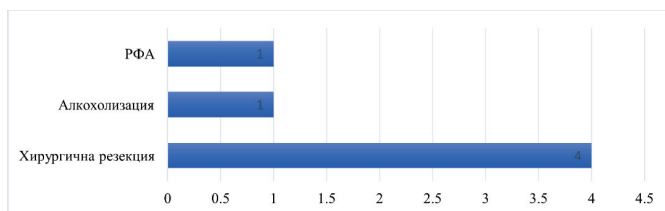


Фиг. 39. Обхват на метастатичната болест на пациентите с КРК към момента на провеждане на РФА



Фиг. 40. Разпределение на пациентите според наличие/липса на съпътстваща системна терапия при пациенти с КРК

При голяма част от пациентите с колоректален карцином в изследваната група, 86% от групата (n = 6), са опитани и други локални подходи за третиране на метастатичната чернодробна болест – при 4-ма пациенти е провеждана хирургична резекция на метастатични чернодробни лезии, при 1 – алкохолизация, и при 1 – радиочестотна аблация на предходен етап – **фиг. 41**.

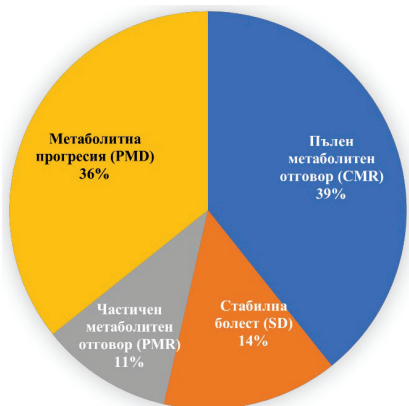


Фиг. 41. Разпределение на пациентите с КРК според провеждани допълнителни локални процедури за метастатичната чернодробна болест

При всички пациенти 18F-FDG ПЕТ/КТ е провеждан с цел оценка на терапевтичния отговор след проведената радиочестотна аблация. При оценка на терапевтичния ефект използвахме PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumours), като отчетохме както ефекта от проведената терапия върху третираната лезия или лезии, така и цялостния ход на заболяването. С приоритет се приемаха данните от метаболитните образи и в случаите, когато имаше разминаване с морфологичните находки за финалната интерпретация бяха използвани метаболитните параметри.

Оценихме отговора към проведената радиочестотна аблация на чернодробните лезии на всички пациенти, вземайки предвид само отговора на конкретната аблирана лезия, но не и цялостния ход на заболяването, т.е. динамиката в метаболитната активност на вече известни вторични лезии извън конкретната третирана лезия, както и появата на нови лезии във или извън черния дроб не са отчетени в този анализ.

Установихме, че при 11 лезии е постигнат пълен метаболитен отговор (CMR), при 4 – стабилна болест (SMD), при 3 – частичен метаболитен отговор (PMR), а 10 лезии са прогресирали (PMD), въпреки проведената РФА – **фиг. 42**.



Фиг. 42. Оценка на отговора на метастатичните черnodробни лезии към проведената РФА

От представените данни е видно, че общият процент на отговор (ORR) към проведената радиочестотна аблация, като се вземат предвид само третираните метастатични черnodробни лезии, е 50%.

Анализирахме сегментното разпределение на облъчените вторични лезии в черния дроб, търсейки корелация между отговора към проведената радиочестотна аблация и разположението на лезията в черния дроб. При проведения корелационен анализ не беше намерена връзка между тези променливи – изчислен бе корелационен коефициент $R = 0.1750$, съответстващ на много слаба корелация, без статистическа значимост ($p = 0.372$). Графично корелираните данни са представени на **фиг. 43**, като по вертикалната ос са нанесени категориите отговор към терапията (1 = CMR, 2 = SMD, 3 = PMR, 4 = PMD), а по хоризонталата – съответните черnodробни сегменти.

При оценка на цялостния ход на заболяването, т.е. разглеждайки не само третираните черnodробни лезии, а и останалите хепатални и екстрахепатални локализации на активна болест, отчетеният отговор не се различаваше значително. При 7 пациенти (30%) беше отчетен пълен отговор (CMR), при 3-ма пациенти (13%) – стабилна болест (SMD), при 3-ма (13%) – частичен метаболитен отговор (PMR), и при 10 пациенти (44%) – прогресия (PMD) – **фиг. 44**.

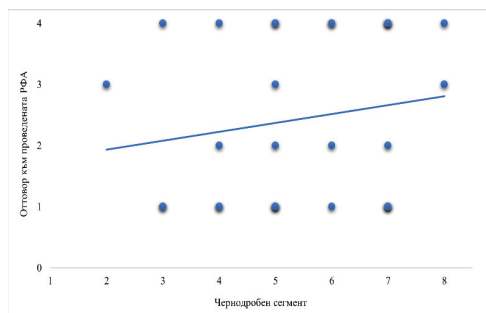
При цялостна оценка на терапевтичния отговор при пациентите в изследваната група се установи общ процент на отговор $ORR = 43\%$.

Прави впечатление, че във всички случаи, включително и при тези с по-обширна метастатична болест, общият ход на заболяването съответства напълно с отговора към проведената РФА на черnodробните лезии, а в случаите с няколко облъчени лезии – с отговора на най-зле повлияната черnodробна лезия.

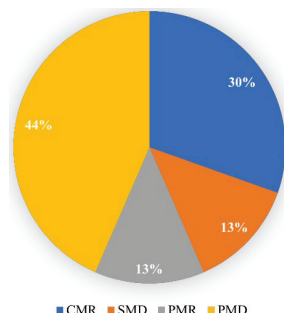
При подгрупов анализ на цялостната оценка на терапевтичния отговор на изследваните пациенти, групирани според първичната локализация на тумора, се установява, че при пациентите с HCC се наблюдава $ORR = 100\%$, при тези с карцином на панкреаса $ORR = 33\%$, при пациентките с карцином на млечната жлеза $ORR = 33\%$,

при тези с карцином на стомаха $ORR = 50\%$, при пациентите с колоректален карцином $ORR = 57\%$, при тези с тумори на глава и шия $ORR = 0\%$ и при единствения пациент с карцином на папила Фатери $ORR = 0\%$ – **фиг. 45**.

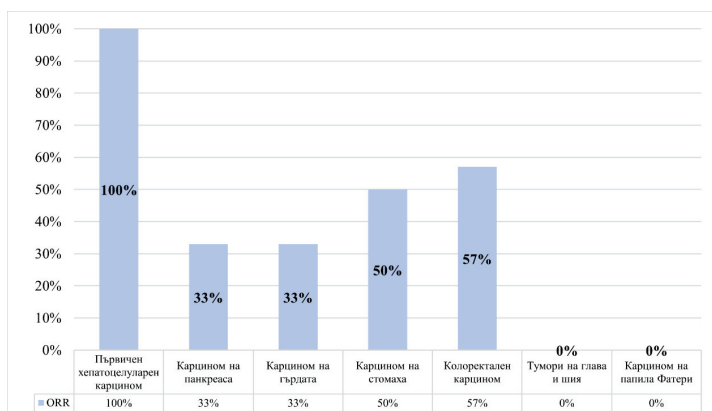
От представените по-горе данни е видно, че в изследваната група от пациентите с метастатична болест най-добро повлияване от провежданата терапия имат тези с колоректален карцином. При малкия брой изследвани пациенти с първични чернодробни тумори е постигнат пълен отговор към терапията.



Фиг. 43. Графично представяне на корелацията между сегментното разпределение на чернодробни лезии, третираны с РФА, и отговора им към проведената терапия



Фиг. 44. Оценка по PERCIST на цялостния отговор на пациентите към провежданата терапия



Фиг. 45. Подгрупов анализ на ORR, разделящ пациентите според локализацията на първичния тумор

Във всички случаи, освен с ПЕТ/КТ, ефектът от радиочестотната аблация е проследен и с контраст-усилена ехография (CEUS). Сравнихме оценката на отговора към терапия, отчетена с двата метода, и установихме, че при 7 от пациентите (30%) има разминавания. В 2 от случаите с CEUS се отчита пълен отговор с резидуална некроза, докато ПЕТ/КТ отчита прогресия с нарастване на размерите и метаболитната активност на аблираните лезии, при 1 пациент с отчетен с CEUS пълен отговор ПЕТ/КТ

отчита прогресия с нарастване на третираната лезия и новопоявили се чернодробни лезии, а при още 1 с отчетен с CEUS пълен отговор, ПЕТ/КТ потвърждава CMR за таргетната лезия, но отчита прогресия с новопоявили се чернодробни лезии, които не са детектирани с CEUS. При 1 пациент с CEUS се отчита некроза в зоната на аблация и пълен отговор, докато с ПЕТ/КТ поради резидуална метаболитна активност – стабилна болест, а при 2-ма пациенти заключението от CEUS е описателно и не дефинира отговор към терапията, докато с ПЕТ/КТ в единия случай категорично се докладва прогресия, а във втория – частичен отговор.

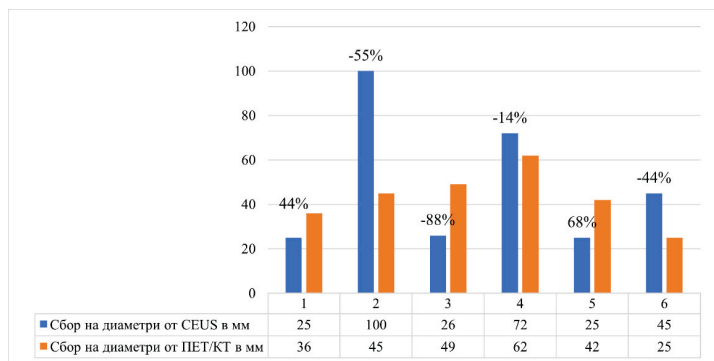
Във всички случаи на разминаване пациентите са проследени образно и лабораторно, като в хода на проследяването при всички е отчетена прогресия, което практически потвърждава находките от ПЕТ/КТ, освен в един случай, където ПЕТ/КТ отчита частичен отговор, но с проследяващите образни изследвания се доказва формиран малък абсцес в областта.

От описаните данни изчислихме за ПЕТ/КТ чувствителност от 100% по отношение на отчитане на ефекта от РФА, при специфичност от 88%, пределна точност от 96%, положителна предиктивна стойност (PPV) от 94% и отрицателна предиктивна стойност (NPV) 100%.

По отношение на стойността на CEUS за оценка на ефекта от РФА в изследваната група изчислихме чувствителност от 75%, специфичност от 88%, пределна точност от 78%, положителна предиктивна стойност (PPV) от 92% и отрицателна предиктивна стойност (NPV) 64%.

Видно е преимуществото на ПЕТ/КТ за отчитане на ефекта от РФА на чернодробни лезии с чувствителност и NPV от 100%, спрямо 75% и 64% за CEUS, при сходна специфичност и PPV, като ПЕТ/КТ в нашето проучване демонстрира много по-висока пределна точност (96%) спрямо CEUS (78%).

От всички изследвани пациенти беше възможно да се сравнят директно измерените размери на лезиите след РФА с ПЕТ/КТ и CEUS само за 6 лезии. Факторите за ниския брой сравними лезии са множество, но най-вече се дължат на пълен метаболитен отговор и невъзможност за измерване на метаболитни размери, непълно документиране на находките от CEUS, както и голямо времево отстояние (> 2 месеца между двете образни изследвания) – **фиг. 46**.



Фиг. 46. Сравнение между размерите на вторичните чернодробни лезии след РФА, измерени с CEUS и ПЕТ/КТ, и процентната разлика между тях

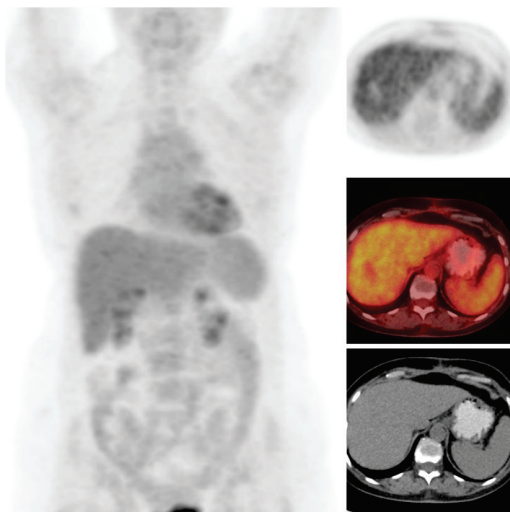
От горната графика е видно, че размерите на едни и същи структури, измерени с различни образни методики, се различават значително в повечето случаи. Въпреки малката представена извадка е уместно да се заключи, че при проследяване отговор от терапия не е целесъобразно да се сравняват абсолютни размери на лезии, измерени с различни образни методики и да се вадят изводи за ефекта ѝ.

IV.3.1. Клинични случаи от групата за приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка на ефективността на радиочестотна аблация на мета-статични чернодробни лезии

Клиничен случай № 5

67-годишна жена, диагностицирана с карцином на млечната жлеза. Проведена е левостранна квадрантектомия и аксиларна лимфна дисекция с хистологични данни за G2 инвазивен дуктален карцином в стадий pT1N0M0. Резултатите от имунохистохимия са: ER – 75%, PR – 20%, HER2 – негативен, Ki67 – 35%

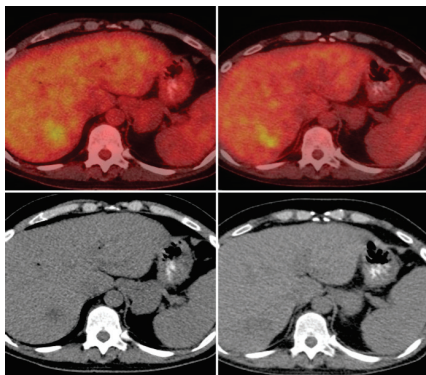
Провела е следооперативна лъчетерапия и 6 курса адювантна химиотерапия с ЕС, след което е приемала тамоксифен до 5 години. По повод на завишен туморен маркер СА 15-3 – 58 U/ml, е проведено рестадиране с КТ и е установена прогресия за сметка на единична чернодробна лезия. Допълнително е провела химиотерапия и таргетна терапия с 6 курса доцетаксел, Перджета и Херцептин. На **фиг. 47** са представени образите от посттерапевтичен 18F-FDG ПЕТ/КТ 2 месеца след проведената РФА. В първата колона е представен цялостен мултипроекционен образ, на който не се детектират патологични метаболитно активни лезии. Във втората колона един под друг са представени последователно образи от един и същи аксиален срез на ниво VII чернодробен сегмент – метаболитен, хибриден и КТ образи, отразяващи фотопенна зона, корелираща с пълен метаболитен отговор (CMR) на облъчената лезия, без резидуален КТ субстрат на нискодозовата нативна КТ. CEUS описва коагулационна некроза в областта.



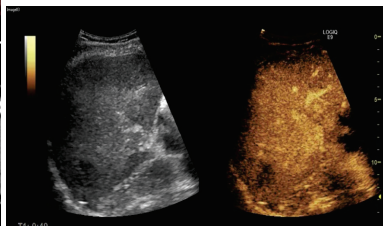
Фиг. 47. Клиничен случай № 5
– първа колона – МIP; втора колона – метаболитен, хибриден и КТ аксиални срезове на лезия с CMR след РФА

Клиничен случай № 6

48-годишен пациент, при когото е проведена операция на Уипъл по повод тумор на главата на панкреаса. Хистологично е верифициран умерено диференциран аденокарцином на панкреаса и ангажирани локорегионални лимфни възли (4/40), pT3pN1cM0. Пациентът е провел постоперативна химиотерапия, като рестадиращият ПЕТ/КТ след края на лечението не открива активна болест. Около година по-късно в хода на проследяването ПЕТ/КТ открива прогресия с единична новопоявила се метаболитно активна чернодробна лезия – **фиг. 48** – на първия ред образи са представени аксиални срезове на метаболитно активната вторична чернодробна лезия в VII сегмент – съответно хибриден и КТ образ. Лезията е лекувана локално с радиочестотна аблация. Вторият ред образи (хибриден и КТ аксиални срезове) са от оценъчен ПЕТ/КТ, проведен 2 месеца след радиочестотната аблация – видно е, че КТ субстрата на лезията е увеличен, метаболитните размери са намалени, а метаболитната активност е леко нараснала – SUVmax 3.8 (при инициален SUVmax 3.6) – отчетена е стабилна метаболитна болест (SMD) по PERCIST. Проведен е CEUS две седмици след оценъчния ПЕТ/КТ (**фиг. 49**), като заключението от него е пълна некроза и съответно – пълен отговор към проведеното лечение. Проведен е арбитраж с МРТ на черен дроб, който потвърждава наличието на активна метастатична лезия в черния дроб.



Фиг. 48. Клиничен случай № 6 – първа колона – хибриден и КТ аксиални срезове на метастатична чернодробна лезия преди провеждане на РФА; втора колона – хибриден и КТ аксиални срезове на същата лезия след РФА – отчетен е SMD

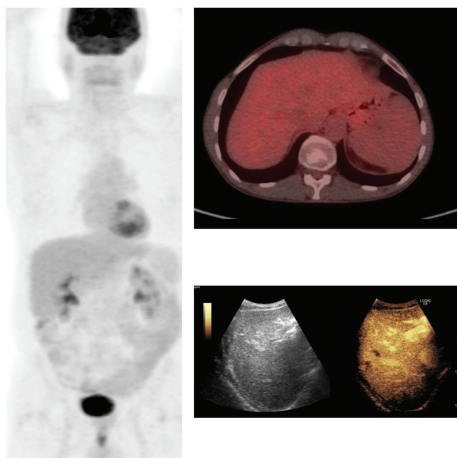


Фиг. 49. Клиничен случай № 6 – Пост-терапевтичен контраст-усилен ултразвук, отчитащ пълна некроза и съответно пълен отговор към терапията

Клиничен случай № 7

68-годишен мъж, при когото по спешност е проведена резекция на сигмата и дисекция на локорегионални лимфни възли. Хистологично е установен умерено диференциран карцином на сигмата, pT3pN1cMx. Стадиращ КТ установява единична метастатична чернодробна лезия. Стартирана е постоперативна химиотерапия по схема FOLFOX, като в хода ѝ е проведена и РФА за метастатичната чернодробна лезия в VII сегмент. На **фиг. 50** са демонстрирани аксиален срез от рестадиращ

ПЕТ/КТ, който отчита пълен метаболитен отговор (CMR) и образи от CEUS, отчитащи пълна некроза – съответно – пълен отговор.



Фиг. 50. Клиничен случай № 7: Първа колона – посттерапевтичен ПЕТ/КТ, MIP, без патологични метаболитно активни лезии. Втора колона – посттерапевтични ПЕТ/КТ и CEUS, отчитащи пълен отговор към проведена РФА на единична лезия в VII чернодробен сегмент

IV.3.2. Обсъждане на резултатите от групата за приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка на ефективността на радиочестотна аблация на метастатични чернодробни лезии

В настоящото проучване са анализирани 23-ма пациенти с общо 28 чернодробни лезии, третирани с радиочестотна аблация (РФА), като е оценен терапевтичният отговор чрез 18F-FDG ПЕТ/КТ и контраст-усилена ехография (CEUS). Пациентите са с разнообразна първична локализация на тумора, като най-честите са колоректален карцином (31%), карцином на млечната жлеза (26%) и панкреас (13%). От изследваните пациенти по-голямата част са от женски пол (65%), а 35% са от мъжки.

При по-голямата част от нашата група РФА на чернодробни лезии е използвана при пациенти с множествени метастатични локализации като палиативен метод, целящ редукция на туморния товар.

При голяма част от пациентите, 57% от групата, са опитани и други локални подходи за третиране на метастатичната чернодробна болест.

Установи се, че при пациентите с КРК, третирани с РФА, преобладава изолираното мултифокално чернодробно ангажиране като тип дисеминация за разлика от основната група пациенти с различни първични локализации, при които зоните на ангажиране за значително по-разнообразни.

Общият процент на отговор (ORR) към РФА, оценен чрез ПЕТ/КТ, в нашето проучване само за третираните лезии е 50%, а при цялостна оценка на заболяването – 43%. Най-добър отговор към терапията се наблюдава при пациенти с колоректален карцином (ORR = 57%) и хепатоцелуларен карцином (ORR = 100%, но при малък

брой пациенти). Не се установява статистически значима корелация между сегментното разпределение на лезиите и отговора към РФА. Резултатите от проучването са в съответствие с публикуваните данни, които показват, че РФА е ефективен локален метод за контрол на чернодробни метастази, особено при пациенти с ограничен брой лезии и при колоректален карцином. В литературата се съобщават ORR между 40 и 70% за метастази от колоректален произход (121, 122), което съответства на отчетения в нашето проучване $ORR = 57\%$.

По-добрият отговор при пациенти с колоректален карцином и НСС е потвърден и от други автори, които подчертават, че биологията на тумора и първичната локализация са определящи за успеха на локалните терапии (123). По-слабият отговор при метастази от панкреас, гърда и други локализации също се среща в литературата.

По отношение на цялостния терапевтичен подход, прави впечатление, че при по-голямата част от пациентите – 78%, паралелно с РФА се провеждат различни химиотерапевтични режими и/или таргетна терапия, а при останалите 22% няма системна терапия, като при всички такива пациенти се наблюдава изолирано чернодробно ангажиране. Високият процент на пациенти с комбинирана системна и локална терапия отразява съвременните тенденции в лечението на метастатичната чернодробна болест, където мултимодалният подход се асоциира с по-добър контрол на заболяването и удължена преживяемост (122).

В нашата кохорта пациенти ПЕТ/КТ показва по-висока чувствителност (100%), специфичност (88%) и точност (96%) при оценка на ефекта от РФА спрямо CEUS (чувствителност 75%, специфичност 88%, точност 78%), като ПЕТ/КТ демонстрира и 100% NPV, спрямо 64% за CEUS, при сходна PPV.

При 30% от пациентите има разминаване между оценката на отговора с ПЕТ/КТ и с CEUS, като ПЕТ/КТ се доказва като по-надежден метод при проследяване.

Нашите данни потвърждават предимството на ПЕТ/КТ за оценка на терапевтичния отговор след РФА. Множество проучвания демонстрират, че ПЕТ/КТ е по-чувствителен от морфологичните образни методи (вкл. CEUS, МРТ и КТ) за ранно откриване на остатъчна или рецидивираща болест (124, 125, 126). Високата чувствителност и NPV на ПЕТ/КТ, отчетени в нашето проучване, са в съответствие с тези публикации.

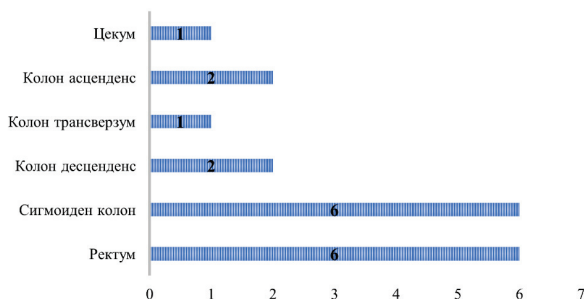
Размерите на лезиите, измерени с ПЕТ/КТ и CEUS в нашето проучване, често се различават, което подчертава, че не е уместно да се сравняват директно резултати от различни образни методики. Описаните разминавания между CEUS и ПЕТ/КТ са често срещани и се дължат на невъзможността на морфологичните методи да разграничат жизнеспособна туморна тъкан от некроза или фиброза след аблация (126). Това обяснява и по-ниската чувствителност и NPV на CEUS в нашата група.

Като ограничения на нашето проучване, освен ретроспективния му едноцентров характер, трябва да се посочи и хетерогенността на групата по отношение на първичната локализация на тумора и стадия на заболяването. Малкият брой пациенти в подгрупите, ограничава статистическата мощ на изводите и е основната причина освен пациенти с колоректален карцином, които са фокусът на настоящия труд, да включим и пациенти с други първични огнища. Недостатък на проучването е и липсата на претерапевтично ПЕТ/КТ изследване при повечето пациенти, което ограничава интерпретацията на посттерапевтичното изследване. Липсата на дългосрочно проследяване за оценка на преживяемостта и локалния контрол също могат да се посочат като теми, които подлежат на допълнително изследване.

IV.4. Изследване на взаимовръзката между метаболитни параметри, измерени чрез 18F-FDG ПЕТ/КТ, и серумните нива на туморни маркери (СЕА и СА 19-9) при пациенти с метастатичен колоректален карцином

Анализирахме общо 18 пациенти с метастатичен колоректален карцином. От тях 14 (78%) са от мъжки пол и 4 (22%) – от женски. При всички пациенти е проведен 18F-FDG ПЕТ/КТ и са изследвани метаболитни параметри (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG и сума от диаметрите) за всички метаболитно активни малигнени лезии, като получените стойности са корелирани със стойностите на туморните маркери СЕА и СА 19-9, които са измерени в рамките на един месец преди или след ПЕТ/КТ изследването. При всички пациенти не е провеждана системна или локална терапия във времевите интервали между измерването на сравняваните метаболитни показатели и нивата на серумните туморни маркери.

При 6 (33%) от изследваните пациенти първичният тумор е бил локализиран в ректума, при други 6 (33%) – в сигмоидния колон, при 2 пациенти (11%) – в колон асценденс, при 2 (11%) в колон десценденс, при 1 (6%) пациент в цекум и при 1 (6%) в напречен колон – **фиг. 51**.



Фиг. 51. Разпределение на пациентите според локализацията на първичния тумор

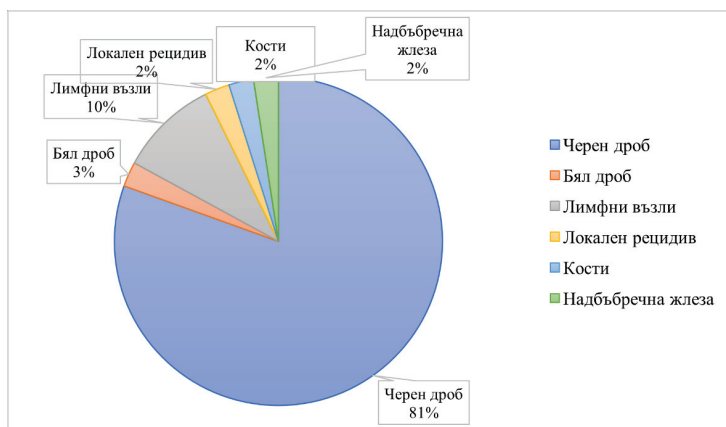
Детектирани са общо 41 метаболитно активни метастатични лезии при всички пациенти, като 33 (81%) от тях са били локализирани в черния дроб, 4 (10%) са били в лимфни възли, 1 (2%) – в бял дроб, 1 (2%) – в надбъбречна жлеза, 1 (2%) костна лезия и 1 (2%) пресакрален локален рецидив – **фиг. 52**. При двама от пациентите бяха налични още няколко ($n = 4$) метастатични белодробни лезии, а при един пациент – метастатична перитонеална лезия, които не са включени в измерванията поради малки размери и липса на повишена метаболитна активност, като пациентите не са изключени от изследваната група, тъй като споменатите лезии представляваха прекалено малък процент от общата туморна маса.

От фигурата е видно, че в повечето случаи сме корелирали метаболитния обем метастатична чернодробна болест с нивата на туморните маркери.

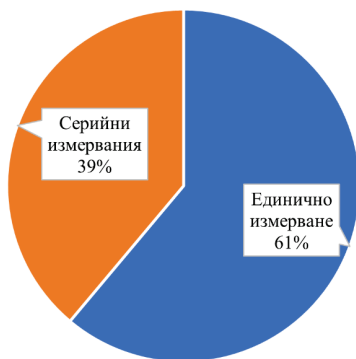
За 11 от пациентите беше възможно описаните параметри да се измерят и корелират само в една времева точка, т.е. едно ПЕТ/КТ изследване да се корелира със стойностите на туморните маркери в съответния момент, докато за 7 от пациентите

събрахме данни от множествени измервания, отговарящи на гореописаните изисквания, в хода на проследяване на заболяването им – за 6 пациенти – 3 измервания, а за 1 – четири – **фиг. 53**.

От графиката е видно, че при повечето пациенти са налице единични измервания на метаболитни параметри и на туморни маркери, но при близо 40% от групата са събрани данни от множествени измервания, което ни позволи да анализираме корелация между изследваните показатели не само на групово ниво, но и на ниво пациент за тези с множествени измервания.



Фиг. 52. Локализация на измерваните метаболитно активни вторични лезии



Фиг. 53. Разпределение на пациентите според броя на измервания и корелация на изследваните параметри

Събраните данни са представени в обобщен вариант на **табл. 6**, като в първата колона е нанесен номерът, с който е анонимизиран пациентът, във втората колона – локализацията на измерваните лезии, в трета колона – броят им, в четвърта – измерената сумарна стойност за метаболитен туморен обем (MTV), в петата колона са нанесени стойностите на СЕА, измерени в периода на провеждане на конкретното ПЕТ/КТ изследване, а в шестата колона – стойностите на СА 19-9.

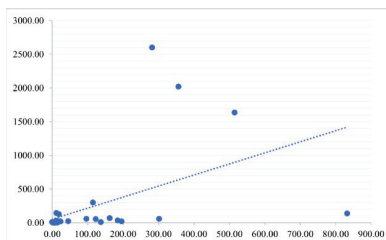
В случаите, където за един номер в таблицата има повече от един ред, са отразени няколко различни измервания за един и същ пациент. Стойностите на MTV са изчислени, като се използва стандартната реконструкция на ПЕТ образите, при зададена автоматична зона на интерес, обхващаща всяка измервана лезия в цялост, при зададен праг (threshold) от 40% и като се избягват зони с физиологично висока метаболитна активност по съседство. При пациентите с повече от една измервана лезия, стойностите на отделните лезии са сумирани и MTV отразява сбора им.

Използвайки Data Analysis функцията на Excel, изчислихме корелацията между стойностите на MTV и стойностите на CEA за цялата изследвана група и полученият резултат беше $R = 0.483$, съответстващ на слаба положителна, статистически значима ($p = 0.004$) корелация между стойностите на MTV и CEA на групово ниво – описаните резултати са отразени графично на **фиг. 54**. Стойностите бяха предварително тествани с One-sample K-S тест в SPSS и беше доказано нормалното им разпределение, съответно проведохме корелационен анализ на Pearson.

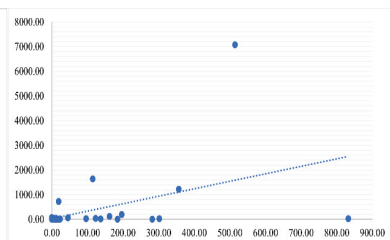
Таблица 6. Обобщено представяне на локализацията на измерваните метастатични лезии, броя им, както и измерените стойности на MTV, CEA и СА 19-9

Пациент №	Локализация на метастатични лезии	Брой лезии	MTV	CEA	СА 19-9
1	черен дроб	3	15.04	5.11	12.22
2	черен дроб	4	137.35	9.36	14.0
3	черен дроб, портален лимфен възел	2	7.23	0.849	6.57
4	черен дроб, абдоминални лимфни възли	5	96.07	59.11	20.94
5	черен дроб, бял дроб	3	195.92	21.4	191.6
			11.80	5.35	32.00
			1.82	4.85	29.80
6	черен дроб	3	356.31	2022.0	1216.0
7	пресакрален локален рецидив, лимфен възел	2	15.77	7.22	7.23
8	черен дроб, лимфен възел	2	11.27	147.0	4.23
9	черен дроб	1	19.40	3.18	29.09
10	черен дроб	2	11.65	29.77	1.12
			281.93	2603.00	0.60
			0.00	9.70	0.60
11	черен дроб	2	23.62	20.15	14.22
12	черен дроб	2	114.83	302.1	1641.0
			514.33	1635.00	7081.00
			19.02	129.00	729.00
			0.00	9.10	72.00
13	черен дроб, надбъбречна жлеза	2	9.23	5.17	8.34
14	черен дроб	1	12.22	6.78	0.600
15	черен дроб, лимфен възел	4	832.20	138.00	22.34
			301.47	59.11	30.99
			184.33	34.38	8.64
16	кост	1	3.01	9.37	9.14
			6.93	14.38	7.86
			21.32	22.54	4.45
17	черен дроб	1	162.00	68.33	110.80
			44.89	23.16	56.06
			123.00	54.89	40.56
18	черен дроб	1	2.12	4.95	15.30
			5.62	12.02	38.20
			1.04	3.76	12.10

Изчислихме корелацията между стойностите на MTV и стойностите на туморния маркер СА 19-9 за цялата изследвана група и полученият резултат беше $R = 0.433$, съответстващ на слаба положителна, статистически значима ($p = 0.01$) корелация между стойностите на MTV и СА 19-9 на групово ниво – описаните резултати са отразени графично на **фиг. 55**.



Фиг. 54. Графично отразена корелация между стойностите на MTV и на CEA в изследваната група пациенти



Фиг. 55. Графично отразена корелация между стойностите на MTV и стойностите на СА 19-9 в изследваната група пациенти

От представените по-горе данни е видно, че нивата на туморния маркер CEA демонстрират по-добра корелация със стойностите на метаболитен туморен обем, сравнено с нивата на СА 19-9, но и в двата случая корелацията е умерена и съответно не би могло да се заключи, че измерването на стойностите на който е да е туморен маркер може да прогнозира надеждно метаболитния туморен обем, т.е. туморния товар при пациентите с метастатичен колоректален карцином.

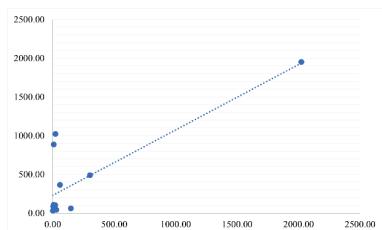
При част от пациентите ($n = 13$) беше възможно да се измери и още един метаболитен показател – тотална гликолиза на лезиите (TLG), който представлява произведението на метаболитния туморен обем и SUVmean ($TLG = MTV \times SUV_{mean} \text{ g/ml} \times \text{cm}^3$), т.е. отразява не само площта на метаболитно активната малигнена лезия, но и степента, в която тя утилизира глюкоза. Изчислихме сумарните стойности на TLG и ги корелирахме със стойностите на туморните маркери.

При корелация на стойностите на TLG и CEA на групово ниво получихме коефициент на корелация $R = 0.814$, съответстващ на много силна положителна, статистически значима ($p = 0.0007$), корелация между стойностите на TLG и CEA на групово ниво – описаните резултати са отразени графично на **фиг. 56**.

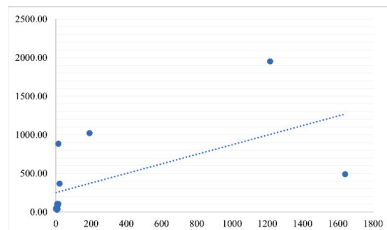
При корелация на стойностите на TLG и СА 19-9 на групово ниво получихме коефициент на корелация $R = 0.578$, съответстващ на умерена положителна, статистически значима ($p = 0.04$) корелация между стойностите на TLG и СА 19-9 на групово ниво – описаните резултати са отразени графично на **фиг. 57**.

От представените данни може да се заключи, че има много висока значима корелация между нивата на TLG и CEA на групово ниво, т.е. колкото по-високи измерени стойности на CEA имаме, толкова по-високообемна и метаболитно активна болест можем да очакваме при пациентите с метастатичен колоректален карцином. За СА 19-9 подобна силна зависимост не се доказва.

За седемте пациенти, за които събрахме данни за MTV и ниво на туморни маркери от серийни измервания, направихме корелация между стойностите на изследваните параметри в различните времеви точки на измерване, т.е. корелирахме стойностите на MTV и CEA и MTV и СА 19-9 на ниво пациент.



Фиг. 56. Графично отразена корелация между стойностите на TLG и стойностите на CEA в изследваната група пациенти



Фиг. 57. Графично отразена корелация между стойностите на TLG и стойностите на СА 19-9 в изследваната група пациенти

Корелационните коефициенти (R) на стойностите на MTV и CEA, както и съответните стойности на статистическа значимост на корелацията са представени за всеки един от подходящите пациенти на **табл. 7**, а на **фиг. 58** съответната корелация е изразена графично за всеки пациент.

От данните е видно, че стойностите на MTV и CEA демонстрират много висока корелация за всички пациенти и са статистически значими почти при всички. От получените резултати може да се заключи, че на ниво пациент динамиката на стойностите на CEA в хода на проследяването ще корелира изключително надеждно с туморния товар.

Корелационните коефициенти (R) на стойностите на MTV и СА 19-9, както и съответните стойности на статистическа значимост на корелацията са представени за всеки един от подходящите пациенти на **табл. 8**, а на **фиг. 59** съответната корелация е изразена графично за всеки пациент.

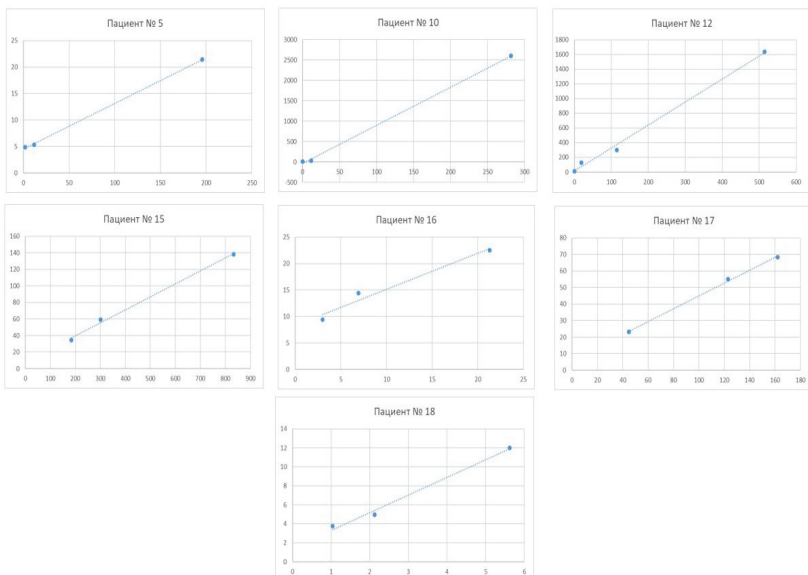
Търсейки взаимовръзка между MTV и нивата на СА 19-9 не се установи такава надеждна корелация между двата параметъра за същите пациенти, каквато се установи за MTV и CEA, т.е. стойностите на СА 19-9 не отразяват толкова добре туморния товар при изследваните пациенти.

Таблица 7. Корелационни коефициенти и съответна p-value на стойностите на MTV и CEA на ниво пациент

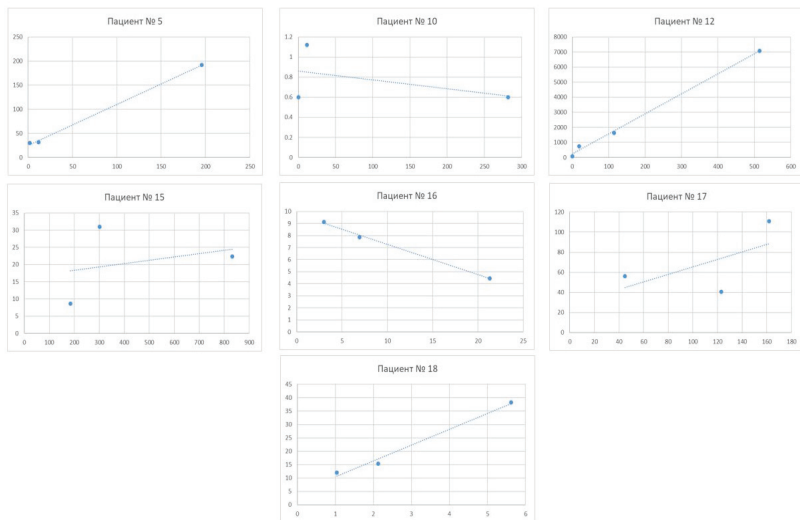
Пациент №	R	p
5	0.999	0.012
10	0.999	0.018
12	0.997	0.002
15	0.998	0.038
16	0.983	0.116
17	0.999	0.024
18	0.995	0.06

Таблица 8. Корелационни коефициенти и съответна p-value на стойностите на MTV и СА19-9 на ниво пациент

Пациент №	R	p
5	0.999	0.021
10	-0.468	0.69
12	0.998	0.002
15	0.296	0.809
16	-0.998	0.0397
17	0.601	0.589
18	0.993	0.07



Фиг. 58. Графично отразена корелация между стойностите на MTV и стойностите на СЕА за съответните пациенти

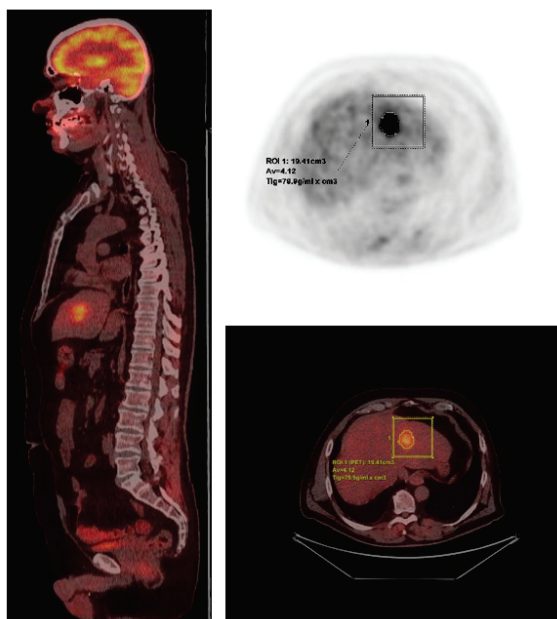


Фиг. 59. Графично отразена корелация между стойностите на MTV и стойностите на СА 19-9 за съответните пациенти

IV.4.1. Клинични случаи от групата за изследване на взаимовръзката между метаболитни параметри, измерени чрез 18F-FDG ПЕТ/КТ, и серумните нива на туморни маркери (СЕА и СА 19-9) при пациенти с метастатичен колоректален карцином

Клиничен случай №: 8

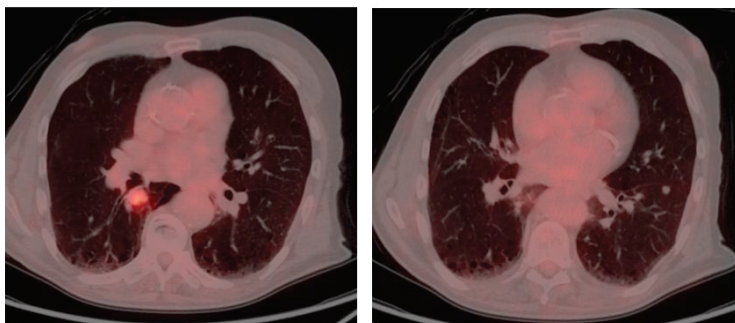
Касае се за 58-годишен пациент, при когото е извършена резекция на сигмата и лимфна дисекция. Хистологично верифициран умерено диференциран аденокарцином, инфилтриращ субсерозната мастна тъкан, ангажирани 3 от 5 дисецирани лимфни възела. От проведена следоперативна КТ – данни за единична чернодробна лезия във втори. Започната 1-ва линия ХТ по схема ФОЛФИРИ и с оглед мутационен статус RAS – без мутация, към лечението е добавен панитумумаб. Пациентът е провел ПЕТ/КТ след приключването на планирания обем ХТ на 1-ва линия, при нива на туморните маркери в референтни граници, но с отчетлива тенденция за нарастване на стойностите им – съответно СЕА – 3.18 ng/ml, а СА 19-9 – 29.09 U/ml. ПЕТ/КТ установява нарастване на известната вече вторична чернодробна лезия, за която е измерен MTV 19.41 cm³, TLG 79.9 g/ml x cm³ и SUVmean 4.12, без да се установява друга дисеминация. Съответните образи и измервания са представени на **фиг. 60**.



Фиг. 60. Клиничен случай № 8: ПЕТ/КТ образи – първи ред – хибриден сагитален срез, показващ единичната метаболитно активна лезия във втори сегмент на черен дроб; втори ред – метаболитен и хибриден аксиален срез на нивото на единичната метаболитно активна лезия във втори сегмент на черен дроб, демонстриращи съответните измервания

Клиничен случай № 9

Представен е случай на 70-годишен пациент, при когото е извършена лява хемиколектомия по повод на умерено диференциран карцином на напречния колон, установен в метастатичен стадий – ангажиран 1 от 14 лимфни възела и хистологично верифицирана черnodробна метастаза. Стартирана е системна ХТ по схема De Gramont, която поради полиморбидност е провеждана с повишено внимание и при редукция на дозите. Въпреки провежданото системно лечение пациентът прогресира биохимично и образно, като освен нарастване на черnodробната дисеминация се регистрират и белодробни лезии. На **фиг. 61** са демонстрирани метастатичните белодробни лезии на пациента, като метаболитните показатели на единствената голяма и метаболитно активна лезия са включени в измерванията на общия метаболитен туморен обем, докато дребноогнищните лезии са определени като немерими поради липса на повишена метаболитна активност и малки размери.



Фиг. 61. Клиничен случай № 9: ПЕТ/КТ образи – аксиални хибридни срезове на ниво бял дроб – първият образ демонстрира голяма метаболитно активна метастатична лезия в десен бял дроб, а вторият – дребноогнищна неактивна лезия в ляв бял дроб

IV.4.2. Обсъждане на резултатите от групата за изследване на взаимовръзката между метаболитни параметри, измерени чрез ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, и серумните нива на туморни маркери (CEA и СА 19-9) при пациенти с метастатичен колоректален карцином

Показателите метаболитен туморен обем (MTV) и тотална гликолиза на лезиите (TLG) са количествени метаболитни параметри, отразяващи обема на дадено малигнено заболяване, който изявява повишена метаболитна активност (MTV) и съответно производното на този обем в дадена зона на интерес и SUVmean (TLG). В рутинната клинична практика рядко прибегваме до измерването им, въпреки че има множество данни (127-130), че в сравнение със SUVmax, MTV и TLG за значително по-точни показатели за отразяване на туморния обем и демонстрират важни предимства при множество малигнени заболявания. Серумните туморни маркери, като CEA и СА 19-9, се използват за мониторинг на заболяването, както вече беше коментирано в обзорната част на настоящия труд,

но тяхната точност може да бъде ограничена от различни фактори. Изследването на взаимовръзката между метаболитни параметри, измерени чрез 18F-FDG ПЕТ/КТ и серумните нива на туморни маркери (СЕА и СА 19-9) при пациенти с метастатичен колоректален карцином предоставя ценна информация за оценка на туморния товар и мониторинг на заболяването.

В разглежданата група пациенти при над 80% от случаите детектираното и измервано метаболитно активно малигнено заболяване се изразява в метастатична чернодробна болест, данни, които в голяма степен съвпадат както с предходните ни наблюдения за най-високата честота на чернодробно ангажиране при пациентите с колоректален карцином, така и с литературните данни (131), като процентът на този тип ангажиране е дори по-висок поради спецификите на подбора на пациенти в групата и насоченото търсене на такива с ясно делиенирана и мерима болест, каквато много често е метастатичната чернодробна болест.

В настоящото изследване, включващо 18 пациенти с метастатичен колоректален карцином, беше установена слаба положителна корелация между стойностите на MTV и нивата на СЕА ($R = 0.483$, $p = 0.004$), както и между MTV и СА 19-9 ($R = 0.433$, $p = 0.01$). Тези резултати са в съответствие с други проучвания, които също показват подобни коефициенти на корелация между метаболитните параметри и нивата на СЕА и СА 19-9 при пациенти с метастатичен колоректален карцином (132).

Особено интересен е резултатът за TLG, който показва много силна положителна корелация с нивата на СЕА ($R = 0.813$, $p = 0.0007$) и умерена положителна корелация с нивата на СА 19-9 ($R = 0.578$, $p = 0.04$) на групово ниво. Тези данни подкрепят хипотезата, че TLG може да бъде по-чувствителен и специфичен индикатор за туморния товар в сравнение с метаболитния туморен обем. Подобни резултати са наблюдавани и в други проучвания, които подчертават значимостта на TLG като прогностичен фактор при метастатичния колоректален карцином (133).

При анализ на серийните измервания на MTV и нивата на СЕА и СА 19-9 при 7 пациенти беше установена много висока корелация между динамиката на MTV и нивата на СЕА, което подчертава потенциала на СЕА за мониторинг на заболяването в хода на лечението. От друга страна, корелацията между MTV и СА 19-9 не беше толкова изразена, което може да се дължи на по-ниската чувствителност и специфичност на СА 19-9 при откриване на рецидиви.

В допълнение, други проучвания показват, че комбинирането на 18F-FDG ПЕТ/КТ с измервания на туморни маркери може да подобри точността на диагностика и прогнозиране на рецидиви при метастатичен колоректален карцином. Въпреки това необходимостта от стандартизиране на методите за измерване на метаболитните параметри и туморни маркери остава важен аспект за бъдещи изследвания (134).

Като ограничение на изследването на първо място трябва за се изтъкне малкият брой изследвани пациенти, както и ретроспективната селекция, събираща данни само от една институция. На второ място трябва да се спомене, че нямаме стандартизиран брой измервания на MTV, СЕА и СА 19-9 за всички пациенти – за по-голямата част беше възможно да се съберат данни само за една точка корелация, които да покриват критерии да е минал не повече от 1 месец между измерванията на метаболитни и лабораторни параметри и да не е провеждана терапия между измерванията. Друго важно ограничение, което трябва да се има предвид при интерпретирането на данните е, че измерените стойности на MTV често варират в по-малка или по-голяма степен, дори и при използван един софтуерен пакет и

еднакви методи и параметри за измерване, най-често поради комплексна форма на лезиите, както и поради други зони с висока метаболитна активност в близост (135).

В заключение, настоящото изследване показва, че метаболитният туморен обем, измерен чрез ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, има значителна корелация с нивата на серумните туморни маркери CEA и СА 19-9 на индивидуално ниво при пациенти с метастатичен колоректален карцином. На групово ниво подобна силна корелация с MTV не се наблюдава, но TLG показва силна корелация с CEA, което подчертава неговата потенциална роля като прогностичен и мониторингов параметър. Въпреки това необходимостта от допълнителни изследвания с по-големи и хетерогенни популации остава, за да се потвърдят тези резултати и да се оптимизират методите за интегрирана оценка на туморния товар при метастатичен колоректален карцином.

V. Изводи

1. 18F-FDG ПЕТ/КТ се прилага най-често за рестадиране по време на динамично диспансерно наблюдение, следвана от рестадиране за отчитане на ефект от системна терапия, комбинирана с локални подходи, рестадиране по време на системна терапия и при за стадиране на заболяването, за разлика от обичайните препоръки, според които ПЕТ/КТ е допълваща методика.

2. КТ е най-често използваната образна методика за проследяване на пациенти с колоректален карцином, следвана от ПЕТ/КТ. Средният интервал между отделните образни изследвания варира в зависимост от индикацията за проследяване на пациентите, но разликите в интервалите на скениране между тези, които подлежат на периодично диспансерно наблюдение, и тези, които се лекуват активно, не са толкова големи.

3. Установи се по-ниска използваемост на изследването на туморните маркери СЕА и СА 19-9 в рутинната практика като биомаркер, който да отсява кои пациенти да се насочват за допълнителна образна диагностика с ПЕТ/КТ, в сравнение с общоприетите препоръки.

4. Най-често използваната локална терапевтична процедура при нашата група пациенти е радиочестотната аблация на чернодробни лезии, следвана от различни хирургични подходи, от радиохирургия, както и на комбинация от изброените.

5. Установи се висока чувствителност (80%) и специфичност (100%) на 18F-FDG ПЕТ/КТ за изобразяване на метастатични чернодробни лезии, по-висока от тази на КТ.

6. Не се препоръчва директното сравнение на измерванията от две различни образни методики, особено по отношение на размерите на чернодробните лезии.

7. Общият процент на отговор (ORR) при радиохирургия на чернодробни метастази от КРК намалява с увеличаване на броя на облъчваните лезии, което подчертава нуждата от предварителна селекция на пациентите – при увеличаване на броя на облъчените лезии честотата на пълен метаболитен отговор намалява, а процентът на прогресиращи пациенти се увеличава.

8. Установи се, че общият процент на отговор към терапията при пациентите с колоректален карцином, при които е провеждана SBRT, е 30%, като се отчитат всички активни метастатични лезии целотелесно. При пациенти с повече облъчени чернодробни лезии системният отговор е по-лош.

9. По-високите претерапевтични медианни стойности на SUVmax, SUVmean и TLG на чернодробните лезии се свързват с по-лош отговор към радиохирургия, без обаче да се доказва статистически значима стойност като надежден предиктор на нито един от изследваните параметри.

10. Общият процент на отговор към РФА, оценен чрез ПЕТ/КТ в нашето проучване само за третираните лезии, е 50%, а при цялостна оценка на заболяването – 43%. Най-добър отговор към терапията се наблюдава при пациенти с колоректален карцином в сравнение с други туморни локализации с чернодробни метастази.

11. ПЕТ/КТ показва по-висока диагностична стойност за оценка на ефекта от РФА на чернодробни лезии спрямо CEUS.

12. При пациенти с метастатичен/персистиращ КРК на групово ниво се установява слаба, статистически значима, положителна корелация между стойностите на MTV и абсолютните нива на СЕА и СА 19-9, което обаче е без особена практическа стойност.

13. На групово ниво се установи много силна положителна корелация на TLG с нивата на СЕА и умерена положителна корелация с нивата на СА 19-9.

14. На ниво конкретен пациент с метастатичен/персистиращ КРК се установява много силна положителна корелация между стойностите на MTV и нивата на СЕА, което позволява динамиката в стойностите на серумния маркер да се използва като пряк ориентир за динамиката на туморния обем с последващи промени в режима на проследяване чрез образни методи.

VI. Приноси

1. Проведено беше първото в България задълбочено проучване на приложението на 18F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с колоректален карцином – клинични индикации, място в диагностичния алгоритъм и как се комбинира в практиката с останалите образни изследвания.

2. За първи път се разгледа приложението на ПЕТ/КТ при използване на локалните терапевтични техники за оценка на ефекта им, с принос и в световната практика, направиха се препоръки и се наблегна на нуждата от индивидуализация на подхода и комбиниране на информацията от клиничен статус, лабораторни и образни изследвания.

3. За първи път в България се проучи ролята на 18F-FDG PET/CT за планиране и оценка на ефективността на радиохирургията (SBRT) при пациенти с метастатични чернодробни лезии от колоректален карцином.

4. Проучени бяха зависимостите между броя на метастатичните лезии, разположението им и наличието на системна терапия при пациенти с чернодробни метастази от КРК, които се лекуват с SBRT, и общия процент на отговор към терапия.

5. Проучени бяха множество метаболитни параметри, измервани с 18F-FDG ПЕТ/КТ, с цел търсене на зависимост и прагови стойности, които да са предиктивни за крайния резултат от провеждане на SBRT.

6. Проучено беше приложението на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка на ефективността на радиочестотна аблация на метастатични чернодробни лезии.

7. Сравнена беше диагностичната точност на 18F-FDG ПЕТ/КТ и CEUS за оценка на ефективността на радиочестотна аблация на метастатични чернодробни лезии.

8. Беше проведено задълбочено изследване на взаимовръзката между метаболитни параметри, измерени чрез 18F-FDG ПЕТ/КТ, и серумните нива на туморни маркери СЕА и СА 19-9 при пациенти с метастатичен колоректален карцином. За първи път се доказва силната взаимовръзка между метаболитния туморен обем и нивата на СЕА, като пряка индивидуална функция на този обем за конкретния пациент, което дава възможност и основание и за лабораторно мониториране на терапевтичния отговор (в съществуващата литература, както и в груповия поданализ на настоящата работа взаимовръзка се търси неизменно на групово ниво и съответните резултати не намират пряко практическо приложение).

VII. Научни публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд

Реални публикации във връзка с дисертационния труд:

1. Mateva G, Handzhiev S, Kostadinova I. The Role of 18F-FDG PET/CT in Evaluating the Efficacy of Radiofrequency Ablation in Metastatic and Primary Liver Tumors: Preliminary Results. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2021 Feb 9;30(1):1-7. doi: 10.4274/mirt.galenos.2020.63634. PMID: 33586401; PMCID: PMC7885284.
2. Матева Г, Костадинова И. Ролята на позитронемисионната компютърна томография (18F- FDG ПЕТ/КТ) при пациенти с колоректален карцином (Обзор на литературата). *Рентгенология и радиология*, 2018, LVII, 24-30.

Научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

1. Mateva G, Kostadinova I. The Role of 18F-FDG PET/CT in Restaging and Management of Patients with Colorectal Carcinoma. *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, 21.10. – 25.10.2017.
2. Mateva GH, Kostadinova I, Handzhiev S, Demirev A, Garcheva-Tsacheva M. The Role Of 18F-FDG PET/CT For Evaluation Of The Efficiency Of Radiofrequency Ablation (RFA) Of Primary And Metastatic Tumors Of The Liver. *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, 12.10. – 16.10.2019.
3. Bochev P, Bocheva Y, Mateva G. Correlation of CEA levels with metabolic tumor volume, assessed by FDG PET and RECIST compliant size measurement in patients with recurrent and/or metastatic colorectal cancer. *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, October 2020.
4. Bochev P, Bocheva Y, Mateva G, Valchanova I. T013 Correlation of CEA levels and metabolic tumor volume in patients with recurrent and/or metastatic colorectal cancer. *Clinica Chimica Acta*, 2022, 530, S54.
5. Mateva G, Bochev P, Kostadinova I, Garcheva M, Velikova N, Novoselska N. 18 F-FDG PET/CT for treatment response prediction and evaluation in patients with liver metastases from colorectal carcinoma undergoing SBRT. *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, October 2024.

VIII. Благодарности

Изказвам своята искрена благодарност на проф. Костадинова и доц. Бочев за ценните насоки, търпението и подкрепата, които ми оказаха през цялото време на работа върху дисертационния ми труд.

Благодарности към целия екип на Аджибадем Сити Клиник Младост за вдъхновяващата съвместна работа, без която реализацията на дисертацията нямаше да бъде възможна.

И най-искрено благодаря на семейството ми за тяхната вяра, подкрепа и насърчение, които ми дават сили да поемам нови предизвикателства!