

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р П. СТОЯНОВ” – ВАРНА**

**КАТЕДРА “ОБЩА МЕДИЦИНА И КЛИНИЧНА
ЛАБОРАТОРИЯ”
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ**

Д-Р ЯНА ДИМИТРОВА БОЧЕВА

**ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ НА НЯКОИ ТУМОРНИ
МАРКЕРИ ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ОНКОБОЛНИ –
ВЕРИФИЦИРАНЕ С FDG PET/CT**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд
за придобиване на образователно-научна степен „доктор”

**НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:
03.01.12. Клинична лаборатория**

Научни ръководители:
Проф. д-р Анелия Клисарова, дмн
Доц. д-р Маргаритка Бончева, дм

Рецензенти:
Проф. д-р Красимира Икономова, дм
Доц. д-р Димитър Калев, дм

Варна 2014

Дисертационният труд съдържа 126 страници и е онагледен с 24 таблици и 6 фигури. Библиографията включва 231 литературни източника, от които 6 на кирилица и 225 на латиница. РЕТ-СТ изследванията са извършени в Клиниката по нуклеарна медицина на МБАЛ „Св. Марина” - Варна.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедра “Обща медицина и клинична лаборатория” при Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов” - Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на2015 г. от часа в зала на УМБАЛ „Света Марина” Варна на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на сайта на Медицински Университет Варна.

Списък на най-често използваните съкращения в текста

СА-19-9 – карбохидратен антиген 19-9;

СА-125 – карбохидратен антиген 125;

СА-15-3 – карбохидратен антиген 15-3;

CEA – карциноембрионален антиген;

FDG – Fluorodesoxyglucosae;

PET/ CT – Positron emission tomography/computer tomography;

SCC – сквамозоклетъчен карциномен антиген;

КТ – компютърна томография;

ЯМР – ядреномагнитен резонанс;

FDA – Food and drug administration – Комисия по контрола на храните и лекарствата в САЩ;

ЛНТ – лапарохистеректомия;

TGT – телегаматерапия;

TP – true positive – истински положителен;

TN – true negative – истински отрицателен;

FP – false positive – фалшиво положителен;

FN – false negative – фалшиво отрицателен;

NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	5
1. Епидемиология на рака.....	5
2. Понятие за туморен маркер.....	6
3. Индикации за използване на туморните маркери.....	6
Цел и задачи	11
Материали и методи	12
1. Пациенти.....	12
2. Критерии за включване.....	13
3. Изключващи критерии.....	13
4. Клинико-лабораторни методи	15
5. Критерии за верификация.....	16
6. Статистическа обработка.....	12
7. СЕА.....	17
8. СА-19-9.....	20
9. SCC.....	23
10. СА-125.....	26
11. СА-15-3.....	28
Резултати	31
1. СЕА.....	31
2. СА-19-9.....	35
3. SCC.....	39
4. СА-125.....	42
5. СА-15-3.....	45
Изводи	48
Обсъждане	50
Приноси	62
Списък публикации във връзка с дисертационния труд	64

ВЪВЕДЕНИЕ

1. Епидемиология на рака

В развитите индустриални страни ракът заема второ място като причина за смъртност след сърдечносъдовите заболявания. На всеки трети в тези страни е поставена диагноза рак, а за всеки четвърти ракът е първопричина за смърт. В европейските страни годишно от рак заболяват 3.2 милиона души, а 1.7 милиона умират. В САЩ заблеваемостта е 1.4 милиона годишно, а смъртността – 560 000.

Според данни от последното публикувано издание на Националния раков регистър през 2011 година в България са новодиагностицирани 34 864 души с диагноза рак – 18 659 (53.5%) мъже и 16 205 (46.5%) жени, или 521.5 новозаболенели мъже на 100000 и 429.8 на 100 000 жени. За същата година от рак са починали 16 844 души, като смъртността е съответно 274.5/100 000 при мъжете и 186.3/100 000 при жените. В сравнение с използваната за база 1993 година, когато новодиагностицираните пациенти са 23 528, се отчита нарастване на заболеваемостта 1.48 пъти, а нарастването на смъртността е съответно 1.08 пъти.

Разпределението на новозаболенелите по локализация при последната редакция на Националния раков регистър от 2011 г. показва определени различия по пол. Най-честа локализация при мъжете /без немеланомни кожни тумори/ са бял дроб и трахея – 18.9%; простата – 16.1%; колон, ректум и анус – общо 15.3 %; пикочен мехур – 7.8%; стомах – 5.8%. При жените най-честа локализация /без немеланомни кожни тумори/ е гърда – 27.3%; колон, ректум и анус – общо 13.2% ; тяло на матката – 8.4% ; маточна шийка – 7.5%; яйчник – 5.3%.

Епидемиологичните данни определят социалната значимост на онкологичните заболявания и към профилактиката, диагнозата и терапията им е насочен ресурс от всички клинични и диагностични специалности. С оглед на прилагането на правилата на медицината, основана на доказателства, в онкологичната практика се разработват клинични ръководства, повечето от които включват препоръки за избора на подходящ туморен маркер. В мултидисциплинарния подход към злокачествените заболявания туморните маркери са значимо надценявани в диагностичен план, но и изключително информативни в процеса на проследяване и лечение на пациента с онкологично заболяване.

2. Понятие за туморен маркер

Туморните маркери са клиничко-лабораторни показатели с ключова роля в процеса на скрининг, диагностика, прогноза и мониторинг на лечението на пациентите с онкологични заболявания. Те са субстанции, чиято синтеза се осъществява директно от туморните клетки или от други нетуморни клетки, но в резултат на индукция от страна на туморния процес. Идеалният туморен маркер би трябвало да се произвежда единствено от туморната маса, да се секретира в телесните течности в количества, достъпни за измерване, да се открива само при наличие на тумор и да е откриваем методологично още при *carcinoma in situ* (т.е. да е подходящ за скрининг). Концентрацията на идеалния туморен маркер следва да корелира с туморния обем, да се влияе от терапевтичния отговор и да служи за оценка на прогресията на туморния процес. Такъв маркер все още не е валидиран от лабораторната медицина, но за нуждите на медицинската онкология са налични редица полезни туморни маркери.

3. Индикации за използване на туморните маркери

Индикациите за определяне на туморни маркери в клиничната практика включват ранна детекция на злокачествени тумори във високорискови групи, диагностично определяне с ограничено използване, определяне на прогноза, мониториране на терапия, ранна детекция на рецидиви и/или метастази. Изработването на консенсусни становища за използването на туморните маркери в клиничната практика е функция на мултидисциплинарни групи – Американското дружество по клинична онкология (*ASCO*), Национална академия по клинична биохимия (*NACB*), Европейска група за туморни маркери (*EGTM*), Френският проект „Стандарти, възможности и препоръки” (*SOR*), Асоциацията на специалистите по клинична биохимия в Ирландия (*ACBI*), Европейското дружество по медицинска онкология (*ESMO*), Американското раково дружество (*ACS*), Американската урологична асоциация (*AUA*), Американската тироидна асоциация (*ATA*), Европейската тироидна асоциация (*ETA*), Британската тироидна асоциация (*BTA*), Американски обединен комитет за рака (*AJCC*), Европейската урологична асоциация (*EAU*), Шотландската система за междууниверситетски указания (*SIGN*) и др. За разработването на клинични

ръководства, основани на доказателства, за някои злокачествени заболявания в България от 2010 работят научни мултидисциплинарни бордове под егидата на конференция MOPE. Създадени са ръководства за колоректален карцином, рак на белия дроб, рак на простатата, рак на гърда и невроендокринни тумори. При дефинирането на препоръките се използват стандартни критерии за ниво на доказателственост (level of evidence = LOE) и сила на препоръчителност (strength of recommendation = StOR).

Таблица 1. Индикации за използването на туморни маркери (адаптирано от *Sturgeon C, Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic, Clinical Chemistry 48:8, 1151–1159 /2002)*

Тумор	Туморен маркер	Индикации	Консенсусна група
Герминативно-клетъчен рак	AFP, hCG, LDH	Диагноза Стадиране Детекция на рецидив Мониториране на терапия	ACBI AJCC EAU EGTM ESMO NACB SIGN
Колоректален рак	CEA	Стадиране Детекция на рецидив Мониториране на терапия Скрининг за чернодробни метастази	AJCC ASCO EGTM NACB SOR MOPE 2011
Рак на гърда	Естрогенови рецептори, Прогестеронови рецептори	Определят се във всички първични лезии	ACBI, AJCC, ASCO, EGTM, NACB, SOR
		Критерий за включване на хормонотерапия	ASCO, EGTM, NACB
	HER-2/neu (c-erbB-2) експресия	Критерий за включване на терапия с Херцептин	ASCO, EGTM, NACB
	Ca-15-3 /BR 27.29	Проследяване, мониториране на терапия	ACBI, EGTM, NACB, SOR, MOPE 2013
	CEA	Прогноза	EGTM, SOR
Мониторинг на терапия		EGTM, NACB, SOR	

Рак на яйчник	СА-125	Диагноза	SOR
		Стадиране	ACBI, EGTM, ESMO, NACB, SOR
		Детекция на рецидив	ACBI, EGTM, ESMO, NACB, SOR
		Мониториране на терапия	ACBI, EGTM, NACB, SOR
	СЕА или СА-19.9, ако СА-125 не е увеличен при диагностициране на тумора		SOR
	AFP и hCG за изключване на герминативно-клетъчен тумор при млади жени		SOR
Рак на простатата	PSA	Скрининг/в комбинация с ректално туше/	ACS, AUA, EGTM, NACB, MOPE 2012
		Диагноза/в комбинация с ректално туше/	ACBI, ACS, AUA, EAU, EGTM, NACB
		Прогноза	ACS, EGTM
		Мониториране на пациента след поставяне на диагнозата	ACBI, ACS, EAU, EGTM, MOPE 2012
	% Свободен: Тотален PSA	Проследяване и диагноза на простатен рак	NACB
Рак на белия дроб	NSE	Диференциална диагноза	EGTM
	CYFRA 21-1, СЕА, и/или NSE	Проследяване и мониториране на терапия	
Невроендокринни тумори	Катехоламини, ванилбадемова киселина, и/или хомованилова киселина в урина, плазмен хромогранин	Индикатори за плейохромоцитом и невробластом	NACB MOPE 2012

	Калцитонин	Диагноза и мониториране на медуларен тироиден карцином	NACB, BTA, MOPE 2012
Рак на щитовидната жлеза	Тиреоглобулин (ДТК)	Диагноза и мониториране на диференциран папиларен карцином	BTA, NACB, ATA, ETA
Рак на пикочния мехур	*	*	*
Рак на маточната шийка	SCC	Идентифициране на пациенти с висок риск за лимфни метастази предтерапевтично	NACB, LOE IV/V, StOR C
		Прогноза	NACB, LOE III, StOR C
		Мониториране на заболяването и предикция на рецидив	NACB, LOE III, StOR C
Хепатоцелуларен рак	AFP	Скрининг при пациенти във висок риск	NACB, LOE III/ IV, StOR C
		Ранна диагноза при пациенти във висок риск (в комбинация с ехографско изследване, КТ, ЯМР)	NACB, LOE III, StOR B
		Прогноза при нелекувани пациенти или след чернодробна резекция	NACB, LOE IV, StOR C
		Проследяване на заболяването след резекция или трансплантация и детекция на рецидив след аблация	NACB, LOE IV, StOR C

* Локализация с висока честота сред мъжете – 6.5 % от новозаболените мъже за 2009 г. според Националния раков регистър. Според препоръките на NCCN липсват валидирани серумни и уринни туморни маркери за скрининг, диагноза, стадиране, проследяване и мониторинг на заболяването и терапията. Липсват проспективни клинични проучвания, които да предложат за клинична употреба на FDA одобрен лабораторен маркер, който да служи за оценка и прогноза на време на преживяване, да намалява стойността на лечението или да подобрява качеството на живот на болните с рак на пикочния мехур.

В контекста на настоящата работа сме подбрали най-честите локализации на злокачествени заболявания, които се проследяват и мониторира с помощта на туморни

маркери (колоректален рак – СЕА, СА-19-9; рак на гърда – СА-15-3; рак на маточната шийка – SCC; рак на яйчник – СА-125). В работата не са засегнати две от най-честите локализации на рак при мъжете – бял дроб и простата, като причините за това са различни. В българската онкологична практика белодробният карцином не подлежи на рутинно мониториране с туморни маркери. При рака на простата има валидиран туморен маркер за скрининг, проследяване и мониториране на терапията – PSA, като високите му нива при проследяване са самодостатъчни за инициране на лечение и не се нуждаят от изрично верифициране с образно изследване (биохимичен рецидив). По тази причина, както и поради ниската чувствителност на използваната от нас верифицираща методика – FDG PET/CT – конкретно при простатен карцином, тази локализация не влиза в съображение в настоящата работа.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Да се оцени прогностичната стойност по отношение на туморни рецидиви на високите нива на СЕА, СА-19-9, SCC, СА-125, СА-15-3 в хода на проследяването при асимптоматични пациенти, при които конвенционалните образни и инструментални методи не доказват наличието на рецидив.

2. Задачи

1. Да се определи положителната прогностична стойност на повишените нива на карциноембрионален антиген (**СЕА**) по отношение на диагностициране на туморни рецидиви при проследяването на пациенти **с колоректален карцином**, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив.

2. Да се определи положителната прогностична стойност на повишените нива на **СА-19-9**, установени в хода на проследяването на пациенти **с колоректален карцином**, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив.

3. Да се определи положителната прогностична стойност по отношение на диагностицирането на туморни рецидиви на повишените нива на **SCC**, установени в хода на проследяването на пациенти **с карцином на шийката на матката**, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив.

4. Да се определи положителната прогностична стойност на повишените нива на **СА-125**, по отношение на диагностицирането на туморни рецидиви, установени в хода на проследяването на пациенти с епителни овариални карциноми, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив.

5. Да се определи положителната прогностична стойност по отношение на диагностицирането на туморни рецидиви на повишените нива на **СА-15-3**, установени в хода на проследяването на пациенти с **карцином на млечна жлеза**, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Пациенти

Пациентите, включени в изследването, са контингент на Клиниката по нуклеарна медицина и лъчетерапия към МБАЛ „Света Марина”. Пациентите са включвани в проучването в периода 2009-2011 година, за да се достигне адекватна продължителност на проследяването в случаи, когато това е било необходимо. Пациенти от 2012 не са включвани. Самото проучване във всичките си задачи е ретроспективно, като проследяването на пациентите и допълнителната верификация от оперативни интервенции е извършена по същество проспективно.

При подбора на пациентите са разгледани общо 2741 пациенти с диагнози: колоректален рак, рак на маточната шийка, овариален рак и рак на млечна жлеза. В проучването са включени общо 174 пациенти, от които 64 са с колоректален рак, 20 – с рак на маточната шийка, 49 – с овариален рак и 41 – с рак на млечна жлеза. След обработката на резултатите от проследяването на анализ са подложени данните на 158 пациенти: 52 с колоректален рак, 20 – с рак на маточната шийка, 49 – с овариален рак и 37 – с рак на млечната жлеза. (табл. 2)

Таблица 2. Разпределение на пациентите по диагнози и туморни маркери при подбора, включването и анализа на групите

<i>СЕЛЕКЦИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ ОБЩ КОНТИНГЕНТ</i>							
Диагноза	Колоректален рак			Рак на млечна жлеза	Рак на маточна шийка	Рак на яйчника	Общо
Общ контингент /брой пациенти/	854			1185	227	475	2741
Маркер	CEA	CEA+ CA19-9	CA-19-9	CA-15-3	SCC	Ca-125	
По включващи критерии / брой пациенти /	50	35	49	41	20	49	174*
Годни за анализ / брой пациенти /	43	35	40	37	20	49	158**

* Пациентите по диагноза колоректален рак са общо 64, като при 35 от тях са проследени и двата маркера.

** Пациентите по диагноза колоректален рак са общо 52, като при 35 от тях са проследени и двата маркера.

2. Критерии за включване:

1. Пациенти, оперирани по повод колоректален рак (не се включва анален рак), рак на шийката на матката (само плоскоклетъчни неоплазми), овариален рак (само епителни тумори) и рак на гърдата, при които са установени повишени нива на съответния туморен маркер при проследяване. Нивата на съответните маркери като включващ критерий са упоменати в таблица 3. Високи нива (независимо от стойностите) следва да са установени при две последователни изследвания, без тенденция за снижение при включването.

2. Пациентите да са безсимптомни по отношение на симптоми с предполагаем онкологичен произход. Пациентите са насочени към Клиниката по нуклеарна медицина по презумпция като такива без насочващи към локализация на рецидив симптоми, но състоянието им е допълнително уточнено с анамнеза и базисен клиничен преглед при приемането.

3. При всички пациенти, независимо от провежданата терапия, като основен критерий за включване се счита предхождащо регистрирането на стойности на туморния маркер в референтни граници след приключване на лечението.

4. Негативни конвенционални образни и други инструментални изследвания, които да локализируют рецидив (специфичните изследвания по локализации са посочени в таблици 3, 5, 6, 7, 8, 9).

3. Изключващи критерии:

1. Период от последна химиотерапия по-малък от 4 седмици. Период от последвалата лъчетерапия по-малък от 12 седмици.

2. Образни изследвания в обем, по-малък от предвидения в таблица 3. (ехографско изследване на абдомен е допускано като мониториращо образно изследване само при пациентите с карцином на гърда).

Образни изследвания извън упоменатите в таблица не са били изрично изисквани (например КТ на бял дроб, ЯМР, костна сцинтиграфия при локализации извън млечна жлеза и др.), но позитивни резултати от провеждани такива, доказващи рецидив, са били считани за изключващ критерий.

3. Специално при колоректален рак като изключващ критерий сме считали и пациенти с диагностицирани синхронни метастази, независимо дали са били лекувани радикално или системно и независимо от изхода на лечението.

4. При групата с рак на млечна жлеза изрично са селектирани пациенти, считани в неметастатичен M0-стадий и при които никога не са били доказвани или лекувани далечни метастази.

5. При овариалния рак наличието на известен, неуточнен асцит, е считано за изключващ критерий.

6. Диабетици с неконтролиран диабет и/или нива на кръвна захар над 10 mmol/l в деня на провеждане на FDG PET/CT изследването са изключени от проучването.

Таблица 3. Разпределение на пациентите по диагнози, туморни маркери, критерии за включване и изключване, верификация

Първична локализация	Брой пациенти	Ту-маркер	Критерии за включване	Изисквани изследвания (изключващ критерий при позитивни находки)	Верификация
Колоректален рак	43	CEA	> 3.5µg/l	КТ абдомен/малък таз, рентгенография на бял дроб, ФКС	FDG PET/CT, проследяване (12 до 24 месеца)
	40	CA-19-9	> 37кU/l	КТ абдомен/малък таз, рентгенография на бял дроб, ФКС	FDG PET/CT, проследяване (12 до 24 месеца)
Рак на маточна шийка	20	SCC	> 1.5 µg/l	КТ абдомен/малък таз, рентгенография на бял дроб	FDG PET/CT, проследяване (над 12 месеца)
Овариален рак	49	CA-125	> 37кU/l	КТ абдомен/малък таз, рентгенография на бял дроб, липса на пунктируем асцит	FDG PET/CT, проследяване (над 12 месеца)
Рак на млечна жлеза	37	CA-15-3	> 35кU/l	Рентгенография на бял дроб, мамография (или ехография), ехография на коремни органи, костна скintiграфия	FDG PET/CT, проследяване (24 до 36 месеца)

4. Клинико-лабораторни методи за определяне на туморните маркери

За определяне на серумните нива на туморните маркери CEA, CA-19-9, SCC, CA-125 и CA-15-3 са използвани автоматизирани имунохимични анализатори IMMULITE 2000, ADVIA Centaur, Elecsys 2010, ARCHИТЕКТ i2000 и IMX, работещи на принципа съответно на директната хемилуминисценция (CLIA), електрохемилуминисценцията (ECLIA) и хемилуминисцентния имуноанализ с магнитни микрочастици (CMIA). И трите метода са одобрени от FDA, като отрязващите референтни стойности при доверителен интервал (CI) 97.5% за всеки от туморните маркери са посочени в таблица 5. При CEA, SCC, CA-125 и CA-15-3 отрязващите стойности за използваните методи и анализатори съвпадат и са съответно: **CEA** – 3,5 µg/l непушачи и 5.2 µg/l – пушачи; **SCC** – 1.5 µg/l, **CA-125** – 35 kU/l и **CA-15-3** – 35 kU/l. За CA-19-9 при определяне на ADVIA Centaur и Elecsys 2010 отрязващата стойност е 35 kU/l, а при използване на IMMULITE 2000 и ARCHИТЕКТ i2000 – 37 kU/l.

Таблица 4. Клинико-лабораторни методи за определяне на туморните маркери

Туморен маркер	Метод	Анализатор	Отрязващи стойности
CEA	Директна хемилуминисценция (CLIA)	IMMULITE 2000	3,5 µg/l непушачи 5,2 µg/l пушачи
		ADVIA Centaur	
	Електрохемилуминисценция (ECLIA)	Elecsys 2010	
CA-19-9	Директна хемилуминисценция (CLIA)	IMMULITE 2000	37 kU/l
		ADVIA Centaur	35 kU/l
	Електрохемилуминисценция (ECLIA)	Elecsys 2010	35 kU/l
	Хемилуминисцентен имуноанализ с магнитни микрочастици (CMIA)	ARCHИТЕКТ i2000	37 kU/l
SCC	Хемилуминисцентен имуноанализ с магнитни микрочастици (CMIA)	IMX ARCHИТЕКТ i2000	1.5 µg/l
CA-125	Директна хемилуминисценция (CLIA)	IMMULITE 2000	35 kU/l
		ADVIA Centaur	35 kU/l
	Електрохемилуминисценция (ECLIA)	Elecsys 2010	35 kU/l
CA-15-3	Директна хемилуминисценция (CLIA)	IMMULITE 2000	35 kU/l
		ADVIA Centaur	35 kU/l
	Алектрохемилуминисценция (ECLIA)	Elecsys 2010	35 kU/l

5. Критерии за верификация

При всички пациенти бе проведено FDG PET/CT. Подготовката на пациентите включваше нисковъглеродна диета в деня преди изследването, състояние на глад поне 6 часа преди изследването, без прием на алкалоидни напитки, сладки течности и цигари. При всички пациенти бе съобразен период от минимум един месец след оперативна интервенция, минимум един месец след химиотерапия и минимум три месеца след лъчетерапия. В деня на изследването на пациентите бе снета анамнеза и информирано съгласие за провеждане на изследването. Пациентите бяха инжектирани с FDG през предварително поставен интравенозен път в активност 0.14 m Ci/kg, след което пролежаваха в добре отоплени индивидуални боксове за период от обичайно 60 мин. След изтичане на фазата на натрупване пациентите бяха позиционирани на апарат *Phillips Gemini TF*, като се провеждаше последователно *Low Dose CT* 120 keV, 50 – 100 mAs от вертекса до средата на бедрото и попадаща в полето на КТ образа PET – 576 mm FOV, 4 мм размер на пиксел, 1мин. за фрейм, посока отдолу нагоре, по протокол Body PET/CT. Реконструкцията на образите се извършваше по итеративен метод с три итерации по 36 субсета по протокол Body nas-ctac с корекция на атенюацията от КТ-образите след бифазна сегментация и генериране на три сета образи – некоригиран (NAC) и коригирани по 3D-RAMLA алгоритъм (PREVIEW) и BLOB-OS TF (CTAC). Получените образи позволяваха оценка на SUV и fusion с КТ образите.

За целите на оценка на предиктивната стойност на отделните маркери находките от PET/CT бяха групирани в три категории: позитивни, негативни и некатегорични.

Като PET-позитивни са отчетени всички пациенти с множествени метаболитно активни лезии или засягащи повече от един орган/система.

Като PET-негативни са отчетени случаите на липса на зони на патологична активност, както и липса на КТ-находки, които да се свържат с рецидив.

Всички останали случаи за целите на проучването са приемани за некатегорични и изискващи допълнителна верификация.

Пациентите със солитарни лезии и такива извън обичайните места на метастазиране са задължително верифицирани морфологично или чрез отчитане на прогресия при проследяване. Пациентите с негативни PET/CT са задължително проследени клинично, образно и лабораторно.

На база резултатите от целия набор верифициращи методи всеки конкретен случай бе категоризиран като позитивен или негативен за рецидив, като това разпределение бе и основа на по-нататъшния анализ.

За целите на оценка на сензитивността и специфичността на FDG PET/CT верифицирането на случаите е извършено чрез проследяване или оперативно, като се дефинираха позитивни и негативни за рецидиви случаи, което бе и база за по-нататъшната оценка.

6. Статистическа обработка

Честотата на случаите, в които високите нива на туморен маркер потвърждават наличието на реален рецидив, бе изчислена като процент от общия брой пациенти с повишен маркер. За всеки маркер поотделно бе изведена позитивната предсказваща стойност за наличие на рецидив като основен показател. Предвид дизайна на проучването няма как да бъдат изведени сензитивност и специфичност на туморните маркери поотделно.

Сензитивност, специфичност, точност, PPV и NPV на FDG PET/CT при пациенти с безсимптомно повишен туморен маркер и негативни конвенционални изследвания бяха изчислени по стандартните формули.

За сравняване на двете подгрупи пациенти, селектирани според стойността на СЕА, СА-19-9 и СА-15-3, е използван статистически анализ с *t*-тест на *Student* и *Pearson* χ^2 -тест.

7. СЕА

Ретроспективно е анализирана медицинска документация на 854 пациенти с колоректален рак (КРК), насочени към Клиниката по нуклеарна медицина за извършване на FDG PET/CT по различни индикации в периода 2009-2011 г. (табл.2).

Основен включващ критерий е подбор на пациенти с рецидиран неметастатичен КРК и с повишени нива на серумен СЕА над 3.5 $\mu\text{g/l}$ (горна граница на норма при използваните лабораторни методи), установени при две последователни изследвания, без тенденция за снижение, при които конвенционалните диагностични мероприятия не са локализирали наличие на рецидив. Според абнормните нива на СЕА популацията е

разделена на две подгрупи: СЕА до 10 µg/l (19 пациенти) и СЕА над 10 µg/l (24 пациенти).

За определяне на серумни нива на СЕА са използвани напълно автоматизирани имунохимични платформи – IMMULITE 2000, ADVIA Centaur и Elecsys 2010, работещи на принципа на директната хемилуминисценция (CLIA) и електрохемилуминисценция (ECLIA). И двата метода са одобрени от FDA като отрязващите референтни стойности при доверителен интервал (CI) 97.5% и са съответно под 3.5 µg/l за непушачи и под 5.2 µg/l за пушачи (табл.4).

Като конвенционални диагностични мероприятия в контекста на проучването се изискват като минимум провеждане на КТ на корем и малък таз с контраст, рентгенография на бял дроб и/или КТ на гръден кош, както и провеждане на ендоскопско изследване – фиброколоноскопия (ФКС) за диагностика на рецидиви на анастомозата и изключване на новопоявили се полипи/тумори като възможен източник на повишени стойности на СЕА (табл.5). При пациентите, при които е проведена екстирпация на ректума с извеждане на стома, не се изискват ендоскопски изследвания като включващ критерий. Не се изисква изрично провеждане на ехографско изследване на корем (предполага се, че такова е извършено преди провеждането на КТ), ЯМР или костна сцинтиграфия, но наличието на патологични находки от тези изследвания, когато са провеждани, се приема за изключващ критерий. В проучването не влизат пациенти с известни синхронни местази, независимо дали са оперирани радикално, или не.

По така дефинираните критерии (табл. 5) са селектирани общо 50 пациенти, оперирани по повод КРК, при които при проследяване се установяват повишени стойности на СЕА, но без локализиране на рецидив от проведените конвенционални диагностични мероприятия. Седем пациенти са изключени от анализа поради неадекватно последващо проследяване или поради поява на ретроспективни данни с роля на изключващи критерии, които не са били представени към момента на включването им в проучването. На анализ са подложени резултатите при 43 пациенти (23 жени и 20 мъже, средна възраст 59.6 ± 9.2 години) с КРК (20 с карцином на ректум, 15 с карцином на сигма и 8 с други дебелочревни локализации), разпределени по първоначален стадий както следва: стадий I – един пациент, стадий II – 24 пациенти (T3 при 20 пациенти и T4 при 4 пациенти; при 9 от пациентите стадият е най-малко II, тъй като нодалният статус е отразен като Nx), стадий III – 15 пациенти (10 с N1, 5 – с N2).

При всички пациенти е проведена целотелесна PET/CT след венозно инжектиране на 0.13 mCi/kg FDG и период на натрупване ~ 60 минути. Всички пациенти са изследвани в състояние на глад (минимум 6 часа без храна и напитки с изключение на вода) след предварително измерване на серумна глюкоза и горна прагова стойност за извършване на изследването от 10 mmol/l. Изследването е проведено минимум 4 седмици след оперативна интервенция, 4 седмици след химиотерапия и 3 месеца след лъчелечение. Изследванията са извършени на апарат Phillips Gemini TF PET/CT (2009 г.) по стандартен протокол на производителя whole body PET/CT, комбиниращ конвенционална компютър-томография от вертекса до средата на бедрата в нискодозов режим (Low dose CT) с параметри 120 KeV и до 100 mAs и целотелесна PET с кореспондиращо по размер поле. Реконструкцията на PET-образите е извършена по итеративен алгоритъм. Верификацията на резултатите е осъществена както следва: за PET-негативните случаи – клинично и образно проследяване минимум 12 месеца или до снижение на нивата на СЕА до норма или до установяване на рециди (n = 7), за PET-позитивните случаи – клинично и образно проследяване до прогресия (n = 17) или хирургично лечение (n = 12). При седем пациенти с множествени метастази и повече от една органна локализация (лезиите са видими и на low dose CT) допълнителна верификация не е правена, а дефинитивната диагноза е приета след консенсусно разчитане на образите от PET/CT от двама експерти. В тези случаи вероятно става дума за непълноценно проведени или разчетени конвенционални образни изследвания, които попадат във включващите критерии, или за агресивни тумори с бърз растеж.

Поради посочения по-горе дизайн на проучването верификацията на част от пациентите е ретроспективна (по медицинска документация за периода след извършване на PET/CT). Пациентите, изследвани в периода между януари и декември 2011 г., както и всички случаи с негативен PET/CT, са проследени проспективно.

Таблица 5. Включващи и изключващи критерии за подбор на пациентите с колоректален карцином

Включващи критерии		Изключващи критерии	Верификация
СЕА > 3.5 µg/l в две последователни измервания	Липса на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ с контраст (корем и малък) таз КТ или рентгенография на бял дроб ФКС* Начален стадий I-III	Наличие на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ (всички локализации), рентгенови изследвания, ехографски изследвания, ЯМР, костна сцинтиграфия, ФКС Начален стадий IV	РЕТ-позитивни: хистология или образно и клинично проследяване до прогресия** РЕТ-негативни : образно и клинично проследяване над 12 месеца или до доказване на прогресия

* ФКС при пациенти със стоми не е изрично изисквана.

** При седем пациенти с авансирал метастатичен процес (множествени полиорганни метастази, видими и на low dose CT) диагнозата е приета след консесусно разчитане от двама експерти, като случаите са проследени клинично.

Диагностичната стойност на РЕТ/СТ е оценена чрез показателите чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказващи стойности на база дефиниране на истински позитивни (ИП), истински негативни (ИН), фалшиво позитивни (ФП) и фалшиво негативни (ФН) случаи. Показатели са изчислени по формули, както следва: чувствителност: $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФН})$; специфичност: $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФП})$; точност: $(\text{ИП} + \text{ИН})/(\text{ИП} + \text{ФП} + \text{ИН} + \text{ФН})$; позитивна предсказваща стойност (PPV): $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФП})$; негативна предсказваща стойност (NPV): $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФН})$

Диагностичната стойност на серумния СЕА е оценена с показателя позитивна предсказваща стойност (PPV). За сравняване на двете подгрупи пациенти, селектирани според стойността на СЕА, е използван статистически анализ с *t*-тест на *Student* и *Pearson* χ^2 тест.

8. СА-19-9

Ретроспективно е анализирана медицинска документация на 854 пациенти с КРК, насочени към Клиниката по нуклеарна медицина за извършване на FDG РЕТ/СТ по различни индикации в периода 2009-2011 г. (табл.2).

Основен включващ критерий е подбор на пациенти с резециран неметастатичен КРК и с повишени нива на серумен СА-19-9 над 37 KU/l (горна граница на норма при използваните лабораторни методи), установени при две последователни изследвания, без тенденция за снижение, при които конвенционалните диагностични мероприятия не са локализирали наличие на рецидив. Според абнормните нива на СА-19-9 популацията е разделена на две подгрупи: СА-19-9 до 100 KU/l (21 пациенти) и СА-19-9 над 100 KU/l (19 пациенти).

За определяне на серумни нива на СА-19-9 са използвани напълно автоматизирани имунохимични платформи – IMMULITE 2000, ADVIA Centaur, Elecsys 2010 и ARCHITECT i2000, работещи на принципа на директната хемилуминисценция (CLIA), електрохемилуминисценция (ECLIA) и хемилуминисцентен имуноанализ с магнитни микрочастици (CMIA). И трите метода са одобрени от FDA, като отрязващите референтни стойности при доверителен интервал (CI) 97.5% са съответно под 35 KU/l за ADVIA Centaur, Elecsys 2010 и под 37 KU/l – за IMMULITE 2000 и ARCHITECT i2000 (табл.4).

Като конвенционални диагностични мероприятия в контекста на проучването се изискват като минимум провеждане на КТ на корем и малък таз с контраст, рентгенография на бял дроб и/или КТ на гръден кош, както и провеждане на ендоскопско изследване – фиброколоноскопия (ФКС) за диагностика на рецидиви на анастомозата и изключване на новопоявили се полипи/тумори като възможен източник на повишени стойности на СА-19-9 (табл.6). При пациентите, при които е правена екстирпация на ректума с извеждане на стома, не се изискват ендоскопски изследвания като включващ критерий. Не се изисква изрично провеждане на ехографско изследване на корем (предполага се, че такова е извършено преди провеждането на КТ), ЯМР или костна сцинтиграфия, но наличието на патологични находки от тези изследвания, когато са провеждани, се приема за изключващ критерий. В проучването не влизат пациенти с известни синхронни местази, независимо дали са оперирани радикално, или не.

По така дефинираните критерии (табл. 6) са селектирани общо 44 пациенти, оперирани по повод КРК, при които при проследяване се установяват повишени стойности на СА-19-9, но без локализиране на рецидив от проведените конвенционални диагностични мероприятия. При четирима пациенти беше установена съпътстваща патология при проследяването – при трима се диагностицира карцином на простатата и при един – карцином на пикочния мехур. Тези пациенти бяха изключени от групата за

анализ. На анализ са подложени резултатите на 40 пациенти (22 жени и 18 мъже, средна възраст $61,9 \pm 12,1$ години) с КРК (15 с карцином на ректум, 12 с карцином на сигма и 13 с други дебелочревни локализации), разпределени по първоначален стадий както следва: стадий I – един пациент, стадий II – 20 пациенти (Т3 при 20 пациенти и Т4 при 4 пациенти; при 9 от пациентите стадият е най-малко II, тъй като нодалният статус е отразен като Nx), стадий III – 15 пациенти (8 с N1, 7 с N2), при четирима пациенти няма данни за началния стадий.

При всички пациенти е проведена целотелесна PET/CT след венозно инжектиране на 0.13 mCi/kg FDG и период на натрупване ~ 60 минути. Всички пациенти са изследвани в състояние на глад (минимум 6 часа без храна и напитки с изключение на вода) след предварително измерване на серумна глюкоза и горна прагова стойност за извършване на изследването от 10 mmol/l. Изследването е проведено минимум 4 седмици след оперативна интервенция, 4 седмици след химиотерапия и 3 месеца след лъчелечение. Изследванията са извършени на апарат Phillips Gemini TF PET/CT (2009 г.) по стандартен протокол на производителя whole body PET/CT, комбиниращ конвенционална компютър-томография от вертекса до средата на бедрата в нискодозов режим (Low dose CT) с параметри 120 KeV и до 100 mAs и целотелесна PET с кореспондиращо по размер поле. Реконструкцията на PET-образите е извършена по итеративен алгоритъм.

Верификацията на резултатите е осъществена както следва: за PET-негативните случаи – клинично и образно проследяване за минимум 12 месеца (максимум до 36 месеца) или до снижение на нивата на СА-19-9 до норма или до установяване на рецидив (n = 5), за PET-позитивните случаи – клинично и образно проследяване до прогресия (n = 26) или хирургично лечение (n = 9).

Поради посочения по-горе дизайн на проучването верификацията на част от пациентите е ретроспективна (по медицинска документация за периода след извършване на PET/CT). Пациентите, изследвани в периода между януари и декември 2011 г., както и всички случаи с негативен PET/CT, са проследени проспективно.

Таблица 6. Включващи и изключващи критерии за подбор на пациентите с колоректален карцином

Включващи критерии		Изключващи критерии	Верификация
СА-19-9 > 37 КУЛ в две последователни измервания	Липса на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ с контраст (корем и малък) таз КТ или рентгенография на бял дроб ФКС* Начален стадий I-III	Наличие на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ (всички локализации), рентгенови изследвания, ехографски изследвания, ЯМР, костна сцинтиграфия, ФКС Начален стадий IV	РЕТ-позитивни: хистология или образно и клинично проследяване до прогресия РЕТ-негативни : образно и клинично проследяване над 12 месеца или до доказване на прогресия

* ФКС при пациенти със стоми не е изрично изисквана.

Диагностичната стойност на РЕТ/СТ е оценена чрез показателите чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказващи стойности на база дефиниране на истински позитивни (ИП), истински негативни (ИН), фалшиво позитивни (ФП) и фалшиво негативни (ФН) случаи. Показателите са изчислени по формули, както следва: чувствителност: $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФН})$; специфичност: $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФП})$; точност: $(\text{ИП} + \text{ИН})/(\text{ИП} + \text{ФП} + \text{ИН} + \text{ФН})$; позитивна предсказваща стойност (PPV): $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФП})$; негативна предсказваща стойност (NPV): $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФН})$.

Диагностичната стойност на серумния СА-19-9 е оценена с показателя позитивна предсказваща стойност (PPV). За сравняване на двете подгрупи пациенти, селектирани според стойността на СА-19-9, е използван статистически анализ Pearson χ^2 тест и *t*-тест на *Student*.

9. SCC

Ретроспективно е анализирана медицинска документация на 227 пациентки с рак на маточната шийка (РМШ), насочени към Клиниката по нуклеарна медицина за извършване на FDG РЕТ/СТ по различни индикации в периода 2009-2011 г. (табл. 2).

Основен включващ критерий е подбор на пациенти с резециран неметастатичен РМШ и с повишени нива на серумен **SCC** над 1.5 µg/l (горна граница на норма при използваните лабораторни методи), установени при две последователни изследвания, без тенденция за снижение, при които конвенционалните диагностични мероприятия не са локализирали наличие на рецидив.

За определяне на серумни нива на **SCC** са използвани напълно автоматизирани имунохимични платформи – IMX и ARCHITECT i2000, работещи на принципа на хемилуминисцентен имуноанализ с магнитни микрочастици (CMIA). И двата метода са одобрени от FDA като отрязващите референтни стойности при доверителен интервал (CI) 97.5% и са съответно под 1.5 µg/l (табл. 4).

Като конвенционални диагностични мероприятия в контекста на проучването се изискват като минимум провеждане КТ на корем и малък таз с контраст, рентгенография на бял дроб и/или КТ на гръден кош. Не се изисква изрично провеждане на ехографско изследване на корем (предполага се, че такова е извършено преди провеждането на КТ), ЯМР или костна сцинтиграфия, но наличието на патологични находки от тези изследвания, когато са провеждани, се приема за изключващ критерий.

По така дефинираните критерии (табл. 7) са селектирани общо 20 пациенти, оперирани по повод на РМШ, при които при проследяване се установяват повишени стойности на **SCC**, но без локализиране на рецидив от проведените конвенционални диагностични мероприятия. На анализ са подложени резултатите при всичките 20 пациенти на средна възраст 50.5 ± 10 години с РМШ. При всички е проведена лапарохистеректомия с аднексектомия, съчетана при 19 пациенти с лъчетерапия. При три пациентки е провеждана и химиотерапия.

При всички пациенти е проведена целотелесна PET/CT след венозно инжектиране на 0.13 mCi/kg FDG и период на натрупване ~ 60 минути. Всички пациенти са изследвани в състояние на глад (минимум 6 часа без храна и напитки, с изключение на вода) след предварително измерване на серумна глюкоза и горна прагова стойност за извършване на изследването от 10 mmol/l. Изследването е проведено минимум 4 седмици след оперативна интервенция, 4 седмици след химиотерапия и 3 месеца след лъчелечение. Изследванията са извършени на апарат Phillips Gemini TF PET/CT (2009 г.) по стандартен протокол на производителя whole body PET/CT, комбиниращ конвенционална компютър-томография от вертекса до средата на бедрата в нискодозов режим (Low dose CT) с параметри 120 KeV и до 100 mAs и целотелесна PET с кореспондиращо по размер поле. Реконструкцията на PET-

образите е извършена по итеративен алгоритъм. Верификацията на резултатите е осъществена както следва: за PET-негативните случаи – клинично и образно проследяване минимум 12 месеца или до снижение на нивата на SCC до норма или до установяване на рецидив (n = 5), за PET-позитивните случаи – клинично и образно проследяване до прогресия (n = 7) или хирургично лечение (n = 8).

Поради посочения по-горе дизайн на проучването верификацията на част от пациентите е ретроспективна (по медицинска документация за периода след извършване на PET/CT). Пациентите, изследвани в периода между януари и декември 2011 г., както и всички случаи с негативен PET/CT, са проследени проспективно.

Таблица 7. Включващи и изключващи критерии за подбор на пациентите с колоректален карцином

Включващи критерии		Изключващи критерии	Верификация
<p>SCC > 1.5 µg/l в две последователни измервания</p>	<p>Липса на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ на корем и малък таз с контраст, рентгенография на бял дроб и/или КТ на гръден кош Начален стадий I-III</p>	<p>Наличие на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ (всички локализации), рентгенови изследвания, ехографски изследвания, ЯМР, костна сцинтиграфия Начален стадий IV</p>	<p>PET-позитивни: хистология или образно и клинично проследяване до прогресия PET-негативни : образно и клинично проследяване над 12 месеца или до доказване на прогресия</p>

Диагностичната стойност на PET/CT е оценена чрез показателите чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказващи стойности на база дефиниране на истински позитивни (ИП), истински негативни (ИН), фалшиво позитивни (ФП) и фалшиво негативни (ФН) случаи. Показателите са изчислени по формули, както следва: чувствителност: $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФН})$; специфичност: $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФП})$; точност: $(\text{ИП} + \text{ИН})/(\text{ИП} + \text{ФП} + \text{ИН} + \text{ФН})$; позитивна предсказваща стойност (PPV): $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФП})$; негативна предсказваща стойност (NPV): $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФН})$. Диагностичната стойност на серумния SCC е оценена с показателя позитивна предсказваща стойност (PPV).

10. CA-125

Ретроспективно е анализирана медицинска документация на 475 пациенти с овариален карцином (само епителни тумори), насочени към Клиниката по нуклеарна медицина за извършване на FDG PET/CT по различни индикации в периода 2009-2011 г. (табл. 2).

Основен включващ критерий е подбор на пациенти с резециран неметастатичен овариален карцином (ОК) и с повишени нива на серумен СА-125 над 35 kU/l (горна граница на норма при използваните лабораторни методи), установени при две последователни изследвания, без тенденция за снижение, при които конвенционалните диагностични мероприятия не са локализирали наличие на рецидив.

За определяне на серумни нива на СЕА са използвани напълно автоматизирани имунохимични платформи – IMMULITE 2000, ADVIA Centaur и Elecsys 2010, работещи на принципа на директната хемилуминесценция (CLIA) и електрохемилуминесценция (ECLIA). И двата метода са одобрени от FDA като отрязващите референтни стойности при доверителен интервал (CI) 97.5% и са съответно под 35 kU/l (табл. 4).

Като конвенционални диагностични мероприятия в контекста на проучването се изискват като минимум провеждане на КТ на корем и малък таз с контраст максимум три месеца преди PET/CT, ренгенография на бял дроб и/или КТ на гръден кош, както и липса на пунктируем асцит (табл. 8). Не се изисква изрично провеждане на ехографско изследване на корем (предполага се, че такова е извършено преди провеждането на КТ), ЯМР или костна сцинтиграфия, но наличието на патологични находки от тези изследвания, когато са провеждани, се приема за изключващ критерий.

По така дефинираните критерии (табл.8) са селектирани общо 49 пациенти, оперирани по повод ОК, при които при проследяване се установяват повишени стойности на СА-125, но без локализиране на рецидив от проведените конвенционални диагностични мероприятия. На анализ са подложени резултатите при всички включени 49 пациентки на средна възраст 55 ± 9 години с ОК. Според хистологията на първичния тумор пациентките са съответно: 24 – със серозен папиларен карцином, 12 – с нискодиференциран аденокарцином, 6 – с папиларен, 2 – със светлоклетъчен и по един пациент с аденосквамозен, ендометроиден, слузообразуващ, муцинозен и невроендокринен (G3) карцином.

При всички пациенти е проведена целотелесна PET/CT след венозно инжектиране на 0.13 mCi/kg FDG и период на натрупване ~ 60 минути. Всички пациенти са изследвани в състояние на глад (минимум 6 часа без храна и напитки с изключение на вода) след предварително измерване на серумна глюкоза и горна прагова стойност за извършване на изследването от 10 mmol/l. Изследването е проведено минимум 4 седмици след оперативна интервенция, 4 седмици след химиотерапия и 3 месеца след лъчелечение. Изследванията са извършени на апарат Phillips Gemini TF PET/CT (2009 г.) по стандартен протокол на производителя whole body PET/CT, комбиниращ конвенционална компютър-томография от вертекса до средата на бедрата в нискодозов режим (Low dose CT) с параметри 120 KeV и до 100 mAs и целотелесна PET с кореспондиращо по размер поле. Реконструкцията на PET-образите е извършена по итеративен алгоритъм.

Верификацията на резултатите е осъществена както следва: за PET-негативните случаи – клинично и образно проследяване минимум 12 месеца или до снижение на нивата на СА-125 до норма или до установяване на рециди (n = 2), за PET-позитивните случаи – клинично и образно проследяване до прогресия (n = 47) с последващо хирургично лечение или химиотерапия.

Поради посочения по-горе дизайн на проучването верификацията на част от пациентите е ретроспективна (по медицинска документация за периода след извършване на PET/CT). Пациентите, изследвани в периода между януари и декември 2011 г., както и всички случаи с негативен PET/CT, са проследени проспективно.

Таблица 8. Включващи и изключващи критерии за подбор на пациентите с овариален карцином

Включващи критерии		Изключващи критерии	Верификация
СА 125 > 35 kU/l в две последователни измервания	Липса на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ с контраст (корем и малък таз) КТ или рентгенография на бял дроб, липса на пунктируем асцит Начален стадий I-III	Наличие на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ (всички локализации), рентгенови изследвания, ехографски изследвания, ЯМР, костна сцинтиграфия, Начален стадий IV	PET-позитивни: хистология или образно и клинично проследяване до прогресия PET-негативни : образно и клинично проследяване над 12 месеца или до доказване на прогресия

Диагностичната стойност на серумния СА-125 е оценена с показателя позитивна предсказваща стойност (PPV).

11. CA 15-3

Ретроспективно е анализирана медицинска документация на 1185 пациентки с рак на млечна жлеза (РМЖ), насочени към Клиниката по нуклеарна медицина за извършване на FDG PET/CT по различни индикации в периода 2009-2011 г. (табл. 2).

Основен включващ критерий е подбор на пациенти с радикално опериран неметастатичен РМЖ (M0) и с повишени нива на серумен СА-15-3 над 35 кU/l (горна граница на норма при използваните лабораторни методи), установени при две последователни изследвания, без тенденция за снижение, при които конвенционалните диагностични мероприятия не са локализирали наличие на рецидив на заболяването. Според абнормните нива на СА-15-3 популацията е разделена на две подгрупи: СА-15-3 над 70 кU/l и СА-15-3 под 70 кU/l.

За определяне на серумни нива на СА-15-3 са използвани напълно автоматизирани имунохимични платформи – IMMULITE 2000, ADVIA Centaur и Elecsys 2010, работещи на принципа на директната хемилуминисценция (CLIA) и електрохемилуминисценция (ECLIA). И двата метода са одобрени от FDA като отрязващите референтни стойности при доверителен интервал (CI) 97.5% и са под 35 кU/l (табл. 4).

Като конвенционални диагностични мероприятия в контекста на проучването се изискват като минимум провеждане на Rö бял дроб, мамография (или ехография), ехография на коремни органи, костна скитинграфия. Не се изисква изрично провеждане на КТ или ЯМР, но наличието на патологични находки от тези изследвания, когато са провеждани, се приема за изключващ критерий.

По така дефинираните критерии (табл. 9) са селектирани общо 41 пациентки, оперирани по повод рак на млечна жлеза, при които при проследяване се установяват повишени стойности на СА-15-3, но без локализиране на рецидив на заболяването от проведените конвенционални диагностични мероприятия. Четири пациентки са изключени от анализа поради неадекватно последващо проследяване или поради поява на ретроспективни данни с роля на изключващи критерии, които не са били представени към момента на включването им в проучването. На анализ са подложени резултатите при 37 пациентки на средна възраст 56.3 ± 10 години с РМЖ (31 с мастектомия, 5 – с квадрантектomia и 1 – със секторална резекция), разпределени по първоначален стадий както следва: стадий IA – 7 пациентки, стадий IIA – 12 пациентки,

ПВ – 9 пациентки, ПИА – 4 пациентки, ППВ – 2 пациентки, при 3 пациентки няма данни за началния стадий.

При всички пациенти е проведена целотелесна PET/CT след венозно инжектиране на 0.13 mCi/kg FDG и период на натрупване ~ 60 минути. Всички пациенти са изследвани в състояние на глад (минимум 6 часа без храна и напитки с изключение на вода) след предварително измерване на серумна глюкоза и горна прагова стойност за извършване на изследването от 10 mmol/l. Изследването е проведено минимум 4 седмици след оперативна интервенция, 4 седмици след химиотерапия и 3 месеца след лъчелечение. Изследванията са извършени на апарат Phillips Gemini TF PET/CT (2009 г.) по стандартен протокол на производителя whole body PET/CT, комбиниращ конвенционална компютър-томография от вертекса до средата на бедрата в нискодозов режим (Low dose CT) с параметри 120 KeV и до 100 mAs и целотелесна PET с кореспондиращо по размер поле. Реконструкцията на PET-образите е извършена по итеративен алгоритъм. Верификацията на резултатите е осъществена както следва: за PET-негативните случаи – клинично и образно проследяване минимум 24 месеца или до установяване на рециди (n = 19), за PET-позитивните случаи – клинично и образно проследяване до прогресия (n = 13) или хирургично лечение (n = 5).

Поради посочения по-горе дизайн на проучването верификацията на част от пациентите е ретроспективна (по медицинска документация за периода след извършване на PET/CT). Пациентите, изследвани в периода между януари и декември 2011 г., както и всички случаи с негативен PET/CT, са проследени проспективно.

Таблица 9. Включващи и изключващи критерии за подбор на пациентите с рак на млечна жлеза

Включващи критерии		Изключващи критерии	Верификация
СА 15-3 > 35 kU/l в две последователни измервания	Липса на находки, които да се свържат с прогресия, от: Rö бял дроб, мамография (или ехография), ехография на коремни органи, костна сцинтиграфия Начален стадий I-III	Наличие на находки, които да се свържат с прогресия, от: КТ или ЯМР (всички локализации), Rö бял дроб, мамография (или ехография), ехография на коремни органи, костна сцинтиграфия Начален стадий IV	PET-позитивни: хистология или образно и клинично проследяване до прогресия PET-негативни: образно и клинично проследяване над 24 месеца или до доказване на прогресия

Диагностичната стойност на серумния СА-15-3 е оценена с показателя позитивна предсказваща стойност (PPV). За сравняване на двете подгрупи пациенти, селектирани според стойността на СА-15-3, е използван статистически анализ с *t*-тест на *Student* и *Pearson* χ^2 тест.

Диагностичната стойност на PET/CT е оценена чрез показателите чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказващи стойности на база дефиниране на истински позитивни (ИП), истински негативни (ИН), фалшиво позитивни (ФП) и фалшиво негативни (ФН) случаи. Показателите са изчислени по формули, както следва: чувствителност: $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФН})$; специфичност: $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФП})$; точност: $(\text{ИП} + \text{ИН})/(\text{ИП} + \text{ФП} + \text{ИН} + \text{ФН})$; позитивна предсказваща стойност (PPV): $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ФП})$; негативна предсказваща стойност (NPV): $\text{ИН}/(\text{ИН} + \text{ФН})$.

РЕЗУЛТАТИ

1. СЕА

Серумните стойности на СЕА в групата варират от 3.6 µg/l до 300 µg/l (32 ± 58.2 µg/l), като при трима пациенти стойностите са под 5 µg/l, 16 пациенти са в диапазона от 5 до 10 µg/l, а при останалите 24 пациенти се отчитат нива над 10 µg/l. Изключени са данните на един пациент, при който проведената РЕТ/СТ диагностицира овариален тумор с перитонеални метастази и след проведена хистеректомия е приет за първичен овариален карцином (хистология, различна от тази на известния КРК – серозен папиларен аденокарцином). Въз основа на последваща верификация абнормно високите стойности на СЕА са израз на рецидив при 34 пациенти (81%) и са фалшиво позитивни при 8 пациенти (19%). Стойностите на СЕА при пациенти без доказан рецидив са в диапазона до 10 µg/l, с изключение на един пациент с ниво от 20 µg/l. Последният е проследен с конвенционални образни средства в продължение на 12 месеца, без да се докаже рецидив, а стойностите на СЕА показват снижение, без да достигат нормата. В рамките на проследяването при пациента е диагностициран хепатит С, което би могло да обясни високите нива на СЕА.

Анализът на диагностичната стойност на СЕА отчита PPV – 81%. При анализ на данните според стойността на СЕА при нива до 10 µg/l PPV е 61%, а при нива над 10 µg/l – 96%, като разликата е сигнификантна ($p = 0.0037$). Подгрупата със стойности на СЕА до 5 µg/l е малка и не подлежи на статистическа обработка. Не се наблюдава сигнификантна разлика между стойностите и PPV на СЕА в подгрупите с различен начален стадий (II или III). Анализ на данни за стадий I е невъзможен, тъй като подгрупата включва само един пациент, а стадий IV е изключващ критерий.

Резултатите от FDG РЕТ/СТ отчитат 35 РЕТ-позитивни случая (представени като единични или множествени зони на фокално повишена активност със или без КТ-корелация). При 7 пациенти РЕТ-образите се отчитат като негативни, т.е. недиагностични за наличие на малигнени фокуси. Въз основа на използваните методи за верификация резултатите от РЕТ/СТ са отчетени като истински позитивни при 32 пациенти, истински негативни – при 5 пациенти, фалшиво позитивни – при 3 пациенти и фалшиво негативни – при 2 пациенти (отчитането е на база пациент, а не на лезиите поотделно) (табл. 10).

Таблица 10. Разпределение на случаите спрямо използвания референтен стандарт (клинично и образно проследяване или хистология)

	ИП	ИН	ФП	ФН	Чувствителност	Специфичност	Точност	PPV	NPV
CEA	34	-	8	-	-	-	-	81%	-
FDG PET/CT	32	5	3	2	94%	62%	88%	91%	71%
По приетия стандарт	34	8	-	-					

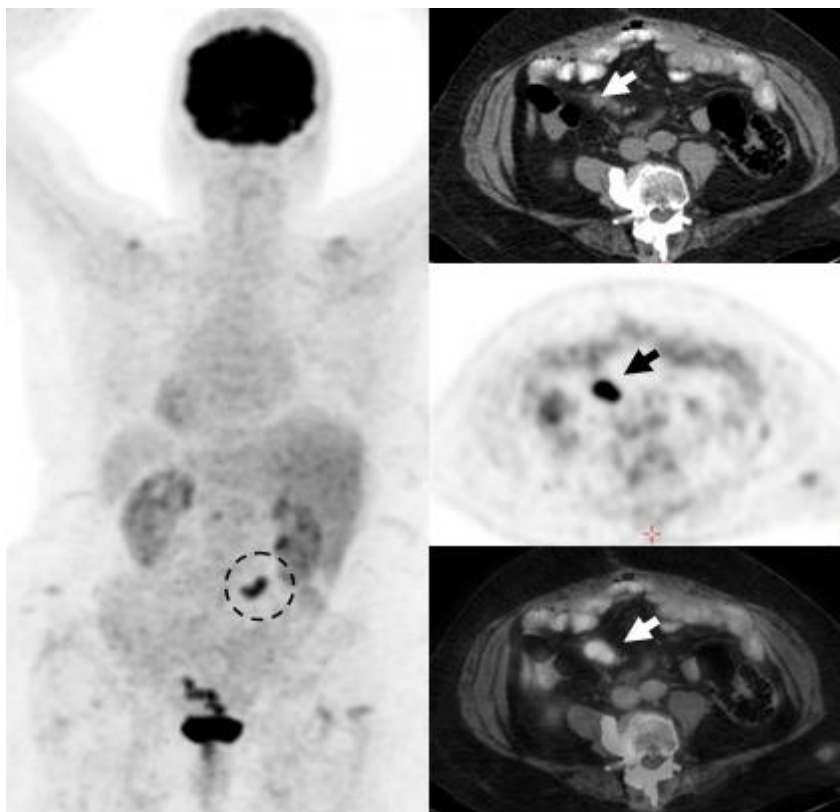
ИП – истински позитивни, ИН – истински негативни, ФП – фалшиво позитивни, ФН – фалшиво негативни, PPV – позитивна предсказваща стойност, NPV – негативна предсказваща стойност.

Отчита се чувствителност, специфичност и точност на FDG PET/CT съответно 94%, 62% и 88%. Позитивната предсказваща стойност на метода (PPV) е 91%, а негативната предсказваща стойност (NPV) – 71%. При два от случаите, преценени като PET-позитивни, но без рецидив, се касае за метаболитно активни медиастинални и хилусни лимфни възли, вероятно като израз на саркоидоподобна реакция. Третият случай на позитивен FDG PET е при пациент с метаболитно активна солитарна лезия в белия дроб, която е резецирана с хистология на белодробна туберкулоза. Анализът на двата фалшиво негативни случая на FDG PET отчита един инцидент на невизуализирани белодробни метастази (верифицирани чрез КТ след 10 месеца) и един инцидент с чернодробни метастази, верифицирани чрез експлоративна лапаротомия.

Разпределението на малигнените находки по локализация показва най-често наличие на ангажирани лимфни възли (*фиг. 1*) – при 16 пациенти (при 4 от тях нодалното ангажиране е единствена находка), чернодробни лезии – при 14 пациенти (при 5 от тях хепаталното ангажиране е единствена находка) и локални рецидиви – при 12 пациенти (при 7 от тях е изолирана находка) (табл. 11). Не се открива сигнификантна разлика в стойностите на CEA между отделните локализации и типа на метастатично ангажиране (солитарно или полиорганно) ($p > 0.5$).

Таблица 11. Разпределение на патологичните находки в зависимост от засегнатите структури

Локализация	Като единствена локализация (брой пациенти)	В комбинация с други локализации (брой пациенти)	Общо
Черен дроб	5	9	14
Лимфни възли	4	12	16
Локален рецидив	7	5	12
Бял дроб	1	5	6
Перитонеум	3	4	7
Други	0	5	5
Общо	20	-	-



Фигура 1. 71-годишна жена, оперирана за карцином на асцендентно дебело черво. При проследяване е налице стойност на СЕА – 50 ng/ml при негативни конвенционални образни изследвания. FDG PET/CT демонстрира зона на силно повишена активност в два групирани малки мезентериални лимфни възела. Хистологичен резултат: метастаза от аденокарцином.

Таблица 12. СЕА-паценти, резултати

ID	Локализация	Хистология	ТМН	Стадии	Пол	Възраст	Стойност СЕА pg/ml	СЕА Категория	СЕА Динамика	Находка РЕТ / СТ	FDG категория	Верификация	Наличие на рецидив (по референтен стандарт)
1	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	69	4.34	FR	спада до нормата	негативен	TN	проследен 12 месеца	N
2	Трансвечим	Аденоса	ТЗНКМ1h	II	m	67	9.6	TR	ЧД, НБЖ, ЛВ	негативен	TR	Клинична прогресия	P
3	Лас	Аденоса	ТЗНМХ	III	m	64	8.57	FR	спада до нормата	негативен	TN	проследен 30 месеца	N
4	Рестим	Аденоса	ТЗНМ1h	III	m	58	6.3	TR	ЧД, ЛВ, БД	негативен	TR	Клинична прогресия	P
5	Рестим	Аденоса	T3	II	m	48	22	TR	БД, ЧД, ЛВ,	негативен	TR	Клинична прогресия	P
6	Лас	Аденоса	ТЗНМ1h	III	f	65	18	TR	ЛВ, ЧД	негативен	TR	дисеминиран процес	P
7	Трансвечим	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	58	5.9	FR	спада до нормата	хилус б.д	FR	проследен	N
8	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	53	5.4	TR	рецидив	рецидив	TR	омеридан	P
9	Рестим	Аденоса	ТЗНМХ	III	f	53	5.12	FR	поддържа на това ниво	негативен	TN	проследен, експлозивна лапаротомия	N
10	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	62	6.35	TR	рецидив	рецидив	TR	омеридан	P
11	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	62	8.4	FR	рецидив	ПМ	FR	овариален Ту	N
12	Рестим	Аденоса	T3	II	f	51	52.9	TR	ПМ, рецидив, лв, ЧД	ПМ, рецидив, лв, ЧД	TR	дисеминиран процес	P
13	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	51	17	TR	ЛВ	ЛВ	TR	омеридан	P
14	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	I	f	49	16	TR	ЧД	ЧД	TR	омеридан	P
15	Сеслим	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	77	13.5	TR	рецидив с ангиограме на коремна стена	рецидив с ангиограме на коремна стена	TR	дисеминиран процес	P
16	Са сугмае	Аденоса	ТЗН2МО	III	m	41	208	TR	Р, ПМ, БД, ЛВ	Р, ПМ, БД, ЛВ	TR	проследен до прогресия	P
17	Лас	мудноязен	ТЗНОМО	II	f	38	12	TR	ПМ	ПМ	TR	проследен до прогресия	P
18	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМ1h	II	f	80	9	TR	ЧД, ЛВ	ЧД, ЛВ	TR	омеридан	P
19	Лас	Аденоса	ТЗН2М1h	III	f	44	4.5	TR	ЧД	ЧД	TR	проследен до прогресия	P
20	Са сугмае	Аденоса	ТЗНМХ	III	f	57	12	TR	повишава	негативен/БД	FN	проследен до прогресия (БД)	P
21	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	70	9	TR	ЛВ	ЛВ	TR	проследен до прогресия	P
22	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	70	50	TR	ЧД	ЧД	TR	проследен до прогресия	P
23	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	69	300	TR	ЧД	ЧД	TR	дисеминиран процес	P
24	Са сугмае	Аденоса	ТЗН1МО	III	m	56	15	TR	рецидив	рецидив	TR	проследен до прогресия	P
25	Рестим	Аденоса	ТЗН2МХ	III	m	57	211	TR	рецидив	рецидив	TR	проследен до прогресия	P
26	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	74	20	FR	Медиастинални ЛВ	Медиастинални ЛВ	TR	проследен - хепатит С	N
27	Рестим	Аденоса	ТЗНОМХ	II	m	75	5.2	TR	рецидив, ЛВ	рецидив, ЛВ	TR	омеридан	P
28	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	62	58	TR	повишава	негативен	FN	омеридан - ЧД мета	P
29	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	62	3.6	FR	БД	БД	FR	омеридан - БД туберкуроза	N
30	Лас	Аденоса	ТЗН2МХ	III	m	65	6.7	FR	поддържа около горна граница	негативен	TN	проследен 18 месеца	N
31	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМ1h	II	f	60	17	TR	Кости, ЛВ	Кости, ЛВ	TR	дисеминиран процес	P
32	Са сугмае	Аденоса	ТЗН1МО	III	f	64	6.14	FR	спада до нормата	негативен	TN	проследен 18 месеца	N
33	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	71	71	TR	ЧД, ПМ, БД, ЛВ	ЧД, ПМ, БД, ЛВ	TR	дисеминиран процес	P
34	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	12.7	12.7	TR	Кости, ЛВ	Кости, ЛВ	TR	проследен до прогресия	P
35	Са сугмае	Аденоса	ТЗН1МО	III	f	21	21	TR	Кости, ЛВ	Кости, ЛВ	TR	КТ	P
36	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	57	9.44	TR	рецидив	рецидив	TR	проследен до прогресия	P
37	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	f	46	18	TR	ПМ	ПМ	TR	проследен до прогресия	P
38	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМ1h	II	f	51	8.66	TR	ЧД, слезка, рецидив, лв	ЧД, слезка, рецидив, лв	TR	проследен до прогресия	P
39	Са сугмае	Аденоса	ТЗНОМХ	II	m	63	58	TR	ЧД, БД, кости	ЧД, БД, кости	TR	омеридан	P
40	Рестим	Аденоса	ТЗНОМО	II	m	57	6.5	TR	ЧД	ЧД	TR	омеридан	P
41	Рестим	Ингастинален АденоСа	ТЗН2МО	III	m	61	22	TR	рецидив	рецидив	TR	омеридан	P
42	Рестим	Аденоса	ТЗН1МО	III	m	63	20	TR	ЧД	ЧД	TR	омеридан	P
43	Са сугмае	Аденоса	ТЗН1МО	III	f	56	50	TR	ПМ	ПМ	TR	дисеминиран процес	P

2. СА-19-9

Серумните стойности на СА-19-9 в групата варират от 41 KU/l до 900 KU (184.8 ± 185.2 KU/l), като при 21 пациенти са в диапазона от 37 до 100 KU/l, а при останалите 19 пациенти се отчитат нива над 100 KU/l. Въз основа на последваща верификация абнормно високите стойности на СА-19-9 са израз на рецидив при 34 пациенти (85%) и са фалшиво позитивни при 6 пациенти (15%). Стойностите на СА-19-9 при пациенти без доказан рецидив са в диапазона до 100 U/ml, с изключение на един пациент с ниво от 226 KU/l. Последният е показал патологична активност в бял дроб при PET/CT изследването, опериран е и белодробната лезия е определена като туберкулозно огнище при хистологично изследване. Проследяването на другите петима фалшиво позитивни пациенти е с продължителност до 36 месеца. При двама от тях е установена полипоза на дебело черво с доброкачествена хистология. При двама проследяването клинично и с конвенционални образни средства не доказва рецидив. При един пациент е диагностициран хепатит С при последващо проследяване, което може да обясни повишението на туморния маркер.

Анализът на диагностичната стойност на СА-19-9 отчита PPV – 85%. При анализ на данните според стойността на СА-19-9 при нива до 100 KU/l PPV е 76%, а при нива над 100 KU/l – 95%, като разликата е несигнификантна ($p = 0,100914$), но маркира тенденция. Не се наблюдава сигнификантна разлика между стойностите и PPV на СА-19-9 в подгрупите с различен начален стадий (II или III) ($p > 0,05$). Анализ на данни за стадий I е невъзможен, тъй като подгрупата включва само един пациент, а стадий IV е изключващ критерий.

Резултатите от FDG PET/CT отчитат 35 PET-позитивни случая (представени като единични или множествени зони на фокално повишена активност със или без КТ-корелация). При 5 пациенти PET-образите се отчитат като негативни, т.е. недиагностични за наличие на малигнени фокуси. Въз основа на използваните методи за верификация резултатите от PET/CT са отчетени като истински позитивни при 33 пациенти, истински негативни – при 4 пациенти, фалшиво позитивни – при 2 пациенти и фалшиво негативни – при 1 пациент (отчитането е на база пациент, а не на лезиите поотделно) (табл. 13).

Таблица 13. Разпределение на случаите спрямо използвания референтен стандарт (клинично и образно проследяване или хистология)

	ИП	ИН	ФП	ФН	Чувствителност	Специфичност	Точност	PPV	NPV
<i>CA-19-9</i>	34	-	6	-	-	-	-	85%	-
<i>FDG PET/CT</i>	33	4	2	1	97%	67%	93%	97%	67%
<i>По приетия стандарт</i>	34	6	-	-					

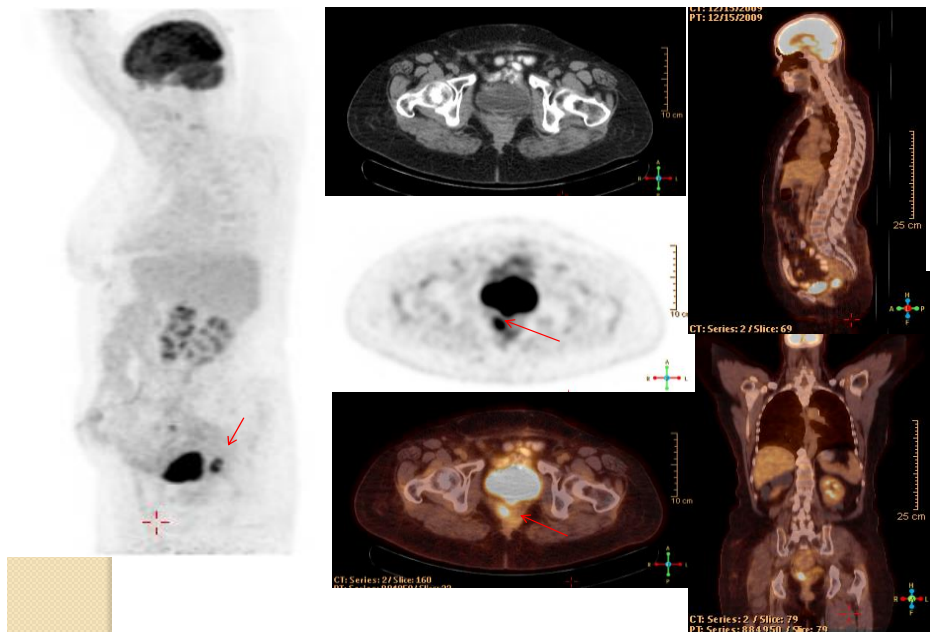
ИП – истински позитивни, ИН – истински негативни, ФП – фалшиво позитивни, ФН – фалшиво негативни, PPV – позитивна предсказваща стойност, NPV – негативна предсказваща стойност

Отчита се чувствителност, специфичност и точност на FDG PET/CT съответно 97%, 67% и 93%. Позитивната предсказваща стойност на метода (PPV) е 97%, а негативната предсказваща стойност (NPV) – 67%. При единия от случаите, преценени като PET-позитивни, но без рецидив, се касае за метаболитно активни медиастинални и хилусни лимфни възли, вероятно като израз на саркоидоподобна реакция и впоследствие установен хепатит С. Вторият случай на позитивен FDG PET е при пациент с метаболитно активна солитарна лезия в белия дроб, която е резецирана с хистология на белодробна туберкулоза. Анализът на фалшиво негативния случай на FDG PET отчита един инцидент на невизуализирани белодробни метастази (верифицирани чрез КТ след 10 месеца), при който туморният маркер се повишава прогресивно от 68 KU/l , 217 KU/l и 1000 KU/l в хода на проследяването.

Разпределението на малигнените находки по локализация показва най-често наличие на ангажирани лимфни възли при 14 пациенти (при 3 от тях нодалното ангажиране е единствена находка), чернодробни лезии – при 12 пациенти (при 4 от тях хепаталното ангажиране е единствена находка) и локални рецидиви (фиг. 2) – при 12 пациенти (при 5 от тях е изолирана находка) (табл. 14). Не се открива сигнификантна разлика в стойностите на СА 19-9 между отделните локализации и типа на метастатично ангажиране (солитарно или полиорганно) ($p > 0.05$).

Таблица 14. Разпределение на патологичните находки в зависимост от засегнатите структури

Локализация	Като единствена локализация (брой пациенти)	В комбинация с други локализации (брой пациенти)	Общо (брой пациенти)
Черен дроб	4	8	12
Лимфни възли	3	11	14
Локален рецидив	5	7	12
Бял дроб	1	5	6
Перитонеум	4	5	9
Кости	1	2	3
Слезка	1	1	2



Фигура 2. 71-годишна жена, оперирана за карцином на ректума. При проследяване е налице стойност на СА 19-9– 53кU/l при негативни конвенционални образни изследвания. FDG PET/CT данни за рецидив (хистологично-верифициран).

Таблица 15. Са 19-9- пациенти, резултати

ID	Локализация	Хистология	TNM	Стадии	Пол	Възраст	Са 19-9		Са 19-9 категория	Са 19-9 динамика	Находка PET/CT	FDG категория	Верификация	Наличие на рецидив (по референтен стандарт)
							КУ/1	категория						
1 Asc		АденоСа	T4N2M0	III	f	51	76	ТР		ЛВ	ТР	проследен до прогресия	Р	
2 Transversum		АденоСа	T3N2M0	III	f	44	900	ТР		ЧД	ТР	опериран	Р	
3 Rectum		АденоСа	T3N3Mx	II	m	80	140	ТР		БД	ТР	клинична прогресия	Р	
4 Rectum		АденоСа	T3	II	m	48	189	ТР		БД, ЧД, ЛВ,	ТР	клинична прогресия	Р	
5 Asc		АденоСа	T3N1M0	III	f	65	53	ТР		ЛВ, ЧД	ТР	клинична прогресия	Р	
6 Transversum		АденоСа	T4N0M0	II	f	63	400	ТР		ЛМ, ЛВ	ТР	проследен до прогресия	Р	
7 Rectum		АденоСа	T4N3M0	II	f	53	312	ТР		рецидив	ТР	опериран	Р	
8 Са сугмае		АденоСа	T3N0M0	II	m	45	156	ТР		ЛМ, рецидив, ЛВ, ЧД	ТР	клинична прогресия	Р	
9 Rectum		АденоСа	T3N1M0	III	f	51	379	ТР		ЛМ, рецидив, ЛВ, ЧД	ТР	дисеминиран процес	Р	
10 Coecum		АденоСа	T4N0M0	II	m	77	306	ТР		рецидив с ангиране на коремна стена	ТР	дисеминиран процес	Р	
11 Са сугмае		АденоСа	T3N2M0	III	m	41	207	ТР		Кости, БД, рецидив	ТР	проследен до прогресия	Р	
12 Са сугмае		АденоСа	T3N3Mx	II	m	81	70	ТР		ЛКС	ТР	проследен до прогресия	Р	
13 Rectum		АденоСа	T3N1M0	III	f	71	53	ТР		рецидив	ТР	опериран	Р	
14 Asc		муциозен	T3N0M0	II	f	38	77	ТР		ЛМ	ТР	проследен до прогресия	Р	
15 Rectum		АденоСа	T3N1Mx	III	m	61	263	ТР		кости	ТР	клинична прогресия	Р	
16 Са сугмае		АденоСа	T4N0M0	II	f	80	340	ТР		ЧД, ЛВ	ТР	опериран	Р	
17 Coecum		АденоСа	T3N3M0	II	f	76	54	ТР		ЛВ	ТР	проследен до прогресия	Р	
18 Asc		АденоСа	T3N2M0	III	f	44	80	ТР		ЧД	ТР	проследен до прогресия	Р	
19 Desc		АденоСа	T3N3Mx	II	m	66	86	ТР		стада	ТN	проследен до прогресия	Н	
20 Са сугмае		АденоСа	T2N1Mx	III	f	57	68	ТР		повишава	FN	проследен до прогресия (БД)	Р	
21 Са сугмае		АденоСа	T3N0M0	I	m	58	97	ТР		не прогресира	TN	проследен (групова позиция)	Н	
22 Asc		АденоСа	T3N2M0	III	m	74	46	ТР		негативна	TN	проследен	Н	
23 Rectum		АденоСа	T3N0M0	II	m	69	117	ТР		ЧД	ТР	проследен до прогресия	Р	
24 Rectum		АденоСа			f	57	44	ТР		рецидив	ТР	проследен до прогресия	Р	
25 Asc		АденоСа	T3N1M0	III	f	69	57	ТР		стада	TN	проследен 30месеца	Н	
26 Са сугмае		АденоСа	T3N2Mx	III	f	54	139	ТР		ЛВ	ТР	проследен до прогресия	Р	
27 Rectum		АденоСа	T3N3Mx	II	m	68	281	ТР		рецидив, ЛМ, БД	ТР	дисеминиран процес	Р	
28 Са сугмае		АденоСа	T4N2M0	III	f	78	76	ТР		рецидив	ТР	проследен до прогресия	Р	
29 Са сугмае		АденоСа	T3N3M0	II	f	74	69	ТР		Медикационни ЛВ	FR	проследен - хелатит С	Н	
30 Asc		АденоСа	T3N3M0	II	m	68	64	ТР		ЛВ, ЛМ	ТР	проследен до прогресия	Р	
31 Rectum		АденоСа	T3N0Mx	II	m	75	54	ТР		рецидив, ЛВ	ТР	опериран	Р	
32 Rectum		АденоСа	T3N3Mx	II	m	62	226	ТР		БД	FR	опериран - БД, туберкулоза!	Н	
33 Са сугмае		АденоСа	T3N3M0	II	f	60	253	ТР		кости, ЛВ	ТР	дисеминиран процес	Р	
34 Rectum		АденоСа			f	46	41	ТР		ЛМ	ТР	проследен до прогресия	Р	
35 Rectum			T2N1M0	III	m	63	718	ТР		ЧД	ТР	опериран	Р	
36 Са сугмае		АденоСа	T4N1M0	III	f	56	178	ТР		ЛМ	ТР	дисеминиран процес	Р	
37 Са сугмае		АденоСа	T4N3M0	II	f	51	400	ТР		ЧД, свежа, рецидив, ЛВ	ТР	проследен до прогресия	Р	
38 Asc		АденоСа			m	53	42,8	ТР		ЧД, свежа	ТР	опериран	Р	
39 Rectum		АденоСа			f	72	78	ТР		ЧД, БД, ЛМ, ЛВ	ТР	дисеминиран процес	Р	
40 Rectum		АденоСа	T3	II	m	68	96	ТР		рецидив	ТР	опериран	Р	

3. SCC

Серумните стойности на SCC в групата варират от 1.8 µg/l до 13.3 µg/l (4.3 ± 2.6 µg/l). Въз основа на последваща верификация абнормно високите стойности на SCC са израз на рецидив при 16 пациенти (80%) и са фалшиво позитивни при 4 пациенти (20%). Стойностите на SCC при пациенти без доказан рецидив са в диапазона от 2.5 µg/l до 13.3 µg/l. Интерес представлява фактът, че най-високата отчетена стойност на маркера в групата е при пациентка без PET/CT данни за рецидив. Същата е проследена с конвенционални образни средства в продължение на 12 месеца, без да се докаже рецидив, а стойностите на SCC показват снижение, без да достигат нормата. Идентична динамика на туморния маркер със снижение или достигане до норма се наблюдава и при останалите три от четирите фалшиво позитивни (без PET/CT данни за рецидив) случая. При проследяване с конвенционални образни средства в продължение на 12 месеца също не се доказва рецидив. При една от четирите фалшиво позитивни пациентки образът от PET/CT е разчетен като позитивен, като впоследствие находката се отхвърля като рецидив при проследяването, т.е. касае се за PET-фалшиво позитивен случай. Анализът на диагностичната стойност на SCC отчита PPV – 80%.

Резултатите от FDG PET/CT отчитат 16 PET-позитивни случая (представени като единични или множествени зони на фокално повишена активност със или без КТ-корелация). При 4 пациенти PET-образите се отчитат като негативни, т.е. недиагностични за наличие на малигнени фокуси. Въз основа на използваните методи за верификация резултатите от PET/CT са отчетени като истински позитивни при 15 пациенти, истински негативни – при 3 пациенти, фалшиво позитивни – при 1 пациент и фалшиво негативни – при 1 пациент (отчитането е на база пациент, а не на лезиите поотделно) (табл. 16).

Таблица 16. Разпределение на случаите спрямо използвания референтен стандарт (клинично и образно проследяване или хистология)

	ИП	ИН	ФП	ФН	Чувствителност	Специфичност	Точност	PPV	NPV
SCC	16	-	4	-	-	-	-	80%	-
FDG PET/CT	15	3	1	1	94%	75%	90%	94%	75%
По приетия стандарт	16	4	-	-	-	-	-	-	-

ИП – истински позитивни, ИН – истински негативни, ФП – фалшиво позитивни, ФН – фалшиво негативни, PPV – позитивна предсказваща стойност, NPV – негативна предсказваща стойност.

Отчита се чувствителност, специфичност и точност на FDG PET/CT съответно 94%, 75% и 90%. Позитивната предсказваща стойност на метода (PPV) е 94%, а негативната предсказваща стойност (NPV) – 75%.

Разпределението на малигнените находки по локализация показва най-често наличие на ангажирани лимфни възли (фиг. 3, 4) при 13 пациенти (при 12 от тях нодалното ангажиране е единствена находка), чернодробни лезии – при 2 пациенти (при 1 от тях хепаталното ангажиране е единствена находка), перитонеални метастази – при 2 пациенти, белодробни метастази – при 1 пациент, локален рецидив – при 1 пациент (табл. 17). Не се открива сигнификантна разлика в стойностите на SCC между

отделните локализации и типа на метастатично ангажиране (солитарно или полиорганно) ($p > 0.5$).

Таблица 17. Разпределение на патологичните находки в зависимост от засегнатите структури

Локализация	Като единствена локализация (брой пациенти)	В комбинация с други локализации (брой пациенти)	Общо
Лимфни възли	12	1	13
Черен дроб	1	1	2
Локален рецидив	-	1	1
Бял дроб	1	-	1
Перитонеум	-	2	2
Общо	14	-	-



Фигура 3. 38-годишна жена, оперирана за плоскоклетъчен СА на шийката на матката след ЛХТ и ЛТ. При проследяване отчетен $SCC = 5.9 \mu\text{g/L}$. Конвенционалното рестадиране не локализира патологични.



Фигура 4. Същата пациентка след оперативно лечение и химиотерапия – пълна метаболитна ремисия.

Таблица 18. SSC- пациенти, резултати

ID	Год	Начало на заболяване	Лечение	SSC $\mu\text{g/l}$	SSC Категория	SSC динамика	Находка РЕТ/СТ	FDG категория	Верификация	Наличие на рецидив (по референтен стандарт)
1	55	2008	ЛНТ,ТGT	3.4	ТР		илиачен л.в	ТР	оперирана	Р
2	32	2009	ЛНТ,ТGT,СТ	4.4	ТР		рецидив, ПМ	ТР	оперирана	Р
3	48	2008	ЛНТ,ТGT	1.8	ТР		илиачни, парааортални л.в	ТР	проследена до прогресия	Р
4	49	2007	ЛНТ,ТGT	6	ТР		парааортални, ингвинални	ТР	проследена до прогресия	Р
5	43	2008	ЛНТ,ТGT	4.7	ТР		илиачни	ТР	оперирана	Р
6	60	2010	ЛНТ,ТGT	4.2	ТР		негативна	FN	проследена -рецидив	Р
7	41	2009	ЛНТ,ТGT	3.4	ТР		л.в, ЧД, ПМ	ТР	проследена до прогресия	Р
8	38	2008	ЛНТ,ТGT	5.9	ТР		илиачни, парааортални л.в	ТР	оперирана	Р
9	57	2010	ЛНТ,ТGT	13.3	FR		стада	TN	проследена	N
10	37	2009	ЛНТ,ТGT	3.8	FR		стада до нормата	TN	проследена	N
11	61	2006	ЛНТ,ТGT	2.3	ТР		БД	ТР	проследена до прогресия	Р
12	49	2005	ЛНТ,ТGT,СТ	2.4	ТР		парааортални л.в	ТР	клинична прогресия	Р
13	44	2010	ЛНТ,ТGT	2.4	ТР		ЧД	ТР	оперирана	Р
14	64	2009	ЛНТ,ТGT	4.5	FR		стада до нормата	FR	проследена	N
15	62	2009	ЛНТ,ТGT	8	ТР		супраклавикуларен л.в	ТР	проследена до прогресия	Р
16	56	2008	ЛНТ,ТGT	3.2	ТР		парааортални л.в	ТР	оперирана	Р
17	42	2008	ЛНТ,ТGT	2.5	ТР		супраклавикуларен л.в	ТР	оперирана	Р
18	48	2008	ЛНТ,ТGT,СТ	3	ТР		илиачни, парааортални л.в	ТР	оперирана	Р
19	68	2010	ЛНТ,ТGT	2.5	FR		стада до нормата	TN	проследена	N
20	55	2011	ЛНТ	4.5	ТР		парааортални л.в	ТР	проследена до прогресия	Р

4. CA-125

Серумните стойности на СА-125 в групата варират от 42 до 5000 кU/L (369 +/- 871 кU/L). Въз основа на последваща верификация абнормно високите стойности на СА-125 са израз на рецидив при 47 пациенти (96%) и са фалшиво позитивни при 2 пациенти (4%). Стойностите на СА-125 при пациентите без доказан рецидив са в диапазона до 70 кU/L. Същите пациенти са проследени образно, клинично и лабораторно в продължение на 12 месеца. Серумните нива на СА-125 спадат до норма и не се регистрира клинично и образно рецидив на заболяването.

Анализът на диагностичната стойност на СА-125 отчита PPV – 96%.

Не се открива сигнификантна разлика в стойностите на СА-125 между отделните локализации и типа на метастатично ангажиране (солитарно или полиорганно) ($p > 0.5$). Останалите 47 пациенти показаха различна степен на метастатично ангажиране: при 31 пациенти се визуализираха (очаквано) перитонеални метастази, като при 13 от тях перитонеума бе единствено място на засягане (при три от пациентките ангажирането бе само по купола на черен дроб). При 30 пациенти се визуализира малигнена активност в лимфни възли, като при 14 лимфните възли бяха единствено място на засягане. При четирима пациенти се установиха паренхимни чернодробни метастази. При трима пациенти се отчете неизолирано плеврално ангажиране, при един пациент неизолирано ангажиране на предна коремна стена, при трима – неизолирано ангажиране на ингвинални, съответно медиастинални и парастернални лимфни възли и при един пациент – изолирано ангажиране на супраклавикуларни лимфни възли. При 40 от пациентите визуализираните метастатични лезии бяха разположени само в абдомен и малък таз (перитонеални мета, лимфни възли, паренхимни чернодробни мета), при 6 пациенти се диагностицираха едновременно абдоминални и екстраабдоминални метастатични фокуси, съответно плевра, ингвинални и медиастинални лимфни възли (табл. 19). Само при един пациент се визуализира супраклавикуларен лимфен възел като единствена локализация. Същият бе ексцизиран и хистологично верифициран като метастатичен (*фиг. 5*), (табл. 20).

Таблица 19. Разпределение на патологичните находки в зависимост от засегнатите структури

Локализация	Като единствена локализация (брой пациенти)	В комбинация с други локализации (брой пациенти)	Общо (брой пациенти)
Лимфни възли	14	16	30
Бял дроб	0	0	0
Черен дроб	0	4	4
Перитонеум	13	18	31
Локален рецидив	0	1	1
Плевра	0	3	3
Негативни		2 (4%)	



Фигура 5. 41-годишна жена с овариален карцином. СА-125 – 194U/ml. PET/CT показва единичен метастатичен супраклавикуларен лимфен възел вдясно. Същият е биопсично верифициран като нискодиференциран аденокарцином.

Таблица 20. Са 125- пациенти, резултати

ID	Възраст	Хистология	Стойност Ca125	Категория Са 125	Находка PET/СТ	Локализация	Верификация	Наличие на рецидив (по референтен стандарт)
1	59	серозен папиларен Са	66	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
2	39	серозен папиларен Са	61	FP	негативна	негативна	Проследяване	N
3	58	серозен папиларен Са	600	ТР	ПМ,ЛВ	Абдомен, медиастиnum	FDG PET	Р
4	60	нискодиференциран аденоСа	127	ТР	ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
5	50	серозен аденоквамозен	213	ТР	ПМ,ЧД	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
6	61	нискодиференциран аденоСа	3829	ТР	ПМ,ПлМ	Абдомен, плевра	FDG PET	Р
7	55	серозен папиларен Са	59	ТР	ПМ,ЛВ	Абдомен, парастернал л.в	FDG PET	Р
8	40	серозен папиларен Са	62	ТР	ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
9	69	серозен папиларен Са	120	ТР	ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
10	63	серозен папиларен Са	180	ТР	ЛВ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
11	59	серозен папиларен Са	59	ТР	ПМ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
12	57	серозен папиларен Са	86	ТР	ПМ, ПлМ, ЛВ	Абдомен, Плевра	проследяван/екзитус	Р
13	61	светлоклетъчен	57	ТР	ПМ, ЛВ	Абдомен, ингвинални	FDG PET	Р
14	44	слузообразуващ	71	ТР	ЧД, ЛВ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
15	58	серозен папиларен Са	97	ТР	ПМ,ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
16	77	нискодиференциран аденоСа	50	FP	негативна	негативна	Проследяване	N
17	47	нискодиференциран аденоСа	416	ТР	ЧД, ПМ, ЛВ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
18	66	нискодиференциран аденоСа	367	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
19	46	светлоклетъчен	67	ТР	ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
20	48	серозен папиларен Са	76	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
21	74	нискодиференциран аденоСа	5000	ТР	ЧД, ПМ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
22	61	нискодиференциран аденоСа	300	ТР	ПМ, ЛВ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
23	43	серозен папиларен Са	75	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
24	57	серозен папиларен Са	180	ТР	ПМ, ПКС	Абдомен	FDG PET	Р
25	49	серозен папиларен Са	64	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
26	56	серозен папиларен Са	169	ТР	ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
27	44	серозен папиларен Са	208	ТР	ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
28	48	серозен папиларен Са	42	ТР	ПМ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
29	41	нискодиференциран аденоСа	194	ТР	ЛВ	Супраклавикуларни	оперирана	Р
30	55	серозен папиларен Са	302	ТР	ПМ, ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
31	59	серозен папиларен Са	407	ТР	ПМ, ПлМ	Абдомен, плевра	експлоративна лапаротомия	Р
32	68	папиларен	102	ТР	ЛВ	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
33	56	серозен папиларен Са	100	ТР	ПМ	Абдомен	биопсия	Р
34	45	ендометриден	44	ТР	ЛВ	Абдомен	FDG PET	Р
35	68	папиларен	156	ТР	лв	Абдомен	FDG PET	Р
36	51	папиларен	56	ТР	лв	Абдомен	FDG PET	Р
37	74	серозен папиларен Са	160	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
38	41	карциноиден тумор G3	111	ТР	лв	Абдомен	FDG PET	Р
39	61	нискодиференциран аденоСа	359	ТР	ПМ,лв	Абдомен	FDG PET	Р
40	49	серозен папиларен Са	81	ТР	ПМ	Абдомен	биопсия	Р
41	49	муцинозен	182	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
42	53	нискодиференциран аденоСа	800	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
43	57	серозен папиларен Са	116	ТР	ПМ,лв	Абдомен	FDG PET	Р
44	57	серозен папиларен Са	235	ТР	ПМ,лв	Абдомен	FDG PET	Р
45	66	папиларен	394	ТР	ПМ,лв	Абдомен	FDG PET	Р
46	62	папиларен	100	ТР	ПМ	Абдомен	FDG PET	Р
47	54	аденоСа	1300	ТР	лв	Абдомен	оперирана	Р
48	55	папиларен	135	ТР	ПМ,лв	Абдомен	проследяване до прогресия	Р
49	61	аденоСа	50	ТР	ПМ,лв	Абдомен	проследяване до прогресия	Р

5. CA-15-3

Серумните стойности на CA-15-3 в групата варират от 36 KU/L до 300 KU/L (89 ± 69 KU/L), като при 18 пациенти са в диапазона от 35 до 70 KU/L, а при останалите 19 пациенти се отчитат нива над 70 KU/L. Въз основа на последваща верификация абнормно високите стойности на CA-15-3 са израз на рецидив при 26 пациенти (70%) и са фалшиво позитивни при 11 пациенти (30%). Анализът на диагностичната стойност на CA-15-3 отчита PPV – 70%. Средната стойност на CA-15-3 при пациенти без доказан рецидив е 60 KU/L, а при пациентите с доказан рецидив – 109 KU/L, като разликата е статистически несигнификантна ($p = 0.058$), но маркира тенденция. При анализ на данните според стойността на CA-15-3 при нива до 70 KU/L PPV е 55%, а при нива над 70 – KU/L – 83%, като разликата е несигнификантна ($p = 0.070$), но маркира тенденция. Не се наблюдава сигнификантна разлика между стойностите и PPV на CA-15-3 в подгрупите с начален стадий II и III ($p > 0,05$). Анализът на данни за стадий I спрямо стадий II и III показва по-висок % фалшиво позитивни резултати на CA-15-3 ($FP_I = 75\%$ и $FP_{II-III} = 11\%$) спрямо истински позитивните резултати ($TP_I = 25\%$ и $TP_{II-III} = 89\%$), като разликата е статистически значима ($p = 0.00028$).

Резултатите от FDG PET/CT отчитат 18 PET-позитивни случая (представени като единични или множествени зони на фокално повишена активност със или без КТ-корелация). При 19 пациенти PET-образите се отчитат като негативни, т.е. недиагностични за наличие на малигнени фокуси. Въз основа на използваните методи за верификация резултатите от PET/CT са отчетени като истински позитивни при 18 пациенти, истински негативни – при 11 пациенти, фалшиво позитивни пациенти не се отчитат и фалшиво негативни – при 8 пациенти (отчитането е на база пациент, а не на лезиите поотделно) (табл. 21).

Таблица 21. Разпределение на случаите спрямо използвания референтен стандарт (клинично и образно проследяване или хистология)

	ИП	ИН	ФП	ФН	Чувствителност	Специфичност	Точност	PPV	NPV
CA-15-3	26	-	11	-	-	-	-	70%	-
FDG PET/CT	18	11	-	8	69%	100%	78%	100%	58%
По приетия стандарт	26	11	-	-					

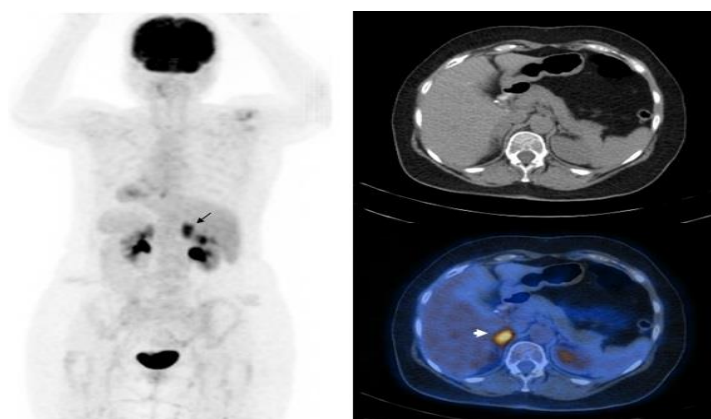
ИП – истински позитивни, ИН – истински негативни, ФП – фалшиво позитивни, ФН – фалшиво негативни, PPV – позитивна предсказваща стойност, NPV – негативна предсказваща стойност.

Отчита се чувствителност, специфичност и точност на FDG PET/CT съответно 69%, 100% и 78%. Позитивната предсказваща стойност на метода (PPV) е 100%, а негативната предсказваща стойност (NPV) – 58%.

Разпределението на малигнените находки по локализация показва най-често наличие на ангажирани лимфни възли при 12 пациенти (при 8 от тях нодалното ангажиране е единствена находка), кости – при 6 пациенти (при 1 от тях е изолирана находка), чернодробни лезии – при 3 пациенти, като при всички находката е в комбинация с други структури, надбъбречна жлеза – при 2 пациенти (при 1 от тях е изолирана находка) (табл. 22). Не се открива сигнификантна разлика в стойностите на СА-15-3 между отделните локализации и типа на метастатично ангажиране (солитарно или полиорганно) ($p > 0.05$).

Таблица 22. Разпределение на патологичните находки в зависимост от засегнатите структури

Локализация	Като единствена локализация (брой пациенти)	В комбинация с други локализации (брой пациенти)	Общо (брой пациенти)
Черен дроб	-	3	3
Лимфни възли	8	4	12
Кости	1	5	6
Надбъбречна жлеза	1	1	2
Други – мозък, яйчник, бял дроб, плевра, гръдна стена	2	5	7



Фигура 6. 56-годишна жена с инвазивен дуктален карцином. СА-15-3 – 42 KU/L при проследяване. От PET/CT – метастаза в дясна надбъбречна жлеза. Хистологично – “мета от дуктален карцином”. СА-15-3 след десностранна адреналектомия и в хода на последващата химиотерапия е 3 KU/L.

Таблица 23. 15-3- пациенти, резултати

ID	Хистология	Възраст	TNM	Начален стадий	Операция	ЛЛ	ХТ	Хормоно терапия	рецидив (по референтен стандарт)	Ca 15-3 КИ/1	Ca 15-3- динамика	Ca15-3- категория	Находка PET/CT	FDG Категория	Верификация
1 ИД		71	T2N2MO	IIA	Мастектомия	да	не	да	Р	240		ТР	плевра, кости, чд	ТР	дисеминиран процес
2 Пбобуларен		56	T2N1MO	IB	Мастектомия	да	да	да	Р	85		ТР	ЛВ	ТР	проследена до прогресия
3 ИД		58	T2Nab1MO	IB	Мастектомия	да	да	да	Р	55	повишава	ТР	негативна	FN	проследена (костни мета)
4 ИД		48	T1N1MO	IA	Мастектомия	да	да	да	Р		висок	ТР	супраклавикуларен ЛВ	ТР	оперирана
5 Пбобуларен		59	T4N1MO	IIIB	Мастектомия	да	да	не	Р	66		ТР	аксиларен лв	ТР	проследена до прогресия
6 ИД		37	T1N0MO	IA	Квадрантектomia	не	да	да	Р	198		ТР	ч.д, яйчници	ТР	оперирана
7 ИД		68	T1N1MO	IA	Мастектомия	не	да	не	Р	72		ТР	лв, плевра	ТР	проследена до прогресия
8 ИД		69	T2N0MX	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	>300		ТР	гр.стена	ТР	КТ
Дуктален, 9 мутлифкален		32	T2N2MO	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	73		ТР	кости, БД, ЛВ	ТР	проследена до прогресия
10 ИД		60	T1N1MO	IIA	Квадрантектomia	да	да	да	Р	90.2		ТР	ЛВ	ТР	оперирана
11 ИД		56	T2N0MO	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	42		ТР	НЕЖ	ТР	оперирана
12 "секреторен ??"		60	T1N1MO	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	200		ТР	ЛВ	ТР	проследена до прогресия
13 ИД		46	T2N1MO	IB	Мастектомия	да	да	да	Р	132	повишава	ТР	ЛВ/негативна	FN	проследена (костни мета)
14 ИД		48	T3N0MX	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	40.7		ТР	мозък, нбж	ТР	ФМР, проследена до прогресия
15 Пбобуларен		61	T2N1MO	IB	Мастектомия	да	да	да	Р	77		ТР	яйчник	ТР	проследена
16 Пбобуларен		76	T4N2MO	IIIB	Мастектомия	не	не	да	Р	80	повишава	ТР	негативна	FN	проследена (лимфни възли, костни мета)
17 ИД		55	T1N1MO	IA	Квадрантектomia	да	да	да	Р	36		ТР	прешлен	ТР	КТ
18 ИД		53	T1N0MO	IA	Мастектомия	не	не	да	Н	50	стада до норма	FR	негативна	TN	проследена
19 ИД		49	T2N2MO	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	287.5		ТР	ЛВ, солитарна кост, ЧД	ТР	дисеминиран процес
20 Пбобуларен		54	T1N0MO	IA	Квадрантектomia	да	не	не	Р	104		ТР	ЛВ	ТР	проследена до прогресия
21 ИД		54	T2N1MO	IB	Мастектомия	да	да	да	Р	60		ТР	ЛВ	ТР	оперирана
22 Пбобуларен		64	T1N1MO	IIA	Мастектомия	да	да		Р	104		ТР	ЛВ, кости	ТР	проследена до прогресия
23 ИД		63		IIA	Мастектомия	да	не	да	Н	88	стада до норма	FR	негативна	TN	проследена
24 Пбобуларен		46	T1N0MO	IA	Мастектомия	да	да	да	Н	57	стада до норма	FR	негативна	TN	проследена
25		53	T2N0MO	IIA	Мастектомия	да	да	не	Р	199	повишава	ТР	негативна	FN	плевра-цитология от пунктат
26 ИД		47	T1N3MO	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	37	повишава	ТР	негативна	FN	починала от мозъчни мета
27 ИД		66	T1N1MO	IIA	Мастектомия	да	да	да	Р	38.8	повишава	ТР	негативна	FN	проследена (костни мета)
28 ИД		65	T1cNDMX	IA	Мастектомия	да		да	Н	42	поддържа	FR	негативна	TN	проследена
29 ИД		71	T2N1MO	II	Мастектомия	не	не	да	Р	67	повишава	ТР	негативна	FN	проследена (костни мета)
30 ИД		47	T1N0MO	IA	Секторална резекция	да	не	да	Н	40	поддържа	FR	негативна	TN	проследена
31 ИД		47	T1N1MO	IIA	Квадрантектomia	да	да	да	Н	60	стада до норма	FR	негативна	TN	проследена
32 ИД		56	T2N0MO	IIA	Мастектомия	да	да	да	Н	74		FR	негативна	TN	проследена
33		60			Мастектомия	не	да	не	Н	40	стада до норма	FR	негативна	TN	проследена
34 ИД		67	T1N0MO	IA	Мастектомия	не	не	да	Н	50	стада до норма	FR	негативна	TN	проследена
35 мутлинозен		69	T3N0MX	IB	Мастектомия	да	не	да	Н	120	стада до 40	FR	негативна	TN	проследена
36 ИД		48	T2N1MO	IB	Мастектомия	да	да	да	Р	37	повишава	ТР	негативна	FN	проследена (костни мета, плевра)
37 Пбобуларен		44	T2N1MO	IB	Мастектомия	да	да	да	Н	40	поддържа	FR	негативна	TN	проследена

ИЗВОДИ

1. Повишените мониториращи нива на СЕА над горна граница на използвания лабораторен метод при пациентите, оперирани по повод неметастатичен КРК в стадий I-III, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, са индикативни за рецидив на заболяването с PPV на метода 81%.

2. При проследяването на пациенти с колоректален карцином, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, стойности на СЕА над 10 $\mu\text{g/l}$ са индикативни за рецидив на заболяването с PPV на метода 96 %, а PPV – за рецидив при стойности на СЕА под 10 $\mu\text{g/l}$ е 61%, като разликата е статистически значима.

3. Повишените мониториращи нива на СА-19-9 над горна граница на използвания лабораторен метод при пациентите, оперирани по повод неметастатичен КРК в стадий I-III, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, са индикативни за рецидив на заболяването с PPV на метода 85%.

4. Повишените мониториращи нива на SCC над горна граница на използвания лабораторен метод при пациентите, оперирани по повод неметастатичен карцином на шийката на матката в стадий I-III, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, са индикативни за рецидив на заболяването с PPV на метода 80%.

5. Повишените мониториращи нива на СА-125 над горна граница на използвания лабораторен метод при пациентите, оперирани по повод неметастатичен епителен овариален карцином в стадий I-III, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, са индикативни за рецидив на заболяването с PPV на метода 80%.

6. Повишените мониториращи нива на СА-15-3 над горна граница на използвания лабораторен метод при пациентите, оперирани по повод неметастатичен карцином на млечна жлеза в стадий I-III, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, са индикативни за рецидив на заболяването с PPV на метода 70%.

7. При проследяването на пациенти, оперирани по повод неметастатичен карцином на млечна жлеза в стадий I-III, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, стойности на СА-15-3 над 70 KU /l са

индикативни за рецидив на заболяването с с PPV на метода 83 %, като разликата с нива на СА-15-3 под 70 KU /л е несигнификантна, но маркира тенденция.

8. При проследяването на пациенти, оперирани по повод неметастатичен карцином на млечна жлеза в стадий I, при които конвенционалните образни и инструментални методи не локализируют рецидив, а мониториращите нива на СА-15-3 са над горна референтна граница на използвания лабораторен метод, се отчитат статистически значимо по-висок % фалшиво позитивни резултати (75%) спрямо тези при пациенти в стадий II и III (11%).

ОБСЪЖДАНЕ

Идейният проект за настоящата работа имаше за цел да обобщи наблюденията на специалисти по лабораторна медицина и образна диагностика по отношение на проследяването на онкологично болни пациенти с лабораторни и образни методики от различно ниво. Бяха подбрани болни от сравнително най-честите онкологични индикации, постъпващи за проследяване с новата за България хибридна образна методика FDG PET/CT. Направи впечатление обособяването на една много тясна и специфична група пациенти, при които се установява повишен туморен маркер (съобразно диагнозата и типа на първичния тумор) в хода на проследяването, но конвенционалните диагностични методи – образни и инструментални, не доказват наличието на рецидив. Обсъждането на тези пациенти у нас е доста разнопосочно и варира от становището, че недоказаните с конвенционални образни методи случаи се приемат за фалшиво позитивни, до тезата, че независимо от другите данни, високите нива са индикативни за рецидив. Случаите на безсимптомно повишаване на туморен маркер в хода на проследяването на пациенти с колоректален карцином, карцином на яйчника, карцином на шийката на матката и карцином на гърдата, при които конвенционалното проследяване – образни и инструментално, не локализира обективно рецидив, са третираны разнопосочно и в анализите на различни автори и начинът им на интерпретация влияе върху общите показатели за туморен маркер като сензитивност, специфичност, точност. Така обособената специфична група пациенти е слабо анализирана в литературата, като съществуват широки вариации върху верификацията на случаите в тези кохорти и съответно големи разлики в прогностичната стойност по отношение развитието на рецидиви.

Причините за недиагностицирането на начални рецидиви с образни методи са различни за различните обсъждани локализации, но има и някои общовалидни факти. Както е видно от резултатите, най-често срещаната резидивна локализация са лимфните възли. И ехографията, и компютърната томография, и ядрено-магнитния резонанс квалифицират лимфното ангажиране на база размерен критерий, т.е. лимфният възел трябва да достигне определен размер, най-често над 10 мм, за да се счита подозрителен за малигнено ангажиране. Очевидно е, че за да се достигне до таргетния размер, лимфогената метастаза преминава през етап на нарастване, който не може да бъде отдиференциран от споменатите образни методи. В това отношение FDG PET/CT е размер-независим метод и позволява отдиференциране

на малигнено ангажиране при лимфни възли под 10 мм, което го прави особено подходящ за ранно диагностициране на нодални рецидиви. Следва да се има предвид, че никой образен метод, вкл. FDG PET/CT, не може да диагностицира микрометастази, които обаче трудно могат да достигнат общ туморен обем, достатъчен за повишаване на серумните туморни маркери. Същественият недостатък на FDG PET/CT е възможността за фалшиво позитивни лимфни възли, специално в медиастинума. Тъй като умерено позитивни медиастинални лимфни възли са обичайно явление след някои видове химиотерапия (в най-голям процент при колоректален рак), най-често на база саркоидоподобни грануломатозни промени, медиастиналната лимфаденопатия не е интерпретирана като позитивен скен в дизайна на проучването. Следва да се отбележи, че такъв феномен при абдоминалните лимфни възли не се отчита и при липса на екстензивни локални възпалителни огнища (каквито в нашата извадка няма), метаболитно активните абдоминални и малкотазови лимфни възли са на практика винаги патологични. В обсъжданите в работата локализации, с изключение на мамарния карцином, обичайната локализация на нодалното ангажиране е именно абдоменът.

Друга често пропускана находка от конвенционалните образни методи са перитонеалните и плеврални метастази, особено по типа на карциноматозен серозит (плеврален или перитонеален). Наличието на плеврален излив или асцит допълнително затруднява интерпретацията на КТ-образите, особено ако изследването е извършено без перорален и венозен контраст. В това отношение най-очевидни са нашите резултати при пациентите с овариален карцином, при които перитонеалните метастази са най-често диагностицираната находка от FDG PET/CT. FDG PET/CT също има известни ограничения при диагностицирането, специално на перитонеални метастази, поради крайно вариабилната и непредвидима активност на червата и особено на колона, което прави диагностицирането на перитонеални метастази по висцералния перитонем сравнително ненадеждно. Това важи в по-голяма степен при пациенти със слабо изразена абдоминална мастна тъкан, при които липсва естествения контраст между коремните органи. Като цяло методът позволява диагностициране на перитонеално и плеврално ангажиране дори и при липса на ясно дефиниран анатомичен субстрат на КТ-образите. Особено ценен е методът за диагностициране на метастази по купола на черния дроб, който поначало е трудна за диагностика област от страна на компютърната томография, дори в условията на интравенозно контрастиране. Добре се визуализират и плеврални метастази, като при липса на ясно обособени на КТ-образите

туморни формации или плеврални задебеления находката обикновено изглежда като ограничена по площ метаболитно активна плеврална плака.

По отношение на метастазирането в бял и черен дроб конвенционалните образни методи обикновено са напълно достатъчни. Най-честата причина за недиагностициране на паренхимни метастази с компютърна томография е липсата на използване на интравенозен контраст (в чисто практически порядък за страната – стойността на контрастът на този етап не се покрива от НЗОК), използването на остаряла и некачествена апаратура или неадекватно проведено интравенозно контрастиране. Макар и по-рядко, метастатичните лезии се представят като изоинтенсни на паренхима и диагностицирането им само с КТ е невъзможно. По отношение на белодробните метастази КТ определено е метод на избор, като само по-ниската специфичност дава известно предимство на FDG PET/CT при конкретни случаи, например с подлежаща белодробна патология.

Компютърната томография е считана за метод на избор за доказване на костни метастази. Важно е да се знае, че костните метастази като такива започват развитието си като костно-мозъчни и при някои туморни локализации, например при карцином на млечна жлеза, се задържат като такива за значително дълъг период от време. Костно-мозъчното ангажиране не може да бъде диагностицирано с КТ или конвенционална рентгенография. В тази насока особено подходящо е приложението на ЯМР, което в рутинната клинична практика не се извършва в скринингов целотелесен режим. Костната сцинтиграфия е друг образен метод, използван предимно за скринингово търсене на костни метастази. В разглежданият контингент пациенти целотелесната костна сцинтиграфия е изисквана изрично само при пациентите с карцином на млечната жлеза. При останалите туморни локализации костната сцинтиграфия не е показана за скрининг. Предимство на костната сцинтиграфия е възможността за ранно диагностициране на костни метастази, тъй като самата методика отразява остеобластната активност на костта и в този смисъл не е размер-зависима от вътрекостно-мозъчния туморен обем. Проблем при костната сцинтиграфия се явяват остеолитичните метастази, където преобладава остеолитичната активност, трудно визуализируема с тази методика. Известно е, че при карцинома на гърда се срещат както чисто остеобластни (лесно идентифицируеми на целотелесна сцинтиграфия), така и чисто остеолитични и смесени лезии, т.е. недиагностицирането на съществуващи костни мета не е неочаквано и нелогично, особено в контекста на персистиращо повишен туморен маркер. FDG PET/CT има известно предимство пред целотелесната

костна сцинтиграфия, специално при остеолитичните костни мета, като следва да се има предвид вариабилната активност на мамарните карциноми, което е видно и от представеното проучване върху пациенти с рак на млечна жлеза – много често костното метастазиране се диагностицира след първоначално негативен FDG PET/CT скен. При останалите туморни локализации, обсъждани в работата, костните метастази като източник на повишен маркер при негативни образни изследвания е по-скоро изключение. Причина за този факт е поначало значително по-агресивното поведение на костните метастази, които обикновено са костни в истинския смисъл на думата (а не по типа на костно-мозъчно ангажиране) и протичат симптоматично, т.е. налице са предпоставки за ранно диагностциране с насочени методи, напр. ЯМР.

По отношение на мозъчните метастази, диагностицирани при две от пациентките с рак на млечна жлеза (при едната в хода на проследяването), следва да се отбележи, че при нито една от обсъжданите туморни локализации скенирането на мозъка не е част от рутинното проследяване, т.е. безсимптомни мозъчни мета принципно няма как да бъдат диагностицирани. Естествено, при висок маркер и липса на други локализации на рецидив би могло да се обсъжда и провеждане на КТ или ЯМР на мозък, но като цяло това не е обичайна практика. От друга страна, FDG PET/CT не може да се счита за адекватен метод за диагностициране на мозъчни мета поради екстремно високата физиологична мозъчна активност, т.е. визуализирането на мозъчни мета от FDG PET/CT доказва наличието на такива, но липсата на образ на мозъчни мета не изключва такива (каквото е и единият от случаите). В този смисъл истинската честота на мозъчните метастази в общата група пациенти по всички локализации по проучването е неизвестен, като предвид дългия период на проследяване приетите за негативни за рецидив по референтен стандарт пациенти могат да се считат за свободни от мозъчни мета.

Специфично предизвикателство пред образните методи се явява конкретно групата пациенти с карцином на ректума, и по-специално тези с екстирпация на ректума и провеждана лъчетерапия, при които пресакралната фиброза е обичайно явление. В този смисъл разграничаването на пресакрална фиброза от локален рецидив е изключително трудно, като при по-малки рецидиви е почти невъзможно. Методиката на избор в този случай се явява ЯМР с контраст, като при налични инфламаторни промени в тази област методът също не е категоричен. FDG PET/CT има съществено предимство при отдиференцирането на прекарана фиброза от рецидив или рецидив на фона на фиброза, тъй като метаболитните характеристики на двете са на практика

противоположни. В представеното проучване се отдиференцират седем пациенти с изолиран локален рецидив в областта на ректума, т.е. наличието на локален рецидив следва да е очаквана причина за висок туморен маркер, специално при ректалния карцином с предхождаща екстирпация на ректума. При пациенти с възстановен пасаж FDG PET/CT има ниска чувствителност и специфичност по отношение на рецидиви на анастомозата (както и всички останали образни методи), поради което образната диагностика не отменя извършването на контролни ендоскопии (заложени като изискуема процедура за групата с колоректален рак в дизайна на проучването).

Освен ограниченията на образните методи, които принципно се използват като верифициращи при оценка на показателите на даден туморен маркер и съответно техните собствени сензитивност и специфичност влияят директно върху оценяваните такива за маркера, друг съществен фактор, който влияе върху представените в литературата показатели на който да е маркер, е периодът на проследяване. Очевидно е, че краткият период на проследяване подценява позитивната предсказваща стойност на всички анализирани маркери, което важи с особена сила за рака на млечна жлеза, където рецидиви се регистрираха дори след 20 месеца на безсимптомно повишен маркер. В заложения дизайн на проучването сме се стремили да надвишим времето за проследяване спрямо описания най-дълъг период на доказване на рецидив от регистрирането на повишения туморен маркер. Във всички групи, с изключение на мамарния карцином, това време е 12 месеца (при рак на гърда – 36 месеца).

В хода на натрупване на данни и финална обработка на групите от пациенти в нашата работа се наложиха някои общи за четирите диагнози изводи и се отделиха специфични за различните туморни маркери тенденции.

При всички истински позитивни пациенти по отношение на туморния маркер, независимо от диагнозата и типа на първичния тумор, прави впечатление, че най-голям брой са пациентите с доказани лимфни метастази (независимо дали това е единствена локализация на метастатично ангажиране, или не). Голямото предимство на FDG PET, използван като верифициращ метод в настоящата работа, се явява именно диференцирането на лимфните възли и нодалното ангажиране, тъй като структурните образни методи (ехоскопия, КТ и ЯМР) дефинират наличието на патология единствено по размерен критерий, докато FDG PET оценява туморния метаболизъм и е независима от размера. Уместно е да се отбележи, че методът не позволява диагностициране на микрометастази, както и останалите образни методи, т.е. неговата негативна предсказваща стойност не следва да се абсолютизира.

При пациентите с овариален рак броят на истински позитивните пациенти със засягане на перитонеума е почти идентичен с пациентите с лимфни метастази (съответно 31 и 30), като тези две локализации са водещи (самостоятелно и в комбинация с други). Специално дифузната карциноматоза на перитонеума и субдиафрагмалните перитонеални метастази се визуализират на КТ доста късно в хода на заболяването и PET/CT е единствен диагностичен метод. Макар и рядко, възможни са и фалшиво позитивни резултати от PET, поради което препоръчваме при такъв тип патология – съмнения за карциноматоза или субдиафрагмални перитонеални лезии, да се търси и цитологична верификация или пациентът да се проследи на кратки интервали, още повече, че започване на химиотерапия в спешен порядък поначало не е необходимо. Възможностите за невизуализиране на малигнени лезии, т.е. за фалшиво негативни резултати, също следва да се имат предвид, макар че от нашия опит, сравнени с други туморни локализации при същата клинична ситуация – висок туморен маркер без образна локализация на рецидив, негативните PET/CT изследвания при овариален карцином са значително по-редки. Като най-честа причина за фалшиво негативни резултати са микрометастазите, които така или иначе не подлежат на никаква образна диагностика, дифузната карциноза на перитонеума, перитонеални лезии по висцерален перитонеум (неотграничени от нормалната чревна активност). Друг основен фактор е хистологичният вариант, като туморите с ниска клетъчна маса (напр. муцинозни тумори) са поначало с ниска утилизация на FDG и визуализирането им на PET е съмнително. Скорошната химиотерапия също е фактор за невизуализиране на малигнения процес поради потискане на туморния метаболизъм, поради което е необходимо изчакване от поне месец след химиотерапия, за да се проведе адекватно PET/CT изследване.

CEA и CA-19-9

Серумните туморни маркери CEA и CA-19-9 са част от рутинното проследяване на пациенти с КРК, при това специално за CEA – с доказан ефект върху преживяемостта. Наред с CEA като утвърден маркер, в българската онкологична практика се използва и CA-19-9. Високите мониториращи стойности на двата маркера обичайно са повод за провеждане на образни и ендоскопски изследвания с цел доказване или отхвърляне на рецидиви. При негативни данни от конвенционални изследвания – КТ, ехография, ендоскопски изследвания, обикновено се пристъпва към провеждане на FDG PET/CT като метод с доказана ефективност по отношение

диагностициране на окултни рецидиви именно в групата с висок туморен маркер и негативни конвенционални образни изследвания. Честотата на детекция на рецидиви от FDG PET/CT при тази конкретна група пациенти е висока. Нашите резултати по отношение и на двата маркера показват близки стойности за PPV – 81% за СЕА и 85 % за СА-19-9. По отношение на СЕА резултатите изведоха и статистически значима разлика ($p = 0.0037$) според стойността на маркера – при нива до 10 $\mu\text{g/l}$ PPV е 61%, а при нива над 10 $\mu\text{g/l}$ – 96%. При СА-19-9 резултатите не достигнаха статистическа значимост за разделяне на групата според стойността на маркера при използване на отрязваща патологична стойност от 100 KU/l. PPV при стойности до 100 KU/l е 76%, а при нива над 100 KU/l – 95%, като разликата е несигнификантна ($p = 0.100914$), но маркира тенденция. Не се наблюдава сигнификантна разлика между стойностите и PPV на СЕА и СА-19-9 в подгрупите с различен начален стадий (II или III) ($p > 0,05$). И при двата маркера прави впечатление, че всички фалшиво позитивни пациенти (с две изключения, които ще бъдат дискутирани по-долу) при проследяване стационарират нивата на маркера или последните спадат. Рецидиви при проследяването не се откриват. При двама пациенти от групата с КРК с фалшиво повишени туморни маркери (изследвани са едновременно и двата маркера) при проследяване се доказват доброкачествени заболявания, които обясняват повишението на маркерите – хепатит С и белодробна туберкулоза. Т.е. повишените нива на маркера са самодостатъчни за инициране на търсене на рецидив, а при липса на доказан такъв туморният маркер показва тенденция за снижаване в хода на проследяването.

При групата пациенти с КРК бяха установени и двама PET/CT-фалшиво негативни пациенти (СЕА е изследван и при двамата, СА-19-9 – при един), които при проследяване в рамките на заложения в проучването период демонстрираха динамика в посока повишаване на маркерите и впоследствие бе доказан рецидив на заболяването. Анализът на двата фалшиво-негативни случая на FDG PET отчита един инцидент на невизуализирани белодробни метастази (верифицирани чрез КТ след 10 месеца) и един инцидент с чернодробни метастази, верифицирани чрез експлоративна лапаротомия. При вече обсъдения пациент с белодробни метастази, при които имаше симултанно повишение и на двата маркера, се регистрира нарастване на СА-19-9 от 68 U/ml при включването му в проучването, на 217 U/ml след 4 месеца, когато бяха повторени всички образни изследвания, включително контролен PET/CT, които отново не доказаха рецидив. При диагностицирането на белодробните метастази нивата на маркера бяха над 1000 U/ml. Последните данни потвърждават, че освен моментно

повишените стойности на маркерите в съображение следва да влезе и динамиката на нарастване или снижение на последните при проследяване, като класифицирането им като фалшиво положителни дори на фона на негативен PET/CT е прибързано.

По отношение на диагностицираните метастатични локализации при истински позитивните пациенти с КРК отново лимфното ангажиране е водещо, следвано от чернодробните метастази и откриването на локален рецидив. Т.е. и тук голямо предимство на FDG PET се явява диференциацията на лимфните възли и нодалното ангажиране, тъй като структурните образни методи (ехоскопия, КТ и ЯМР) дефинират наличието на патология единствено по размерен критерий, докато FDG PET оценява туморния метаболизъм и е независима от размера. Уместно е да се отбележи, че методът не позволява диагностициране на микрометастази, както и останалите образни методи, т.е. неговата негативна предсказваща стойност не следва да се абсолютизира. Следва да се отбележи, че FDG PET/CT не превъзхожда значително контрастната КТ и контрастната ехография при диагностициране на паренхимни чернодробни метастази. По тази причина диагностичната му употреба не следва да включва скринингово мониториране за паренхимни метастази.

Друго съществено предимство на FDG PET е високата точност при диагностициране на локални рецидиви, особено в случаи на остатъчни фиброзни маси в областта на ректума както постоперативно, така и след лъчелечение. В част от случаите с такава находка КТ не може да направи диференциална диагноза между рецидив и фиброза, което неминуемо отлага диагнозата и намалява шансовете за радикална хирургия. Следва да се има предвид, че при скорошна хирургия или лъчелечение в зоната на интерес специфичността на FDG PET е по-ниска поради насложена инфламаторна компонента, поради което FDG PET е адекватно приложим метод не по-рано от един месец след хирургия и не по-рано от три месеца след лъчелечение, и то при условие, че няма данни за активност на възпаление (абсцеси, фистули). Стойността на метода при малки рецидиви на анастомозата надвишава тази на конвенционалните образни методи, но като цяло е ниска и не може да замести ендоскопското изследване. Предвид изложените ограничения, при пациенти с повишени стойности на СЕА и СА-19-9 в хода на проследяване е по-уместно да се използват конвенционални диагностични методи, които биха открили по-голяма част от рецидивите, а FDG PET/CT да се запази като метод на избор само при липса на локализация на патологичен процес от тези методи.

SCC

Резултатите по отношение на SCC в нашата работа с отчетена PPV на маркера от 80% могат да бъдат коментирани като доста обнадеждаващи в практическа насока за проследяването на тези пациенти. Както при повечето публикувани студии, предвид честотата на заболяването броят и на нашите пациенти не е голям – 20. Резултатите по отношение на туморния маркер и верифициращата образна методика FDG PET/CT са изцяло в духа на публикациите, които намерихме по темата. На практика всички пациентки, които в хода на проследяването не показват динамика към понижаване или нормализиране на маркера – 16, са доказано положителни за рецидив на заболяването. При три от четирите фалшиво позитивни пациентки SCC спада до нормата в хода на проследяването и рецидив не се доказва. Т.е. повишените нива на маркера са самодостатъчни за инициране на търсене на рецидив, а при липса на такъв туморният маркер показва тенденция за снижаване в хода на проследяването. Интерес представлява фактът, че най-високата отчетена стойност на маркера в групата е при пациентка без PET/CT данни за рецидив. Същата е проследена с конвенционални образни средства в продължение на 12 месеца, без да се докаже рецидив, а стойностите на SCC показват снижение, без да достигат нормата. Според литературни данни причини за позитивиране на SCC без доказване по морфологичен субстрат за рецидив могат да бъдат някои доброкачествени състояния като бъбречна недостатъчност, тироидити, тироиден аденом и др. Нашите пациенти не са проследявани насочено в тази посока. С оглед относително малката група пациенти се наложиха и ограничения по отношение на статистическата обработка вътре в групата и в обособените 2 групи на истински и фалшиво позитивни пациенти. Не можахме да обособим групи според стойността на туморния маркер, както и да дефинираме отрязваща стойност, която със статистическа значимост да отделя истински позитивните пациенти, или да дефинираме отрязваща стойност на промяната в нивата на SCC, индикативна за рецидив, какъвто опит има описан в литературата.

По отношение на най-честите локализации на метастазиране, отчетени при нашата група пациенти, то отново водещо е нодалното ангажиране – при 13 пациентки, като при 12 от тях това е единствен метастатичен фокус, при 2 пациентки бяха диагностицирани перинеални мета и при 2 – чернодробни. Идентични са данните, публикувани и в други студии. Както многократно бе споменато, размерът е единствен критерий за квалифициране на лимфните възли и по тази причина част от случаите остават задълго недиагностицирани. По отношение на далечните метастази

диагностичната стойност на конвенционалните образни методи варира в зависимост от засегнатия орган, но обикновено те не представляват диагностичен проблем, ако се търсят насочено.

По отношение на FDG PET/CT отчетените от нашия екип резултати за чувствителност, специфичност и точност, както и за PPV и NPV, са напълно в съответствие с докладваните в литературата.

FDG PET/CT е метод с изключителни възможности за детекция както на локални рецидиви, така и на далечни метастази, специално при плоскоклетъчни неоплазии на маточната шийка, и може да се използва както в стадирането, така и при рестадиране и мониториране на пациентите. На база резултатите от FDG PET/CT случаите с промяната в терапевтичния план може да достигне внушителните 65.5%. На фона на тези данни проследяването на пациенти с цервикален карцином с комбинация от SCC-мониториране и последващо PET/CT предефинира референтните стандарти за верифициране на случаите с високи нива на SCC, както и сензитивността и специфичността на маркера, поне що се касае до откриването на ранни/безсимптомни рецидиви.

CA-125

Групата нематастатичен овариален карцином, стадий I-III, и проследяване за рецидив с CA-125 и конвенционални образни методи с верификация чрез PET/CT в настоящата работа извежда резултати с най-висока PPV за туморния маркер – 96%. Резултатът, макар и твърде висок на пръв поглед, е напълно в съответствие с литературните данни, където повишените стойности на CA-125 при проследяване са предшественик на образен или клиничен рецидив в 59-96% от случаите, като стойността на PPV е в пряка зависимост от верифициращия метод. Докато сензитивността на КТ по отношение детекцията на рецидиви варира от скромните 40% до 90% при специфичност 50-98%, то сензитивността на FDG PET/CT е значителна и достига до 73-100% при специфичност 60-100%. Комбинацията от CA-125 плюс FDG PET/CT реализира чувствителност от 98%. Високата сензитивност на PET/CT е основана главно на детекция на субклинични перитонеални метастази, трудноотграничими на нативна или контрастна КТ, както и на детекция на метастатични лимфни възли, което вече беше дискутирано като резултат и в нашата група пациенти. На практика липсата на локализация на патологичен процес от конвенционалните образни изследвания при високи нива на CA-125 не означава по

никакъв начин липса на рецидив. Нещо повече, няма друга първична туморна локализация, при която сигналната роля на туморния маркер (СА-125) при проследяване и верификацията на позитивния резултат с FDG по отношение на промяна в терапевтичния план да е толкова висока. В различни проучвания процентът пациенти с променен терапевтичен режим на база резултатите от PET варира, но достига до над 60%. Следва да се има предвид, че при високи стойности на СА-125 без конвенционално образно потвърждение повишението на маркера предшества клиничната изява 2-6 месеца, т.е. перодът е сравнително кратък. Това важи основно за перитонеалното ангажиране. Така представените данни налагат тезата, че високите нива на СА-125 при проследяване са силно прогностични за рецидив, независимо от липсата на конвенционално потвърждение. Търсенето и локализирането на рецидива с PET/CT е оправдано от гледна точка както на диагностициране и обективизиране на рецидива, така и на селектиране на кандидати за вторична хирургия, особено в случаите на солитарни екстраперитонеални огнища. По отношение на показаните за системна терапия пациенти сериозен въпрос за ранно лечение при т.нар. „биохимичен рецидив” поставя широко коментираното проучване на *Rustin et al.* Според резултатите от това проучване не само че ранното лечение със системна терапия не повишава преживяемостта, но и води до сигнификантно влошаване на качеството на живот. Както вече бе споменато, това проучване среща съществени възражения от *Society of gynecologic oncology (SGO)* и *European society of gynecologic oncology (ESGO)*, както и от *NCCN*.

СА-15-3

По отношение на отчетената в проучването PPV за СА-15-3 резултатите показват най-ниска стойност – 70%, при най-голяма продължителност на проследяването – 36 месеца. При тази група се отчитат и най-голям процент фалшиво негативни пациенти на PET/CT, както и липса на фалшиво позитивни PET/CT пациенти. И докато за верифициращият образен метод, който в нашата работа е надграден с последваща верификация (проследяване до прогресия, операция или хистология), нашите резултати се доближават до резултатите от проучвания с подобен дизайн в литературата, то при туморният маркер резултатите са различни. Според регистрираните от различните литературни източници резултати PPV на СА-15-3 в идентични по дизайн проучвания се движат от 40-45% до 93%. Нашите резултати от 70% PPV на туморния маркер се доближават до тези на *Suarez* и сътр. и *Pecking* и сътр.,

които докладват стойности съответно 63% и 80%. Вероятните причини за тези различия в докладваните стойности на интересуващата ни величина – PPV на туморния маркер – са свързани със срока на проследяване на пациентите, подбора на групата, както и, разбира се, с характерните за този маркер чувствителност и специфичност, които са доказано инсуфициентни за въвеждането му като самостоятелен критерий за старт на лечение при биохимичен рецидив. По отношение на времето на проследяване повечето проучвания проследяват пациентите до 12 месеца, което в нашата група пациенти се доказва като недостатъчно и за разлика от другите три индикации проследихме пациентите до 36 месеца. Друга вероятна причина за разпръскването на резултатите от цитираните литературни източници е подборът на пациенти и по-специално измерените стойности на маркера при проучванията с ниски PPV стойности са относително ниски, макар и патологични. При разделянето на нашата група според резултатите също се открие тенденция, макар и не статистически значима. Средната стойност на СА-15-3 при пациенти без доказан рецидив е 60 KU/l, а при пациентите с доказан рецидив – 109 KU/l, като разликата е статистически несигнификантна, но маркира тенденция ($p = 0,058$). При анализ на данните според стойността на СА-15-3 при нива до 70 KU/l, PPV е 55%, а при нива над 70 KU/l – 83%, като разликата отново е несигнификантна ($p = 0,070$). Изборът на стойност 70 KU/l е свързан с удвоената стойност на горната граница на нормата (35 KU/l) на използваните лабораторни методи.

ПРИНОСИ

1. Проведено е най-мощното до момента в България проучване на диагностична стойност на туморните маркери СЕА, СА-19-9, СА-125, SCC, СА-15-3 съответно при колоректален рак, овариален рак, рак на маточната шийка и млечна жлеза при група от 174 пациенти, подбрани от общо 2741 пациенти с посочените диагнози и позволяващо статистическа достоверност на резултатите.

2. Изведена е позитивна предсказваща стойност за маркерите СЕА, СА-19-9, СА-125, SCC, СА-15-3 съответно при колоректален рак, овариален рак, рак на маточната шийка и млечна жлеза в контекста на специфична клинична ситуация – висок мониториращ маркер и негативни образни изследвания, което дефинира последващото диагностично поведение.

3. За първи път се оценява позитивна предсказваща стойност на туморните маркери с използване на двойна верификация – FDG PET/CT, хистологична верификация и проследяване, при стремеж към максимизиране на периода на проследяване на пациентите. Приносът е с оригинален характер.

4. Изведена е отрязваща стойност на мониториращите нива на СЕА при пациенти с колоректален рак, под и над която разликата в честотата на рецидивите е значима. Приносът е с важна научнопрактическа стойност, тъй като се фиксира конкретна стойност на маркера, над която диагностичният подход следва да е максимално агресивен поради изключително високата честота на субклинични рецидиви.

5. Изведена е много висока позитивна предсказваща стойност за повишени мониториращи нива на СА-125 при радикално опериран овариален карцином, които на практика приравняват всяка стойност на маркера над референтна граница с биохимичен рецидив. Приносът е с потвърдителен характер.

6. Изведени са рискови за рецидив профили на пациентите с рак на млечна жлеза съобразно нивата на мониториращия маркер и клиничните данни. Приносът е с отчасти потвърдителен характер, като дългият период на проследяване на пациентите (на практика най-дългият в използваната литературна справка) дава по-голяма тежест на настоящото проучване, сравнено със студии с аналогичен дизайн.

Приноси с интердисциплинарен характер

7. Използваното двойно верифициране – с FDG PET/CT и последващо арбитражно верифициране с хистология или образно проследяване при пациентите с колоректален рак, рак на маточната шийка и рак на млечна жлеза, позволява извеждане на сензитивност, специфичност, точност на FDG PET/CT при същата клинична ситуация.

8. Показателите на FDG PET/CT при високи мониториращи нива на СА-19-9 при пациенти с колоректален рак са принос с оригинален характер като самостоятелно проучване, за каквото не намерихме данни в литературата.

9. Оценка на показателите на FDG PET/CT при високи мониториращи нива на маркерите СЕА, СА-125, SCC и СА-15-3 се прави за първи път в България, като приносът е с потвърдителен характер. Специално при рак на маточната шийка наличните данни се изчерпват в единични проучвания с подобен дизайн и близки като брой пациенти, като в този смисъл настоящата работа в частта си за SCC е със съществена тежест спрямо обема на наличните литературни данни.

СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Публикации в български списания:

1. **Я. Бочева**, П. Бочев, Честота на рецидивите при пациенти с колоректален карцином и високи мониториращи нива на туморните маркери СЕА и СА 19-9, при които патологичния процес не се визуализира с образни изследвания, **Scripta Scientifica Medica**, 2013, V. 45, S2, 180-186
2. П. Бочев, **Я. Бочева**, А.Клисарова, С. Иванов, Ж. Данчева, Б. Чаушев. Приложение на 18F-FDG PET/CT при пациенти с овариален карцином с повишени стойности на СА-125 при проследяване, но без данни за рецидиви или метастази от конвенционалните образни изследвания. Акушерство и гинекология vol.51/1/2012:18-27 (индексирана в pubmed)
3. П. Бочев, **Я. Бочева**, А. Клисарова, Д. Калев, Б. Чаушев, Ж. Данчева, К. Йорданов, Диагностична стойност на FDG PET/ CT при конвенционални образни и ендоскопски за самостоятелна биохимична прогресия на СЕА при резециран неметастатичен колоректален карцином, Списание на Българското онкологично дружество, 2/2013, 19-25

II. Доклади в конгреси и конференции с публикувани резюмета

1. **Y. Bocheva**, P. Bochev, M. Boncheva, A. Klisarova “Frequency of disease relapse in patients with breast cancer, having high levels of CA 15-3 and negative imaging examination results”, IFCC Worldlab 2014 Congress , 22-26 june 2014
2. П. Бочев, А. Клисарова, Ж. Данчева, Б. Чаушев, **Я. Бочева**, К. Йорданов, Ц. Йорданова, „FDG PET/CT при пациенти с повишен туморен маркер и негативни образни изследвания“. VIII национален конгрес по онкология с международно участие – 10 -13 ноември 2011, София
3. P. H. Bochev, B. Chaushev, J. Dancheva, **Y. Bocheva**, A. Klisarova, FDG-PET/CT findings in patients with cervical cancer and elevated serum SCC levels, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38 (Suppl 2):S260–S441, DOI 10.1007/s00259-011-1911-0

БЛАГОДАРНОСТИ

В заключение изказвам искрени благодарности на :

- *научните си ръководители проф. д-р А. Клисарова и доц. д-р М. Бончева;*
- *доц. д-р М. Шишенков за идейния заряд и подкрепа в хода на разработването на дисертационния труд;*
- *колегите и екипа от Централна клинична лаборатория на МБАЛ”Св. Марина”;*
- *колегите от Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия д-р Ж. Данчева и д-р Б. Чаушев за широко отворените врати и професионализъм, който вдъхновява;*
- *доц. д-р П. Бочев за всичко, което е в съзнателния ми живот.*

Варна, д-р Яна Бочева

2014 г.