

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО  
ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ – СОФИЯ  
КЛИНИКА ПО НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА**

**Д-р Лидия Иванова Чавдарова-Иванова**

**МУЛТИМОДАЛНА НУКЛЕАРНО-МЕДИЦИНСКА ДИАГНОСТИКА ПРИ  
МАЛИГНЕНИ ЛИМФОМИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**На дисертационен труд за присъждане на научната и образователна степен**

**„ДОКТОР”**

**по научната специалност „Онкология”**

**Шифър 03.01.46**

**Научен ръководител:**

**Проф. Д-р Елена Пиперкова, д.м.н.**

**Научен консултант:**

**Проф. Д-р Регине Клуге**

**София, 2017г.**

Дисертационният труд е написан на 143 стандартни страници и съдържа 39 таблици и 44 фигури. Литературната справка включва 284 източника, от които 10 на кирилица.

Дисертантката работи като асистент в Клиниката по Нуклеарна медицина на УСБАЛО ЕАД – София.

Нуклеарно-медицинските хибридни образни изследвания, включени в дисертационния труд, са проведени в Клиниката по Нуклеарна медицина на УСБАЛО ЕАД – София и в рамките на международния проект за оптимизиране на терапията при деца и юноши с класически Ходжкинов лимфом с помощта на PET/CT - Euronet-PHL-C1. Разглеждането и анализите на всички изследвания са проведени в Клиниката по Нуклеарна медицина на УСБАЛО.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен научен колегиум на Клиниката по Нуклеарна медицина на 27.02.2017г. и на заседание на Научния съвет в УСБАЛ по Онкология – София на 06.04.2017г. Предварителната (вътрешна защита) на дисертационния труд се проведе на 11.04.2017г. в Аудиторията на УСБАЛ по Онкология, София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... от ..... часа в аудиторията на УСБАЛ по Онкология ЕАД – София, ул. „Пловдивско поле” 6.

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в библиотеката на УСБАЛО ЕАД – София, ул. „Пловдивско поле” 6.

## СЪДЪРЖАНИЕ:

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Въведение _ _ _ _ _                                                          | 6  |
| Цел и задачи _ _ _ _ _                                                       | 7  |
| Материал и методи _ _ _ _ _                                                  | 8  |
| Резултати и обсъждане _ _ _ _ _                                              | 19 |
| Обобщение _ _ _ _ _                                                          | 53 |
| Изводи _ _ _ _ _                                                             | 54 |
| Приноси _ _ _ _ _                                                            | 55 |
| Публикации, свързани с дисертационния труд и участия в научни форуми _ _ _ _ | 56 |
| Благодарност _ _ _ _ _                                                       | 58 |

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

Ca score – калциев скор

CSF – колония-стимулиращи фактори

СТ (КТ) – Компютърна томография

DLBCL – дифузен Б-едроклетъчен неходжкинов лимфом

<sup>18</sup>F-FDG – [<sup>18</sup>Fluor] fluoro-2-deoxy-D-glucose

FL – фоликуларен лимфом

FLT - <sup>18</sup>F-Fluorothymidine

GSPECT = gated SPECT – SPECT, синхронизирана с ЕКГ

iPET – interim PET

MET - <sup>11</sup>C-Methionine

MIBI – Methoxy-isobutyl-isonitrile

MTV – metabolic tumor volume - метаболитен туморен обем

MUGA – Multiple gated acquisition = радионуклидна вентрикулография

NPV (НПС) – негативна прогностична стойност

PET/СТ (ПЕТ/КТ) – Позитронно-емисионна томография, съчетана с компютърна томография

PET/MRI (ПЕТ/МРТ) - Позитронно-емисионна томография, съчетана с магнитно-резонансна томография

qPET (англ. quantitative PET) - полуколичествен показател за степента на натрупване на <sup>18</sup>F-FDG

Pgp – p-glycoprotein

PPV (ППС) - позитивна прогностична стойност

SUV – standardized uptake value

SPECT/СТ – Еднофотонна емисионна томография, съчетана с компютърна томография

TF – Tetrofosmin

TLG – total lesion glycolysis - обща гликолиза на лезиите

дг-куКТ – диагностична контрастно-усилена компютърна томография

ЕКГ – електрокардиография

ЕхоКГ – ехокардиография

ИО – истински отрицателен

ИОтм – индекс на отмиване на радиофармацевтика от миокарда

ИП – истински положителен

клХЛ – класически Ходжкинов лимфом

КМ – костен мозък

КМБ – костно-мозъчна биопсия

КС – клиничен стадий

ЛВ – лимфни възли

ЛК – лява камера

ЛПХЛ - лимфоцитно-предоминантен Ходжкинов лимфом

ЛТ – лъчетерапия

МЛ – малигнени лимфоми

МЛР – множествена лекарствена резистентност

МРТ – Магнитно-резонансна томография

МПС – миокардна перфузионна сцинтиграфия

ндКТ – нискодозова компютърна томография

НМ – нуклеарна медицина

НХЛ – Неходжкинов(и) лимфом(и)

ПС – планарен скен

РФ, РФП – радиофармацевтик, радиофармацевтичен препарат

СН – степен на натрупване

ТТРФ – туморотропни радиофармацевтици

УЗД – ултразвукова диагностика

ФИ (LVEF) – фракция на изтласкване на лява камера

ФО – фалшиво отрицателен

ФП – фалшиво положителен

ХЛ – Ходжкинов лимфом

ХТ – химиотерапия

ЦНС – централна нервна система

*„Хибридната образна диагностика, съчетаваща информация за структура и функция, има потенциал да сложи край на „неясната“ (нуклеарна) медицина.“*

*C.N. Patel*

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Малигнените лимфomi са сложна и хистологично хетерогенна група заболявания, различаващи се по своята етиология, механизъм на онкогенеза и клинична изява. В последните десетилетия заболеваемостта от неходжкинови лимфomi (НХЛ) (около 5% от всички неоплазии) в световен мащаб почти се е удвоила, с основно засягане на активната възраст (45-60г.) и тенденция за снижаване на възрастовата граница. Ходжкиновият лимфом (ХЛ), макар и рядко заболяване (~1%), има характерен пик в детско-юношеска възраст и втори >55г. Засягането на младата възраст от една страна и увеличаването на преживяемостта благодарение на съвременните терапевтични подходи от друга, са съществени предизвикателства за клинициста, т.к. той трябва да подsigури не само дълготрайна ремисия и оздравяване, но и ограничаване на свързаната с терапията токсичност, която би нарушила качеството и продължителността на живота на пациента.

За постигането на тези цели изключително важна е прецизната диагностика, определяща стадирането, насочването на терапевтичния план и прогнозата на пациента.

Конвенционалната образно-диагностична схема има методологична невъзможност в изобразяване функционалната активност на злокачествените клетки, ограничения при откриване на неопластичен процес в неувеличени лимфни възли и значително затруднение в разграничаването на остатъчна витална туморна тъкан от посттерапевтична фиброза.

Бурното развитие на хибридните нуклеарно-медицински образни методи PET/CT и SPECT/CT в последните десетилетия позволи получаване на информация за метаболитната и пролиферативна активност на неоплазмите, съчетано със структурно-топографски данни. PET/CT постепенно се превърна в новия „златен стандарт“ в стадирането и оценката на крайния ефект от терапията на <sup>18</sup>F-FDG-хиперфиксиращите лимфomi, но е все още обект на дискусии за ролята ѝ на прогностичен и насочващ лечебния план фактор при провеждането ѝ рано в хода на терапията (interim PET, iPET).

От друга страна, гама-фотонната сцинтиграфия с използване на неспецифични туморотропни радиофармацевтици, провеждана преди в планарен или SPECT-режими, намери многообещаващ „наследник“ в лицето на хибридната SPECT/CT. При недостатъчна наличност и по-висока цена на PET/CT е уместно проучването на възможностите на туморотропната SPECT/CT в диагностиката и рестадирането на малигнените лимфomi, с потенциал за едновременно оценка на МЛР и кардиотоксичност.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**ЦЕЛ:** Проучване на диагностичната и прогностична стойност на мултимодалните нуклеарно-медицински образни методи  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT в стадиращия и рестадиращ алгоритъм при малигнените лимфоми.

## ЗАДАЧИ:

За постигане на поставената цел бяха формулирани следните задачи в два раздела:

### **I. Първи раздел: Проучване на диагностичните и прогностични възможности на $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT в стадирането и оценката на ранния метаболитен отговор при деца и юноши с клХЛ:**

1. Оценка на диагностичната стойност на PET спрямо CT при първично стадиране;
2. Проучване на ролята на iPET като прогностичен фактор за лош отговор на терапията и поява на рецидив;
3. Проучване степента на риска за поява на рецидив чрез сравняване на показателите за оценка на метаболитния отговор SUVmax, Deauville-скор и полуавтоматичния количествен показател qPET;
4. Оценка на прогностичното значение на остатъчния метаболитно-активен туморен обем и броя на остатъчните метаболитноактивни лезии за поява на рецидив;
5. Анализирание на зависимостта между qPET, метаболитните обеми и броя остатъчни метаболитно-активни лезии по отношение времето на поява на рецидив.

### **II. Втори раздел: Проучване ролята на SPECT/CT с неспецифични туморотропни технеций-маркирани радиофармацевтици в стадирането, оценката на ефекта от терапията и рестадирането на ХЛ и НХЛ:**

1. Проучване на диагностичните възможности на SPECT спрямо CT с използване на неспецифичните тумор-изобразяващи  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF при първична стадираща или рестадираща SPECT/CT;
2. Проучване на предиктивната стойност на  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT за наличие на множествена лекарствена резистентност и ролята ѝ като възможна алтернатива на  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT;
3. Оценка на диагностичните възможности на туморотропната  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-(G)SPECT/CT за определяне на кардиотоксичност.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:**

### **КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ**

#### **Първи раздел: I. $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT при деца и юноши с клХЛ:**

В настоящия дисертационен труд са включени резултатите от проведени в периода 15.02.2007-08.07.2013г. стадираща /първична/ и рестадираща /след 2 курса лекарствена терапия/ PET/CT на 166 болни с клХЛ в детско-юношеска възраст. Проведени са общо 332 PET/CT-изследвания съгласно въведен стандартизиран протокол. Изследванията са извършени в рамките на международния проект Euronet-PHL-C1, целящ оптимизиране на терапевтичната стратегия при деца и юноши с клХЛ с помощта на PET/CT.

Всички пациенти (с изкл. на 4 болни, вж. по-долу) след проведено стадиране, включващо PET/CT, са получили 2 курса полихимиотерапия (ХТ) с ОЕРА (Oncovin, Etoposid, Prednison, Adriamycin), след което е проведена рестадиращата interim-PET/CT, на базата на която се определя нуждата от последваща лъчетерапия (ЛТ) на първично ангажираните региони. При негативна за метаболитна активност interim-PET/CT лъчетерапия не е провеждана. Допълнителното лекарствено лечение е базирано на първично определения стадий и рисков статус.

След анонимизиране на PET/CT-изследванията, образите са изпращани в DICOM-формат на отдалечен сървър (*TeleHERMES*, HERMES Medical Solutions, Швеция). Оттам чрез дистанционен защитен достъп те са разглеждани с лично участие в референтния за проучването нуклеарно-медицински център в университетската клиника по нуклеарна медицина в гр. Лайпциг, Германия.

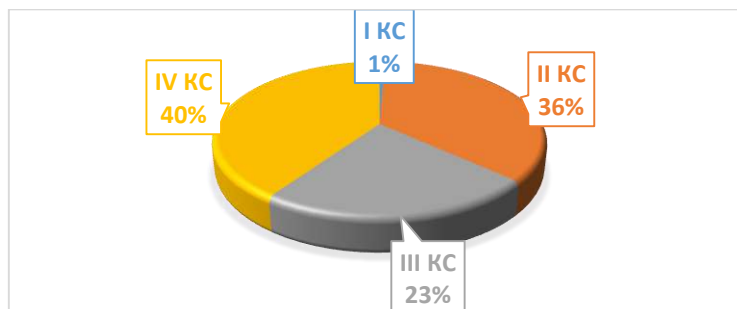
**В настоящата научна разработка** са включени 166 болни (69 момичета и 97 момчета) на възраст от 1 до 18г. (средна възраст 14,24г.), чийто резултат от iPET е с данни за налична силно позитивна остатъчна метаболитна активност в първично ангажиран,  $^{18}\text{F}$ -FDG-хиперфиксиращ регион.

Спазвайки етичните принципи и конфиденциалност на данните, предоставените за обработка в настоящия труд анонимизирани данни от PET/CT-изследванията са анализирани със софтуерните апликации за обработка HybridViewer на HERMES Medical Solutions при защитен дистанционен достъп с уникална идентификация (*TeleHERMES*) от Клиниката по нуклеарна медицина на Университетската Специализирана болница за активно лечение по онкология (СБАЛО-ЕАД, София). Първичната интерпретация на PET/CT-образите е провеждана „на сляпо“, без допълнителни клинични данни за пациентите. След направения качествен и количествен анализ на PET/CT-образите с регистрирано от нас заключение, се получава достъп до цялостната клинична и образно-диагностична информация и съответните патохистологични данни от първичната диагноза. Целта на този подход е да се избегне евентуална сугестия от предварително налична информация за протичането на заболяването, която да повлияе на окончателното PET/CT-заключение.

**За целта на проучването болните бяха разпределени според етапите на изобразяване:**



- Първично стадиране – **стадираща РЕТ/СТ**, проведена при 162 от 166 болни. При 4 болни не е проведена поради клинична необходимост от спешно започване на терапията преди РЕТ/СТ-изследването;
  - Рестадиране след 2 курса лекарствено лечение – **iРЕТ/СТ**, проведена при всички 166 пациенти за оценка на ранния метаболитен отговор.
- Разпределението на болните според клиничния стадий е показано на фиг. 1.



**Фиг. 1.** Разпределение на пациентите според клиничния стадий.

Разпределението на пациентите с неблагоприятни (рискови) фактори: 1) наличие на В-симптоми, 2) обемна медиастинална формация > 33% от торакалния диаметър и 3) повишена СУЕ>55%, спрямо съответния клиничен стадий, е посочено на табл. 1:

**Табл. 1.** Разпределение на пациентите с рискови фактори по стадии.

| Стадий | В-симптоми | Bulk>33% | CYE ≥50 |
|--------|------------|----------|---------|
| I      | 1          | 1        | 0       |
| II     | 29         | 22       | 17      |
| III    | 22         | 19       | 9       |
| IV     | 47         | 26       | 33      |
| Общо   | 99         | 68       | 59      |

**Втори раздел: II. <sup>99m</sup>Tc-MIBI/TF-SPECT/СТ при проучване на диагностичните приноси на въведен протокол за изследване на болни с малигнени лимфоми (ХЛ и НХЛ)**

Обект на проучването са 42 пациенти (23 мъже и 19 жени) на възраст 22-77г. (средна възраст 47,71±14,05) с хистологично доказан лимфом или клинично съмнение за такъв, насочени за диагностично уточняване, стадиране и рестадиране с проведени общо 71 нуклеарно-медицински изследвания: 45 за молекулярно туморно изобразяване след аплициране на неспецифичен туморотропен радиофармацевтик (ТТРФ), от които 44 в режим на целотелесна (WB) SPECT/СТ и 1 в режим на SPECT на глава без СТ по технически причини; При 25 болни е проведена и последваща миокардна перфузионна сцинтиграфия с допълнителен втори протокол, без повторно инжектиране на РФП, в режим на GSPECT/СТ, вкл. с изчисляване на калциев скор (по Агатстон), за отчитане на кардиотоксичност; при 1 пациент е проведена само миокардна перфузионна сцинтиграфия без туморотропно изследване. Предложеното от нас прилагане на 2

последователни протокола се основава на туморотропността и кардиотропността на  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и  $^{99m}\text{Tc}$ -TF.

Всички изследвания бяха проведени в Клиниката по нуклеарна медицина на СБАЛО-ЕАД в периода 13.06.2013-11.02.2016г.

За целите на проучването болните са разпределени според:

#### Етапите на изобразяване:

- Първична диагноза и стадиране - общо 5 изследвания при 5 болни: 2 с хисто-логично доказан малигнен лимфом, 1 с клинични и образни данни, насочващи към лимфом и 2 с клинично съмнение за такъв, непотвърдено впоследствие;
- Рестадиране за проследяване ефекта от проведена комплексна първична терапия (КПТ) – 35 изследвания при 33 болни; при 1 от тези пациенти са проведени общо 3 SPECT/CT изследвания в хода на проследяването; при 1 пациент след КПТ е проведена само МПС без туморотропно изследване;
- Рестадиране след втора линия (пострецидивна) терапия – 5 изследвания при 3 болни; при 2 от тези пациенти се проведени по 2 SPECT/CT- изследвания.

#### 1. Използваните гама-фотонни радиофармацевтични препарати:

- $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI – 6 изследвания при 5 болни;
- $^{99m}\text{Tc}$ -TF – 40 изследвания при 37 болни;

#### 2. Клиничната характеристика и патоморфологична верификация:

- Пациенти с ХЛ – 16;
- Пациенти с НХЛ – 23;
- С неуточнена към момента на изследването диагноза – 3.

Разпределението на пациентите според хистологичния подвид и съобразно стадия е показано на фиг. 2 и табл. 2.



**Фиг. 2.** Разпределение на пациентите според клиничния стадий.

Според прогностичните/рискови фактори пациентите с ХЛ са разпределени по стадии както следва:

- 6 пациента в ранен неблагоприятен стадий;
- 1 пациент в напреднал благоприятен стадий;
- 6 пациента в напреднал неблагоприятен стадий;
- При 3 пациента липсват достатъчно данни за определяне на прогностичния статус.

**Табл.2.** Разпределение на SPECT/CT-изследваните пациенти по хистологичен вид и подвид.

| Хистологичен вид и подвид                         | Брой болни |
|---------------------------------------------------|------------|
| <b>ХЛ</b>                                         | <b>16</b>  |
| Нодуларна склероза                                | 8          |
| Лимфоцитно изчерпване                             | 1          |
| Смесен целуларитет                                | 6          |
| Лимфоцитно преобладаване                          | 1          |
| <b>НХЛ</b>                                        | <b>23</b>  |
| дифузен В-едроклетъчен                            | 14         |
| фоликуларен                                       | 2          |
| Други <sup>1</sup>                                | 7          |
| С неуточнена към момента на изследването диагноза | 3          |
| <b>Общо</b>                                       | <b>42</b>  |

## МЕТОДИ

### Референтни методи:

Като референтен метод при оценка на резултатите от нуклеарно-медицинските изследвания (PET и SPECT) приехме СТ. Този подход е базиран на факта, че „златният стандарт“, с който могат да бъдат сравнявани данните от образните методи - хистологичната верификация – се провежда на 1 или група ЛВ. От клинична и етична гледна точка не е възможно да се провежда биопсия с верификация на (обичайно) поголемия брой лезии при ХЛ. Съответно, в нашето проучване се сравняват резултатите за всяка лезия на PET или SPECT с вече наложилите се като стандарт в широката клинична онкохематологична практика образно-диагностичен метод – СТ.

За целта са определени следните категории за SPECT и PET спрямо СТ:

- *Конкордантно-позитивни (+/+)* при позитивни за лимфомно ангажиране лезии както от SPECT/PET, така и от СТ, които обозначихме като *истински позитивни* (ИП);
- *Конкордантно-негативни (-/-)* при негативни за лимфомно ангажиране лезии както от SPECT/PET, така и от СТ, които определихме като *истински негативни* (ИН);
- *Дискордантно-позитивни (SPECT(PET)+/СТ-)* при позитивен сцинтиграфски образ и негативна СТ, обозначени като *фалшиво-позитивни (ФП)* находки, които се оценяваха като повишаващи диагностичната точност в хибридно изследване;
- *Дискордантно-негативни (SPECT(PET)-/СТ+)* при негативен сцинтиграфски образ и позитивна СТ, които определихме като *фалшиво-негативни (ФН)* находки.

От теоретична и методологична гледна точка въведените и проучвани нуклеарно-медицински хибридни образни методи са представени в два раздела според емисията на лъчението и приложената скенираща апаратура (PET/CT и SPECT/CT):

### I. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT

#### Апаратура:

<sup>1</sup> Плазмобластен; Прекурсорен Т-лимфобластен лимфом/левкемия; дребно-клетъчен В-клетъчен; дуален екстранодален В-клетъчен маргинално-зонов тип МАЛТ; центробластен; дифузен едроклетъчен центробластно-центроцитен; мантилно-клетъчен.

Изследванията са провеждани на PET или PET/CT- скенери на различни производители (Siemens AG, GE Healthcare, Philips);

**Технологичният протокол**, по който са проведени  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-изследванията е представен на Табл.3:

**Табл.3.** Протокол на проведените PET/CT-изследвания.

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Подготовка на пациента:              | <p>Без прием на храна 6 часа преди инжектиране на радиофармацевтика</p> <p>Адекватна хидратация (вода)</p> <p>Поддържане на комфортна температура (23-26°C) на помещението преди и след апликация на <math>^{18}\text{F}</math>-FDG;</p> <p>При необходимост премедикация с перорален <math>\beta</math>-блокатор за намаляване фиксацията на FDG в кафявата мастна тъкан след информирано съгласие на пациента (NB: използването на <math>\beta</math>-блокери с тази цел е off-label към периода на провеждане на проучването).</p>                                                                                                                                                                                                          |
| $^{18}\text{F}$ -FDG доза:           | <p>Апликацията активност е базирана на изискванията на EANM при деца и юноши (MBq/kg) и съобразена с националните референтни нива.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Протокол за сканиране (Acquisition): | <p>- За всеки отделен пациент е препоръчано провеждане на сканирането при едни и същи параметри на PET-скенера;</p> <p>- 2D или 3D - модус</p> <p>- <u>Старт на скенирането</u> 60 - 120 min след инжектиране, препоръчително 90 min.</p> <p><b>За PET/CT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изследването се провежда с нискодозова CT (max. 25 mAs) без i.v. контраст, ако преди него е проведена диагностична CT с контраст или MRI на шия/гърден кош/корем/малък таз;</li> <li>• Изследването се провежда с използване на i.v. контраст при 30-60 mAs (според телесната маса) за деца до 55kg; за деца &gt; 55kg. са използвани дозите за възрастни; CT на гърден кош се провежда и във фаза на дълбок инспириум.</li> </ul> |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Област на скениране:    | <b>Стандартно:</b> от черепната основа до средата на бедрата;<br><br>Позициониране на главата – в предно-задна (AP) проекция;<br><br>Разширяване на полето на сканиране с обхващане на крайниците се провежда при суспекция за скелетно или костно-мозъчно ангажиране. |
| Реконструкция           | Стандартен протокол за съответния скенер (трансаксиална, сагитална и коронарна проекции), при стандартен повтарящ се алгоритъм с комерсиален софтуер и корекция на атенюацията.                                                                                        |
| Оценяване/интерпретация | Визуално + предлаганите от нас количествени и полуколичествени измервания – представят се допълнително                                                                                                                                                                 |

При 40 болни е проведена само PET без CT, а хибридна PET/CT - при 122 болни.

### Интерпретация на образите от PET/CT

Образите от **стадиращата PET/CT (ст.PET/CT)** се оценяваха в трансверзална, сагитална и коронарна проекции визуално за детекция на патологично хиперфиксиращи  $^{18}\text{F}$ -FDG огнища и полуколичествено с определяне на SUVmax. Метаболитно-активните лезии (лимфни възли – ЛВ или органи) се класифицираха в 15 лимфонодални (9 билатерални и 6 унилатерални) и 5 органни региона, като тук включихме и Валдайеровият пръстен, като съвкупност от лимфни структури – вж. Табл. 4:

**Табл. 4.** Разпределение на оценяваните региони.

| Ангажиран лимфен регион                    | Ангажиран орган             |
|--------------------------------------------|-----------------------------|
| горни цервикални ЛВ (вдясно и вляво)       | Десен бял дроб/Ляв бял дроб |
| долни цервикални ЛВ (вдясно и вляво)       | слезка                      |
| супраклавикуларни ЛВ (вдясно и вляво)      | черен дроб                  |
| инфраклавикуларни ЛВ (вдясно и вляво)      | кости                       |
| аксиларни ЛВ (вдясно и вляво)              | <i>Валдайеров пръстен*</i>  |
| медиастинум                                |                             |
| ЛВ в белодробния хилус (вдясно и вляво)    |                             |
| супрадиафрагмален рецесус (вдясно и вляво) |                             |
| ЛВ в хилуса на слезката                    |                             |
| ЛВ в хилуса на черния дроб                 |                             |
| мезентериални ЛВ                           |                             |
| Горни парааортални ЛВ                      |                             |
| Долни парааортални ЛВ                      |                             |
| илиачни ЛВ (вдясно и вляво)                |                             |
| ингвинални ЛВ (вдясно и вляво)             |                             |

\*Оценката на състоянието на Валдайеровия пръстен се извършваше единствено чрез PET – ангажирането му се прие при 5 пациента.

Описаните локализации се определяха като PET-позитивни, PET-негативни и PET-неясни. Същите категории използвахме за оценката на регионите на СТ.

Позитивни за лимфомно ангажиране на PET се считаха региони, в които не се откриват други причини за повишена фиксация на маркираната глюкоза като напр. активирана мастна тъкан, възпалителни изменения, други (съпровождащи) заболявания, при които може да се натрупа  $^{18}\text{F}$ -FDG, функционално активирана мускулатура, физиологична фиксация (тимус – характерно за детско-юношеската възраст). Както при визуалния, така и при полуколичествените анализи, активираната кафява мастна тъкан на PET-образите се разграничаваше от натрупване в патологичните лезии чрез анатомична корелация от СТ при хибридните изследвания.

Причини за определяне статуса на даден регион като „PET-неясен“ бяха: нискостепенно надфоново натрупване на маркираната глюкоза или дифузна фиксация на РФП на нивото на кафява мастна тъкан, „припокриваща“ остатъчни, намиращи се сред нея ЛВ.

При интерпретацията на СТ-образите нодално ангажиране се приемаше в случаите, когато най-големият диаметър на ЛВ надвишава 2cm; ЛВ с  $d=1-2$  cm се класифицираха като неясни, гранични; ЛВ  $<1$  cm не се считаха ангажирани.

При последващите анализи използвахме понятието „екстранодално ангажиране“ предимно като аналогично на органно засягане – слезка, бял дроб, черен дроб, кости.

Органното ангажиране се базираше на фокални тумор-суспектни лезии.

Регионите, които се оценяваха еднозначно от PET и СТ се индицираха съответно като конкордантно-позитивни или конкордантно-негативни. Като дискордантно-позитивни обозначихме лезиите, позитивни на PET и негативни на СТ; като дискордантно-негативни съответно PET-негативните, СТ-позитивни лезии.

Проведохме честотен статистически анализ на позитивните, негативните, неясните PET- и СТ-лезии, както и на конкордантните и дискордантни лезии за отделните региони.

Визуалната оценка на резидуалните хиперметаболически лимфомни лезии на **рестадиращата PET/СТ (iPET)** се определяше спрямо IHP-критериите (Juweid 2007) и съгласно приетата днес за стандарт скала от Deauville (Barrington 2014).

Използваните софтуерни приложения позволяваха определяне на различни полуколичествени параметри като SUVmax (ст. PET/СТ и iPET), SUVpeak и qPET (за остатъчните хиперметаболически огнища на iPET). Изчисляваше се и параметъра  $\Delta$ (делта)-SUVmax, определящ степента на промяна /най-често намаляване/ на SUVmax след 2 курса ХТ съобразно формулата:

$$\Delta\text{SUVmax (\%)} = \frac{\text{SUVmax}\left(\text{ст.}\frac{\text{PET}}{\text{СТ}}\right) - \text{SUVmax}(\text{iPET})}{\text{SUVmax}\left(\text{ст.}\frac{\text{PET}}{\text{СТ}}\right)} \times 100$$

Впоследствие образите от ст. PET/(СТ) и iPET бяха директно сравнявани по отношение на първичния и остатъчен туморен обем.

Най-активният участък в метаболитно-активен туморен остатък характеризирахме с SUVpeak, дефиниран от Hasenclever и сътрудници като средната стойност от огнището (voxel), съдържащо SUVmax и трите му съседни и най-близки по интензитет „горещи“ точки (voxels).

### **Алгоритъм за определяне на полуколичествените и количествени параметри при iPET:**

В нашето проучване за референтен орган при полуколичествените iPET-анализи беше избран черния дроб. Чрез използване на автоматично зададен регион на интерес с обем 30мл. (volume of interest: VOI=30ml) се определяше средната степен на натрупване в черния дроб (7-8-ми сегмент) – SUVavgLiver за двете изследвания, съответно SUVavgL1 за ст.PET и SUVavgL2 за iPET (фиг.3А).

Следваше определяне на SUVmax и SUVpeak на най-активната остатъчна лезия (фиг.3Б.). На тази база чрез специализирания софтуер (HERMES Medical Solutions, Sweden) PET/СТ-образът биваше трансформиран в цветна „карта на разпределение на активността“ („heatmap“) съобразно интензитета на натрупване на маркираната глюкоза и стойностите на qPET (фиг.3В.). Следващите стъпки включваха документиране стойността на qPET (съотношение между SUVpeak и SUVavgLiver) за дадената лезия с максимална остатъчна метаболитна активност и определяне на метаболитно-активните туморни обеми и броя остатъчни витални лезии в три категории: 1) при стойност на qPET > 2 – „синя зона“, съответстваща на най-интензивна метаболитна активност в най-малък обем; 2) при стойност на qPET > 1.3 – „червена зона“; 3) при стойност на qPET > 0.95 – „зелена зона“, съответстваща на най-голям метаболитно-активен остатъчен обем (фиг.3Г.).

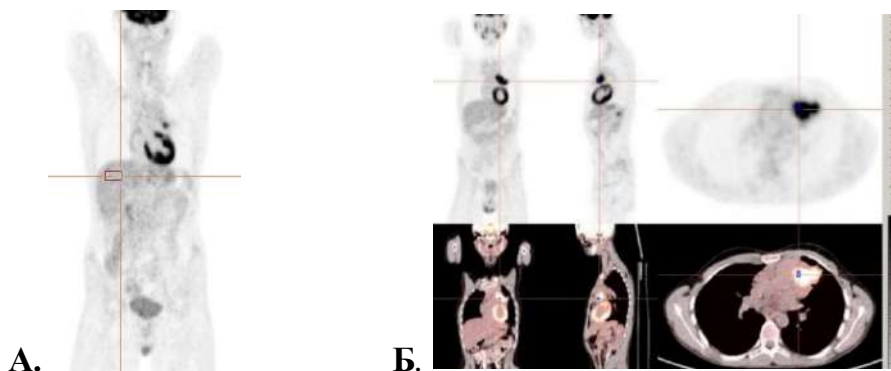
Използваната от нас компютърна програма автоматично очертаваше в цветната скала и всички надфоновы включващи <sup>18</sup>F-FDG-зони в скенирания обем със съответна qPET-стойност (>0.95). При диагностичния анализ на всички, определени от нас като патологични, лезии, подхождахме с индивидуално, мануално отграничаване от непатологичните и изчислявахме метаболитните обеми спрямо цветовата карта.

За всяка qPET-категория се изчисляваше и броя остатъчни метаболитно-активни лезии.

### **Фиг.3. Алгоритъм за определяне на полуколичествените параметри SUVavgL, SUVmax, SUVpeak, qPET и метаболитни обеми.**

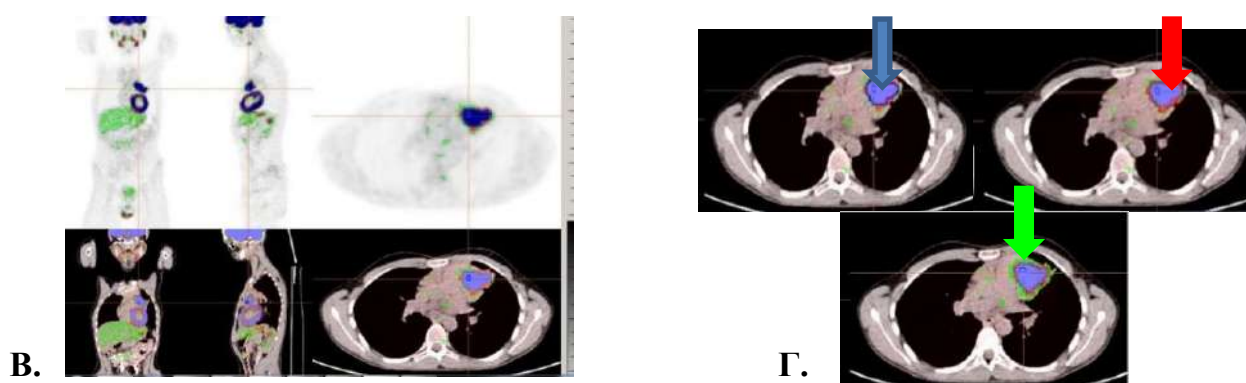
**А.** Посочена е зоната, определяща средната стойност на натрупване в обем 30 ml в черния дроб,отбелязана на координатната система.

**Б.** Показва се 3D-образът на патологично хиперфиксиращо огнище в медиастинум супракардиално и намереният SUVpeak (малък син правоъгълник, център на координатната система).



**В.** Посочен е същият образ, трансформиран в „цветна карта“ на разпределение на активността на базата на изчисления и документиран параметър qPET.

**Г.** Полуавтоматично и мануално определяне на метаболитните обеми при стойности на qPET съответно >2.0 (синя стрелка), >1.3 (червена стрелка) и >0.95 (зелена стрелка).



## II. $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT

### Апаратура:

Както хибридните туморотропни изследвания, съчетани с нискодозова СТ, така и миокардните перфузионни сцинтиграфии, се провеждаха на Symbia T16 Siemens-SPECT/CT двуглава гама-камера.

### Технологичен протокол:

➤ *Подготовката на пациентите:* изследване на гладно след лека ранна вечеря на предишния ден с цел намаляване активността в ГИТ. Не се налагаше друга, специална подготовка, не се очакваха странични ефекти след въвеждането на РФП. Преди сканирането се отстраняваха метални украшения и предмети от облеклото на пациента, които биха могли да доведат до отслабване на регистрацията на фотонното лъчение и да предизвикат дефекти както в сцинтиграфския, така и в СТ-образа. Основно изискване за провеждане на изследването с цел рестадирание след проведена терапия беше спазване на необходимите времеви интервали от последния курс ХТ (поне 4 седмици) и последната ЛТ (3 месеца);



➤ *Доза и начин на въвеждане на радиофармацевтика:* При всички изследвани пациенти ТТРФ се въвеждаше интравенозно, обикновено в съд на ръката, в обичайна доза от 370-555 MBq;

➤ *Позиция на изследваните:* Всички пациенти бяха изследвани в легнало положение по гръб, с отведени над главата ръце;

➤ *SPECT:*

Въведохме протокол за целотелесна SPECT (WB-SPECT), съответстваща обичайно на 3 последователни позиции на детекторите спрямо дължината на тялото на пациента, с опционална СТ. Основните параметри на SPECT-изследването бяха: фото-пик 140 keV, матрица 128x128, zoom 1, 180° ротация с 32 позиции на детекторите (number of views), времетраене на позиция 8 сек, автоконтур – автоматично оптимално приближаване на детекторите към тялото на пациента.

Изследването стартираше на нивото на малкия таз (средата на бедрата) между 5-10-та мин. след апликацията на РФ (р.і.) с цел минимизиране на влиянието на екскрецията на ТТРФ през ГИТ и евентуално маскиране на налични ангажирани ЛВ в този обем. Скенирането продължаваше в краниална посока при продължителен ход на масата с обхващане на корем, гръден кош, шия и глава (по-често до базата на черепа). Общата продължителност на скена беше около 15-20 мин.

➤ *СТ:*

След приключването на SPECT се преминаваше към нискодозова (Caredose 4) СТ със следните параметри: 130 kV, 20 mAs, t(rot.)=1 s, стъпка (pitch) – 1,5.

➤ След СТ следваше 5-минутен *ранен планарен скен (РС) на торакс* (25-30 мин. р.і.) с обхващане на миокарда на ЛК за определяне на степен на натрупване на РФП както от миокарда, така и от евентуално налични (видими на планарния образ) супрадиафрагмални лимфомни маси и отчитане на фоновата активност (background). Изчисляваше се разликата в средния брой регистрирани импулси от геометрично еднаква зона на интерес между съответно туморна лезия и фон от една страна, и миокард (предна стена на ЛК) и фон от друга. За фоновата активност спрямо супрадиафрагмална туморна лезия се приемаше симетрична зона без патологична активност, а за фоновата зона спрямо миокарда се приемаше зона без патологична активност на нивото на ипсилатералния (ляв) бял дроб.

➤ При 25 пациенти след туморотропното изследване и без допълнително инжектиране на РФП беше проведена на 30-45-та мин. р.і. (след ранния планарен скен) *GSPECT/СТ* в покой за оценка на миокардната перфузия и кардиотоксичност след проведена антрациклин-съдържаща полихимиотерапия и/или лъчетерапия на медиастинум; при един пациент е проведена само *GSPECT/СТ* без туморотропно сканиране.

➤ На третия час р.і. се провеждаше *късно планарно сканиране (КС) на торакс* в позиция, аналогична на тази при ранния скен. Изчисляваха се отново степени на натрупване на РФ в миокард и туморни лезии и разликите тумор/фон, миокард/фон. Като резултат се изчисляваше индекс на отмиване (ИО<sub>тм</sub>) съгласно формулата:

$$\text{ИО}_{\text{тм}} \% = [(PC - KC)/PC] \times 100.$$

## Интерпретация на образите от SPECT/CT:

Качествената оценка на планарните и реконструирания 3D-томографски образи включваше описанието на биоразпределението на проучвания за туморотропност радиофармацевтик.

Позитивни за наличие на активен пролиферативен процес, в смисъла на лимфомно ангажиране, се считаха огнищни зони на повишена (надфонова) фиксация на ТТРФ на SPECT-образите, сравнени както визуално, така и полуколичествено чрез определяне степента на натрупване на радиомаркера (СН), със съседна или симетрична/контралатерална зона, ненатрупваща РФП.

Параметърът СН (туморотропен индекс – ТТИ) се изчисляваше за всяко огнище на патологична пролиферативна активност (хиперфиксация на MIBI/TF), съответстващо по-често на ЛВ от СТ-образа, съобразно следната формула:

$$CH = \frac{\text{брой импулси в избрана (най-активна) зона на интерес}}{\text{брой импулси във фонова зона със същата геометрия}}$$

При хиперфиксираща лезия (ЛВ) в супраклавикуларна, аксиларна и ингвинална област, за фонова зона на интерес се избираше такава от контралатералната (здрава) симетрична област, а при невъзможност (напр. двустранно засягане), фонова зона в съседство на засегнатия ЛВ в същата топографска област.

При хиперфиксираща лезия в медиастиnum или бели дробове, за фонова се приемаше активността в дъгата на аортата с цел максимална възпроизводимост при отделните пациенти.

При хиперфиксираща лезия в абдомена и малкия таз, за фонова се приемаше активността в абдоминалната аорта.

При липса на хиперфиксация (> от фоновата активност) на ТТРФ на нивото на патологично увеличени ЛВ от СТ или хиперметаболически лезии на PET/CT при първично стадиране или рестадиране при рецидив, можеше да се приеме наличие на множествена лекарствена резистентност. Съответно аналогично заключение се приемаше при бързо „измиване“ на ТТРФ от дадена лезия, т.е. твърде ниска активност в нея на късния скен.

Като суспекция за кардиотоксичност се приемаше наличие на зони на хипофиксация в миокарда на ЛК от проведената GSPECT (при липса на данни за наличие на исхемична болест на сърцето преди започване на специфичната терапия), както и спад >10% на LVEF при наличие на базов скен преди терапия или LVEF под долна граница на нормата, съвместима с подобен резултат от скорошно (посттерапевтично) ехокардиографско изследване и значимо различаваща се от базово (предтерапевтично изследване). Съмнение за кардиотоксичност се допускаше и при наличие или поява на зони на хипокинезия, намалено систолно задебеляване и нарушена диастолна функция. От изследването на ретенционния индекс, суспекция за наличие на кардиотоксичност на базата на литературния обзор се приемаше при стойности на индекса >50 %. Всички пациенти, при които имаше суспекция за кардиотоксичност се насочваха за допълнително диагностично уточняване и активно проследяване на сърдечния статус.

При интерпретацията на СТ-образите (от нискозловата SPECT/CT) се следваха следните параметри: категорично позитивни за нодално ангажиране се приемаха морфологично суспектни ЛВ (овална форма, загуба на хипоехогенен център, диаметър > 2см), като ЛВ с d=1-2 см се класифицираха като суспектни или (в зависимост от находката) реактивни/възпалителни; ЛВ<1 см не се считаха ангажирани. Засягане на бял дроб и скелет се приемаше при огнищни структурни промени с малигнена характеристика.

Интерпретацията на SPECT/CT-образите на черния дроб, слезката и мезентериума бе затруднена и донякъде ограничена поради повишената фиксация на ТТРФ вследствие физиологичната екскреция и нискодозова СТ без i.v. и/или перорален контраст.

Всички заключения от MIBI/TF-SPECT/CT бяха сравнявани с клиничната находка и обективното състояние на пациента и описанието от други проведени образни изследвания.

### Статистически методи

Получените резултати от изследванията на SPECT/CT и PET/CT бяха обработени статистически, използвайки методите на: 1) SPSS/ v.22 с ниво на достоверност на доверителния интервал 95%,  $p < 0,05$  и 2) за PET/CT допълнително се използва и статистическата програма R.3.1.0.

Резултатите от проучването са представени в табличен вид (Microsoft Excel) или като различни графични модели.

Диагностичната стойност за туморотропност на SPECT спрямо СТ и на PET спрямо СТ при изобразяване на ХЛ и НХЛ в проведеното проучване беше определяна чрез изчисляване на показателите чувствителност, специфичност, точност, положителна (ППС) и отрицателна прогностична стойност (ОПС) по съответните формули на R. Ganatra:

$$\text{Чувствителност} = \left[ \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ФО}) \right] \times 100\%,$$

$$\text{Специфичност} = \left[ \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ФП}) \right] \times 100\%,$$

$$\text{Точност} = \left[ (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ФП} + \text{ФО}) \right] \times 100\%,$$

$$\text{ППС} = \left[ \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ФП}) \right] \times 100\%,$$

$$\text{ОПС} = \left[ \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ФО}) \right] \times 100\% ,$$

където:

ИО – истински отрицателни, ИП – истински положителни, ФП – фалшиво положителни, ФО – фалшиво отрицателни.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### I. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT при деца и юноши с класически Ходжкинов лимфом

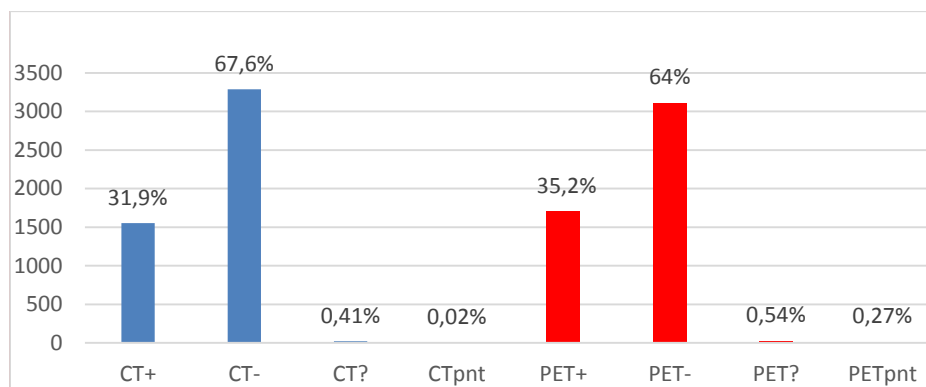
#### 1. Оценка на диагностичната стойност на PET спрямо CT при първично стадиране:

Проведени са 162 PET/CT-изследвания с цел първично стадиране. При 4 пациенти първична PET/(CT) не е проведена поради необходимост от спешно започване на терапия.

Резултатите от стадиращите PET и CT бяха разглеждани „лезия по лезия“ със сравняване на отделните локализации. Установи се следното разпределение по локализации и брой за нодалните и органни региони – Табл.4. и фиг.5.:

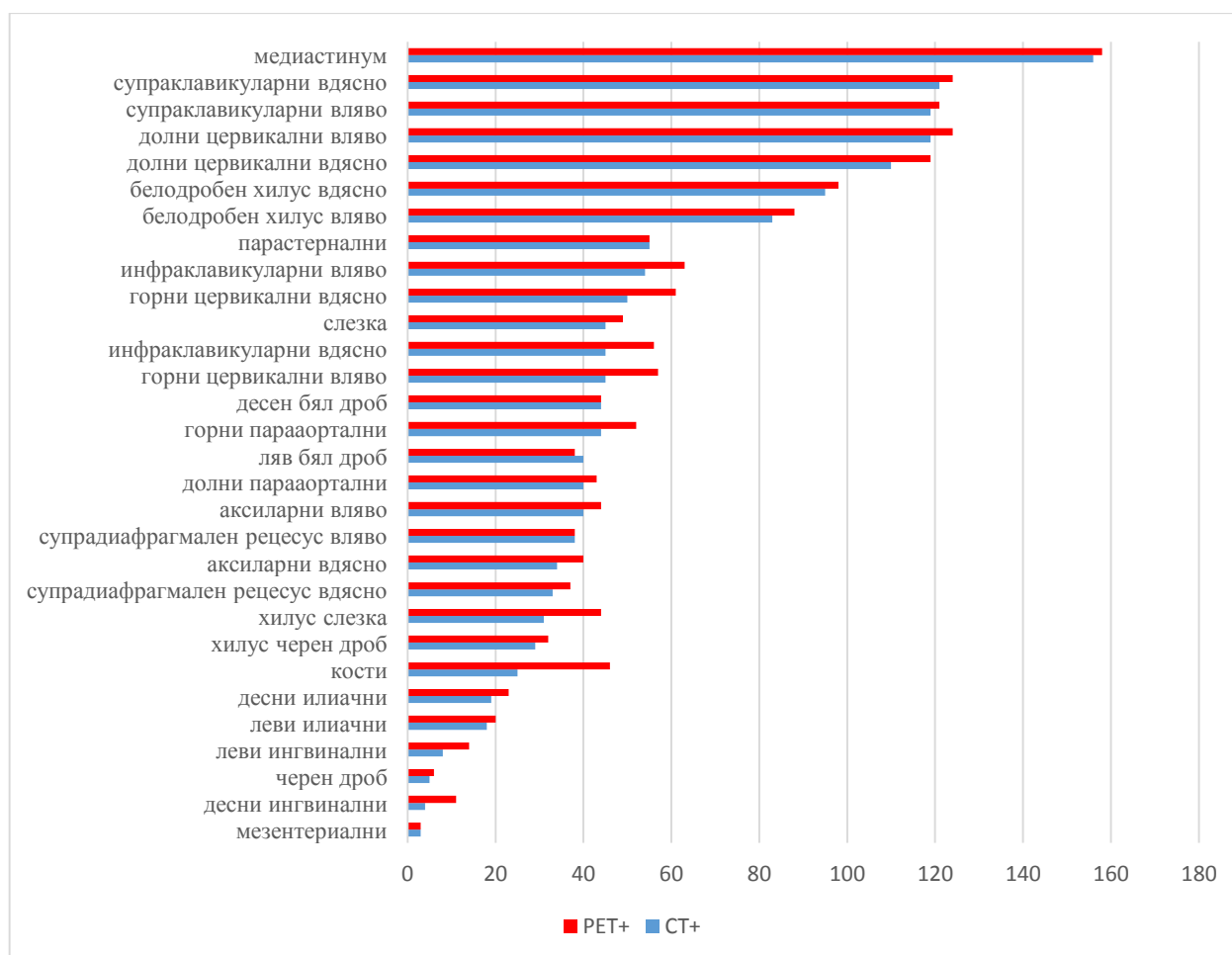
**Табл.5.** PET и CT находки по локализации: (+) - позитивни за лимфомно ангажиране; (-) - липсва ангажиране от ХЛ; (?) – неясен резултат; (pnt) – патологична находка, различна от лимфом.

| Локализация                      | CT+         | CT-         | CT?       | CTpnt    | PET+        | PET-        | PET?      | PETpnt    |
|----------------------------------|-------------|-------------|-----------|----------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| горни цервикални вдясно          | 50          | 107         | 5         | 0        | 61          | 99          | 2         | 0         |
| горни цервикални вляво           | 45          | 114         | 3         | 0        | 57          | 104         | 1         | 0         |
| долни цервикални вдясно          | 110         | 52          | 0         | 0        | 119         | 41          | 2         | 0         |
| долни цервикални вляво           | 119         | 42          | 1         | 0        | 124         | 38          | 0         | 0         |
| супраклавикуларни вдясно         | 121         | 41          | 0         | 0        | 124         | 36          | 2         | 0         |
| супраклавикуларни вляво          | 119         | 43          | 0         | 0        | 121         | 40          | 1         | 0         |
| инфраклавикуларни вдясно         | 45          | 116         | 1         | 0        | 56          | 105         | 1         | 0         |
| инфраклавикуларни вляво          | 54          | 108         | 0         | 0        | 63          | 98          | 1         | 0         |
| аксиларни вдясно                 | 34          | 127         | 1         | 0        | 40          | 121         | 1         | 0         |
| аксиларни вляво                  | 40          | 122         | 0         | 0        | 44          | 115         | 1         | 1         |
| белодробен хилус вдясно          | 95          | 67          | 0         | 0        | 98          | 64          | 0         | 0         |
| белодробен хилус вляво           | 83          | 79          | 0         | 0        | 88          | 73          | 1         | 0         |
| парастернални                    | 55          | 107         | 0         | 0        | 55          | 107         | 0         | 0         |
| медиастинум                      | 156         | 6           | 0         | 0        | 158         | 4           | 0         | 0         |
| супрадиафрагмален рецесус вдясно | 33          | 127         | 2         | 0        | 37          | 124         | 1         | 0         |
| супрадиафрагмален рецесус вляво  | 38          | 123         | 1         | 0        | 38          | 123         | 1         | 0         |
| хилус слезка                     | 31          | 131         | 0         | 0        | 44          | 118         | 0         | 0         |
| хилус черен дроб                 | 29          | 133         | 0         | 0        | 32          | 130         | 0         | 0         |
| мезентериални                    | 3           | 159         | 0         | 0        | 3           | 158         | 1         | 0         |
| горни парааортални               | 44          | 117         | 1         | 0        | 52          | 109         | 1         | 0         |
| долни парааортални               | 40          | 122         | 0         | 0        | 43          | 118         | 1         | 0         |
| десни илиачни                    | 19          | 143         | 0         | 0        | 23          | 134         | 0         | 5         |
| леви илиачни                     | 18          | 144         | 0         | 0        | 20          | 141         | 0         | 1         |
| десни ингвинални                 | 4           | 157         | 1         | 0        | 11          | 151         | 0         | 0         |
| леви ингвинални                  | 8           | 153         | 1         | 0        | 14          | 148         | 0         | 0         |
| десен бял дроб                   | 44          | 118         | 0         | 0        | 44          | 115         | 1         | 2         |
| ляв бял дроб                     | 40          | 122         | 0         | 0        | 38          | 123         | 0         | 0         |
| слезка                           | 45          | 115         | 2         | 0        | 49          | 109         | 4         | 0         |
| черен дроб                       | 5           | 157         | 0         | 0        | 6           | 156         |           | 0         |
| кости                            | 25          | 135         | 1         | 1        | 46          | 109         | 3         | 4         |
| <b>Общо</b>                      | <b>1552</b> | <b>3287</b> | <b>20</b> | <b>1</b> | <b>1708</b> | <b>3111</b> | <b>26</b> | <b>13</b> |



**Фиг.4.** Съотношение на PET (в червено) спрямо CT (в синьо) по общ брой позитивни (+), негативни (-), неясни (?) и различни от лимфом патологични (pnt) находки.

Най-често ангажирана нодална локализация и при двата метода (PET+ и CT+) е медиастиnum, следвана от супраклавикуларни и цервикални области и белодробен хилус. Най-често ангажирана екстранодална локализация /орган/ е слезката, следвана от белия дроб (фиг.5).

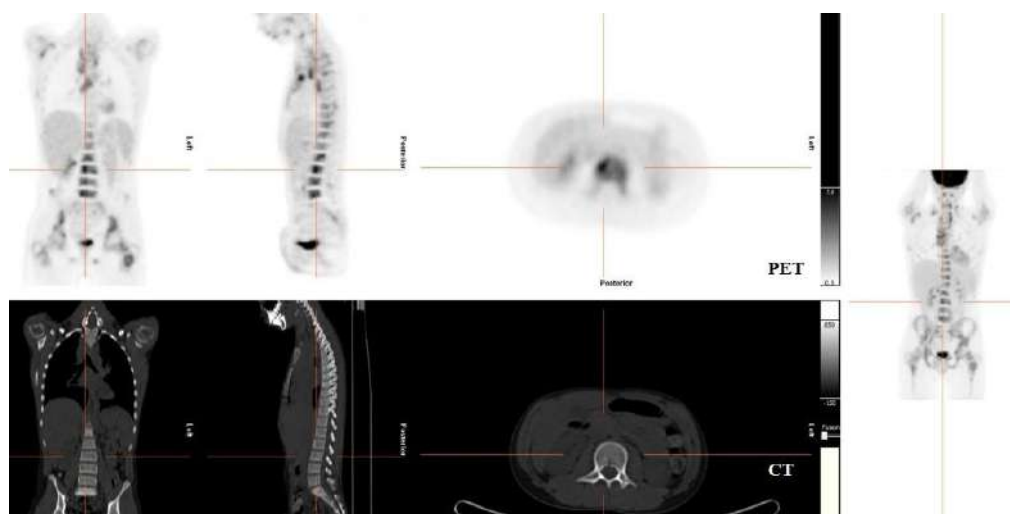


**Фиг.5.** Честота на ангажиране – нодални и екстранодални локализации.

Най-рядко засегнати от лимфопролиферативен процес и за двата метода (PET-/СТ-) се оказаха: мезентериална област от нодалните структури и черният дроб от екстранодалните региони.

В нашето проучване PET установи 3,3% повече позитивни за лимфом находки в сравнение с СТ в анализираниите нодални и екстранодални региони, с изключение на белия дроб, което е в потвърждение и на данните от други публикувани научни съобщения (Rigacci 2007) (Isasi 2005).

При находките в скелета се наблюдава по-значителен дискрепанс при сравняване на двата метода – костите са значително по-често позитивни за лимфомно ангажиране на PET отколкото на СТ, като се наблюдава типичен фокален или мултифокален модел на засягане (фиг.6). Причина за костните PET(+)СТ(-)-находки са и различните принципи на изобразяване: СТ дава структурно-морфологична информация за ангажиране на костното вещество/кортекса, докато механизмът на натрупване на маркираната глюкоза на PET отразява функционалното състояние на костния мозък. Посоченият от нас фокален или мултифокален модел на костно-мозъчно засягане при клХЛ, характеризиращ се с отграничени едно от друго FDG-позитивни огнища в скелета, е в противовес с традиционната теза за хомогенност в ангажирането на костния мозък и съответства на данните на Ruiz и съавтори (2011). Наличието на метаболитно-активни костно-мозъчни фокуси извън зоната за стандартна костно-мозъчната биопсия - crista iliaca - би довело до фалшиво-негативен резултат от тази инвазивна процедура.



**Фиг.6.** Посочени са PET(+)СТ(-) находки на нивото на телата на лумбални прешлени (L1-L5) на фона на общо суспектна, нехомогенно повишена фиксация по хода на гръбначния стълб, тазов пръстен и проксимални части на двете бедрени кости (по-изразено вляво). PET vs СТ дискрепанс посочваме в 3D проекция на нивото на L3.

Въпреки сравнително малкия общ брой „неясни“ находки (20 за СТ и 26 за PET), се наблюдава най-голям процент несигурност на заключението на СТ за горни цервикални ЛВ, следвани от супрадиафрагмален рецесус, а за PET – слезка, следвана от кости. PET определи окончателния статус на 19 неясни на СТ находки, а СТ съответно на 25 неясни PET-региона – табл.6. Специфичната особеност на PET да отличава метаболитно-хиперактивни огнища в нормални или с граничен размер ЛВ

или в дискретни, неоформени структурно-морфологични промени в органите допринесе за определяне на окончателния стадий при 12 болни (7,4%) с неясен СТ статус.

**Табл.6.** Уточняване статуса на неясните находки чрез PET и СТ.

| СТ? →  | PET+ | PET- | PET? |
|--------|------|------|------|
| 20     | 16   | 3    | 1    |
| PET? → | СТ+  | СТ-  | СТ?  |
| 26     | 8    | 17   | 1    |

Като основна причина за по-голямата честота на PET-неясни находки в слезка и кости считаме наблюдаваната по-значима и по-честа нехомогенност в разпределението на  $^{18}\text{F}$ -FDG, вкл. физиологична вариабилност и реактивен потенциал. По литературни данни до 1/3 от пациентите с ХЛ имат ангажиране на слезката и PET е показала по-висока чувствителност и специфичност в детекцията му спрямо СТ (Picardi 2011). В разглеждания от нас пациентски колектив слезката е позитивна на PET в ~ 30% от изследваните.

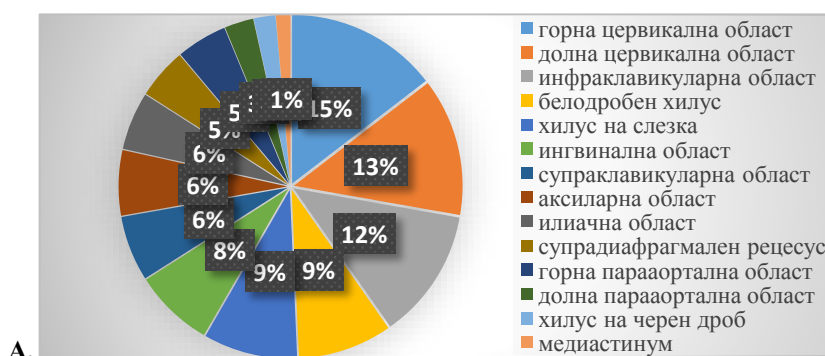
В групата на реактивните неонкологични, различни от лимфом находки (най-често с възпалителен, доброкачествен характер), PET показва по-голяма честота при изследваните пациенти най-вече за аксиларна и илиачна области, бял дроб и кости. По всяка вероятност това се дължи на по-ранната функционална изява на даден патологичен процес, предхождаща структурно-морфологичната и/или дори оставаща на функционално ниво, без да се развие морфологичен корелат и отшумяваща впоследствие като изява на реактивен или хроничен възпалителен процес.

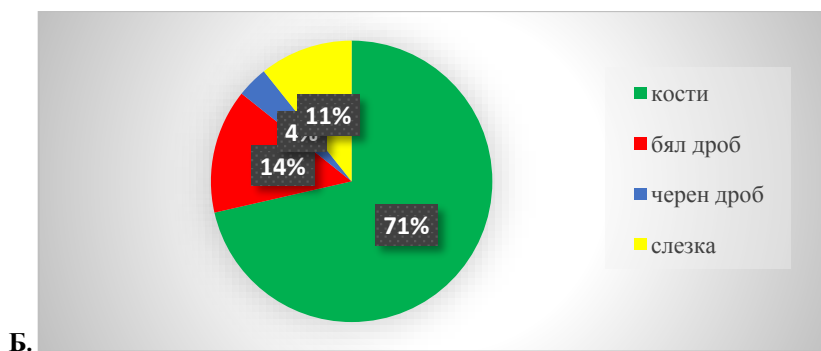
При проведения честотен анализ и съпоставяне на PET и СТ се установи най-голям брой конкордантно-негативни находки, следвани от конкордантно-позитивните, дискордантно-позитивни и най-малък брой дискордантно негативни – Табл.7.:

**Табл.7.** PET vs CT – брой находки.

| конкордантност | PET (+) CT (+) | PET(-) CT (-) | PET (+) CT (-) | PET (-) CT (+) |
|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| брой находки   | 1542           | 3116          | 172            | 28             |

На фиг. 7А-Б. посочваме разпределението по региони на дискордантно-позитивните нодални (А) и екстранодални (Б) лезии.





**Фиг. 7.** Честотно разпределение на дискордантно-позитивните (PET+CT-) находки (А. Нодални, Б. Екстранодални).

Цервикалната област се оказва най-често дискордантно-позитивна от нодалните региони, обичайно поради малки по размер (<1см), но метаболитно-активни ЛВ.

Най-честата екстранодална PET+CT- локализация в настоящето проучване се оказва скелета, следвана от белия дроб.

На фиг. 8 посочваме разпределението по региони на дискордантно-негативните нодални и екстранодални лезии.



**Фиг.8.** Честотно разпределение на дискордантно-негативните находки (нодални и екстранодални).

Най-честата дискордантно-негативна локализация е белият дроб (фиг. 8), т.е. СТ установи повече белодробни лезии от PET. Другите екстранодални региони не показаха дискордантно негативни находки. Сред нодалните региони най-често дискордантно-негативни се оказаха ЛВ в белодробния хилус и супрадиафрагмален рецесус. В нашето проучване повечето от тези находки се дължат на проведена при част от болните самостоятелна PET, а не хибридна PET/CT. Топографската локализация с отдиференциране напр. на ангажиран медистинум от белодробен хилус/супрадиафрагмален рецесус може да бъде силно затруднена, особено при конфлуиращи и “bulky” лезии (Taha Ali 2011) (Fueger 2009) (Tchavdarova 2011). При такива случаи едновременното разглеждане и съпоставка на самостоятелно проведени PET и CT от екип от специалисти, заложен в протокола на Euronet-PHL-проучването (Kurch 2013), може да рекласифицира подобни PET(-)/CT(+)-находки в истински конкордантно-позитивни и да докаже действителната по-висока диагностична точност на PET.



### Промени в стадирането на базата на PET спрямо CT

Значително по-големият брой дискордантно-позитивни (PET+CT-) находки в нашето проучване оказва съответно и по-голямо влияние за промяна в стадия на базата на PET в сравнение с дискордантно-негативните.

Установи се голяма степен на съгласуваност ( $K=0,838^2$ ,  $p=0,000$ ) в определянето на стадия от двата метода. PET и CT определиха еднакъв стадий при 145 болни (89,5%). В сравнение с CT, PET повиши стадия (upstaging) при 17 пациента (10,5%) на базата на дискордантно-позитивни находки – табл.8.

**Табл. 8.** Разпределение на пациентите по стадии от PET и CT.

|                   |     | Стадий CT |    |     |    | Общ брой пациенти |
|-------------------|-----|-----------|----|-----|----|-------------------|
|                   |     | I         | II | III | IV |                   |
| Стадий PET        | II  | 1         | 56 | 0   | 0  | 57                |
|                   | III | 0         | 1  | 29  | 0  | 30                |
|                   | IV  | 0         | 5  | 10  | 60 | 75                |
| Общ брой пациенти |     | 1         | 62 | 39  | 60 | 162               |

Подобни са и данните от научната литература - Kostakoglu и колектив (2014) установяват, че PET повишава стадия от ранен към напреднал, с преминаване към интензивна терапия, при 10-15% от случаите. В нашия пациентски колектив PET не показва по-нисък в сравнение с CT стадий (downstaging), въпреки дискордантно-негативните находки. Въпреки наличните структурни белодробни лезии на CT, без повишена метаболитна активност, крайният стадий и за двата метода остана идентичен. В настоящия анализ, при евентуално базиране на лечебния план според PET, методът не би довел до рисково за пациентите, недостатъчно като интензитет, лечение. В сходно проучване на Kabickova et al. (2006) само в 3% от пациентите PET е пропуснала дребни, детектирани на CT нодуларни лезии в бял дроб, поради което е определила по-нисък стадий.

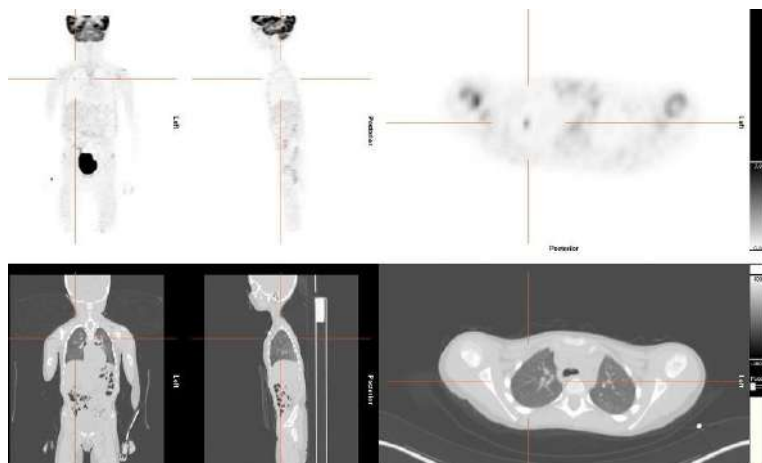
Локализациите на дискордантно-позитивните (PET+CT-) находки, определили по-висок стадий на PET спрямо CT са съответно: 1) тимус /причислен към медиастинум/ – при един пациент – PET установява огнище на патологична хиперфиксация на  $^{18}\text{F}$ -FDG на фона на общо дифузно леко повишено включване от реактивен тип; 2) парааортален ЛВ и слезка – един пациент; 3) бял дроб – 3 пациента; 4) кости – 12 пациента – табл. 9.

**Табл.9.** PET спрямо CT – повишаване на стадия.

| CT стадий | PET стадий | Локализация              | Брой пациенти | Общо |
|-----------|------------|--------------------------|---------------|------|
| I         | II         | тимус                    | 1             | 1    |
| II        | III        | Слезка и парааортален ЛВ | 1             | 1    |
| II        | IV         | Кости                    | 2             | 5    |
|           |            | Бял дроб                 | 3             |      |
| III       | IV         | Кости                    | 10            | 10   |

<sup>2</sup> K (капа) - Коефициент на Коен

Поради липса на топографско картиране при двама болни определените от PET позитивни находки в бял дроб бяха локализирани от СТ на нивото на съответния белодробен хилус или в медиастиnum – т.е. „фалшива“ дискордантно-позитивна PET-находка по отношение на белия дроб, но „истинска“ конкордантно-позитивна находка по отношение на белодробен хилус/медиастиnum. При един пациент PET намери дребна метаболитно-активна лезия в бял дроб при липса на морфологичен корелат – истински дискордантна находка (фиг.9).



**Фиг.9.** Дребна метаболитно-активна лезия в десен бял дроб без морфологичен СТ-корелат.

Принципната значимост на подобни дребни PET+СТ- белодробни или костни находки на този етап не е категорично доказана в смисъла на наличие или липса на лимфомно ангажиране, още повече че в рамките на лимфопролиферативното заболяване е невъзможна хистологичната верификация на всички лезии, особено на такива с малки размери (<5-10мм). Интерпретацията на подобни дискордантни находки зависи от протокола, прилаган при различните проучвания (Kluge 2011).

При 12 болни PET установи фокални хиперметаболитни лезии в кости, без структурна патология на СТ – фиг. 6.

В нашия пациентски колектив всички огнища в кости, позитивни на стадиращата PET и негативни на СТ, показват след специфична противотуморна терапия напълно или поне частично нормализиран глюкозен метаболизъм на iPET (фиг. 10А/Б). С други думи, те изглеждат повлияни от проведеното насочено лечение и може да се предположи, че са били „истински позитивни“ на стадиращата PET вследствие на изолирано костно-мозъчно ангажиране, все още без склеротична или литична реакция на костната структура, която да позитивира и СТ-образа.



**Фиг. 10А.** Стадиране (стPET/СТ): PET(+) тазови кости (червени стрелки), СТ(-).



**Фиг.10Б.** Рестадиране (iPET/CT): тазови кости iPET (-).

Видимото функционално-метаболично повлияване на тези PET+CT- огнища след проведено специфично антинеопластично лечение, дава основание да се приеме “фалшиво-позитивната“ PET(+) при CT(-) от първичната стадираща PET/CT като истински-позитивна PET(+), а негативната iPET(-) като истински-негативна, доказваща и химиочувствителността на PET(+) лезията.

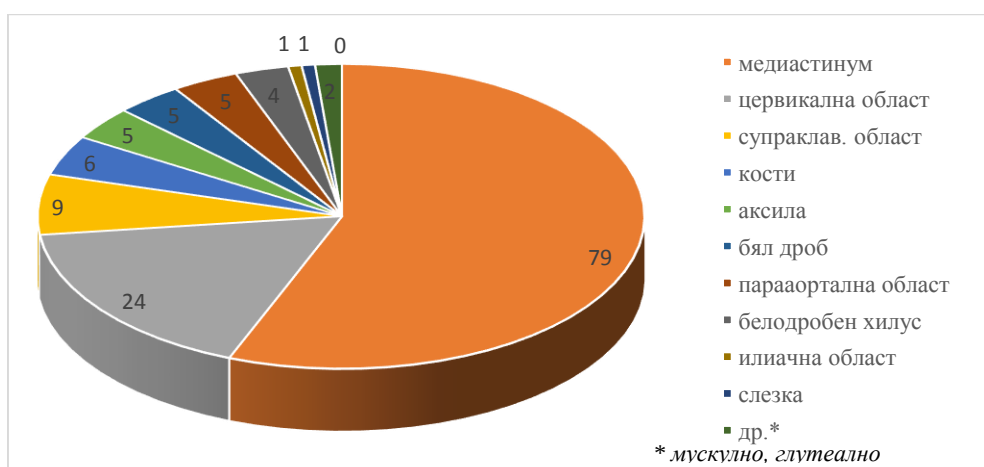
### Определяне на полуколичествените параметри SUVmax и SUVavgL на стадиращата PET.

Стойностите на параметрите SUVmax при 139 пациенти и SUVavgL при 138 изследвани болни с данни за точно телесно тегло и приложена доза  $^{18}\text{F}$ -FDG са изобразени на табл. 10:

**Табл.10.** Стойности на параметрите SUVmax1 и SUVavgL1.

| Полуколичествен параметър | Определен при /бр.болни/ | Минимална стойност | Максимална стойност | Средна стойност | Медиана | Стандартно отклонение |
|---------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|---------|-----------------------|
| SUVmax1                   | 139                      | 2,62               | 42,64               | 14,2            | 13,3    | 6,48                  |
| SUVavgL1                  | 138                      | 0,49               | 2,73                | 1,58            | 1,55    | 0,44                  |

Максимална степен на натрупване на маркираната глюкоза се регистрираше най-често в медиастинума от нодалните локализации и в костите от екстранодалните – фиг. 11.



**Фиг.11.** SUVmax1 - честота на разпределение по локализации.

Като резултат от проведените анализи и съобразно определените от нас категории за истински-позитивни (конкордантно-позитивни), истински-негативни (конкордантно негативни), фалшиво-позитивни (дискордантно-позитивни) и

фалшиво-негативни (дискордантно-негативни) спрямо приетата към момента за референтен метод в широката клинична практика диагностична СТ PET-находки, изчислихме следните стойности за параметрите за стадиращата PET:

- Чувствителност = 98,2%;
- Специфичност = 94,8%;
- Точност = 95,9%;
- ППС = 95,9%;
- ОПС = 99,1%.

В нашето проучване  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET потвърждава диагностичните си приноси при стадиране на деца и юноши с класически Ходжкинов лимфом. Сравнена с всеприетия понастоящем стандарт – конвенционалната диагностична СТ,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET подобри коректното стадиране, допълвайки структурно-анатомичната информация от СТ с данни за метаболитната активност на хематоонкологичното заболяване по региони.

## **2. Проучване на ролята на iPET като прогностичен фактор за лош отговор на терапията и поява на рецидив.**

При 157 от 166 изследвани пациенти бяха проведени всички визуални и полуколичествени анализи на iPET, свързани с поставените цели на проучването. От общата група пациенти бяха отстранени 9 поради несъответствия/пропуски в базите данни (raw data), непозволяващи визуализирането на образите през отдалечения сървър.

При 4 пациенти от изследваните болни, въпреки липсата на стадираща PET/СТ, iPET позволи оценката на наличната остатъчна функционално-активна лимфомна тъкан. Предхождана от стPET/СТ, iPET дава по-широки диагностични и прогностични възможности за оценка както на остатъчната витална туморна тъкан, така и за степента на химичувствителност.

Получените резултати разделихме в два хронологично последователни раздела:

1) Определяне на параметрите на метаболитния отговор: визуални (скали на INP и Deauville) и полуколичествени (стойности на SUVmax2, SUVavgL2,  $\Delta\text{SUVmax}$ , SUVpeak, qPET, брой остатъчни метаболитно-активни лезии, остатъчни метаболитно-активни обеми) и

2) Определяне значимостта и взаимовръзката на измерените показатели по отношение прогностичната роля на iPET и появата на рецидив.

### **2.1. Определяне на параметрите на метаболитния отговор – визуални и полуколичествени:**

➤ **Определяне на визуалния отговор на терапията според критериите на INP и скалата от Deauville.**

При проведените 157 iPET-изследвания след 2 курса ХТ се определи непълен метаболитен отговор на лечението с остатъчни метаболитно-активни лезии и съответно категориите „0:0“ и „0:1“ (INP-критерии), респективно D1/D2 (Deauville - скала) отсъстват. При наличие на повече от една остатъчни метаболитно-активни лезии, крайната интерпретация на отговора съответстваше на оценката на най-

интензивната лезия. Според INP-критериите определихме 4 изследвания с отговор „1:2“ – обозначаващ фокално натрупване на маркираната глюкоза над нивото на медиастиналния кръвен пул. При останалите 152 изследвания беше определен отговор „1:3“, указващ интензивна патологична фиксация на 18F-FDG в остатъчна (най-интензивно натрупваща) лезия.

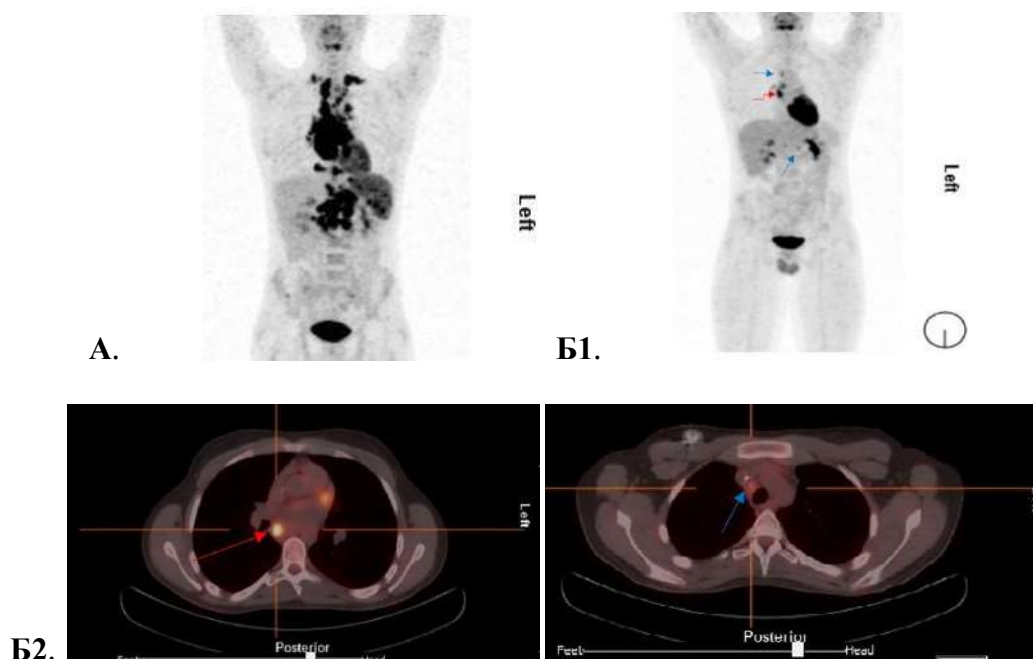
Съгласно 5-точковата скала от Deauville изследванията попаднаха в категориите D3 – при 7, D4 – 55 и D5 – 95 пациенти.

На табл. 11. е представено разпределението на резултатите в двете визуални скали за оценка на отговора:

**Табл. 11.** Сравнение на резултатите при съпоставяне на двете визуални скали за оценка на метаболитния отговор:

|                    |   | INP-критерии |     | Общо |
|--------------------|---|--------------|-----|------|
|                    |   | 1:2          | 1:3 |      |
| Скала от Deauville | 3 | 4            | 3   | 7    |
|                    | 4 | 0            | 55  | 55   |
|                    | 5 | 0            | 95  | 95   |
| Общо               |   | 4            | 153 | 157  |

Фиг. 12 представя пример за 17-годишен пациент с класически ХЛ; стадиращата PET определи по-висок стадий от CT - IV – с дребни фокални лезии в кости, без морфологичен структурен корелат. При iPET се наблюдава недостатъчен метаболитен отговор с няколко фокуса на патологична фиксация на РФП в ЛВ. Най-интензивно натрупване се отчете в ЛВ в заден медиастиnum, определящо крайната интерпретация – „1:3“ или D5.



**Фиг. 12.** А. Стадиране: PET IV CT III; SUV<sub>max</sub> = 27,26 (медиастиnum вдясно); Б. Рестадиране след 2 курса ХТ, целотелесен (Б1) и трансаксиални (Б2) образи: iPET (+): заден медиастиnum 1:3 /D5 (червена стрелка); горен медиастиnum 1:2 /D4 и горна парааортална област 1-2/ D4 (сини стрелки).

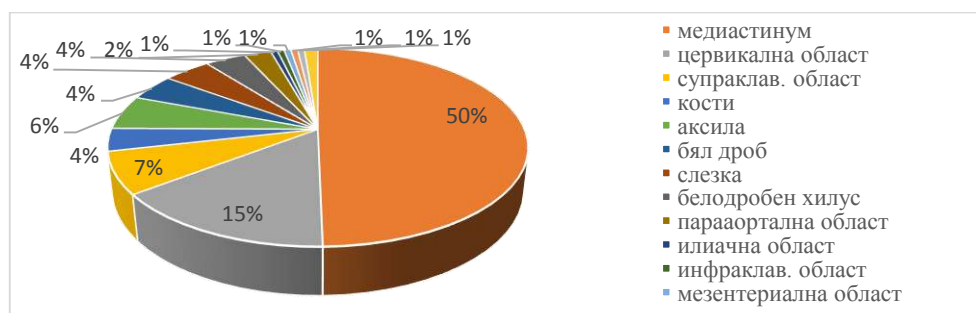
➤ **Определяне на полуколичествените параметри SUVmax2, SUVavgL2 и SUVpeak на iPET.**

След визуалната оценка на метаболитния отговор на iPET се определиха стойностите на SUVmax2, SUVavgL2 (при 145 болни) и SUVpeak (143 болни) - изобразени на табл.12.

**Табл.12.** Стойности на параметрите SUVmax2, SUVavgL2 и SUVpeak.

| Полуколичествен параметър | Определен при /бр.болни/ | Минимална стойност | Максимална стойност | Средна стойност | Медиана | Стандартно отклонение |
|---------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|---------|-----------------------|
| SUVmax2                   | 145                      | 1,22               | 21,35               | 6,48            | 5,43    | 4,19                  |
| SUVavgL2                  | 145                      | 0,34               | 4,05                | 1,73            | 1,71    | 0,54                  |
| SUVpeak                   | 143                      | 1,20               | 20,07               | 5,98            | 4,89    | 3,90                  |

Максимална степен на натрупване на маркираната глюкоза се регистрира най-често в медиастинума от нодалните локализации и в слезка и бял дроб от екстранодалните – фиг. 13.



**Фиг. 13.** SUVmax2 - честота на разпределение по локализации.

➤ **Определяне на полуколичествените параметри ΔSUVmax и qPET за остатъчна лезия с най-висока метаболитна активност.**

На базата на наличните резултати за SUVmax от стадиращата и рестадираща PET се изчисли процентното намаление на показателя след проведеното лекарствено лечение - ΔSUVmax (%). Този параметър беше изчислен при 133 болни. При 7 пациенти се намериха отрицателни стойности за ΔSUVmax, обозначаващи по-високи стойности на SUVmax при рестадиране (SUVmax2) в сравнение със стойността преди провеждане на терапия (SUVmax1).

Определянето на SUVpeak и SUVavgL2 позволи намиране на стойността на показателя qPET за най-активната остатъчна лезия и софтуерното превръщане на iPET-образа в цветна карта на разпределение на активността на базата на този показател. Параметърът qPET се определи при 157 пациенти. Стойностите на параметрите ΔSUVmax и qPET са изобразени на табл.13.

Най-често срещаните стойности на ΔSUVmax бяха в интервала 60-80, а на qPET около 2 до 6.

**Табл.13.** Стойности на параметрите ΔSUVmax и qPET.

| Полуколичествен параметър | Определен при /бр.болни/ | минимална стойност | максимална стойност | Средна стойност | медиана | стандартно отклонение |
|---------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|---------|-----------------------|
| qPET                      | 157                      | 0,87               | 14,73               | 3,67            | 2,88    | 2,33                  |
| ΔSUVmax (%)               | 133                      | - 45,48            | 92,18               | 52,14           | 59,42   | 27,65                 |



### ➤ **Определяне броя остатъчни лезии на iPET**

След установяване на най-активната остатъчна лезия се определи наличието, броя (N) и вида на допълнителни остатъчни огнища на патологична активност с по-нисък интензитет съобразно трите приети категории за стойности на qPET, съответно >0.95 – „зелена зона“, >1.3 – „червена зона“ и >2 – „синя зона“.

Най-голям брой лезии на пациент се регистрира в „зелената зона“ – 13; 12 е максималният установен брой лезии в „червената“ и 11 – в „синята зона“.

Стойности за броя лезии от 1 до 5 се среща с най-голяма честота за всички категории: табл.14.

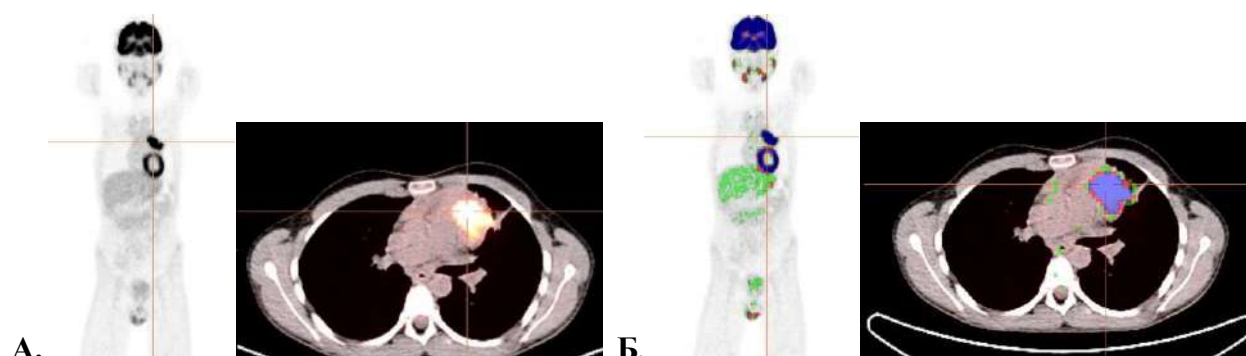
**Табл. 14.** Честота на броя лезии в различните категории на qPET.

| Зона      | qPET  | брой лезии |     |     |    |
|-----------|-------|------------|-----|-----|----|
|           |       | 0*         | 1-2 | 3-5 | >5 |
| „зелена“  | >0.95 | 3          | 77  | 46  | 18 |
| „червена“ | >1.3  | 8          | 87  | 48  | 11 |
| „синя“    | >2.0  | 31         | 90  | 22  | 11 |

\*Брой лезии „0“ означава, че визуално наличният остатък е с интензитет на qPET, по-малък от съответната категория

### ➤ **Определяне на остатъчния метаболитно-активен туморен обем.**

Представянето на iPET-образа в цветна карта на разпределение на активността (фиг.14) съобразно стойностите на qPET позволи и определянето на метаболитно-активните остатъчни обеми за всеки пациент в трите категории на qPET - посочени в табл. 15.



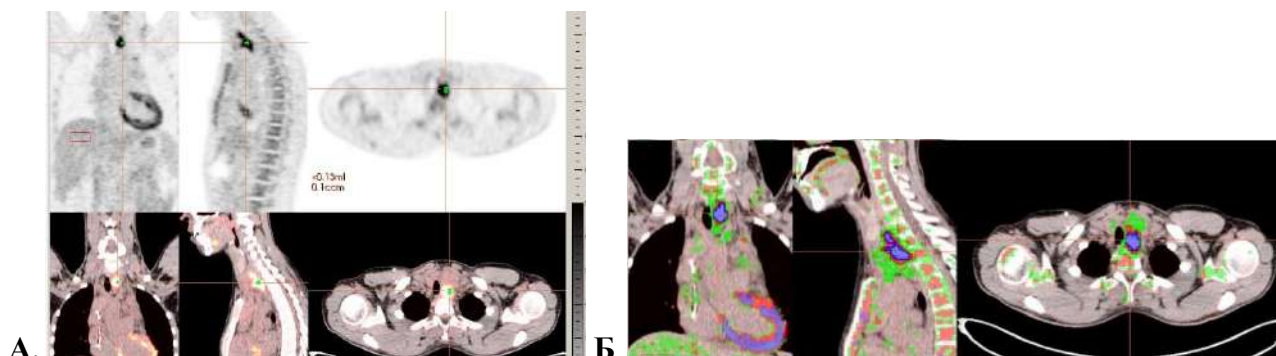
**Фиг.14.** Софтуерна трансформация на iPET-образа съобразно определените qPET-стойности. А. Целотелесен и трансаксиален образ на iPET с остатъчна метаболитно-активна лезия в медиастинум. Б. Трансформиран iPET образ в цветна карта на разпределение на активността.

**Табл.15.** Стойности на остатъчните метаболитно-активни обеми.

| Остатъчен метаболитен обем при qPET: | минимална стойност | максимална стойност | Средна стойност | медиана | стандартно отклонение |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|---------|-----------------------|
| >0,95 „зелен“                        | 0,00               | 1231,25             | 78,91           | 28,26   | 149,54                |
| >1,3 червен“                         | 0,00               | 452,62              | 34,01           | 8,35    | 65,09                 |
| >2,0 „син“                           | 0,00               | 197,78              | 13,99           | 1,36    | 32,64                 |

На фиг. 15 е представена последователността на определяне на полуколичествените параметри SUVavgL2, SUVpeak, qPET и метаболитно-активните обеми на остатъчна лезия на iPET.

- А.** Определяне на SUVavgL2 (червен правоъгълник) и SUVpeak (маркер в зелено);  
**Б.** Маркиране на остатъчни метаболитни обеми за лезия в горен медиастинум: синьо – qPET>2.0; червено – qPET>1.3; зелено – qPET>0.95.



- В.** Числено определяне на метаболитните обеми (Vol.): qPET>2.0 (синя стрелка); qPET>1.3 (червена стрелка); qPET>0.95 (зелена стрелка).

|                        | Vol.[ccm] |
|------------------------|-----------|
| qPet 6 (0.95 SUVdelta) | 47.67     |
| qPet 2 (0.95 SUVdelta) | 30.55     |
| Cubic 1                | 29.86     |
| qPet 5 (1.30 SUVdelta) | 17.45     |
| qPet 3 (1.30 SUVdelta) | 17.32     |
| qPet 4 (2.00 SUVdelta) | 8.89      |

**Фиг.15.** Алгоритъм за определяне на полуколичествените параметри SUVavgL2, SUVpeak, qPET и метаболитно-активните обеми на остатъчна лезия (А, Б, В).

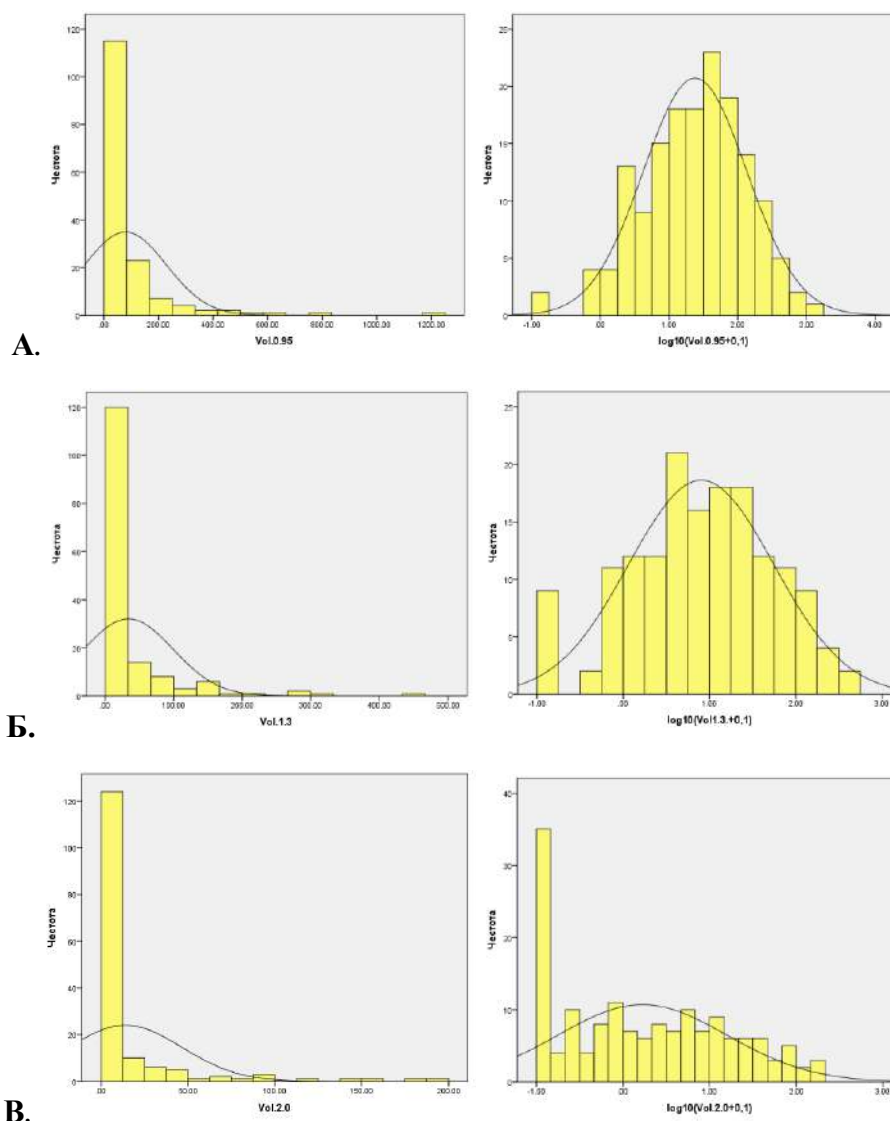
## 2.2. Определяне значимостта и взаимовръзката на показателите по отношение прогностичната роля на iPET и появата на рецидив.

Първоначално се проведе статистически анализ на някои от използваните параметри, за да се провери дали имат нормално (Гаусово) разпределение: обеми (Vol\_2.0/1.3/0.95), qPET,  $\Delta$ SUVmax (delta\_SUV). Това се налага от факта, че повечето от използваните тук статистически методи имат основно изискване за нормалност на разпределението на оценяваната характеристика (Peng 2002) (Mukaka 2012).

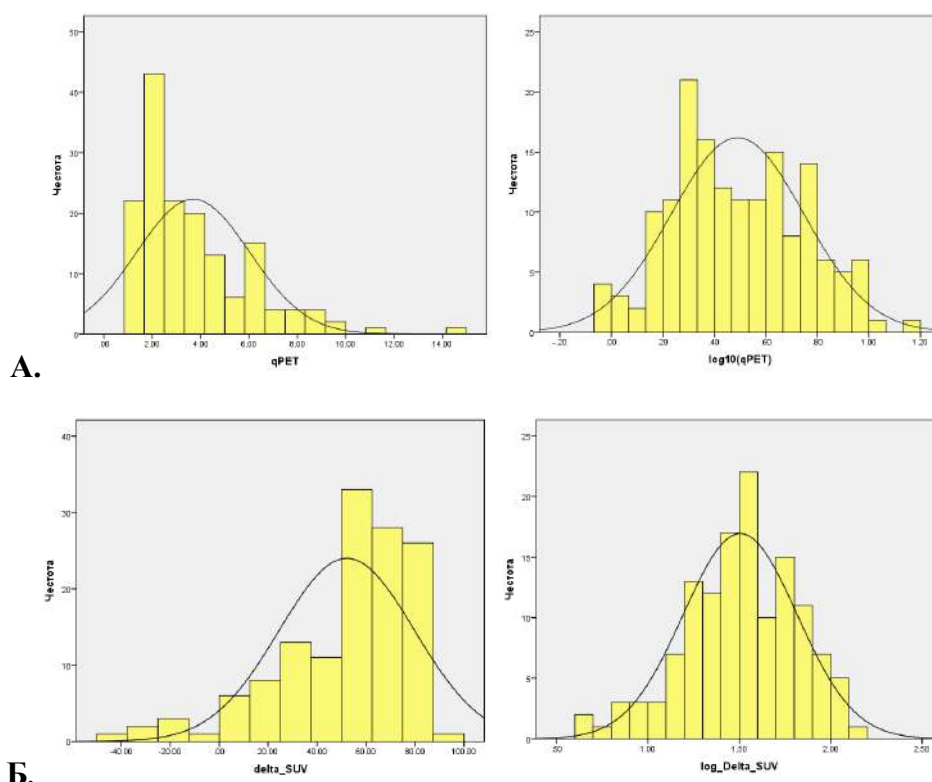
Чрез метода на Колмогоров-Смирнов (SPSS/One-sample Kolmogorov-Smirnov Test) и R3.1.0 се установи, че разпределението на стойностите на параметрите е различно от нормалното, поради което беше необходимо тези стойности да бъдат рекодирани чрез



използване на логаритмична трансформация ( $\log_{10}$ ). Това се наложи и от наличието на екстремални стойности в разглежданите параметри. При параметъра  $\Delta\text{SUV}$  ( $\Delta\text{SUV}_{\max}$ ), поради крайната асиметричност на разпределението му, се направи и допълнителна трансформация във вида:  $\log_{10}(X_{\max} + 1 - X)$ , където  $X_{\max}$  е максималната стойност на параметъра  $\Delta\text{SUV}$ , а  $X$  е съответната му стойност при отделния пациент. На фиг. 16 и 17, са показани разпределенията на реално отчетените и съответните рекодирани стойности на параметрите.



**Фиг.16.** Разпределение на стойностите на параметрите “Vol.0.95”(А), “Vol.1.3”(Б) и “Vol.2.0.” (В) в оригинална (вляво) и логаритмична скала (вдясно).



**Фиг. 17.** Разпределение на стойностите на параметрите „qPET”(А) и “delta\_SUV”(Б) в оригинална (вляво) и логаритмична скала (вдясно).

Съответно стойностите на всички параметри, касаещи обеми, както и на параметрите qPET и delta\_SUV, бяха представени и подложени на по-нататъшни анализи в логаритмична скала.

### 2.2.а. Значимост на $\Delta$ SUVmax за определяне риска и времето за поява на рецидив

В нашето проучване не се установи сигнификантна зависимост между  $\Delta$ SUVmax и появата на рецидив, както и времето за поява на рецидив – т.е., на базата на настоящия материал наличието на такава връзка остава недоказана (Табл.16.). Въпреки някои разнопосочни сведения от проведени проучвания за ролята на  $\Delta$ SUVmax като прогностичен фактор, при ХЛ в повечето случаи се разчита на визуалната интерпретация, показала много висока ОПС и приемлива ППС (Hutchings 2005) (Gallamini 2007) (Zinzani 2012).

**Табл. 16.** Определяне силата на връзката (А.) и статистическата значимост на регресионния коефициент (Б.) между параметъра  $\Delta$ SUVmax (log\_delta\_SUV) и времето до поява на рецидив на заболяването.

А.

|               |                        | log_Delta_SUV | Време до рецидив<br>(месеци) |
|---------------|------------------------|---------------|------------------------------|
| log_Delta_SUV | Pearson<br>Correlation | 1             | .064                         |
|               | Sig. (2-tailed)*       |               | .473                         |

\*Sig. е значимост на **корелационния** коефициент, който измерва **силата** на връзката

Б.

(Продължение)

| Променлива    | Регресионен коефициент (B) | Значимост на коефициента (Sig.)* | Шанс Exp(B) |
|---------------|----------------------------|----------------------------------|-------------|
| log_Delta_SUV | -1.131                     | .132                             | .323        |
| Constant      | .259                       | .812                             | 1.296       |

\*Sig. е статистическата значимост на **регресионния** коефициент, който показва с колко ще се промени резултатът, ако фактора се промени с единица.

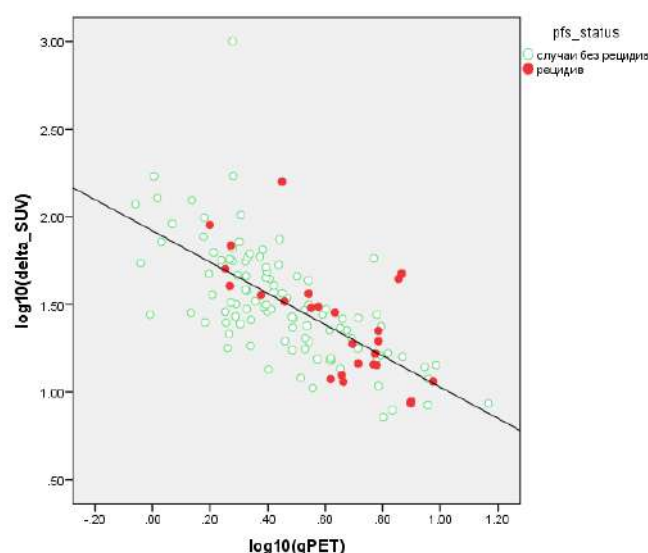
## 2.2.6. Връзка между $\Delta$ SUVmax и qPET и значение за риска от поява на рецидив

Установи се сигнификантна обратно-пропорционална зависимост ( $p=0,000$ ) между  $\Delta$ SUVmax и qPET. Високите стойности на qPET вследствие на остатъчна метаболитна активност след 2 курса ХТ, съответстват на ниски стойности на  $\Delta$ SUVmax, поради недостатъчния спад на SUVmax като израз на непълен (недостатъчен) терапевтичен метаболитен отговор (табл.17) (фиг.18).

**Табл.17.** Корелационна матрица на връзките между параметрите qPET и  $\Delta$ SUVmax (коефициент на Pearson).

|               |                     | qPET_log10 | log_Delta_SUV |
|---------------|---------------------|------------|---------------|
| log10_qPET    | Pearson Correlation | 1          | -.679**       |
|               | Sig. (2-tailed)     |            | .000          |
| log_Delta_SUV | Pearson Correlation | -.679**    | 1             |
|               | Sig. (2-tailed)     | .000       |               |

\*\*Коефициентите на корелация са статистически значими при риск за грешка 1%.



**Фиг. 18.** Зависимост между qPET и  $\Delta$ SUVmax и разпределение на случаите с и без рецидив съобразно техните стойности (където „pfs\_status“ е „свободна от прогресия преживяемост“ – случаи с и без рецидив).

От 157 болни с проведена iPET, изчислени qPET, SUVmax и проследени клинично, само 9 болни бяха с qPET на остатъчна лезия <1.3 и 3 от тях с qPET < 0.95. Всички те към момента на събиране на данните за преживяемостта са без рецидив. От останалите 148 пациенти с qPET >1.3 – 32 са получили рецидив, като 28 от тях (87,5%) имат стойности на qPET >2.0 – табл. 18.

**Табл. 18.** Брой пациенти с и без рецидив в зависимост от стойността на qPET.

| qPET         | pfs_status  |         |
|--------------|-------------|---------|
|              | без рецидив | рецидив |
| < 0.95       | 3           | 0       |
| > 0.95 ≤ 1.3 | 6           | 0       |
| >1.3 ≤ 2     | 29          | 4       |
| > 2.0        | 87          | 28      |
| Общо         | 125         | 32      |

Съгласно получените и обобщени на табл. 17 данни, стойности на qPET >1.3 и особено qPET > 2.0, насочват към по-висок риск от поява на рецидив. В нашето проучване стойност се затвърждава предположената от Hasenclever (2014) стойност на qPET=2.0 като потенциален праг с висока специфичност, който може да се има предвид при евентуално интензифициране на лечебния план.

## 2.2.в. Определяне значението на метаболитно-активните остатъчни обеми и стойността на qPET като предиктивни фактори за поява на рецидив.

При анализиранияте 157 пациенти с проведена iPET се установи силна право пропорционална взаимозависимост между qPET и метаболитните обеми, най-значителна за Vol\_2.0\_log10 (Табл.19.):

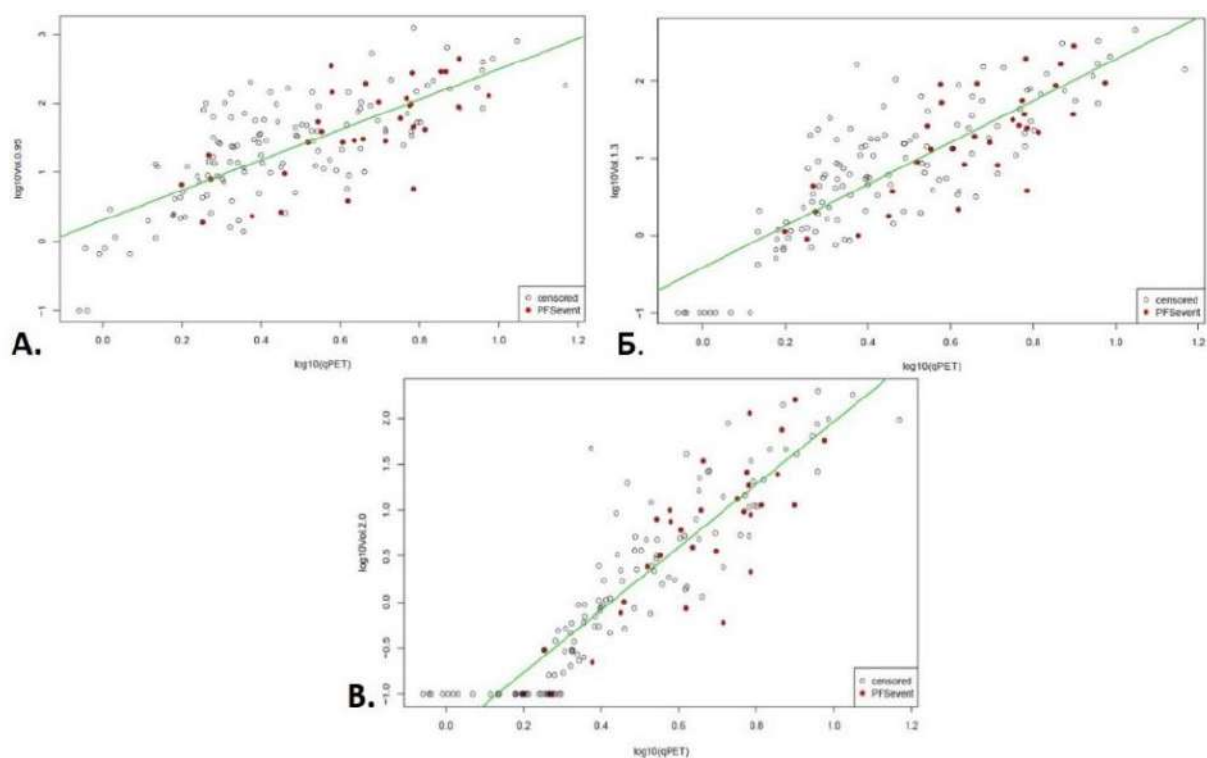
**Табл.19.** Корелационна матрица на връзките между qPET и метаболитните обеми (коефициент на Pearson).

|                |                     | Корелации  |               |               |                |
|----------------|---------------------|------------|---------------|---------------|----------------|
|                |                     | qPET_log10 | Vol_2.0_log10 | Vol_1.3_log10 | Vol_0.95_log10 |
| qPET_log10     | Pearson Correlation | 1          | .905**        | .827**        | .748**         |
| Vol_2.0_log10  | Pearson Correlation | .905**     | 1             | .885**        | .801**         |
| Vol_1.3_log10  | Pearson Correlation | .827**     | .885**        | 1             | .952**         |
| Vol_0.95_log10 | Pearson Correlation | .748**     | .801**        | .952**        | 1              |

\*\*. Коефициентите на корелация са статистически значими при риск за грешка 1%.

Използвайки методите на логистичната регресия установихме следното:

При съвместното разглеждане на интересующите ни параметри (като съвкупност от фактори) се намери право-пропорционална зависимост между констелацията qPET/метаболитен обем и риска за рецидив (фиг. 19).



**Фиг. 19.** Зависимост между метаболитно-активните обеми и qPET по отношение появата на рецидив (PFSevent, с червени точки са обозначени рецидивите): А. При  $qPET > 0.95$ ; Б. При  $qPET > 1.3$ ; В. При  $qPET > 2.0$ .

Въпреки това, qPET се оказва със статистически значим резултат като предиктивен фактор за поява на рецидив в тази съвкупност ( $p < 0,05$ ; шанс<sup>3</sup> = 118.523), за разлика от метаболитно-активните обеми (Табл.20).

**Табл. 20.** Роля на метаболитните обеми и на qPET за определяне риска от поява на рецидив.

| Параметър      | Регресионен коефициент (B) | Значимост на коефициента (p) | Шанс (Exp(B)) |
|----------------|----------------------------|------------------------------|---------------|
| qPET_log10     | 4.775                      | Да ( $p=0.017$ )             | 118.523       |
| Vol_2.0_log10  | -0.401                     | Не ( $p=0.612$ )             | 0.670         |
| Vol_1.3_log10  | 0.314                      | Не ( $p=0.823$ )             | 1.369         |
| Vol_0.95_log10 | -0.591                     | Не ( $p=0.594$ )             | 0.554         |

При разглеждането на тези параметри като отделни фактори за поява на рецидив, обаче, се наблюдава статистическа значимост както на  $\log_{10} qPET$ , така и на  $\log_{10} Vol_{2.0}$  и  $\log_{10} Vol_{1.3}$  (за  $\log_{10} Vol_{0.95}$  се установява  $p > 0,05$ ). С други думи, съществува право-пропорционална зависимост между:

- 1) qPET и риска от развитие на рецидив, както и
- 2) между метаболитно-активния остатъчен обем (предимно Vol.1.3 и Vol.2.0) и риска от рецидив.

<sup>3</sup> В специализираната литература характеристиката „шанс“ се среща обозначена по различни начини: odds ratio, exp(b) и други.

Все пак и при тази констелация най-значим фактор за предсказване на рецидив се оказва qPET с фактор 17 за предсказване вероятността от поява на рецидив спрямо фактор <2 за метаболитните обеми (табл.21):

**Табл.21.** Метаболитни обеми и qPET: ниво на значимост и вероятност за предикция появата на рецидив.

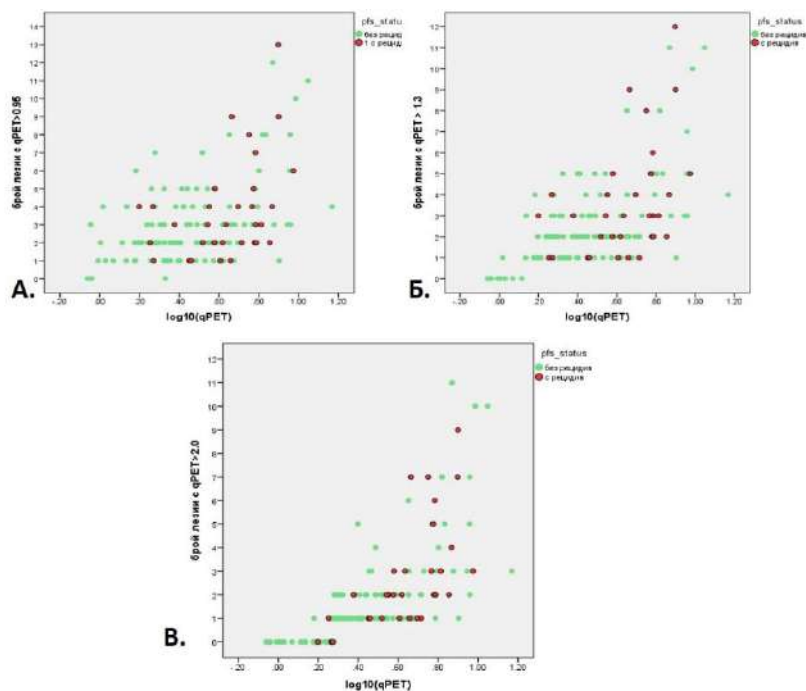
| Модел | Параметър      | Регресионен коефициент (B) | Значимост на коефициента (p) | Шанс (Exp(B)) | Коректно предсказани случаи от модела |
|-------|----------------|----------------------------|------------------------------|---------------|---------------------------------------|
| 1     | Vol.2.0_log10  | 0,586                      | 0,005                        | 1,797         | 79,7%                                 |
| 2     | Vol.1.3_log10  | 0,586                      | 0,024                        | 1,796         | 79,7%                                 |
| 3     | Vol.0.95_log10 | 0,523                      | 0,066                        | 1,687         | 79,7%                                 |
| 4     | qPET_log10     | 2,859                      | 0,001                        | 17,439        | 78,0%                                 |

## 2.2.г. Определяне ролята на броя остатъчни метаболитно-активни лезии за появата на рецидив.

По отношение значението на броя остатъчни метаболитно-активни лезии на iPET за появата на рецидив се установи, че броят остатъчни метаболитно-активни лезии има прогностична стойност като самостоятелен фактор (сигнификантна при стойности на qPET>0.95) (Табл.22), но не увеличава предиктивната стойност на qPET (Фиг. 20 А/Б/В):

**Табл.22.** Значимост на броя метаболитно-активни лезии (N\_Lesion) по отношение появата на рецидив.

| Модел | Параметър    | Регресионен коефициент (B) | Значимост на параметъра (p) | Шанс (Exp (B)) |
|-------|--------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 1     | N_Lesion_095 | 0,149                      | 0,054                       | 1,161          |
| 2     | N_Lesion_13  | 0,206                      | 0,011                       | 1,229          |
| 3     | N_Lesion_2   | 0,200                      | 0,019                       | 1,172          |



**Фиг.20.** Разпределение на случаите с и без рецидив спрямо броя лезии за различните категории qPET (А., Б., В.).

На представеното на табл. 23 разпределение на случаите с рецидив спрямо броя лезии за различните стойности на qPET се наблюдава тенденция за увеличаване на относителния брой на пациентите, получили рецидив, при увеличаване на броя остатъчни метаболитно-активни лезии. Така например, от общо 77 пациента с 1 до 2 остатъчни лезии при qPET>0.95, при 13 (17%) е установен рецидив, докато процентът на случаите с рецидив при повече от 5 лезии е значително по-висок – 33% (6 пациента от общо 18 в тази подгрупа). Сходна е ситуацията и за останалите стойности на qPET.

**Табл.23.** Случаи с рецидив според броя лезии за различните qPET-категории.

| qPET/брой лезии | рецидиви/общ брой пациенти |             |              |
|-----------------|----------------------------|-------------|--------------|
|                 | 1-2                        | 3-5         | >5           |
| >0.95           | 13/77 (17%)                | 13/56 (23%) | 6/18 (33%)   |
| >1.3            | 13/87 (15%)                | 14/48 (29%) | 5/11 (45,5%) |
| >2.0            | 17/90 (19%)                | 7/22 (32%)  | 5/11 (45,5%) |

#### 2.2.д. Зависимости между qPET, метаболитно-активния остатъчен обем и броя остатъчни лезии спрямо времето до поява на рецидив.

При проведените анализи, търсещи наличието на връзка между qPET, метаболитните обеми и броя остатъчни метаболитно-активни лезии спрямо времето до поява на рецидив се установи много слаба, макар и статистическа значима (с изкл. на log10\_Vol.0.95), обратно-пропорционална връзка между метаболитните обеми и времето до прогресия (Табл.24) и броя лезии и времето до прогресия (Табл.25) при съответните стойности на qPET:

**Табл. 24.** Връзка между метаболитно-активните обеми и времето до прогресия (поява на рецидив).

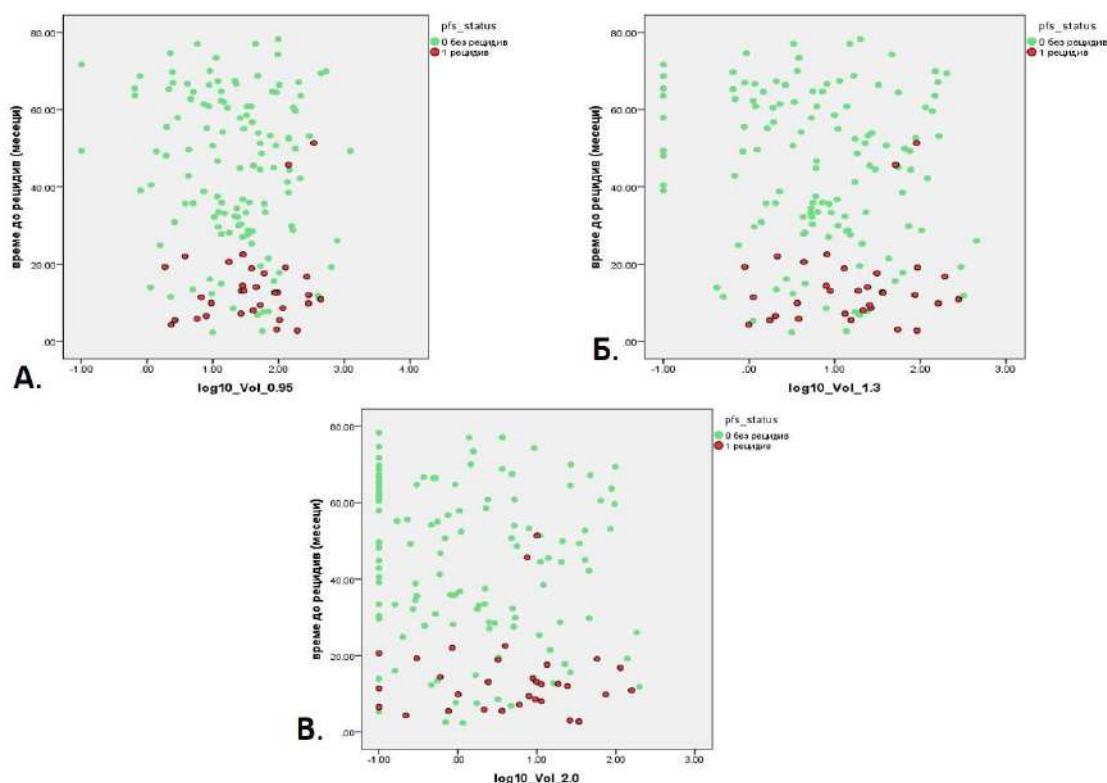
| Метаболитни обеми           |                     | Време до прогресия (месеци) |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Vol.0.95_log10              | Pearson Correlation | -.133                       |
|                             | Sig. (2-tailed)     | .097                        |
| Vol.1.3_log10               | Pearson Correlation | -.184*                      |
|                             | Sig. (2-tailed)     | .021                        |
| Vol.2.0_log10               | Pearson Correlation | -.211**                     |
|                             | Sig. (2-tailed)     | .008                        |
| Време до прогресия (месеци) | Pearson Correlation | 1                           |
|                             | N                   | 157                         |

**Табл. 25.** Връзка между броя метаболитно-активни лезии и времето до прогресия (поява на рецидив).

| Брой лезии при:             |                     | Време до прогресия (месеци) |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| qPET> 0.95                  | Pearson Correlation | -.205*                      |
|                             | Sig. (2-tailed)     | .011                        |
| qPET > 1.3                  | Pearson Correlation | -.251**                     |
|                             | Sig. (2-tailed)     | .002                        |
| qPET>2.0                    | Pearson Correlation | -.247**                     |
|                             | Sig. (2-tailed)     | .002                        |
| Време до прогресия (месеци) | Pearson Correlation | 1                           |
|                             | N                   | 157                         |



Съответно приехме, че в нашия колектив пациенти няма убедителни данни за по-ранна поява на рецидив при болни с по-големи остатъчни метаболитно-активни обеми и по-голям брой лезии при едни и същи стойности на qPET (Фиг.21):



**Фиг. 21.** Връзка между метаболитния обем и времето за поява на рецидив (А. При qPET>0.95, Б. При qPET>1.3, В. При qPET>2.0).

Въпреки установената прогностична значимост на броя метаболитно-активни лезии и на метаболитно-активните обеми при стойности на qPET>1.3 и >2.0, извън влиянието на qPET не се установи допълнителна значима прогностична роля на тези параметри. Причината за този, може би първоначално не дотам очакван, резултат може да се търси в специфичната хистопатология и биологични характеристики на ХЛ, различаващи се съществено от други често срещани лимфомни типове, като напр. DLBCL и FL (Alvaro 2008) (Gallamini 2010). На базата на нашите резултати може да се твърди, че при неадекватен метаболитен отговор, т.нар. “non-responders”, по-съществено значение за прогнозата има не обема или броя на лезиите, а интензитета на <sup>18</sup>F-FDG-фиксацията, изразен чрез показателя qPET, и указващ по-скоро недостатъчна химиочувствителност на атакуваните клетъчни популации.

## **2.2.е. Определяне на ролята на визуалната скала за оценка на отговора от Deauville като прогностичен фактор за поява на рецидив.**

Визуалната скала от Deauville показва налична статистически значима връзка с появата на рецидив ( $p=0,021^4$ ). С увеличаването на Deauville-скора (3 до 5) се наблюдава тенденция за увеличаване броя на случаите, получили рецидив (pfs\_status =1) (Табл.26).

<sup>4</sup> Вероятността е изчислена въз основа на хи-квадрат коефициента на Пийърсън.



**Табл. 26.** Разпределение на случаите с и без рецидив спрямо визуално определения Deauville-score.

| Интерпретация по скалата от Deauville |                                                      |               | pfs_status |       | Общо  |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|------------|-------|-------|
|                                       |                                                      |               | 0          | 1     |       |
| Deauville-score                       | 3: Фиксация > медиастиnum, но ≤ черен дроб           | Брой пациенти | 7          | 0     | 7     |
|                                       |                                                      | %             | 5,6%       | 0,0%  | 4,5%  |
|                                       | 4: Фиксация умерено > черен дроб                     | Брой пациенти | 49         | 6     | 55    |
|                                       |                                                      | %             | 39,2%      | 18,8% | 35,0% |
|                                       | 5: Фиксация значително > черен дроб и/или нови лезии | Брой пациенти | 69         | 26    | 95    |
|                                       |                                                      | %             | 55,2%      | 81,3% | 60,5% |
| Общо                                  |                                                      | Брой пациенти | 125        | 32    | 157   |

От таблица 27 обаче е видно, че при съвместното разглеждане на факторите qPET и Deauville-score, qPET е значимо по-силен прогностичен фактор за поява на рецидив.

**Табл.27.** Сравнителен анализ между визуалната скала (Deauville) и параметъра qPET по отношение ролята им за предсказване вероятността от поява на рецидив.

| Параметър  | Регресионен коефициент (B) | Значимост на коефициента (Sig.) | Шанс Exp(B) |
|------------|----------------------------|---------------------------------|-------------|
| Deauville  | .381                       | .534                            | 1.463       |
| qPET_log10 | 2.444                      | .034                            | 11.517      |
| Constant   | -4.477                     | .077                            | .011        |

Така в нашето проучване се затвърждава тезата за по-коректното във физиологичен аспект количествено определяне на метаболитния отговор с цифров qPET-израз без дефинирана крайна стойност индивидуално за всяка лезия и пациент, в сравнение с използването на категорийни или бинарни скали.

По отношение влиянието на **Deauville-скалата** върху времето до появата на рецидив, се намери обратно-пропорционална, статистически значима, но твърде слаба зависимост, не позволяваща използването на **този показател** като прогностичен маркер за това (Табл.28).

**Табл. 28.** Връзка между визуалната оценка на отговора според Deauville-скалата и времето до поява на рецидив.

| Параметър                   |                     | Deauville |
|-----------------------------|---------------------|-----------|
| Deauville                   | Pearson Correlation | 1         |
|                             | Sig. (2-tailed)     |           |
| Време до прогресия (месеци) | Pearson Correlation | -.255**   |
|                             | Sig. (2-tailed)     | .001      |

## **II. Проучване ролята на SPECT/CT с неспецифични туморотропни технеций-маркирани радиофармацевтици в стадирането, оценката на ефекта от терапията и рестадирането на ХЛ и НХЛ:**

### **1. Проучване на диагностичните възможности на SPECT спрямо CT с използване на неспецифичните тумор-изобразяващи $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и $^{99m}\text{Tc}$ -TF при първична стадираща или рестадираща SPECT/CT**

В нашето проучване разглеждахме съвпаденията в резултатите от SPECT и CT от две страни: 1) като цялостна интерпретация на изследването/заключение и 2) по отделните локализации: „лезия по лезия“. Установихме пълна конкордантност между стадиращите SPECT и CT като цялостна интерпретация и много висока степен на съвпадение при разглеждане „лезия по лезия“. Оценяването на показателите специфичност, точност, позитивна и негативна предиктивна стойност на SPECT се извършваше на базата на проведените 45 туморотропни изследвания (44 целотелесни хибридни сканирания в режим на WB-SPECT/CT и 1 в режим на SPECT на глава) при 42 болни.

В зависимост от индикацията за провеждане на SPECT/CT се установи следното разпределение по брой изследвания – Табл.29:

**Табл.29.** Разпределение на туморотропните SPECT/CT-изследвания според индикацията за провеждане.

| Индикация                | Брой изследвания | %     |
|--------------------------|------------------|-------|
| стадиране                | 5                | 11,1  |
| рестадиране              | 35               | 77,8  |
| рестадиране след рецидив | 5                | 11,1  |
| Общо                     | 45               | 100,0 |

При двама пациенти стадиращата SPECT/CT беше проведена с цел образно-диагностично уточняване при непотвърдена хистологично, клинично суспектна диагноза „лимфом“. SPECT/CT не установи патологични находки и отхвърли лимфопролиферативен процес. SPECT и CT бяха конкордантно негативни. При всички пациенти с хистологично потвърден лимфом, провели SPECT/CT за първично стадиране, SPECT и CT определиха еднакъв стадий, т.е. бяха конкордантни – Табл.30:

**Табл.30.** Разпределение по стадии съобразно находката от SPECT и CT.

| Стадий | SPECT(бр.пац.) | CT(бр.пац.) |
|--------|----------------|-------------|
| I      | 0              | 0           |
| II     | 1              | 1           |
| III    | 1              | 1           |
| IV     | 1              | 1           |

Разгледани „лезия по лезия“, при стадиращата SPECT/CT установихме много висока степен на конкордантност на находките по региони с 91 конкордантно-негативни, 16 конкордантно-позитивни, 1 регион беше определен и от двата метода като „патологична, но различна от лимфом“ находка (ингвинални ЛВ с реактивно-възпалителен тип промени) и само при двама пациенти се установиха дискордантно-

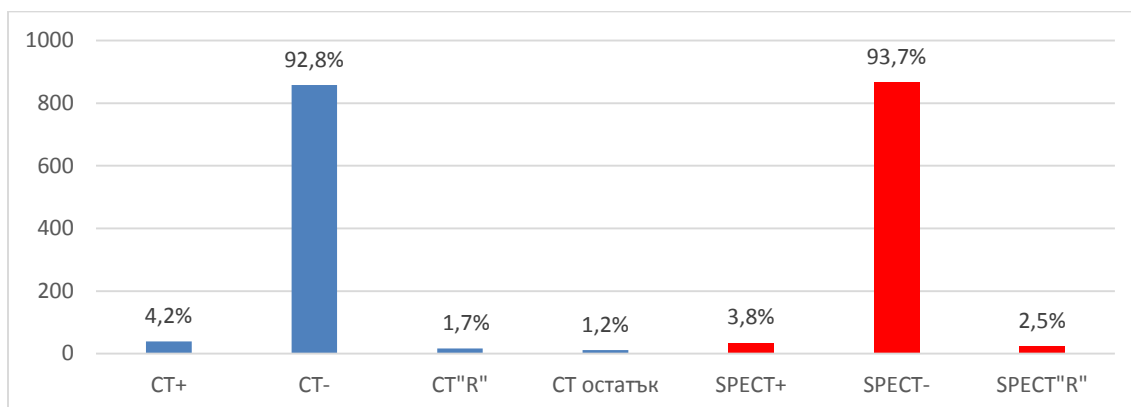
негативни (SPECT-СТ+) лезии. При единия пациент се касаеше за дребни нодуларни лезии в десен бял дроб на СТ без патологично натрупване на ТТРФ, а при другия за леко увеличен на СТ парааортален ЛВ без убедителна находка от SPECT.

На табл.31. са представени SPECT- и СТ-находките от всички (стадиращи и рестадиращи) изследвания по локализации, като с (+) са обозначени патологични на СТ или SPECT находки, с (-) – негативни за лимфомно ангажиране, а с „R” - патологична находка, различна от лимфомно ангажиране. „СТ остатък” обозначава резидуална тъкан (от първичната лезия) на СТ след проведено лечение.

**Табл.31.** Находки от СТ и SPECT съобразно вида и локализацията.

| Локализация                    | Брой находки |            |           |               |           |            |           |
|--------------------------------|--------------|------------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|
|                                | СТ+          | СТ-        | СТ"R"     | СТ<br>остатък | SPECT+    | SPECT-     | SPECT"R"  |
| цервикални ЛВ<br>вдясно        | 1            | 41         | 2         | 0             | 1         | 41         | 2         |
| цервикални ЛВ вляво            | 2            | 40         | 2         | 0             | 2         | 40         | 2         |
| супраклавикуларни<br>ЛВ вдясно | 1            | 43         | 0         | 0             | 1         | 43         | 0         |
| супраклавикуларни<br>ЛВ вляво  | 2            | 42         | 0         | 0             | 2         | 42         | 0         |
| инфракл/аксил. ЛВ<br>вдясно    | 4            | 39         | 1         | 0             | 3         | 37         | 4         |
| инфракл/аксил. ЛВ<br>вляво     | 3            | 37         | 4         | 0             | 1         | 39         | 4         |
| медиастинум                    | 9            | 24         | 0         | 11            | 9         | 33         | 2         |
| ЛВ в ляв белодробен<br>хилус   | 3            | 41         | 0         | 0             | 3         | 41         | 0         |
| ЛВ в десен<br>белодробен хилус | 3            | 41         | 0         | 0             | 3         | 41         | 0         |
| ЛВ в хилуса на<br>слезката     | 0            | 44         | 0         | 0             | 0         | 44         | 0         |
| ЛВ в хилуса на<br>черния дроб  | 0            | 44         | 0         | 0             | 0         | 44         | 0         |
| мезентериални ЛВ               | 0            | 44         | 0         | 0             | 0         | 44         | 0         |
| парааортални ЛВ                | 1            | 43         | 0         | 0             | 0         | 44         | 0         |
| илиачни ЛВ вдясно              | 0            | 44         | 0         | 0             | 0         | 44         | 0         |
| илиачни ЛВ вляво               | 0            | 44         | 0         | 0             | 0         | 43         | 1         |
| ингвинални ЛВ<br>вдясно        | 1            | 42         | 1         | 0             | 1         | 41         | 2         |
| ингвинални ЛВ вляво            | 2            | 40         | 2         | 0             | 2         | 41         | 1         |
| Десен бял дроб                 | 4            | 38         | 2         | 0             | 3         | 40         | 1         |
| Ляв бял дроб                   | 2            | 40         | 2         | 0             | 4         | 37         | 3         |
| Слезка                         | 1            | 43         | 0         | 0             | 0         | 44         | 0         |
| Черен дроб                     | 0            | 44         | 0         | 0             | 0         | 44         | 0         |
| Кости                          | 1            | 41         | 2         | 0             | 1         | 40         | 3         |
| <b>Общо</b>                    | <b>40</b>    | <b>899</b> | <b>18</b> | <b>11</b>     | <b>36</b> | <b>907</b> | <b>25</b> |

На фиг. 22 е представено процентното съотношение на SPECT (в червено) спрямо CT (в синьо) находките по категории:



**Фиг. 22.** Съотношение на SPECT спрямо CT по общ брой позитивни (+), негативни (-) и различни от лимфом патологични находки (R), както и категорията “CT-остатък”.

➤ При съпоставяне на SPECT спрямо CT като цялостна интерпретация/заключение, т.е., дали пациентът е в ремисия от гледна точка на съответния метод или има наличие на активно/остатъчно заболяване, се установи следното разпределение – Табл. 32:

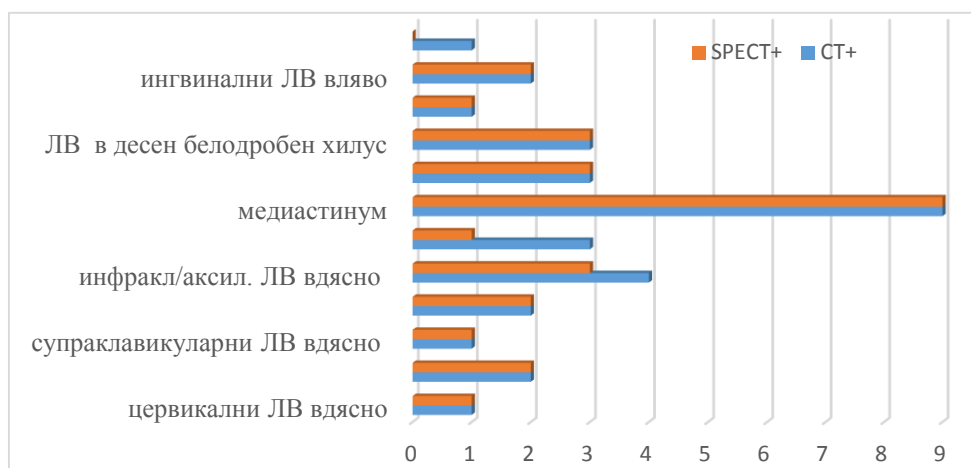
**Табл.32.** SPECT vs. CT като цялостна интерпретация:

| SPECT vs CT            | Брой изследвания | %     |
|------------------------|------------------|-------|
| конкордантно негативни | 23               | 51,1  |
| конкордантно позитивни | 13               | 28,9  |
| CT остатък/SPECT-      | 9                | 20    |
| Общо                   | 45               | 100,0 |

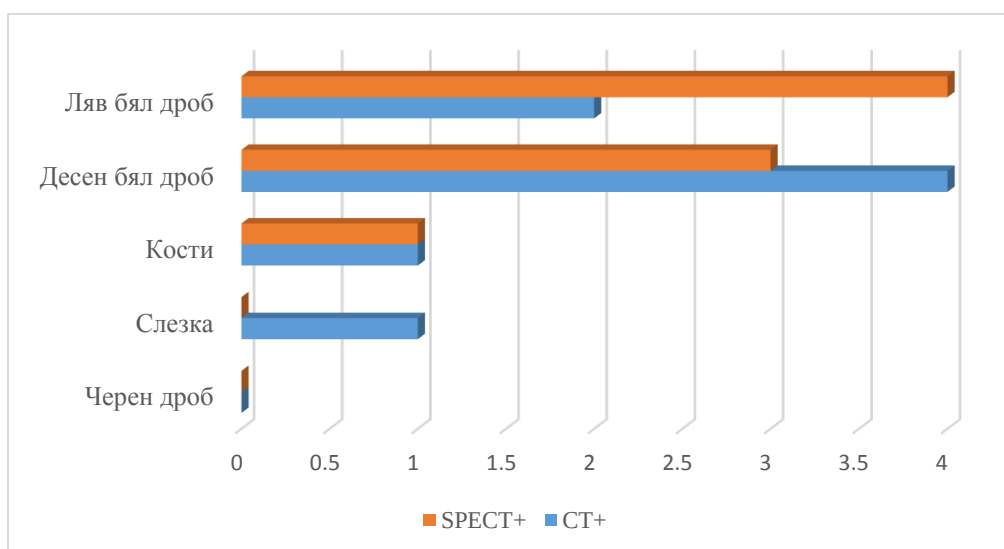
➤ При съпоставката по лезии/локализации се отчетоха следните резултати:

От проведените стадиращи и рестадиращи SPECT/CT-изследвания, най-често засегнатият (конкордантно-позитивен на SPECT и CT) от лимфопролиферативен процес нодален регион е медиастинума, следван от аксиларни (вкл. инфраклавикуларни) ЛВ, ЛВ в белодробния хилус, супраклавикуларни, цервикални и ингвинални лимфни басейни. При изследваните от нас пациенти не намерихме ангажирани ЛВ в хилусите на слезката, черния дроб, мезентериума и илиачни вериги (Фиг.23, Фиг.25).

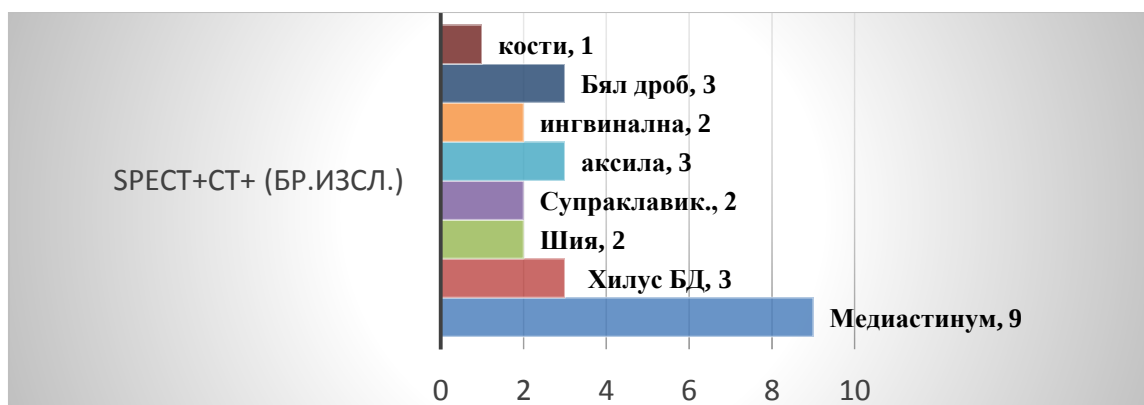
Най-често ангажираният орган е белият дроб, следван от скелета. В нашия пациентски колектив не се установи ангажиране на черния дроб (Фиг.24, Фиг.25). При един пациент бе описана персистираща спрямо предходни изследвания спленомегалия на CT.



**Фиг.23.** Честота на ангажиране на нодалните региони (конкордантно позитивни находки).



**Фиг.24.** Честота на ангажиране на екстранодални региони /органи/ (конкордантно позитивни находки).



**Фиг.25.** Най-често ангажирани локализации (нодални и екстранодални).

Може да се каже, че известната тенденция на „златния“ стандарт в диагностиката на лимфомите  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET да детектира по-голям брой лезии от СТ с голяма

вероятност и базирано на публикуваните данни (Schillaci 2002), важи и за навлизащия по-късно „гама-фотонен аналог“ SPECT. В нашето проучване дискордантно-позитивни находки се установиха в инфраклавикуларна/аксиларна области, единични в илиачна и ингвинална области, както и при един пациент в костна структура, дължащи се на неспецифично натрупване на  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF с възпалителен, реактивен характер при отсъстваща структурна/морфологична патология на СТ. В нашата оценка тези дискордантни региони бяха съответно класифицирани като несвързани с активност на хематоонкологичното заболяване и не доведоха до промяна в крайната интерпретация на SPECT спрямо СТ или в стадия.

Дискордантно-негативни находки (SPECT-СТ+) при стадиране се установиха при 2 пациенти: при 1 пациент в бял дроб с дребни нодуларни лезии на СТ и при друг пациент в увеличен парааортален лимфен възел. Подобни „проблематични“ от нуклеарно-медицинска гледна точка ситуации с наличие на дребни СТ-позитивни нодуларни белодробни лезии и липсваща фиксация на радиофармацевтик е отдавна и широко дискутирана и при PET/СТ и постоянно се търсят начини за преодоляването им и подобряване на пространствената разделителна способност на метода (Koorman 2015) (Soret 2007) (Salavati 2015). В нашите резултати от PET аналогично намираме по-голяма честота на дискордантно-негативни белодробни находки при стадиране. От друга страна, SPECT-интерпретацията на инфрадиафрагмалните региони, е изначално поне частично затруднена, поради жлъчно-чернодробната и интестинална физиологична екскреция на  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF през структурите на ГИТ (Maurea 1998). Припокриването от интензивна фиксация в черен дроб, слезка и черва, разсеяното лъчение и наличието на ЛВ с гранични размери, въпреки 3-измерността на SPECT-образите, може да бъде силно проблематично за визуалното отдиференциране на патологична фиксация напр. в парааортална или илиачна области. Поради това, откриването на дискордантно-негативни находки в тези региони може да бъде очаквано.

В хода на рестадиране на пациент с НХЛ се намериха персистиращо увеличени аксиларни ЛВ без остатъчна патологична активност. При един пациент с налична спленомегалия при рестадиране без фокални лезии на СТ, сцинтиграфският статус на слезката не можеше да бъде определен поради физиологичната фиксация на радиомаркера.

При 11 SPECT/СТ-изследвания на 8 пациента (1 пациент с 2 и 1 пациент с три последователни изследвания) с цел рестадиране при клинична ремисия, се установи резидуална формация в медиастинум на СТ (СТ остатък) без повишена активност на сцинтиграфското изследване (SPECT-). При 6 от тези пациенти (общо 8 изследвания: 3 изследвания на един и същ пациент) СТ установява остатък само в медиастинума на фона на клинична ремисия. При тези болни SPECT потвърждава клиничната ремисия въпреки наличния СТ остатък с негативен, без хиперфиксация на ТТРФ ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF SPECT-) скен. В тези случаи на дискордантност – СТ(+) и SPECT(-), SPECT е определящ за ремисията. Това произтича от факта, че метаболитният отговор на лечението настъпва по-бързо от структурно-анатомичния на СТ и обичайно се касае за фиброзна тъкан на мястото на туморната формация, без данни за виталност от нуклеарно-медицинското изследване. SPECT и СТ-находките в тези случаи могат да бъдат теоретично интерпретирани по два начина: 1) функционално-морфологично дискордантно-негативни или като 2) клинично конкордантно-негативни: при тях има

отчетен добър частичен отговор според RECIST-критериите (намаляване на размера на лезията) и клинична ремисия.

При останалите 3 изследвания (на 2 пациенти) освен SPECT-негативната медиастинална находка, има и други, конкордантни на СТ SPECT(+)-лезии, които определят цялостното заключение като конкордантно-позитивно. При двама пациенти се установи частичен терапевтичен отговор с негативна във функционална отношение медиастинална находка.

Важна според нас в тази група по отношение на ОПС на метода е и потвърждаваната от SPECT/СТ в 3 последователни години клинична ремисия при един от изследваните пациенти. Серийни  $^{99m}\text{Tc}$ -TF-SPECT-изследвания са препоръчани и от Scillací и колектив (2002) за оценка отговора на лечението при наддиафрагмални лимфоми. Нашите изследвания върху SPECT потвърждават възможността и на този нуклеарно-медицински хибриден метод да разграничава пролиферативно-активната туморна тъкан от авитална фиброза и дават основание SPECT/СТ да бъде вземана в съображение в диагностичния алгоритъм за оценка на терапевтичния отговор при супрадиафрагмално засягане от ХЛ и НХЛ.

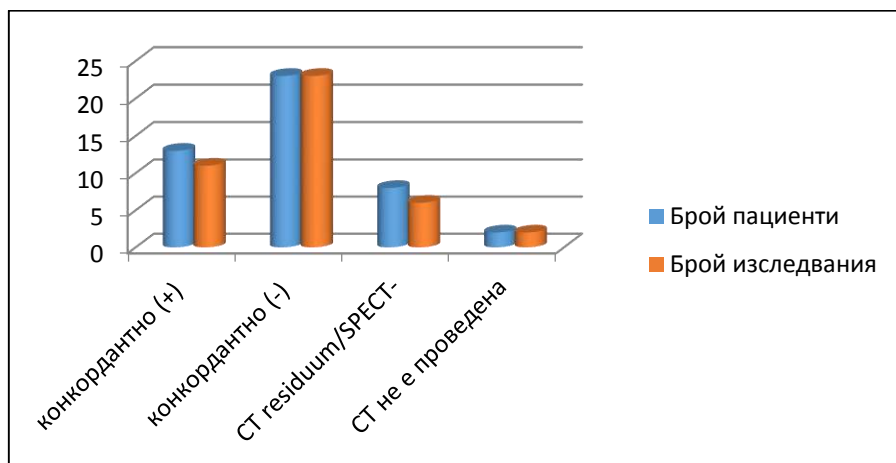
При една пациентка с първично ЦНС-ангажиране и данни за клинична посттерапевтична ремисия проведената туморотропна SPECT на глава без съпътстваща СТ показва липса на пролиферативна активност на мястото на първичната лимфомна локализация вдясно окципитално парасагитално. По този начин нуклеарно-медицинското изследване потвърди клиничната ремисия и изясни биологичния статус на видимата на предходно проведена СТ резидуална/фиброзна тъкан. Разгледано в такъв аспект, то може да се разглежда като клинично конкордантно, истински негативно и да се включи към гореспоменатите конкордантно-негативни SPECT/СТ-изследвания. Поради физиологично липсващата фиксация на гама-фотонните SPECT-ТТРФ в сивото мозъчно вещество за разлика от  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, оценката за остатъчна витална туморна тъкан и диференциалната диагноза с пострадиационна некроза и глиоза при интракраниалните лимфоми може да бъде от голямо практическо значение и теоретично дори да бъде сравнима с оценката на високо-технологичните, но и скъпоструващите методи като напр.  $^{11}\text{C}$ -Methionin-PET/СТ.

При 7 болни бяха намерени конкордантно патологични на СТ и SPECT находки (структурно изменение с повишена функционална активност), но не в смисъла на лимфомно засягане – напр. увеличени реактивни/възпалителни ЛВ, костни хемангиоми, възпалителни белодробни изменения (СТ “R”/SPECT “R”).

На табл. 33 и фиг. 26 са представени видовете и броят находки при директно съпоставяне на регионите на SPECT и СТ:

**Табл. 33. SPECT vs. СТ: разпределение на находките по видове и брой региони.**

| <b>SPECT vs. СТ находки</b> | <b>Общо</b> |
|-----------------------------|-------------|
| конкордантно(+)             | 36          |
| конкордантно(-)             | 851         |
| дискордантно(+)             | 8           |
| дискордантно(-)             | 6           |
| СТ остатък/SPECT-           | 11          |
| СТ “R”/SPECT”R”             | 16          |



**Фиг.26.** SPECT vs. CT: разпределение по брой пациенти и брой изследвания.

На базата на броя разглеждани „лезия по лезия“ конкордантни и дискордантни находки и използвайки формулите на Ганатра, се определиха следните стойности за показателите чувствителност, специфичност, точност, ППС и ОПС на SPECT:

- Специфичност = 99,06%;
- Точност = 98,44%;
- ППС = 81,82%;
- ОПС = 99,3%

#### **IV.2.2. Проучване на предиктивната стойност на $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT за наличие на множествена лекарствена резистентност и ролята ѝ като възможна алтернатива на 18-F-FDG-PET/CT:**

При всички трима пациенти с типична за лимфомно ангажиране CT-находка при първично стадиране се установи интензивна фиксация на ТТРФП в засегнатите ЛВ, говореща за липса на МЛР, като съответните максимални степени на натрупване (СН), регистрирани на SPECT-образите, бяха 2.70, 4.90 и 10. Липса на МЛР определихме и при двама пациенти, провели SPECT/CT в хода на рестадиране при рецидив с налични патологични хиперфиксиращи лезии.

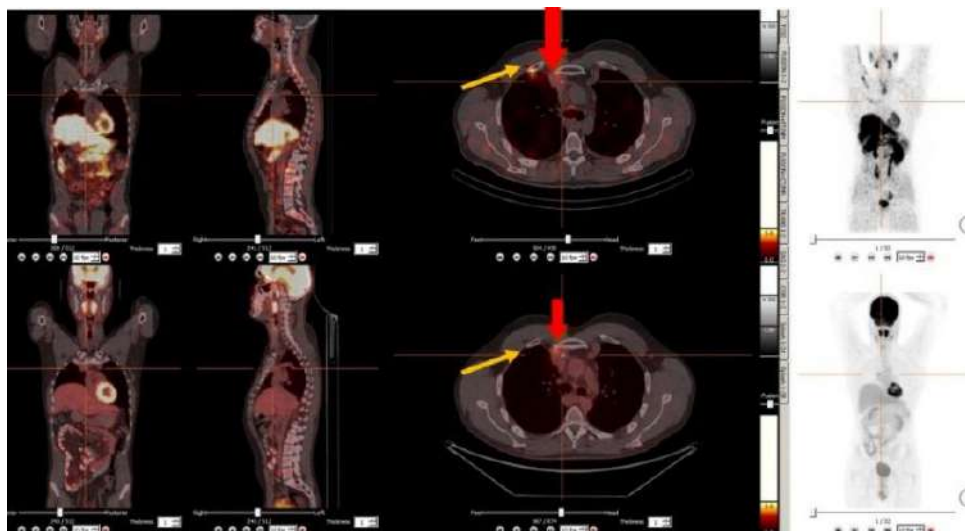
На базата на различията в интензитета на фиксация на патологичните находки спрямо фоновата активност на стадиращата и рестадираща SPECT/CT, СН<sub>макс</sub> се определи при 17 болни (19 изследвания), а СН<sub>мин</sub> съответно при 11 болни (13 изследвания). Максималните и минимални стойности на СН за всички хиперфиксиращи лезии (първично стадиране и рестадиране), техните средни стойности, медиана и стандартно отклонение са представени в Табл.34.

**Табл.34.** Стойности на степените на натрупване на ТТРФ.

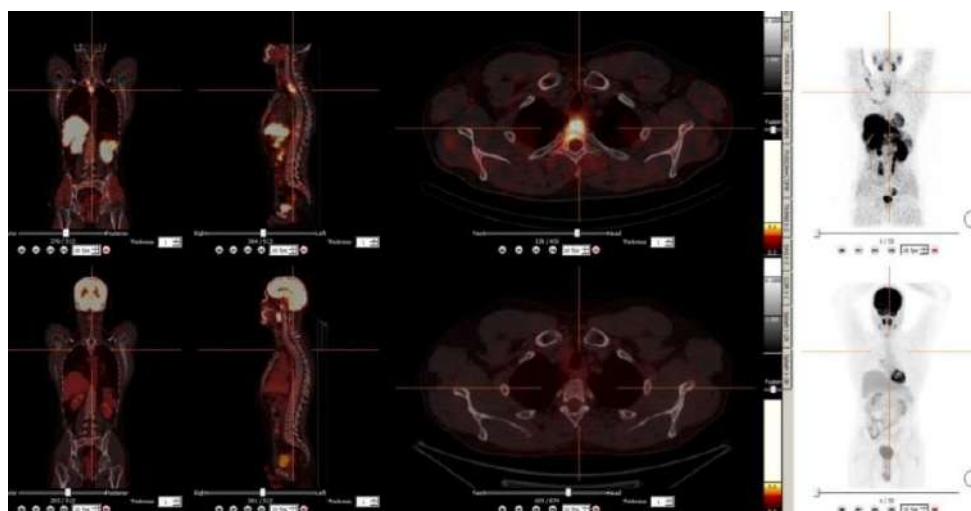
| Показател          | Мин.стойност | Макс.стойност | Средна | Медиана | Станд.отклонение |
|--------------------|--------------|---------------|--------|---------|------------------|
| СН <sub>макс</sub> | 0,22         | 10            | 4,02   | 3,5     | 2,83             |
| СН <sub>мин</sub>  | 0            | 4,14          | 2,08   | 1,70    | 1,12             |



При един пациент с първичен медиастинален В-едроклетъчен НХЛ (IVB КС) SPECT/CT се проведе на фона на PET/CT<sup>5</sup>-данни за рецидив (времеви интервал между PET/CT и SPECT/CT 19 дни без интермитентна терапия) в медиастинум след проведено комплексно лечение, с оглед допълнително уточняване и суспекция за кардиотоксичност. Туморотропното гама-фотонно изследване показва конкордантна на PET/CT находка в медиастинум с патологична фиксация на <sup>99m</sup>Tc-TF (Фиг.28), както и допълнителни (дискордантни с PET) хиперфиксиращи лезии в първично ангажирани Th2-3 след проведена лъчетерапия и във 2-ро дясно ребро (фиг.27 и 28).



**Фиг. 27.** PET/CT (долу) и SPECT/CT (горе) – медиастинална резидуална формация вдясно ретростернално с повишена фиксация на <sup>18</sup>F-FDG и <sup>99m</sup>Tc-TF (червени стрелки) и дискордантна /PET(-)SPECT(+)/ находка в ребро (жълти стрелки).

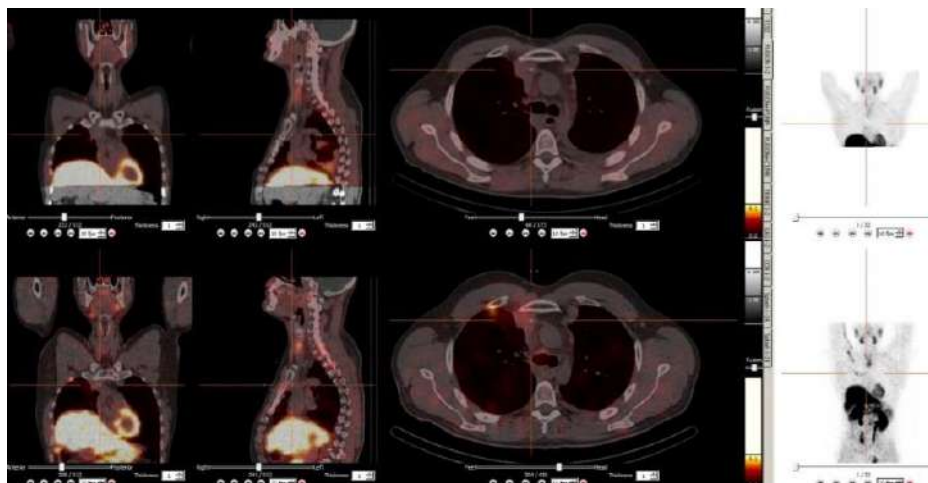


**Фиг.28.** Дискордантна /PET(-) (долу) SPECT(+)(горе)/ находка в прешлен.

Наличието на хиперфиксация на ТТРФП в метаболитно-активната на PET рецидивна формация даде основание да се приеме отсъствие на МЛР. Последното се потвърди при контролната SPECT/CT, проведена след допълнителен курс ХТ, при рентгенологични данни за инфилтративни промени и плеврален излив в ляв бял дроб.

<sup>5</sup> Проведена в друго лечебно заведение

На нея се отчете спадане на СН в хиперфиксиращите лезии и визуално отчитане на частичен терапевтичен отговор (фиг.29). Понижаването на степента на фиксация на MIBI и TF е важен критерий за оценка на терапевтичния ефект при провеждане на неoadювантна ХТ при различни солидни тумори (Пиперкова 2008) (Koga 2010) (Kostakoglu 2002), както и при лечение на лимфопролиферативни заболявания (Као 2001) (Lazarowski 2006).



**Фиг.29.** Сравнение между SPECT 1 (долу) и SPECT 2 (горе) – значително намалена активност в медиастиналната формация.

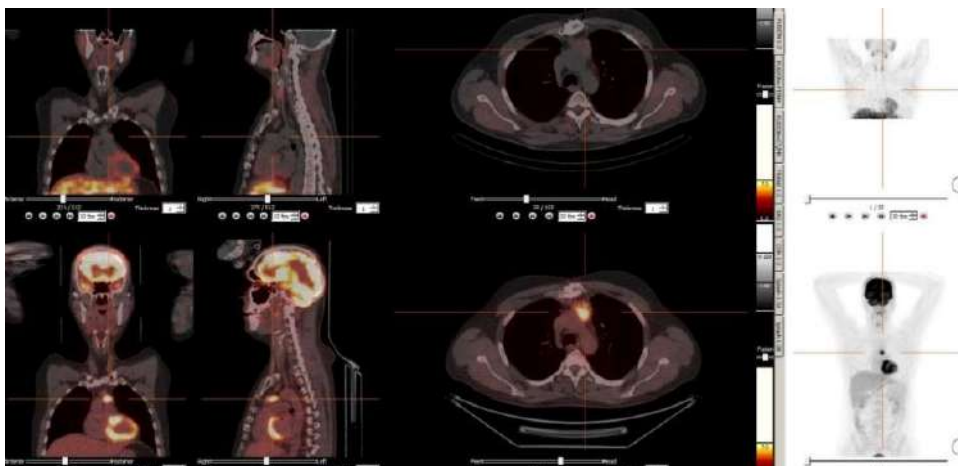
Стойностите на натрупване (СНмакс) на  $^{99m}\text{Tc}$ -TF от първата и втора SPECT/CT са представени на следната таблица 35:

**Табл.35.** Степени на натрупване на  $^{99m}\text{Tc}$ -TF преди и след проведена терапия за рецидив.

| Дата SPECT/CT        | СНмакс по локализации |                  |     |
|----------------------|-----------------------|------------------|-----|
|                      | Медиастинум           | 2-ро дясно ребро | Th2 |
| 28.07.2015 (SPECT 1) | 4,14                  | 8,6              | 6   |
| 13.10.2015 (SPECT 2) | 3                     | 2,9              | 3,1 |

При един пациент с ХЛ (нодуларна склероза, IIIВ КС) след проведена комплексна терапия (ХТ, ЛТ на медиастинум, АКМТ) и контролна PET/CT<sup>6</sup> с данни за персистираща метаболитна активност в медиастинум, се проведе SPECT/CT с оглед уточняване на предстоящо поведение при непълен терапевтичен отговор. Сцинтиграфското хибридно изследване показва минимална до липсваща фиксация на ТТРФП в метаболитно-активната на PET медиастинална формация (Фиг.30), насочващо към наличие на МЛР. Последното се потвърждаваше индиректно от недостатъчния клиничен отговор на проведеното лечение без постигната ремисия към момента на изследването, въпреки проведеното интензивно лечение.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF туморотропните радиофармацевтици навлизат в активно-пролифериращите туморни клетки аналогично на химиотерапевтиците, регулирани от мембранный гликопротеин Pgp, продукт на MDR1-ген. Затова  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT е биологичен маркер за МЛР за разлика от неспецифичната  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET.

<sup>6</sup> Проведена в друго лечебно заведение



**Фиг.30.** PET/CT (долу) и SPECT/CT (горе) – патологична фиксация на маркираната глюкоза и липсващо натрупване на неспецифичния туморотропен гама-фотонен РФП.

Проведените PET/CT и SPECT/CT-изследвания в хода на рестадиране/стадиране при рецидив в относително кратък интервал едно от друго, без интермитентна терапия между тях, ни дадоха възможност да направим директна съпоставка на данните от двата хибридни метода. Подобно сравнение не ни е известно от литературата. Конкордантно-позитивните находки бяха в полза на утвърждаване диагностичната стойност на по-късно въведената и значимо по-евтина SPECT/CT спрямо „златния стандарт“ PET/CT. Дискордантно-позитивната (PET+/SPECT-)-медиастинална формация при един пациент съответстваше на клинично изявена МЛР. Това потвърждава високата прогностична стойност на SPECT за откриване на лекарствена резистентност и възможност за адекватен терапевтичен подбор. Дискордантно-негативните (PET-/SPECT+)-находки в прешлени и ребро при пациент с медиастинален рецидив определихме като свързани с персистиращи реактивни пост-лъчетерапевтични промени в прешлените (пролиферация на фиброзна тъкан с нисък метаболитен индекс) и на различния механизъм на натрупване на РФП.

#### **IV.2.3. Оценка на диагностичните възможности на туморотропната $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-(G)SPECT/CT за определяне на кардиотоксичност:**

При 33 изследвания на 30 болни в двуфазно сканиране обем над диафрагмата на туморотропната SPECT беше включен и миокарда. Двуфазното сканиране - ранно (на 25-30 мин. p.i.) и късно (на 3ти час p.i.) даде от една страна информация за пролиферативната активност на туморните огнища, а от друга за “отмиването“ на същия РФП от предната миокардна стена, с цел оценка на кардиотоксичност. Стойността на индекса на отмиване варираше от -2,8% до 53,4% (средна стойност 34,85; медиана=38,35).

При 26 пациенти се проведе миокардна перфузионна сцинтиграфия (МПС) в режим на GSPECT/CT в покой (табл.36). При 25 от тези пациенти МПС се проведе след туморотропното изследване, без допълнително инжектиране на РФП. При един пациент беше проведена само GSPECT/CT за оценка функционалното състояние на миокарда след проведено лечение, без предхождащо туморотропно изследване.

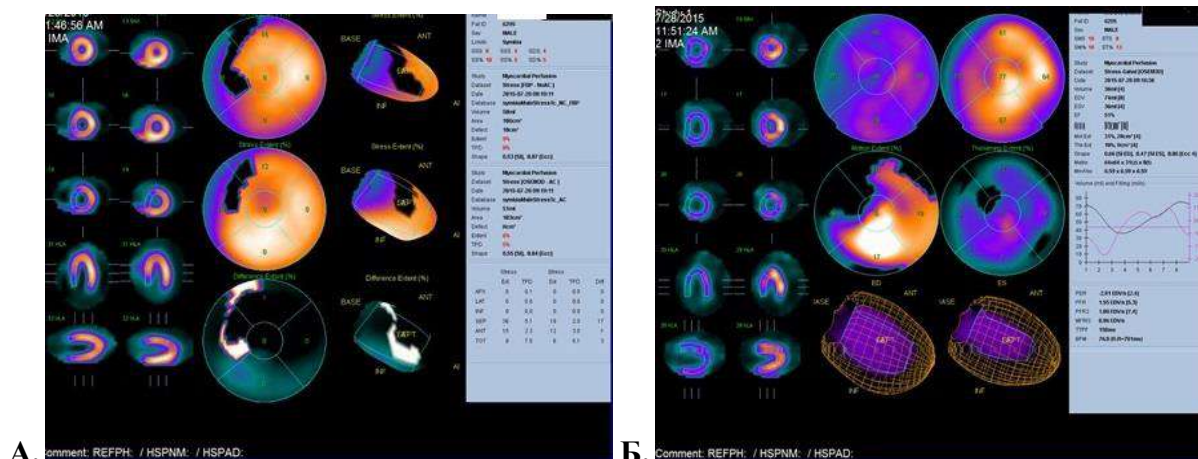
**Табл.36.** Миокардна перфузионна сцинтиграфия – разпределение по брой пациенти и брой изследвания.

| Резултат            | Брой изследвания | %    | Брой пациенти | %    |
|---------------------|------------------|------|---------------|------|
| не е проведена      | 20               | 43,5 | 17            | 40,5 |
| нормална находка    | 16               | 34,8 | 16            | 38,1 |
| патологична находка | 10               | 21,7 | 9             | 21,4 |
| Общо                | 46               | 100  | 42            | 100  |

Установяването на наличие или липса на кардиотоксичност от вече проведена лекарствена или лъчетерапия е от особено значение в случаи на вече наличен рецидив, при който би предстояла втора линия, по-агресивна или “salvage”-химиотерапия с евентуален потенциал за допълнително увреждане на миокарда. От друга страна, ранното откриване на кардиотоксичност и нейното своевременно овладяване е от голямо значение при болни в по-млада възраст, с постигната устойчива дългогодишна ремисия и очаквана дългосрочна преживяемост. При пациенти, непроследени за кардиотоксичност като страничен ефект от макар и успешна противотуморна терапия, може да се наблюдава силно влошаване на качеството на живот, независимо, че са в ремисия от основното лимфопролиферативно заболяване.

При 16 (38.1%) от изследваните от нас пациенти след проведено в пълен обем лекарствено лечение се установи нормална перфузия и кинетика на миокарда на лява камера. При 9 (21,4%) GSPECT/CT беше патологична, с различна степен на хипоперфузионни дефекти и влошена систолно-диастолна функция. При 8 от тези пациенти се прие налична посттерапевтична кардиотоксичност. Само при един от изследваните пациенти имаше данни за още предтерапевтично известна смутена помпена сърдечна функция от кардиомиопатичен тип. При този болен установената силно смутена помпена и съкратителна функция без данни за исхемична болест на сърцето се прие като влошена първична кардиомиопатия, несвързана с проведената специфична антинеопластична терапия.

Един пациент бе първично клинично насочен освен за туморотропна SPECT/CT и за МПС, поради съмнение за кардиотоксичност след проведена интензивна лекарствена терапия и лъчетерапия на медиастиnum. При стадирането на този пациент е била налична инфилтрация на перикарда от медиастинална туморна формация, както и на v.cava superior със съпътстващ клинично синдром на горна празна вена. На проведената GSPECT/CT (Фиг.31) се установи лекостепенна предно-септална хипоперфузия, умерена хипокинезия с лека намалено систолно задебеляване на предна стена и долно-гранична LVEF на фона на лекостепенни атеросклеротични изменения (калциеви плаки) в коронарни съдове, говорещо против налична ИБС. Така поставената от нас диагноза бе начална кардиотоксичност от смесен тип – постхимио- и постлъчетерапевтична.



**Фиг.31. GSPECT/CT – полярни карти – перфузия (А) и кинетика/систолично задебеляване.**

При сравнение на стойностите на индекса на отмиване (ИО<sub>тм</sub>) на РФП от планарните образи на миокарда с резултата от GSPECT/CT не се установи зависимост: ИО<sub>тм</sub> при нормална МПС варираше от -2,8 до 53,4%, а при патологична МПС от 2,5 до 52,2%. В нашето проучване индексът на отмиване на РФП от миокарда при планарно сканиране не се оказа сигнификантен фактор за определяне наличието на кардиотоксичност.

Считаме, че допълнителните данни, получени от <sup>99m</sup>Tc-MIBI/TF-SPECT/CT по отношение на МЛР и посттерапевтична кардиотоксичност могат своевременно да насочат вниманието на клинициста-онкохематолог към евентуалната употреба на “non-cross resistant” лекарствени препарати при реактивиране на заболяването или на такива с по-нисък кардиотоксичен потенциал.

## ОБОБЩЕНИЕ:

Нашите проучвания посочват високата диагностична и прогностична стойност на <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT, разширена с допълнително въведените, qPET-свързани параметрични критерии „метаболично-активен обем“ и „брой метаболично-активни лезии“, оценявани на iPET. Проведените в настоящия труд анализи представят и сравнимостта на <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT с навлизащата SPECT/CT за по-прецизна диагностика, стадиране, рестадирание, планиране и проследяване на ефекта от лечението, вкл. причинените от него странични усложнения, при малигнените лимфоми. Приложените от нас методи и протоколи биха подобрили значимо мониторинга и прогнозата при болни с малигнени лимфоми.



## **ИЗВОДИ**

### **I. $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT при деца и юноши с класически Ходжкинов лимфом.**

1. PET подобрява стадирането на неясни CT региони, и открива по-голям брой лезии в сравнение с CT, довело до промяна на стадия в 10,5% от пациентите.
2. Най-честа верифицирана дискордантност между PET(+) и CT(-) находки има в цервикалната област при нодалните и в скелета при екстранодалните региони.
3. При малигнените лимфоми стадиращата PET показва високи диагностични възможности и намалява фалшиво-позитивните резултати на iPET.
4. Визуалната скала от Deauville е по-значим прогностичен фактор от  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ , но qPET е с по-висока предиктивна стойност за появата на рецидив спрямо Deauville-скалата ( $p < 0,05$ ).
5. Броят остатъчни метаболитно-активни лезии и съответстващият обем показват прогностична значимост като самостоятелни фактори за поява на рецидив, но не и извън влиянието на показателя qPET.
6. iPET се доказва като незаменим метод в определяне на прогнозата при деца и юноши с класически ХЛ, с последващо адекватно на метаболитния отговор насочване на терапевтичната стратегия.

### **II. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT при болни с ХЛ и НХЛ.**

1. Туморотропната SPECT/CT подпомага първичната диагноза и допълва стадирането на пациенти с ХЛ и НХЛ, с много висока степен на съвпадение между SPECT и CT, с равностойна диагностична точност за  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF.
2. В хода на рестадирането SPECT/CT потвърждава клиничната ремисия със 100% точност, диференцираща виталната туморна тъкан от посттерапевтична фиброза на CT, като дава допълнителна сигурност при наличие на рецидив.
3. SPECT/CT е с приоритет спрямо  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET в оценката на терапевтичния отговор при мозъчни лимфоми.
4.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT дава възможност за неинвазивна предтерапевтична оценка на химиочувствителността и е прогностичен критерий за наличие на множествена лекарствена резистентност.
5.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT оценява странични кардиотоксични ефекти след полихимиотерапия и наддиафрагмална лъчетерапия за индивидуализирани терапевтични схеми, постигащи максимален лечебен ефект при минимално странично инвалидизиране.

6. При липса на PET/CT и необходимост от бързо започване на терапия, достъпната  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT ще служи като алтернатива с по-ниска цена и по-ниско лъчево натоварване за пациента.

## **ПРИНОСИ**

### **А. Теоретични:**

1. Дисертационният труд представя съвременна концепция за функционално-морфологичното хибридно изобразяване на класическия Ходжкинов лимфом и някои от най-често срещаните Неходжкинови лимфومي, разширявайки познанията за тази хетерогенна група хематоонкологични заболявания;
2. Посочен е прогностичният характер на степента на туморно-клетъчната перфузия, пролиферативния потенциал ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT) и гликолизата ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT) за отговора към провежданата химиотерапия при лимфопролиферативните злокачествени заболявания.

### **Б. Научно-приложни:**

1. Доказана новост в клиничната наука и практика са получените резултати за ролята на остатъчния (iPET) метаболитно-активен туморен обем и брой лезии, базирани на показателя qPET, като прогностични маркери за лош отговор на терапията и поява на рецидив;
2. За първи път у нас и с принос в световен мащаб се посочва водещото значение на полуколичествения показател qPET спрямо стандартно-приетата скала от Deauville в оценката на метаболитния отговор в хода на химиотерапията на клХЛ и определяне на прогнозата на заболяването;
3. С международно значение е потвърждаването на мястото на стадиращата PET/CT при ХЛ като неизменна част от инициалния диагностичен алгоритъм;
4. Разширяване на познанията за възможностите на по-скоро разработената (в сравнение с PET/CT) хибридна технология SPECT/CT в клиничната онкологична практика;
5. Сравнени са  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT и CT и е посочена повишената диагностична стойност на съчетаването на двата метода, преодолявайки ограниченията на всеки един от тях поотделно;
6. Установена е възможността на SPECT/CT с неспецифични ТТРФП да служи като алтернатива на PET/CT при стадиране на малигнени лимфومي с предимно наддиафрагмално ангажиране, както и в хода на рестадирането за потвърждаване на клинична ремисия и рецидив;

7. За първи път се предлага директна съпоставка на резултатите от  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT и  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, проведени в близък времеви интервал и без интермитентна терапия при болни с НХЛ и ХЛ, което позволява взаимно заместване на методите според клиничната индикация.

#### **В. Методологични клинико-диагностични:**

1. Разработен е алгоритъм за количествено определяне на остатъчния метаболитно-активен обем и броя лезии на iPET;
2. Въведен е протокол за провеждане на целотелесна  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT за функционално-структурна оценка, стадиране и рестадиране на болни с ХЛ и НХЛ с едновременно откриване на МЛР и посттерапевтична кардиотоксичност, без допълнително инжектиране на РФП и минимализиране на лъчевото натоварване на пациентите.

### **ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

#### **I. Статии в чуждестранни научни списания:**

1. **Chavdarova L**, Tsonevska A, Piperkova E. Discrepancies and priorities in staging and restaging malignant lymphoma by SPET, SPET/CT, PET/CT and PET/MRI. Hell J Nucl Med. 2013;16(3):223-229. (IF 0.91)

#### **II. Статии в български научни списания:**

1. **Чавдарова Л**, Цоневска А, Пиперкова Е. Нови възможности на нуклеарно-медицинската диагностика при малигнени лимфоми. Онкология. 2012;40(2):11-18.
2. **Чавдарова Л**, Цоневска А, Пиперкова Е. Възможности на нуклеарно-медицинската радиоимунотерапия при малигнени лимфоми. Онкология. 2012; 40(4):9-16.
3. **Чавдарова Л.**, Пиперкова Е, Diemling M, Хаджийска В. Хибридни нуклеарно-медицински методи при рестадиране на пациент с Неходжкинов лимфом – SUV-PET/CT спрямо SUV-SPECT/CT – пилотно проучване. Хематология. 2016;52 (1-2):52-54.

#### **III. Участия на международни научни форуми с публикувани резюмета в научни списания:**

1. **Tchavdarova L.**, Marwede M, Körholz D, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG vs. CT/MRT beim initialen Staging von Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom. Dreiländerjahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Nuklearmedizin, Bregenz 2011. Abstracts Nuklearmedizin 2011; 50(2):49-92, A6, V4. (IF 1.10)
2. Kurch L, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D, **Tchavdarova L**, Schober O, Sciuk J, Pfluger T, Sabri O, Kluge R. Evaluierung visueller versus semiquantitativer Kriterien zur differenzierten Bewertung eines positiven FDG-PET-Befundes nach 2 Zyklen



Chemotherapie beim pädiatrischen Hodgkin-Lymphom. Abstracts Nuklearmedizin 2011. Nuklearmedizin 2011; 50(2):49-92, A7, V6. (IF 1.10)

3. Kluge R, Claviez A, Mauz-Körholz C, Clauss D, Hasenclever D, **Tchavdarova L**, Kurch L, Sabri O, Körholz D. The impact of FDG-PET-based response assessment for outcome prediction of children and adolescents with relapsed or progressive Hodgkin lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. J Nucl Med. 2011; 52 (Supplement 1):48. (IF 6.381)

4. Kurch L, Hasenclever D, Elsner A, **Tchavdarova L**, Georgi T, Mauz-Körholz C, Körholz D, Sabri O, Kluge R. Semiautomatic approach for discrimination between adequate and inadequate early response in FDG-PET/CT of paediatric Hodgkin lymphoma (PHL) patients. J Nucl Med. 2012; 53 (Supplement 1):155. (IF 5.774)

5. Ruschke K, Stoevesandt D, Kluge R, Hasenclever D, Kunze C, Holzendorf V, Stiefel M, Vilser C, **Tchavdarova L**, Mauz-Koerholz C, Koerholz D. Patterns of lung involvement in Hodgkin lymphoma in pediatric and adolescent patients – results from the Euronet-PHL-C1 study. Pediatric Blood & Cancer 2011; 56(5):881-881. (IF 2.24)

6. Kluge R, Hasenclever D, **Chavdarova L**, Hoffmann M, Malkowski B, Montravers F, Kobe C, Dietlein M, Kurch L, Georgi T, Sabri O, Mauz-Körholz C, Körholz D. Übereinstimmung der Bewertung des Therapie-ansprechens im FDG-PET mit der Deauville (D)-Skala nach zwei Zyklen intensiver Chemotherapie beim pädiatrischen Hodgkin-Lymphom (HL). 54. Jahrestagung DGN 2016, Dresden, 20-23 April. Nuklearmedizin 2/2016; V121:A43. (IF 1.356)

#### **IV. Участия на национални научни форуми с публикувани резюмета в научни списания:**

1. **Чавдарова Л.**, Цоневска А., Пиперкова Е. Принос на 99mTc-TF-SPECT след проведена 18-F-FDG-PET/CT при проследяване на пациенти с болест на Ходжкин. Рентгенология и радиология. 2013; 52(suppl.2013):85.

2. **Чавдарова Л.**, Чаушев Б., Цоневска А., Пиперкова Е. Клиничен случай на пациент с неходжкинов лимфом – възможности на сцинтиграфията с 99mTc-TF (SPECT) и на 18-F-FDG-PET/CT. Рентгенология и Радиология. 2013; 52: 102-103.

#### **V. Участие в проекти:**

1. Участие в Европейския международен научен проект Euronet-PHL-C1 – оптимизиране на диагностиката и лечението на деца и юноши с ХЛ с помощта на PET/CT, с цел подобряване на прогнозата и редуциране на късните странични ефекти от терапията.

2. Участие в междуекспертен проект за установяване на възпроизводимостта на резултатите при интерпретация на iPET/CT при използване на скалата от Deauville.

3. Участие в международен проект с HERMES Medical Solutions, Stockholm, Швеция, за оценка на възможностите и ролята в клиничната практика на показателя SUV-SPECT на хибридна SPECT/CT гама камера.

4. Координатор за включване на България като асоцииран и впоследствие - пълноправен член на международния научен проект Euronet-PHL-C2.

## БЛАГОДАРНОСТ

Отправлям благодарност към моите учители и всички, които ме подкрепяха в годините на моята работа:

Благодаря на моя научен ръководител и учител Проф. Елена Пиперкова за безценните съвети и напътствия при изграждането на настоящия дисертационен труд. Нашата колаборация доказва, че при добро желание нищо не е твърде далече и нищо не е невъзможно.

Благодаря на всички колеги от Клиниката по Нуклеарна медицина на УСБАЛО-ЕАД, за тяхното съдействие и безрезервна подкрепа.

Благодаря на Клиниката по хематология към НСБАЛХЗ-ЕАД, гр. София, за доверието и съдействието при съвместната работа.

Благодаря на моя чуждестранен консултант и учител – Проф. Регине Клуге, на сътрудниците в Клиниката по нуклеарна медицина на Университетската болница в гр. Лайпциг, Германия, както и на интердисциплинарния екип на проучването Euronet-PHL-C1, за доверието, предоставените условия за работа и ценни съвети в проучванията на диагностичните възможности на хибридната PET/CT при класически Ходжкинов лимфом.

Благодаря на моето семейство за търпението и силите, които ми даваха в интензивния процес на оформяне на дисертационния труд.