

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

КАТЕДРА “ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ”

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

Д-Р ПАВЕЛ ХРИСТОВ БОЧЕВ

**ПРИЛОЖЕНИЕ
НА НУКЛЕАРНО-МЕДИЦИНСКИТЕ МЕТОДИ В
ДИАГНОСТИКАТА НА МОЗЪЧНИТЕ ТУМОРИ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:

**03.01.28. Медицинска радиология и рентгенология
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)**

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ

Проф. Д-р Анелия Клисарова, дмн

Доц. Д-р Ара Капрелян, дм

ОФИЦИАЛНИ РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. д-р Ирена Костадинова, дмн

Доц. д-р Марина Гарчева, дм

Варна 2011

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения	2
Въведение	3
Цел и задачи	5
Материали и методи	6
Резултати и обсъждане	
• Приложение на ^{99m}Tc -MIBI SPECT в диференциална диагноза на суспектни интракраниални лезии.....	10
• Ранна и късна регистрация с ^{99m}Tc -MIBI SPECT при пациенти с мозъчни тумори	17
• ^{99m}Tc -MIBI SPECT при пациенти с мозъчни тумори, суспектни за рецидив	23
• ^{99m}Tc -MIBI като неспецифичен туморотропен радиофармацевтик за търсене на първична локализация при пациенти с мозъчни метастази от НПО	29
• FDG PET с ранна и късна регистрация при пациенти с мозъчни тумори	34
• Скринингова стойност на FDG PET за търсене на мозъчни метастази при рутинно цялостно скениране.....	43
Изводи.....	54
Приноси.....	56
Публикации по темата	58

Списък на използваните съкращения в текста:

CTAC	CT attenuation corrececetion
DTPA	Diethylene triamine pentaacetic acid
FDG	Fluorodesoxyglucosae
FET	¹⁸ F-Fluoroethyl-thyrosine
HMPAO	Hexamethyl propilene amine oxim
L/E	Late/Early -Късен към ранен индекс
L/N	Lesion to normal ratio
LOR	Line of response
MDP	Methylene-diohosphonate
MET	¹¹ C-metionine
MIBI	Methoxyisobutilisonitrile
NAC	Non-atenuation corrected
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PET	Positron emission tomography
PET/CT	Positron emission tomography/computer tomography
RAMLA	Row-Action Maximum Likelihood Algorithm
ROC analysis	Receiver operating characteristics analysis
SC	Squamous cell carcinoma
SPECT	Single photon emission computer tomography
SPECT/CT	Single photon emission tomography/computer tomography
TF	Time of Flight
UP	Unknown primary
КР	Късна регистрация
КТ	Компютърна томография
НПО	Неизвестно първично огнище
ПЕТ/ЯМР	Позитронно-емисионна томография/Ядрено-магнитен резонанс
РР	Ранна регистрация
РФ	Радиофармацевтик
Т/КЛ	Отношение тумор/контралатерален регион
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс

*Използваните съкращения в приложените таблици са обяснени в текста към самите таблици

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчните тумори представляват хетерогенна група заболявания, всяко с индивидуална биология, прогноза и лечение. Независимо от сравнително по-ниската си честота, сравнено с екстракраниалните неоплазми, представляват сериозен диагностичен и терапевтичен проблем, най-вече заради специфичната си локализация, ранната поява на симптоми и тежестта на тези симптоми, което налага диагностицирането и третирането им в сравнително спешен порядък. Епидемиологичните данни потвърждават съвременната тенденция за нарастваща заболяемост и смъртност, висок леталитет и непропорционално нисък процент на пет и десет годишна преживяемост, особено при болните със злокачествени мозъчни тумори.

Съвременната диагностика на мозъчните тумори е изцяло доминирана от морфологичните образни изследвания – компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс, които отговарят на повечето въпроси по диагностиката и проследяването на тези пациенти. Наред с това, възникват и ситуации, в които морфологичната диагностика е недостатъчна, некатегорична или неприложима. Във връзка с това все повече се проучва и приложението на различни радиофармацевтици за функционална оценка, особено при ситуации, в които образите от КТ и ЯМР дават непълна информация или търпят диференциална диагноза, при забележката, че нуклеарно-медицинските методи са, при всички случаи комплементарни на морфологичната образна диагностика и следва да се прилагат винаги в контекста на резултатите от КТ и ЯМР. Проучванията в областта на нуклеарната невроонкология се разгръщат както по посока на приложението на нови радиофармацевтици, така и разширяване показанията на обичайно прилаганите такива. В исторически план са използвани най-разнообразни радиофармацевтици и протоколи за регистрация, като в рутинната клинична практика са се наложили гамакамерните SPECT методи с неспецифични туморотропни радиофармацевтици $^{201}\text{TlCl}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ и $^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$. Все повече навлизат в рутинната практика и радиофармацевтиците за PET, основно $^{18}\text{F-FDG}$ и белязаните аминокиселини. Като световна тенденция се очертава интегрирането на чисто функционалните SPECT и PET методи с анатомичните образни методи в комбинирани SPECT/CT и PET/CT апарати, както и ПЕТ/ЯМР, като методика за диагностика в невроонкологията, с цел извличане на максимална диагностична информация за патологичния процес.

В литературата съществува богата информация за приложението на неспецифичните туморотропни радиофармацевтици при пациенти с

първични мозъчни тумори, както и за отдиференциране на пострадиационна некроза от рецидиви на глиални тумори. Данните за метастатичните тумори на мозъка са малко и като част от по-общи изследвания на пространство-заемащи процеси. Наличната информация за нуклеарно медицинска диагностика на мозъчните метастази с неспецифични туморотропни радиофармацевтици за SPECT третира пациенти с известни първични локализации и се явява допълнително приложение към оценката на основния тумор. В литературата не попаднахме на данни, които да обсъждат случаи на метастатични мозъчни тумори с неизвестно първично огнище. Времето на регистрация на образите с туморотропни радиофармацевтици е крайно вариабилно и въвежданите индекси от типа L/N са несравними между отделните студии.

Съществуващите данни за приложението на FDG при мозъчни тумори при стандартно сканиране са противоречиви, най-вече поради високата физиологична активност в мозъчни структури, която маскира огнищните процеси от хиперметаболичен тип, каквито са повечето тумори на мозъка. Описаните методики за подобряване визуализацията на мозъчни неоплазми с FDG с различни техники са предимно теоретично базирани и не намират място в рутинните препоръки. Ролята на FDG PET при метастатичните мозъчни тумори е сравнително добре проучена, но само при студии с използване на нарочни протоколи за мозъчно сканиране с PET/CT, без да е ясна ролята на рутинното сканиране на мозъка като част от протокола за цялотелесно сканиране.

Тези проблеми ни мотивираха да проведем настоящото проучване и да дефинираме ролята на използваните от нас SPECT и PET/CT методи в диагностиката и диференциалната диагноза на мозъчните тумори, базирайки се на литературата и личния ни опит.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: Да се проучат възможностите на туморотропният радиофармацевтик ^{99m}Tc -MIBI в диагностиката и диференциалната диагноза на първичните и метастатични мозъчни тумори и неговото място в диагностичния алгоритъм. Да се оцени ползата от скрининговото сканиране на мозъка при целотелесна ^{18}F FDG-PET/CT с оглед диагностициране на мозъчни метастази, при пациенти със солидни екстракраниални тумори и ролята на късната регистрация за подобряване визуализацията на мозъчните тумори при нарочно мозъчно сканиране с ^{18}F FDG.

ЗАДАЧИ:

1. Да се проучи приложението на ^{99m}Tc -MIBI при различни туморни на главния мозък и да се сравни с образа при нетуморни патологии с оглед диференциална диагноза на суспектни интракраниални лезии.
2. Да се проучи ролята на ранната и късната регистрация при MIBI SPECT при първични и метастатични мозъчни тумори.
3. Да се сравни чувствителността и специфичността на ^{99m}Tc -MIBI SPECT с тази на морфологичните образи при пациенти, третирани по повод първични и метастатични мозъчни тумори и съмнения за рецидив.
4. Да се проучат възможностите на туморотропната сцинтиграфия при пациенти с мозъчни метастази от неизвестно първично огнище.
5. Да се проучат възможностите за подобряване на образа от FDG PET при мозъчни тумори чрез късна регистрация.
6. Да се проучи диагностичната стойност на скрининговото сканиране на мозъчни структури в рамките на целотелесното сканиране с FDG PET при пациенти със солидни екстракраниални неоплазми с рутинни показания за PET/CT.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Нашата работа по темата за приложението на някои нуклеарно-медицински методи в диагностиката и диференциалната диагноза на мозъчните тумори включва две основни направления на работа – аналитична насока, включваща изследване на специфични приложения на туморотропния радиофармацевтик ^{99m}Tc -MIBI в невроонкологията и въвеждане на методика за подобряване на визуализацията на мозъчните неоплазми с FDG-PET при нарочно мозъчно сканиране и скринингова програма, базирана на стандартно приетия от нас протокол за цялостелесна FDG-PET с включване на мозъка в полето на сканиране и M-стадиране по отношение на мозъчните структури.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по групи (според задачите), използвания радиофармацевтик, апаратура (гама камера или PET/CT) и типа на оценка. * пациентите от група II са част от останалите групи (I-IV); **трима от пациентите са анализирани и в група I и II.

Група/ Задача	РФ	Апарат	Протокол	Брой пациенти	Анализ
Група I	^{99m}Tc - MIBI	Diacam- Siemens	Brain SPECT	30	Визуален
Група II	^{99m}Tc - MIBI	Diacam- Siemens	Brain SPECT	25*	Полу количествен
Група III	^{99m}Tc - MIBI	Diacam- Siemens	Brain SPECT	15	Визуален
Група IV	^{99m}Tc - MIBI	Diacam- Siemens	Комбинир ан	11**	Визуален
Група V	^{18}F -FDG	Phillips Gemini TF PET/CT	Brain СТАС	37	Визуален/ полуколичес твен
Група VI	^{18}F -FDG	Phillips Gemini TF PET/CT	Body СТАС	2502	Скрининг

В диагностичната част на проучванията ни бяха включени 90 пациенти – 45 пациенти, изследвани с BRAIN SPECT ^{99m}Tc -MIBI, 11 пациенти с мозъчни метастази и неизвестно първично огнище (трима попадат и в групата с мозъчно сканиране), изследвани по оригинален наш протокол за търсене на първично огнище и 37 пациенти, изследвани с FDG PET по протокол за мозъчно сканиране. Изследванията са проведени в периода 2005-2010год (без 2008)

В скрининговата част на работата са включени 2502 пациенти със солидни екстракраниални тумори, изследвани в периода 09/2009-12/2010г.

Разпределението на пациентите по групи е представено на таблица 1.

Въз основа на задачите, които сме си поставили, тези пациенти бяха разпределени както следва:

1. С цел сравнение на образите, получени при провеждане на ^{99m}Tc -MIBI SPECT при различни туморни на главния мозък и нетуморни патологии с оглед диференциална диагноза на суспектни интракраниални лезии (пациенти от Група I) бе проведена туморотропна сцинтиграфия - SPECT на мозък с ^{99m}Tc -MIBI при 30 пациенти (15 мъже и 15 жени, средна възраст $56,6 \pm 9,2$ г) от които: С метастатични мозъчни тумори 15 случая (8 мъже и 7 жени, на възраст 55 ± 7 год) ; С новооткрити първични мозъчни тумори 8 (3 мъже и 5 жени, на възраст 51 ± 11 год) от които 4 с глиоми и 4 с менингеоми; С нетуморни мозъчни лезии 7 случая (4 мъже и 3 жени, на възраст $57 \pm 8,9$ год.)
2. За оценка на ролята на ранната и късна регистрация с ^{99m}Tc -MIBI SPECT на мозък (група II) бяха използвани резултатите от двуфазен протокол (ранен SPECT на 20 минута и късен SPECT на 120 мин) при 25 пациенти (13 мъже, 12 жени, средна възраст $57 \pm 10,8$ год) с мозъчни тумори (N=19: 8 с метастатични, 11 с първични) и нетуморни (N=6) структурни мозъчни лезии (късните регистрации на пациентите от тази група са анализирани в контекста и на група I и III)
3. За оценка приложението на ^{99m}Tc -MIBI SPECT при рецидивни/суспектни за рецидиви мозъчни тумори (Група III) бяха изследвани 15 пациенти (средна възраст 57 ± 13 години, 8 мъже и 7 жени), оперирани и третирани по повод първични мозъчни тумори, както следва: 9 пациенти с глиални тумори и петима пациенти с менингеални тумори, както и един пациент с невринома.
4. С оглед търсене на първична локализация при пациенти с мозъчни метастази и неизвестно първично първично огнище (НПО) бяха изследвани 11 пациенти (5 мъже и 6 жени) по комбиниран протокол.
5. В изследването на пациенти с мозъчни тумори с FDG PET/CT по двуфазен протокол с нарочно мозъчно сканиране, с цел валидиране на ползата от късните регистрации, включихме 37 (21 жени и 16 мъже) пациенти с мозъчни тумори или суспектни данни за такива от които 18 пациенти с метастази, 15 пациенти с първични мозъчни тумори и 4 пациенти с нетуморни структурни лезии. При избраните 37 пациенти, обект на оценка бяха общо 44 лезии, тъй като при някои пациенти от метастатичната група (N=4, всичките с белодробен карцином) лезиите бяха повече от една.

6. Скрининговата оценка на включването на мозъчни структури в рамките на цялостното сканиране с FDG PET при пациенти със солидни екстракраниални неоплазми с рутинни показания за PET/CT извършихме на база резултатите от сканиранията при 2502 пациенти

При всички пациенти от аналитичните групи (I-V) има проведено и образно изследване на мозъка (КТ и/ или ЯМР). За пациентите от скрининговата група образно изследване е изисквано или назначавано според нашите резултати.

Всички пациенти бяха информирани за извършваните изследвания, ползите и рисковете от тях и изразиха писмено съгласие за провеждането им.

Методи:

Гамакамерни методи:

Апаратура: Изследването извършвахме на SPECT гама-камера - DIACAM, производство на Сименс от 1995 година. Гама-камерата е с една ротационна глава, снабдена с колиматор с висока разделителна способност. По технически данни пространствената разделителна способност е 12 мм.

Радиофармацевтик: Methoxyisobutyisonitrile (MIBI, sestamibi), i.v приложение в активност 20mCi.

Протоколи за извършване на изследванията:

^{99m}Tc-MIBI SPECT на мозък бе извършен относително ниски параметри на регистрацията (матрица 64X64X16, 64 проекции по 25sec) и реконструкция с FBP (Filtered back projection), филтриране, корекция на атенюацията по Чанг /0,12/ с визуална и полуколичествена оценка с определяне на индекси тумор/контралатерален контролен регион (Т/КЛ). Изследването се извършваше 120мин след инжектирането (групи I,II,III,IV) и на 20/120минута (групаII)

^{99m}Tc-MIBI Комбиниран протокол при пациенти с мозъчни метастази от НПО Протокола включва ранна динамичната сцинтиграфия на абдомен, сцинтимамографията (при жени), цялостната туморотропна сцинтиграфия, SPECT на гръдна клетка и SPECT на мозък, извършвани последователно с еднократно инжектиране на 20mCi ^{99m}Tc-MIBI под детектора. Оценката бе само визуална.

PET/CT методи:

Апаратура: Изследванията извършихме на интегриран апарат Phillips Gemini TF, производство 2009 година, комбиниращ 16slice КТ и PET в 3D режим с възможност за Time-of-Flight регистрации.

Радиофармацевтик: 18F-Fluorodesoxyglucosae (FDG) –i.v приложение на 5,0-5,1 mCi за протокола за мозъчно сканиране и 0,14mCi/kg за целотелестно сканиране

Подготовка на пациентите: Период на глад минимум 6 часа, без прием на алкалоидни напитки и сладки течности в деня на изследването и без тютюнопушене за същия период, изследване на кръвна захар на място. предварително поставен венозен път. След инжектирането - 60-70мин в затъмнено тихо помещение след което се позиционират на апарата за сканиране

Протоколи за идвършване на изследванията:

BRAIN PET/CT - включва Low Dose CT и PET на мозък, итеративна реконструкция по протокол на производителя Brain CTAC. Реконструираните образи се представят в два сета, PREVIEW (3D-RAMLA) и BrainCTAC (LOR-RAMLA) с възможност за fusion с образите от КТ изследването. Образите се регистрираха двукратно на 60та и 180минута от инжектирането. Оценката бе визуална (двама разчитачи) и полуколичествена с генериране на ранни и късни индекси лезия/контралатерален регион, лезия/бяло мозъчно вещество и лезия/малък мозък.

Body PET/CT включва Low Dose CT и PET от вертекса до средата на бедрото, итеративна реконструкция по протокол на производителя body ctac-nac. Реконструираните образи се представят в три сета, некоригиран NAC (3D-RAMLA), коригиран PREVIEW (3D-RAMLA) и коригиран CTAC (BLOB-OS TF) с възможност за fusion с образите от КТ изследването.

Статистическа обработка: Генерираните ранни и късни индекси (групи II и V) бяха сравнени с Student's T-test за сигнификантност помежду си и по групи. Резултатите от индексите на групаV бяха допълнително изследвани за корелация както помежду си, така и с референтната диагноза и бяха подложени на ROC (receiver operating characteristics analysis) анализ с генерирането на ROC криви и тестване на различни cut-off стойности. Визуалната интерпретация на образите от двамата разчитачи бяха тествани за корелация (Pearson) и съгласие (kappa)

Резултати Група I

Да се проучи приложението на ^{99m}Tc -MIBI при различни туморни на главния мозък и да се сравни с образа при нетуморни патологии с оглед диференциална диагноза на suspectни интракраниални лезии.

Приложението на туморотропни радиофармацевтици в диагностиката и диференциалната диагноза на мозъчните тумори е известно като методика и е добре проучено в определени аспекти на приложение. Независимо, че първичната диагностика на мозъчните неоплазми и като цяло структурната мозъчна патология е изцяло доминирана от морфологичните образни изследвания като КТ и ЯМР, съществуват клинични ситуации, при които образите от тези изследвания търпят нееднозначно тълкуване и не позволяват категорична диференциална диагноза на тумор от нетуморна лезия. При невъзможност за категорична диагноза само по структурните образи е уместно провеждането на допълнителни изследвания, които да аргументират по-нататъшното поведение. Един от методите за оценка е туморотропната SPECT на мозък с ^{99m}Tc MIBI. Доколкото ни е известно, MIBI като диагностичен радиофармацевтик за мозъчни тумори се прилага за първи път в България, като до този момент нуклеарно-медицинската диагностика на мозъчните тумори се е ограничавала в конвенционални скитниграфски изследвания и SPECT с HMPAO, като и двете методики са с ниска информативна стойност.

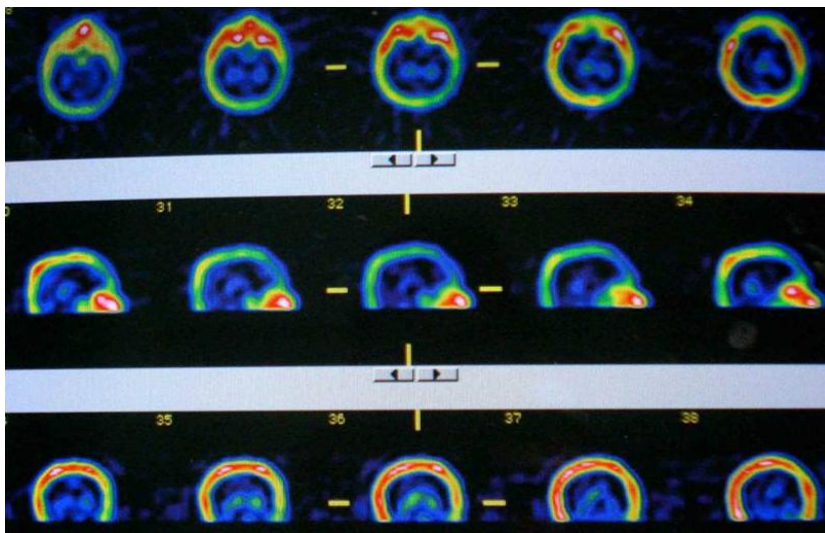
Цел на нашата работа бе да се проучи приложението на ^{99m}Tc -MIBI при различни туморни на главния мозък и да се сравни с образа при нетуморни патологии, с оглед диференциална диагноза на suspectни интракраниални лезии.

Резултатите от визуалната оценка от проведената SPECT на мозък, както и полуколичествената оценка (тумор/контралатерален регион) са представени на таблица 2

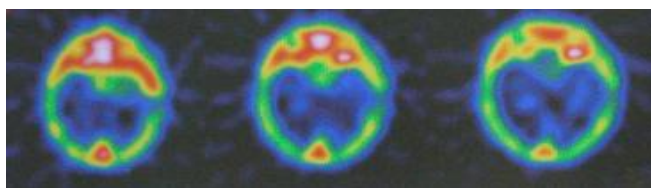
При визуалният анализ на резултатите при пациенти с нетуморни лезии (N=7) се отчете негативен MIBI образ, без визуализация на фокални зони на активност извън обичайните в хороидни плексуси и костни структури. (Фиг1) При изчисляване на индексите лезия/референтен регион зоната на лезията бе очертавана провизорно по образите от КТ/ЯМР, тъй като на практика не бе разграничима на скитниграфските образи. Индексите на фиксация бяха в рамките на 0,69-1,11, средно $0,96 \pm 0,12$.

Таблица 2 Разпределение на пациентите по патологични групи, резултати от образните изследвания и MIBI SPECT и индексите Т/КЛ

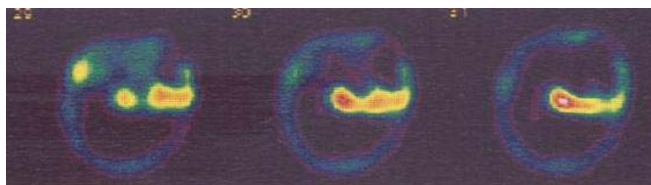
Пол	Възраст	Диагноза	Произход/ Група	КТ	MIBI	Т/КЛ
М	43	Ca pulmonis	Мета	КТ+	MIBI+	6.13
М	59	Ca pulmonis	Мета	КТ+/-	MIBI+	2.22
Ж	51	Ca gl.mammae	Мета	КТ+	MIBI+	7.14
Ж	57	Ca colonis	Мета	КТ+/-	MIBI+	6.12
Ж	51	Ca pulmonis-	Мета	КТ+	MIBI+	5.92
М	55	Ca pulmonis-	Мета	КТ+	MIBI+	2.12
Ж	48	Ca gl.mammae	Мета	КТ+	MIBI+	4.45
М	62	Ca pulmonis	Мета	КТ+	MIBI+	2.12
М	54	UP	Мета	КТ+/-	MIBI+	1.82
М	68	UP	Мета	кт+	MIBI+	3.01
Ж	48	UP	Мета	кт+	MIBI+	6.34
М	*	Ca pulmonis	Мета	кт+	MIBI+	3.01
Ж	50	Ca gl.mammae	Мета	кт+	MIBI+	8.37
М	62	Ca pulmonis	Мета	КТ+	MIBI+	6.45
Ж	62	Ca colonis	Мета	КТ+	MIBI-	1.08
Ж	49	хеморагия,	нетуморна	КТ+/-	MIBI-a	0.69
М	55	Арахноидна киста	нетуморна	КТ+/-	MIBI-	0.96
М	48	Sturge-Weber	нетуморна	КТ+/-	MIBI-	0.98
Ж	52	Арахноидна киста	нетуморна	КТ+/-	MIBI-	0.97
М	61	инсулт	нетуморна	КТ-	MIBI-	0.96
М	71	инсулт	нетуморна	КТ-	MIBI-	0.94
Ж	67	инсулт	нетуморна	КТ+/-	MIBI-	1.11
Ж	58	астроцитомII	Първичен	КТ+	MIBI+	1.26
М	61	менингеом	Първичен	КТ+	MIBI+	10.22
Ж	63	астроцитомII	Първичен	КТ+	MIBI+	1.54
М	74	менингеом	Първичен	КТ+	MIBI+	6.63
М	66	менингеом	Първичен	КТ+	MIBI+	13.78
Ж	42	менингеом	Първичен	КТ+	MIBI+	5.92
Ж	42	астроцитомII	Първичен	КТ+	MIBI+	2,25
Ж	54	астроцитомIII	Първичен	КТ+	MIBI+	4.13



Фиг1 Пациент с мозъчна хеморагия и известен карцином на гърдата. Негативен MIBI SPECT. Оперативно верифициран хематом.



Фиг2 Нискостепенен астроцитом в дясно окципитално – висок интензитет на фиксация.



Фиг 3 Голяма метастаза с висока фиксация на MIBI при пациент с белодробен карцином, опериран по повод мозъчна мета в същата област.

Очаквано, при нетретираните първичните мозъчни тумори се отчете ясно отграничена зона на повишен интензитет на фиксация в областта

на тумора. (Фиг2) Индексите на фиксация и визуално отчетената активност бяха видимо по-ниски при нискостепенните астроцитомии, сравнено с III-IV степен глиални тумори и менингеомите. ($2,26 \pm 1,3$ срещу $9,13 \pm 3,6$)

По-разнородни бяха резултатите в групата пациенти с мозъчни метастази: при тях ($n=15$), морфологичното образно изследване (КТ с контраст или ЯМР) обективизира 25 лезии с категорични или суспектни за мета характеристики. При един от пациентите с мозъчна хеморагия от групата с нетуморните лезии морфологичното изследване е разчетено като суспектно за метастаза, предвид анамнезата за оперативно отстранена мозъчна мета от карцином на гърдата при същия пациент, поради което резултатите от изследванията на този пациент са включени и в групата пациенти с мета, без да се дублират в общата статистика. Туморотропната сцинтиграфия с ^{99m}Tc МІВІ бе позитивна при 14 от 15 пациенти, като се визуализираха общо 20 лезии при 14 пациенти и не се визуализираха 5 от известните лезии – по една лезия при пациенти с белодробен карцином с по 2 и 4 метастази и при един пациент с три метастази от колоректален карцином (мукоцелуларен вариант), при който не се визуализира нито една от лезиите. При един пациент с метастаза от нискодиференциран спиноцелуларен карцином с неизвестно първично огнище, опериран по повод предхождащи мета, наред с наличните новопоявили се на ЯМР метастази, отчетени като позитивни на МІВІ скана, се визуализира и единична перихороидна хиперфиксираща МІВІ зона, която бе отчетена като метастатична, но категорично бе отхвърлена на контролното ЯМР сканиран. Зоната бе позиционирана в областта на постоперативна тракция на латералния вентрикул и дислокация на хороиден плексус, като по същество представлява фалшиво позитивен резултат, поради дислокация на физиологична активност от хороиден плексус. Туморотропната сцинтиграфия при пациентите с мозъчни мета отчете 20 истински позитивни, 1 истински негативен, 5 фалшиво негативни и 1 фалшиво позитивен случай на мозъчни метастази, съответно с чувствителност 79% и специфичност 50%. (Таблица3)

Образ на пациент с метастатичен мозъчен тумор е представен на фиг. 3.

Таблица 3: Резултати от MIBI SPECT при пациенти с мозъчни метастази

Първична органа локализация	брой мета*	КТ/МРТ (брой мета)	MIBI (ИП)	MIBI (ИН)	MIBI (ФП)	MIBI (ФН)
Бял дроб	12	12	10	0	0	2
Млечна жлеза	5	6	5	1	0	0
Дебело черво	4	4	1	0	0	3
НПО	4	4	4	0	1	0
Общ брой мета	25	26	20	1	1	5

*в статистиката е включени и пациент №5 от групата с нетуморна патология, при който КТ данните дават ДД с метастаза при известен карцином на гърдата; ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни

При анализ на резултатите общо от всички групи – първични и метастатични тумори и нетуморни лезии се обективизираха общо 41 лезии, от които 33 туморни и 8 от нетуморно естество. Резултатите от MIBI SPECT са представени на таблица 4. От така получените резултати се отчита както следва :

чувствителност на туморотропната MIBI SPECT на мозък 84%, специфичност на метода 89% при точност 85%. Позитивната предсказваща стойност (PPV) е изключително висока и достига 96%, за съжаление при ниска негативна предсказваща стойност от само 62%.

Таблица 4- Резултати от MIBI SPECT сборно от всички групи пациенти

Вид мозъчни лезии	брой лезии/ брой тумори	MIBI (ИП)	MIBI (ИН)	MIBI (ФП)	MIBI (ФН)
Първични мозъчни тумори	8/8	8	0	0	0
Мозъчни метастази	26/25	20	1	1	5
Нетуморни мозъчни лезии	7/0	0	7	0	0
Общо	41/33	28	8	1	5

Получените резултати се различават при отделните групи, за сметка на по-добри показатели на метода при първични тумори и нетуморни лезии. В конкретната извадка обаче липсват нискостепенни олигодендроглиоми, които по литературни данни са най-честата хистологична картина, свързана с фалшиво негативен MIBI скан при първични мозъчни тумори. Очаквано при метастатичните тумори

картината е доста по-хетерогенна, поради, като цяло различните характеристики на отделните туморни хистологии и поведението им в рамките на мозъчната тъкан. Единственият изцяло фалшиво негативен резултат на пациентско ниво е случай с мозъчни мета от муцинозен вариант на колоректален карцином, което не е необичайно предвид ниската клетъчна маса на този тип тумори и въобще недобрата им визуализация с нуклеарно-медицински методи като цяло, тъй като последните са обикновено клетъчно таргетирани. Другите два случая на фалшиво негативни метастази са при пациенти с белодробен карцином при които има налице големи фиксиращи метастази и единични малки, субсантиметрови, пристенно (периосално) разположени лезии, които по начало са под разделителната способност на мозъчната скитинграфия и при наличието на съседни активни структури, като костите на калварията, базата на черепа или хороидните плексуси, технически е невъзможно да бъдат отграничени, освен в случаите на ексцесивно висока фиксация, което при тези размери по начало не може да се очаква.

Единствената фалшиво позитивна лезия бе обсъдена като произход (дислокация на хороиден плексус), но избягането и би било лесно при наличие на симултанно регистрирани образи от КТ и SPECT или поне софтуерен фюзън на направени близо във времето регистрации на КТ и SPECT. Анализът на случаите с фалшиво позитивни данни за туморен процес подкрепя изложеното от редица автори схващане, че образите от SPECT трябва винаги да се интерпретира в контекста на тези, получени от КТ/ЯМР, поради невъзможността за надеждно анатомично локализиране на скитинграфски видимите лезии, нормално по-високото натрупване на радиофармацевтика в хороидните плексуси и възможността за грешки особено при пациенти с променена мозъчна анатомия или с перивентрикулно разположени мозъчни лезии.

От важна практическа гледна точка е факта, че нито една от нетуморните лезии не показва висока метаболитна активност, нито дори надфонова фиксация, което, подкрепено и от високата позитивна предсказваща стойност на метода го прави ценен при оценка на suspectни от морфологична гледна точка лезии, без категорични белези на малигненост. При всички случаи зони на ектопична висока активност, особено при липса на предшествващи неврохирургични интервенции са повод за по-агресивен диференциално диагностичен подход. За съжаление негативния образ не винаги може да гарантира бенигненост на структурните лезии, но в съчетание с критериите от морфологичните образни изследвания може да натежи в посока изчаквателно поведение и проследяване.

Отчетените индекси на фиксация изцяло съвпадат с визуалната оценка на образите на MIBI SPECT, като очевидно са по-високи при туморните лезии и ниски при нетуморните, но cut-off стойности не могат да бъдат препоръчани, поради факта, че в извадката липсват „рискови”, по отношение на фалшиво негативни резултати нискостепенни, олигодендроглиоми и гранично активни процеси като хеморагични инсулти с давност. Все пак индекси под единица са твърдо в полза на бенигнена патология, което следва да се приема критично, тъй като индекса зависи много от близостта с активни структури и, при реално липса на образ на лезията от сцинтиграфското изследване, е възможно позициониране на региона на интерес извън лезията, което би повлияло и резултата от калкулациите на индексите. При липса на функционално отграничима зона и индекс над 1.26 (минималната стойност на индекса за визуално разграничим тумор в конкретната извадка) резултата не би следвало да се приема за позитивен за тумор, освен ако региона на интерес не се избира по КТ образи (SPECT CT). Обратно, при видимо разграничима фокална активност в мозъчни структури и нисък индекс (най-често поради прихваната в референтния регион активност от физиологично активна зона), резултата не следва да се интерпретира като негативен за тумор само по стойността на индексите.

Обсъждането на случаите с тумори и други структурни мозъчни увреждания потвърждава добрата чувствителност и специфичност на туморотропната сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI, както при разграничаване на туморни от нетуморни лезии, така и при пациенти с анамнеза за туморна патология и морфологични образни изследвания, предполагащи широка диференциална диагноза. В този смисъл, получените от нас типични сцинтиграфски образи и въведените индекси допълват възможностите на КТ и ЯМР за визуализиране и разграничаване на неопластичния процес.

Резултати ГрупаII

Да се проучи ролята на ранната и късна регистрация при MIBI SPECT при първични и метастатични мозъчни тумори.

В литературата съществуват множество данни за обективизиране на визуалната преценка при пациенти с мозъчни тумори, изследвани с MIBI SPECT посредством въвеждането на полуколичествено оценяване на фиксацията. Като рутинна, в нуклеарната медицина въобще, се приема полуколичествената оценка, получена чрез сравняване на регион на интерес с контролен регион. За пациентите с мозъчни тумори региона на интерес е мозъчният тумор или зоната на обективната му локализация, като референтният регион е крайно вариабелен и включва както интракраниални зони – контралатерален регион, кост на калварията, хипофиза, така и различни екстракраниални референтни зони, напр. бял дроб. Предвид факта, че стандартно индексите корелират добре с визуалната оценка, някои автори въвеждат по-сложни системи за полуколичествена оценка с въвеждане на ранни и късни индекси и различно изчислявани ретенционни индекси. Резултатите от въвеждането на подобни индекси са нееднозначни.

Целта на нашето проучване бе да въведем двуетапната регистрация с ранни и късни образи на MIBI SPECT при пациенти с разнообразни мозъчни тумори и негуморни структурни мозъчни лезии и да оценим приложението на генерираните от двете регистрации ранни и късни индекси от типа тумор/ референтен регион.

Обект на изследването бяха 25 пациенти. Диагнозата, резултатите от MIBI SPECT и стойностите на получените индекси са представени в таблица5

За отчетените индексни стойности на PP, KP и L/E бяха изчислени средни стойности и стандартно отклонение. (Таблица 6). Стойностите на индексите за ранна и късна регистрация бяха сравнени с t-test на Student за зависими извадки (paired t-test) с оглед оценка на статистически разлики. Стойностите на индексите по групи отделно за ранната и късна регистрация, както и за ретенционния индекс бяха сравнени със стандартен t-test (MS Excell 2003), като статистическа значимост се прие при $p < 0.05$

Таблица5: Разпределение на пациентите по пол, възраст, диагнози и отчетените стойности на ранни (PP), късни (KP) и ретенционни (L/E) индекси

Диагноза	Произход	MIBI визуална оценка	PP	KP	L/E
Ca pulmonis	мета	MIBI+	4.61	6.13	1.330
олигодендроглиом II	първичен	MIBI-	1.18	1.03	0.942
хеморагия,	нетуморна	MIBI-	0.83	0.69	0.831
менингосарком	първичен	MIBI+	4.44	6.21	1.399
Арахноидна киста	нетуморна	MIBI	0.96	0.96	1.000
Sturge Weber	нетуморна	MIBI	0.94	0.98	1.043
астроцитомII	първичен	MIBI+	1.22	1.26	1.033
астроцитомII	първичен	MIBI+	1.65	1.93	1.170
менингеом	първичен	MIBI+	8.07	9.22	1.143
глиобластом	първичен	MIBI+	4.42	4.96	1.122
менингеом	първичен	MIBI+	7.16	10.22	1.427
Арахноидна киста	нетуморна	MIBI-	1.01	0.97	0.960
менингеом	първичен	MIBI+	12.17	13.78	1.132
Ca colonis	мета	MIBI+	5.55	6.12	1.103
Ca pulmonis	мета	MIBI+	4.16	5.92	1.423
Ca pulmonis-	мета	MIBI+	2.25	2.12	0.942
инсулт	нетуморна	MIBI-	1.09	0.96	0.881
инсулт	нетуморна	MIBI-	0.99	0.94	0.949
менингеом	първичен	MIBI+	4.16	5.92	1.423
глиобластом	първичен	MIBI+	8.33	8.67	1.041
астроцитомII	първичен	MIBI+	2.25	2.12	0.873
UP	мета	MIBI+	2.85	3.01	1.056
UP	мета	MIBI+	4.22	6.34	1.502
Ca pulmonis	мета	MIBI+	3.12	3.01	0.965
Ca gl.mammae	мета	MIBI+	8.33	8.37	1.005

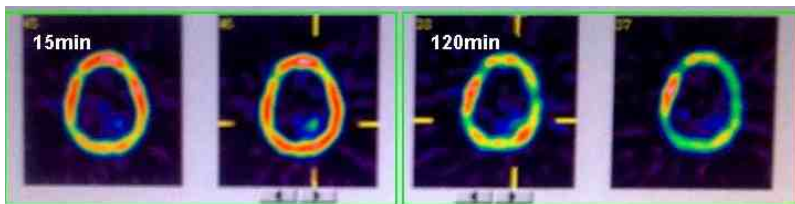
При пациентите с нетуморни обем заемащи процеси очаквано се отчетоха ниски индекси Т/КЛ съответно $0,97 \pm 0,09$ за ранната регистрация, $0,92 \pm 0,11$ за късната регистрация и $0,94 \pm 0,08$ за ретенционния индекс. Ниските индекси – под единица за оценяваните лезии вероятно се дължи на наличната кистична компонента при част от тях и наличието на слабо перфузирани зони. Визуалната интерпретация на образите при тези пациенти бе отчетена като негативна, а отчетените

индекси, очаквано потвърждават визуалната оценка както на ранната, така и на късната регистрация. Изрично следва да се упомене, че на практика при негативен MIBI скан при тези пациенти дефинирането на лезиите и чертаенето на регионите на интерес бе базирано изцяло върху образите от морфологичните образни изследвания- КТ или ЯМР. Съществена разлика в стойностите на ранните и късни индекси не бе установена (Таблица 6), което също е очаквано, предвид реално липсата на видима лезия и на ранните, и на късните образи.

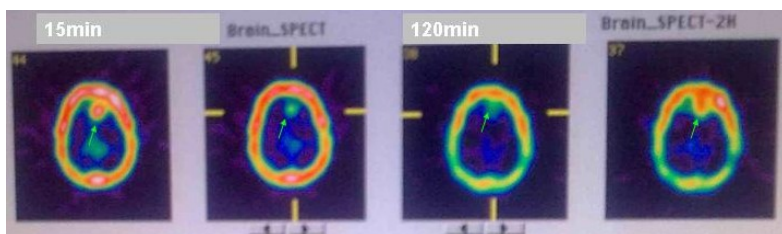
Таблица6: Средни стойности и стандартно отклонение на PP, KP и L/E индексите по групи.

	PP Av	PP STDV	KP Av	KP STDV	L/E Av	L/E STDV
Нетуморна	0.97	0.09	0.92	0.11	.94	0.08
Мета	4.39	1.91	4.56	2.53	.15	0.22
Първични	5.00	3.54	5.94	4.19	.15	0.19
Глиални	3.18	2.80	3.33	2.97	.03	0.11
Менингеоми	7.20	3.25	9.07	3.23	.30	0.15

При пациентите с метастази визуалната интерпретация отдиференцира като зони на патологична фокална активност всички известни от КТ образите метастатични лезии с изключение на единична субсантиметрова лезия при един от пациентите, разположена в непосредствена близост до костни структури, която не бе ясно отдиференцирана на образите и не бе интерпретирана и оценявана с полуколичествени параметри. При всички пациенти активността на таргетните лезии бе висока и позволи еднозначно класифициране на образите като позитивни. (Фиг4) Изчислените средни стойности на T/KЛ индексите при групата с метастатични тумори бе съответно 4,39 ±1,91 за ранната регистрация, 4,56 ±2,53 за късната и 1,15 ±0,22 за ретенционния индекс. Статистически достоверна разлика между стойностите на ранните и късните индекси при тези пациенти не бе установена.



Фиг 4. 43г,М, Ca pulmonis солитарна метастаза в ляво париеално, видна ясно и на ранните и на късните образи. Индекси на РР 4,61; КР-6,13.



Фиг5:42г,Ж, Менингеом в предна черепна ямка. Личи много висока активност и на ранните и на късните образи. Индекси на РР 4,16; КР-5,92.

При пациентите с първични мозъчни тумори картината бе поразнородна по отношение на категоричността на визуалния анализ с драматично високи активности при всички пациенти с менингеоми (Фиг5) и разнородно представена активност при пациентите с глиални тумори, при повечето случаи в посока към формиране на зони с висока или надфонова активност. При един от пациентите с глиоми (ID4 от таблица8) отчетената активност беше ниска, слабо надфонова на фона на непосредствено окръжаващото я мозъчно вещество поради което находката бе отчетена като негативна при уточнението, че ЯМР образа бе категоричен за рецидивен тумор в тази зона. Отчетените индекси за първичните мозъчни тумори като цяло бяха $5,0 \pm 3,54$ за ранната регистрация, $5,94 \pm 4,19$ за късната регистрация и $1,15 \pm 0,19$ за ретенционния индекс. Самостоятелно за глиалните тумори стойностите бяха съответно $3,18 \pm 2,80$ (РР), $3,33 \pm 2,97$ (КР) и $1,03 \pm 0,11$ (L/E). Отчетеният фалшиво негативен резултат при пациент №4 показва много нисък индекс на фиксация, като късният индекс бе още по-нисък от рания, съответно 1,03 спрямо 1,18 за РР. По-различен резултат от досега коментиранияте отчетохме при менингеомите, при които стойностите на ранните и късни индекси показаха статистическа разлика в посока на значително по-висока активност на късната

регистрация съответно със стойности $7,20 \pm 3,25$ за РР, $9,07 \pm 3,23$ за КР и $1,30 \pm 0,15$ за ретенционния индекс. (Таблица 7)

Таблица 7 Ниво на значимост на разликите между ранните и късни индекси (Student's paired t-test)

Ранни/късни индекси	p value
Р/К нетуморни лезии	p = 0.125
Р/К метастатични	p = 0.056
Р/К първични	p = 0.013
Р/К глиални	p = 0.234
Р/К менингеоми	p = 0.004

Сравнението на различните индекси при пациентите с нетуморна патология и тези с мозъчни тумори показва сигнификантна статистическа разлика на ранните и късни индекси както и на ретенционния индекс при сравнение с метастатичните тумори и менингеомите. За съжаление разликата с индексите на глиалните тумори не достига сигнификантни стойности нито на ранната, нито на късната регистраци. Нашите резултати показват гранични стойности и то в посока на несигнификантност по отношение на статистическата разлика на индексите при глиоми и нетуморни лезии, каквато е най-честата диференциално-диагностична дилема в практиката. В конкретната извадка визуалната интерпретация позволява ясното отдиференциране на позитивните и негативни случаи по повече от един критерии, както на ранните, така и на късните образи, като изведените индекси не внасят допълнителна информация към вече известното. Прави впечатление че при някои пациенти ранната регистрация дава по ясна делинеация в сравнение с късната, но при всички случаи разчитането и на двата образа е едностранно. Изключение от останалите случаи е упоменатият по-горе пациент №4 с рецидивен нискостепенен олигодендроглиом, при който не се отчете зона на висока активност и индексите бяха също в посока на липса на туморна активност, като особено подвеждащ бе спада на индекса на късната регистраци.

От друга страна разнопосочността на индексите на глиалните тумори в посока на хиперфиксация не позволява отграничаването им от метастатични мозъчни тумори, каквато диференциална диагноза се налага понякога в практиката. Липсата на статистическа разлика при силнофиксиращите глиални и метастатични тумори както на ранните,

така и на късните регистрации не позволява използването на индексите за диференциална диагноза в тази посока

Единствената разлика при сравнението на ранните и късни индекси на фиксация се отчита между менингеомите и метастатичните тумори, като разликата достига сигнификантни стойности на късните образи и КР индексите. Така отчетената разлика изглежда интересна, но е без никаква практическа стойност, тъй като менингеомите са обикновено ясно и лесно разпознаваеми и диференциална диагноза с метастатични лезии рядко влиза в съображение.

Приложението на полуколичествена оценка от типа L/N има своите ограничения, които са добре известни от общата нуклеарна медицина, тъй като оценката не е специфична само за интракраниални неоплазми, а е базисна за нуклеарно-медицинските методи като цяло. От съществено значение е избора на референтен регион. Недостатъците при използване на контралатерален регион, специално при интракраниалните лезии идват от поначало нехомогенното разпределение на кой да е от използваните туморотропни радиофармацевтици, дължащ се както на действителна нехомогенност, така и на генерирана от реконструкционния алгоритъм, като определено FBP е източник на значително повече неточности в оценка на хомогенността от итеративните реконструкции. Това е от съществено значение при слабо фиксиращите процеси, каквито са нискостепенните глиални тумори и някои метастази, при които вариациите в индексите могат да се дължат на вариации в общата хомогенност на образа и при които повторемостта на отчетените индекси е най-силно повлияна от случайни фактори и като цяло е лоша. Това важи както за ранните, така и за късните индекси, може би в още по-голяма степен, поради общо намалената статистика на отчетените импулси и респективно по-голямата зависимост от случайни фактори. При избор на активен/силнофиксиращ референтен регион се отчитат по-голяма стабилност на резултатите, например при използване на хипофизата като референтен регион. Нашите данни при обичайни параметри на получаване на SPECT образа, обаче показват пълна невъзможност за ясно дефиниране на този регион от подлежащите костни структури, което прави използването му като референция спекулативно. При силно фиксиращите лезии избора на контралатерален регион не влияе толкова съществено върху индексите, колкото нехомогенността на лезията в таргетния регион на интерес – при силно малигнени процеси с голяма пролиферативна активност и дефинитивно позитивен образ е възможно подценяване на общата активност поради наличието на интра tumorни зони на ниска активност – некрози, хеморагии, кистична

компонента. Поради това някои автори препоръчват очертаването на региона на интерес да включва само най-активната част на тумора, тъй като той е определящ за малигнения потенциал.

Независимо от избора на регион и естеството на туморния процес, полуколичествената оценка само потвърждава, но не модифицира резултата от визуалния анализ и не може да бъде използвана самостоятелно като отделно диференциално-диагностично средство. Добавянето на ранна или късна регистрация към стандартния протокол и генерираните два набора от индекси не добавят нищо съществено към резултата от визуалния анализ. Независимо от генерирания индекс при липса на образ, отговарящ или предполагащ туморен процес изследването не може да се отчете като позитивно. При наличие на визуален образ на натрупване в мозъчни структури, независимо от генерираният индекс на фиксация или неговата динамика на ранни и късни образи изследването не може да се отчете като негативно.

Резултати ГрупаIII

Да се сравни чувствителността и специфичността на $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ SPECT с тази на морфологичните образи при пациенти, третирани по повод първични и метастатични мозъчни тумори и съмнения за рецидив.

Известни са ограниченията на компютърната томография и ядрено-магнитния резонанс в диференциалната диагноза на третираните мозъчни тумори, като диагностична трудност в най-голяма степен съществува при пациентите, третирани с лъчетерапия, при които отграничаването на радионекроза от витална туморна тъкан е често пъти невъзможна с конвенционалните образни методи. Друг момент на несигурност съществува при пациентите с известна резидуална туморна тъкан, претърпели, често пъти комбинирано неврохирургично, лъче- и химиотерапевтично лечение, при които оценка на виталитета на остатъка е труден и често пъти невъзможен. Детекцията на мозъчните тумори с морфологичните образни методи се базира основно на тяхното контрастиране при нарушена кръвно-мозъчна бариера. Трябва да отбележим, че $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ също не преминава кръвно-мозъчната бариера, подобно на рентгеновите и гадолиниевите контрасти и в това отношение може да бъде източник на фалшиво негативни резултати при нискостепенни глиални тумори с минимално нарушена кръвно-мозъчна бариера. От друга страна, обаче, независимо от нарушената кръвно-мозъчна бариера при пострадиационна некроза или други

посттерапевтични промени и независимо от преминаването на радиофармацевтика, той не се задържа в нетуморната тъкан, като образът е негативен за фиксация и именно това позволява диференциална диагноза с контрастиращите се нетуморни структури от КТ и ЯМР. При разглеждане на образите на MIBI SPECT при пациенти с рецидивни или суспектни рецидивни мозъчни тумори следва да се има предвид по-ниската чувствителност за субтенториални процеси, поради по-малките обеми и близост с костни структури. Качествата на MIBI SPECT за диагностика на рецидиви на първични мозъчни тумори е съизмерима с тази на FDG PET. Независимо от това, като метод с най-висока информативна стойност при суспектни за рецидиви първични мозъчни тумори с несигурна ЯМР находка се очертава PET с белязани аминокиселини – MET и FET, които, за съжаление са слабо достъпни финансово и логистично.

Целта на настоящото проучване бе да се обективизира ролята на ^{99m}Tc -MIBI SPECT при диференциалната диагноза на рецидиви на мозъчни тумори от посттерапевтични промени и да се сравнят резултатите от изследването с рутинните образни методи при тези пациенти. Като посттерапевтични промени визуираме постоперативни такива, промени след лъчетерапия и след химиотерапия (последните по-скоро в хипотетичен порядък). В тази аналитична група включихме само пациенти третирани по повод първични мозъчни тумори, които представляват, по принцип, диагностично предизвикателство, особено след терапевтично повлияване.

Първоначалният дизайн на студията включваше анализ и на пациенти с хирургично третирани метастатични мозъчни тумори (9 пациенти, оперирани по повод метастази, разгледани по-подробно в резултатите от група I). Тъй като при седем от деветте пациенти се касаеше за ново появили се метастази извън зоната на третираното огнище, се прие, че *de facto* това представлява оценка на отделни нови туморни огнища, поради което тези пациенти бяха разгледани в общата статистика от Група I. Само при трима пациенти с метастатични тумори КТ образите предполагаха патология или вероятна патология в областта на оперативната интервенция по типа на локален рецидив в огнището на третираната метастаза. Спорен е въпроса, доколко може да се говори за локален рецидив на мозъчна метастаза, като вероятно в част от случаите се касае за непълна резекция на метастазата или появила се *de novo* мета на същото място или развитие на вече съществуваща такава, която не е била обективизирана до момента. И тримата пациенти с КТ промени в областта на оперативните интервенции бяха разчетени като търпящи

диференциална диагноза на КТ образите и се позитивираха като силно фиксиращи зони на MIBI SPECT. При единият пациент се касаеше за известна резидуална туморна тъкан (резекционна линия през тумора), неверифицирана с повторна операция поради летален изход. Останалите двама пациенти със зони на огнишна активност в областта на оперираната метастаза преминаха ЯМР изследване и бяха реоперирани и верифицирани. Независимо от резултата при тези три случая с метастатични тумори, приехме, че те не са достатъчни за обособяване на отделна група, която да сравним с първичните тумори и не подложихме данните на анализ в контекста на тази глава.

Таблица 8. Разпределение на пациентите по диагнози, находка от образните изследвания и изхода от заболяването.

Диагноза	Категория	КТ	ЯМР	MIBI	изход
олигодендроглиом II	Рецидив	КТ+	ЯМР+	MIBI-	опериран
менингосарком	остатък	КТ+	N/A	MIBI+	ex
астроцитом II	остатък	КТ+/-	ЯМР+	MIBI+	няма данни
менингеом	остатък	КТ+	N/A	MIBI+	опериран
глиобластом	Рецидив	КТ+	N/A	MIBI+	ex
астроцитом II	няма рецидив	КТ-	ЯМР-	MIBI	проследен
Астроцитом III	няма рецидив	КТ-	ЯМР-	MIBI	проследен
менингосарком	рецидив	КТ+	ЯМР+	MIBI+	няма данни
астроцитом II	няма рецидив	КТ+/-	ЯМР+/-	MIBI-	проследен
олигодендроглиом III	Рецидив	КТ+	N/A	MIBI+	опериран
глиобластом	рецидив	КТ+	N/A	MIBI+	ex
менингосарком	няма рецидив	КТ-	N/A	MIBI	проследен
менингеом	няма рецидив	КТ-	N/A	MIBI	проследен
невриноом	Рецидив	КТ+/-	ЯМР+	MIBI+	проследен
астроцитом III	остатък	КТ+/-	ЯМР+	MIBI+	радиотерапия

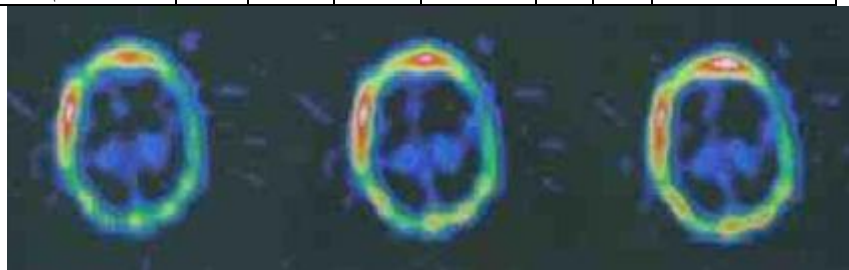
Резултатите от MIBI SPECT и останалите образни изследвания при изследваните 15 пациенти, оперирани по повод първични мозъчни тумори са представени на таблица 8. Резултатите при всички пациенти

бяха сравнени с образите от наличните КТ и ЯМР изследвания (Таблица9), като при част от пациентите се наложи повторно провеждане на постконтрастна ЯМР. Резултатите от компютърната томография показаха 7 категорично позитивни за рецидив/остатък пациенти, 4 категорично негативни. При четирима пациенти резултатът от компютърната томография е разчетен като суспектен или търпящ диференциална диагноза на рецидив с немалигнени промени. При 8 пациенти бе проведен и ЯМР, съответно отчетен като негативен в два случая, позитивен в пет случая и в един случай отчетен като суспектен, търпящ диференциална диагноза

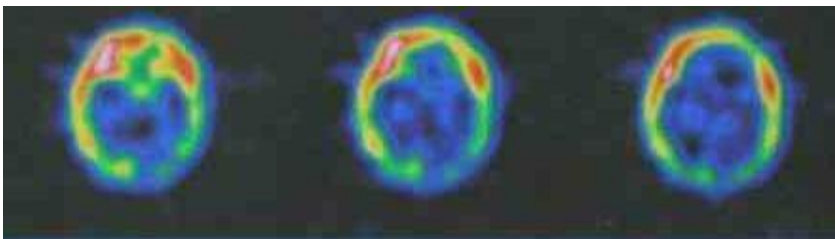
От 15 пациенти при девет се визуализира повишена фиксация на радиофармацевтика в мозъчна тъкан извън обичайните активни зони в хороидни плексуси и мекотъкънни структури и при 6 находката от МІВІ SPECT бе негативна (Фиг6)

Таблица 9 Разпределение на резултатите от образните изследвания и МІВІ SPECT и сравнението им с окончателната/консенсусна диагноза.

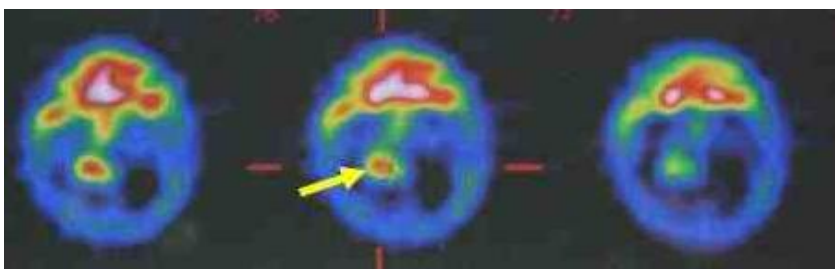
Хистологичен вид на тумора	Брой случаи	КТ/МРТ (+) за рецидив	КТ/МРТ (-) за рецидив	КТ/МРТ (+/-) съмнителни	МІВІ +	МІВІ -	Консенсусна диагноза положителни /отрицателни
Глиоми	9	4	2	3	5	4	6/3
Менингеоми	5	3	2	0	3	2	3/2
Неврином	1	0	0	1	1	0	1/0
Общо	15	7	4	4	9	6	10/5



Фиг6. 42г,Ж, състояние след операция по повод астроцитом ІІ и последваща лъчетерапия. МІВІ SPECT е негативна и не показва данни за рецидив. Истински негативна МІВІ SPECT



Фиг7 – Пациент с рецидивиращ олигодендроглиом II в ляво задно париеално с категорични КТ и ЯМР данните за туморен рецидив. MIBI SPECT е негативна – фалшиво негативен резултат.



Фиг8 Пациент с рецидивиращ невриноом в задна черепна ямка. Находката на MIBI SPECT показва зона на фокална висока активност в ЗЧЯ, характеристична за рецидив

При сравнение на резултатите от образните изследвания на глиалните тумори се отчита по-висок процент на търпящи диференциална диагноза лезии на контрастната КТ. Седем от деветте пациенти с глиални тумори и съмнение за рецидив имат проведена и КТ с контраст и ядрено-магнитен резонанс, като при един пациент резултатите и от двете изследвания са некатегорични. При конкретният пациент MIBI SPECT беше негативна и се предприе изчакавателно поведение, като пациента е проследяван за период от четири години без динамика в находката. Двамата пациенти от извадката с рецидивиращи глиобластоми нямат проведен ЯМР, поради категоричните данни за рецидиви от компютърната томография. И в двата случая MIBI SPECT бе силно позитивна за туморна активност. В групата с първични глиални тумори данните от MIBI SPECT отчетоха пет истински позитивни случая на рецидиви/резидуална туморна тъкан и три

истински негативни случая. Пациент №4 с рецидивиращ олигодендроглиом II степен по WHO не показва патологична активност на MIBI SPECT изследването, независимо от КТ и ЯМР данните за голяма рецидивна туморна формация (нетърпяща диференциална диагноза), като полуколичествената оценка влезе в рамките на обичайните за немалигнени лезии индекси. Резултата при този пациент бе отчетен като фалшиво негативен, което не е необичайно за конкретния хистологичен тип (нискостепенен олигодендроглиом) (Фиг7)

Единствения пациент с неврином в задна черепна ямка представлява интерес поради отчетената като негативна амбулаторно направена КТ, несъвпадаща с влошената клинична картина. Повторната КТ с контраст и MIBI SPECT позитивираха данни за рецидив, по-късно потвърден при проследяване с ЯМР. (Фиг8)

При пациентите с менингеални тумори КТ данните позитивираха три случая с рецидиви и два без данни за рецидив, като резултатите от MIBI SPECT съвпаднаха напълно с тези от КТ образите.

Общо от групата с рецидивни/суспектни за рецидив първични мозъчни тумори, туморотропната SPECT с ^{99m}Tc MIBI отчете девет истински позитивни резултата, пет истински негативни и един фалшиво негативен резултат съответно с чувствителност 90%, специфичност 100% и точност 93%. Отчетена бе позитивна предсказваща стойност 100% и негативна предсказваща стойност 83%, като резултатите са съизмерими с тези на други автори.

Рискът от фалшиво негативни резултати е очакван при пациентите с нискостепенни глиални тумори, по – специално олигодендроглиоми, както и при малки по обем рецидиви, които попадат под разделителната способност на апарата (такива в нашата извадка не бяха включени). Теоретично биха могли да бъдат пропуснати и слабо натрупващи лезии в непосредствен контакт със структурите на краниума, особено в близост до черепната основа, поради сливане на образа с този на нормалната активност. Наблюдаваните от нас тумори с подобна локализация са били във всички случаи с висока активност, която макар и стенодопирна на структурите на калвария и черепна основа, е била ясно отграничима. Дълбоко разположените малки перихороидни лезии също биха представлявали диагностичен проблем, както в посока на фалшиво-негативни, така и в посока на фалшиво позитивни резултати, какъвто случай бе описан в резултатите от Група I. Следва да се отбележи добрата позитивна предсказваща стойност на метода, като позитивният резултатът на практика верифицира наличието на туморен

процес, докато, както бе отбелязано, негативният MIBI SPECT не е така категоричен и следва пряко да се корелира с находката от КТ и ЯМР, като при всички случаи морфологичните образни методи имат превес в преценката на терапевтичното поведение.

В представената серия пациенти има пълно съвпадение на резултатите между образните изследвания и MIBI SPECT при пациентите с менингеални тумори. Менингеомите в нашите серии показват най-висок интензитет на фиксация, което позволява ясното им разграничаване и на практика липсата на фалшиво негативни резултати. Този тип тумори, обаче, са обикновено ясно разграничими на КТ образите и още по-добре на магнитен резонанс, поради което нуклеарно-медицинските методи биха влезли в съображение в казуистични случаи.

Резултати Група IV

Да се проучат възможностите на туморотропната сцинтиграфия при пациенти с мозъчни метастази и неизвестно първично огнище.

Туморите с неясна първична локализация се дефинират като хистологично верифицирани метастатични малигнени лезии, чиято първична локализация не е установена претерапевтично. Откриването на първичния тумор невинаги е възможно с рутинните методи на изследване, като в 20-50% от случаите първично огнище не се открива и postmortem. Най-честите хистологични типове, откривани в тази група са аденокарциноми, недиференцирани карциноми, спиноцелуларни и невроендокринни тумори. Най-честите локализации на метастатичния процес включват черен дроб, бял дроб, кости, лимфни възли. Мозъка се засяга сравнително по-рядко, но предвид особеностите на локализацията и специфичната симптоматика диагностиката следва да се извърши в по-кратки срокове. Прогнозата е поначало лоша и откриването на първичното огнище е от съществена важност за избора на терапевтичен режим и по-нататъчно поведение

Цел на нашето изследване бе да се изработи и приложи комбиниран протокол за детекция на екстракраниални фокуси на патологична (туморна) активност при пациенти с мозъчни метастази от тумор с неясна първична локализация. Разпределението на пациентите по диагнози и резултатите от комбинирания протокол са представени на таблица 10

Таблица10: Разпределение на пациентите с мозъчни метастази и неясна локализация на първичния тумор според хистологията на мозъчните метастази и резултатите от туморотропната сцинтиграфия. NSCLC –недреноклетъчен карцином на белия дроб СUP- карцином с неизвестна първична локализация

№	Хистологична диагноза	Перфузионна -абдомен	Сцинтимог рафия	СПЕКТ гъден кош	Целоглесна сцинтиграфия	СПЕКТ мозък	Окончателна диагноза
1	нискодиференциран плоскоклетъчен	-	-	+	+/-	+	NSCLC
2	недиференциран Са	-	-	+	-	-	NSCLC
3	нискодиференциран аденоСа	-	-	+	+/-	+	CUP
4	нискодиференциран аденоСа	-	-	-	-	-	CUP
5	аденоСа	-	-	-	-	+	CUP
6	недиференциран Са	-	-	-	-	+	CUP
7	недиференциран Са	-	-	-	-	-	CUP
8	светлоклетъчен Са	-	-	-	-	-	CUP
9	дрбноклетъчен	-	-	-	-	-	CUP
10	папиларен Са	-	-	-	-	-	CUP

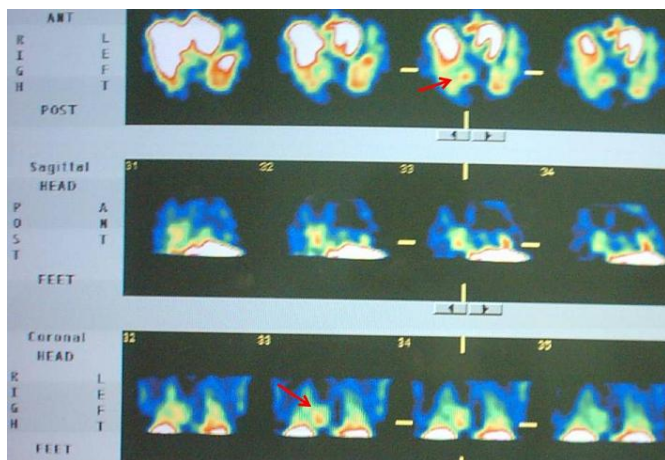
Използваният от нас радиофармацевтик ^{99m}Tc MIBI, инжектиран в стандартна за целотелесни и SPECT изследвания активност от 20mCi, бе използван във всичките му фази на биодистрибуция и по протоколи за диагностика на тумори с различни органни локализации (млечна жлеза, бял дроб), което е възможно предвид широките граници на времето в което биха се визуализирали туморните лезии след венозно инжектиране.

Биоразпределението на радиофармацевтика се характеризира с висока абдоминална активност, предвид значителната чернодробна фракция и билиарна екскреция, което на практика изключва възможността за детекция на субдиафрагмални лезии. Независимо от този съществен ограничаващ фактор в предложението от нас комбиниран протокол с ^{99m}Tc MIBI включихме и ранна динамична регистрация на абдомена, по същество отразяваща кръвния пул и перфузията в тази зона, изхождайки от презумпцията за по-богата васкуларизация на туморите в сравнение с нормалната тъкан и възможността за

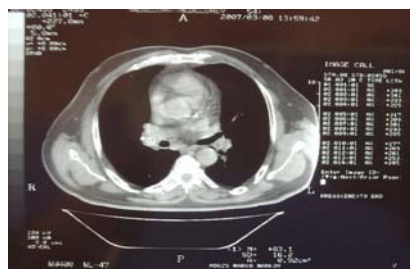
визуализиране на подобни хиперваскуларни структури на перфузионната фаза 0-60 (120)мин и фарата на кръвния пул, известни като случайни находки и при радиофармацевтици с неонкологични приложения (MDP, DTPA). При нито един от изследваните по този протокол пациенти подобни лезии не се откриха. Независимо от това, ранната динамичната абдоминална сцинтиграфия от комбинирания протокол, предложен от нас, не следва да се пропуска, предвид теоритичната възможност за локализация на процеса, краткото време на регистрацията (5мин) и липсата на допълнително лъчево натоварване на пациента.

При пациентите от женски пол (n=6) бе проведена стандартна сцинтимамография след 15тата минута от инжектирането, като при нито един от пациентите тя не позитивира фокуси на абнормна фиксация в млечните жлези. При една от пациентките (№3) се установи фокална аксиларна активност, известна като метастатична още преди провеждането на теста, но не и активност в млечната жлеза. При същата пациентка не са установени абнормни промени в млечните жлези на мамография и ехография.

При провеждането на SPECT на гръден кош при двама от пациентите се установиха зони на добре дефинирана фокална активност на MIBI в десен хилус (пациент №1) (Фиг9) и десен костодиафрагмален синус (пациент №2) При пациент №1, трикратно опериран по повод мозъчни мета е провеждана КТ на гръден кош приблизително шест месеца преди сцинтиграфското изследване, като резултата е бил отчетен като нормален, вероятно поради малките размери на тумора и хилусната локализация. На контролния КТ с контраст след установяване на находката от SPECT се позитивира ясно отграничима туморна формация в десен белодробен хилус в областта на интензивна акумулация на MIBI. (Фиг10) Пациент №2 не е провеждал КТ преди сцинтиграфското изследване, като извършената рентгенография е отчетена като непатологична. На контролната КТ се отдиференцира ясно туморна формация в десен костодиафрагмален синус зад черния дроб, което вероятно е причина за неразпознаването на проблема на рутинната рентгенография. Формацията бе цитологично верифицирана и се прие диагнозата първичен недребноклетъчен карцином на бял дроб. При пациент №3 се установи известната отпреди сцинтиграфското изследване метастатична едностранна аксиларна лимфаденопатия като зона на хиперфиксация, без да се установи първичен тумор. Останалите пациенти не показаха зони на патологична фиксация в областта на белия дроб и гръдния кош.



Фиг9 Пациент №1-SPECT на гръден кош. Ясно се отдефинира зона на фокално повишен интензитет в долните части на десен хилус



Фиг10.КТ на гръден кош на същия пациент с оформяне на Ту формация в долната част на десен хилус.

Проведената целогелесна скintiграфия при всички пациенти не показва съществени промени, с изключение на пациент №3, при който силуетно се визуализира активност в аксилата и пациент №1, при който установената на SPECT лезия съмнително надфоново натрупване, без то да може да се категоризира без данните от SPECT изследването

Късната SPECT на мозък при пациентите корелираше изцяло с данните от КТ и ЯМР, като се позитивираха известните от останалите образни изследвания лезии –при един пациент скенирането се извърши предоперативно с ясна визуализация на единствената мозъчна метастатичната лезия. При трима пациенти се визуализираха лезии с висока фокална фиксация следоперативно – новопоявили се или

известни нетретирани метастази, видни и на ЯМР и/или КТ, всичките над 10мм При един от пациентите се отчете една фалшиво позитивна лезия в зоната на постоперативна тракция на хороиден плексус. При останалите пациенти, без ЯМР и КТ данни за нови/резидуални метастази мозъчният SPECT беше отчетен като негативен за метастази.

Изясняването на първичната локализация при тумори с първична презентация на метастатичните лезии включва огромна гама от диагностични методи и процедури, както образни, така и клиничко-лабораторни, които в много случаи не са дефинитивни и не водят до изясняване на диагнозата. Предвид това, в диагностичното търсене е оправдано включване на диагностични процедури, които могат да доведат до адекватна диагноза. Като мощно диагностично средство в последните години се отчита позитронно-емисионната томография с FDG, в комбинация с компютърна томография (FDG PET/CT), която намалява броя на диагностицираните като “неуточнена първична локализация” тумори. Независимо от добрите резултати на FDG PET/CT, метода не е широкодостъпен и е несъизмеримо по-скъп от останалите диагностични методики, вкл и SPECT методите с туморотропни радиофармацевтици.

Предвид наличието на литературни данни за приложение на нуклеарно-медицинските методи, в частност на туморотропната сцинтиграфия при пациенти с мозъчни метастази, както и като диагностични процедури при белодлобен карцином, карцином на млечната жлеза, тироиден карцином и др. считаме за оправдано приложението на този тип радиофармацевтици и при пациенти с неизвестно първично огнище, вероятно като процедура след рутинните образни и клиничко-лабораторни методи и преди приложението на FDG PET. Предложеният от нас протокол използва максималните възможности на $^{99m}\text{TcMIBI}$ като туморотропен радиофармацевтик във всичките му фази на биодистрибуция, при това с еднократно инжектиране на стандартна активност и без допълнително лъчево натоварване на пациента. Независимо от, вероятно ниската честота на детекция на първичното огнище, откриването на такова неминуемо ще промени терапевтичния план при конкретния пациент и вероятно ще подобри прогнозата.

Резултати Група V

Да се проучат възможностите за подобряване на образа от FDG PET при мозъчни тумори чрез късна регистрация

Целта на настоящото проучване е да се установи ролята на ранната и късна регистрация при пациенти с мозъчни тумори, изследвани с FDG-PET.

Ролята на FDG PET в онкологията е изключително широка и добре проучена при разнообразни видове туморни процеси, в това число и мозъчни. Най-същественият недостатък на метода при мозъчни тумори се явява високата физиологична активност в мозъчни структури, често пъти маскираща патологичния процес. Физиологичното разпределение на активността в мозъчните структури е свързано с висока активност в сивото мозъчно вещество – кора, базални ядра, таламуси, кора на малък мозък и относително по-ниска активност в бяло мозъчно вещество. Като функционално изследване, PET на мозъка следва винаги да се интерпретира в контекста на образите от КТ или ЯМР. Съвременните PET/СТ апарати регистрират почти едноетапно анатомичен КТ образ и метаболитен PET образ, като резултатите се представят като отделни серии и в единен слят образ (fusion). Тази технологична модификация повишава детектабилността на мозъчните лезии и прави значително по-достоверна полуколичествената оценка, поради прецизния избор на регион на интерес.

За да се визуализират метаболитно активни процеси в мозъчната тъкан са нужни няколко условия – в най-благоприятния за диагностика вариант лезията е с активност, значително надвишаваща тази на сивото мозъчно вещество и е лесно разпознаваема на метаболитните образи. Друг благоприятен вариант е лезия, разположена в бялото мозъчно вещество с активност над неговата, при което независимо от отношението към активността на кортекса структурата се различава лесно на метаболитните образи. В практиката най-често имаме лезии с активност близка до тази на околните мозъчни структури и резултатно трудно отграничим метаболитен образ на лезията. За да се преодолее този феномен съществуват две теоретични възможности – повишаване активността на тумора над тази на околните мозъчни структури или намаляване на активността на нормалните мозъчни структури с релативно повишение на активността в таргетната лезия. Доколкото каптацията и ретенцията на радиофармацевтика в туморите е непредсказуема и трудно повлияема, на практика единственият вариант за подобряване на делинеацията на лезиите са техниките за редуциране на физиологичната

активност. Известни са два варианта – изследване при състояние на хипергликемия, при което релативно намалява акумулираната активност FDG и късна регистрация с цел достигане на оптимален wash-out от мозъчната тъкан, без да се достигне до надир и в активността на тумора. В литературата съществуват откъслечни данни за провеждане на двуфазна регистрация, с интервал между двете изследвания между 2 и 8 часа, със значително подобряване на визуализацията на мозъчните неоплазми на късните регистрации. Ние възприехме модел с двуфазна регистрация съответно ранна ~60минута и късна на 180 минута. Изборът на времеви интервал бе по-скоро емпиричен, при забележката, че проведените в по-ранни фази на работата ни регистрации на 120мин (при пациенти, невключени в проучването), препоръчвани при екстракраниалните тумори не доведоха до съществена разлика в образите на мозъчните тумори и се наложиха допълнителни още по-късни регистрации. Изчакването за втора регистрация над 4 часа при режима на работа в отделението е непрактичен от организационна гледна точка и по тази причина бе избягнато.

Пациентите, обект на изследването групирахме както следва: първични мозъчни тумори (глиоми/ менингеоми), метастатични мозъчни тумори, нетуморни лезии и третираните мозъчни тумори без данни за рецидив. При визуална оценка на така групиранияте образи на пациентите се установи липса на патологична активност при пациентите от групата на нетуморните лезии и третираните нередицидни тумори, като специално при третираните пациенти промените бяха изцяло в посока на хипометаболизъм в областта на, и на места около третираното огнище.

При пациентите с метастатични лезии се отчетоха разнообразни по активност хиперметаболични зони, част от които с гранична активност и некатегорична оценка. Пациентите с първични мозъчни тумори показаха разнопосочна активност на таргетните лезии – очаквано пациентите с менингеоми не показаха патологична активност. При един пациент с голям менингеом лезията се отдефинира по-ясно с надфонова активност, под тази на сиво мозъчно вещество, но леко над бялото мозъчно вещество, и то по-отчетливо на късната регистрация, при типичен и очебиен образ на менингеом на нативната КТ и на проведената по-рано контрастна КТ, като в този случай надфоновата активност може да интерпретира като свързана с размера на лезията. Един от четиримата пациенти с глиални тумори се отчете визуално като фалшиво негативен, въпреки категоричните ЯМР данни за голям глиален тумор в тази зона. Пациента бе опериран и верифициран като нискостепенен олигодендроглиом. Останалите три случая бяха ясно

разпознаваеми като зони на висока фокална активност, значително надвишаваща тази на околното сиво мозъчно вещество.

На базата на отчетените стойности по региони на интерес за ранната и късната регистрация се изведоха средни стойности и стандартно отклонение за всяка двойка-ранни-късни индекси (Таблица11). Въведените индекси за ранната и късната регистрация бяха сравнени с помощта на paired t-test за групирани данни, като сравнението им бе извършено при разделяне на пациентите в шест групи : нетуморни лезии (N=4), оперирани/ третиранни тумори без данни за рецидив/ резидуална туморна тъкан (N=9), метастази -21 при 13 пациенти, първични мозъчни тумори (N=10), последните подразделени на глиоми (N=4) и менингеоми (N=5). Един от пациентите от групата с първични тумори – менингосарком бе изключен от вторичното подразделяне, тъй като е специфичен хистологичен вариант със самостоятелно поведение и изобразяване на FDG-PET и не може да бъде отнесен към двете подгрупи.

При оценка на разликите в ранните и късни индекси (Таблица12) се отчита сигнификантна разлика в ранните и късни индекси, единствено при пациентите с метастази, като цяло и при трите индекса, с най-голямо ниво на значимост при индексите тумор-контралатерален регион и турор-малък мозък, което вероятно е свързано с по-значителната ретенция на FDG при метастазите, сравнено с нормалната мозъчна тъкан и с глиалните тумори. При глиалните тумори също се отчита сигнификантна разлика само при сравнение с контралатерален регион, но не и при сравнение с бяло мозъчно вещество и малък мозък. Предвид факта, че таргети на диференциалната диагноза са именно метастатичните тумори и глиалните неоплазми, можем да отчетем сигнификантна разлика в стойностите на ранни и късни индекси именно при таргетните групи, сравнено с останалите нетуморни лезии и менингеомите.

При проверка на статистическата значимост на разликите в индексите по групи се отчита сигнификантна разлика между индексите при нетуморните лезии сравнено с метастатичните тумори и третираните нередицидни тумори, като обаче посоката на различията е разнопосочна – при третираните тумори са налице по-ниски индекси с тенденция към хипометаболизъм, поради наличието на невитални тъкани, кисти, течноеквивалентни колекции и като цяло хипометаболитни промени, като в тази посока диференциална диагноза на практика не е необходима. Разликата на нетуморните лезии с метастатичните лезии е също сигнификантна в посока изразен

хиперметаболизъм при метастатичните лезии. На практика подобна диференциална диагноза също няма съществена клинична стойност, тъй като метастазите са обикновено ясно разпознаваеми на КТ и ЯМР. За разлика от метастатичните тумори, при глиалните тумори стойностите на индексите не се различават достоверно от тези при нетуморните лезии, което е разочароващо предвид факта, че обикновено това е съвсем реална диференциална диагноза в клиничната практика.

Таблица 11 Средни стойности и стандартни отклонения за ранните и късни индекси по групи

	L/CL Early	L/WM early	L/Crb Early	L/CL late	L/WM late	L/Crb late	L/E Cl	L/E WM	L/E Crb
Нетуморна (N=4)	0.74 ±0.39	1.48 ±0.54	0.62 ±0.29	0.7 ±0.45	1.58 ±0.87	0.55 ±0.31	0.85 ±0.28	1.03 ±0.44	0.84 ±0.17
Оперирани без рецидив (N=9)	0.34 ±0.14	0.88 ±0.3	0.38 ±0.21	0.3 ±0.19	0.97 ±0.77	0.37 ±0.28	0.82 ±0.31	0.99 ±0.53	0.92 ±0.34
Мета (N=21/13)	1.26 ±0.38	2.87 ±1.29	1.38 ±0.38	1.48 ±0.47	3.64 ±1.72	1.55 ±0.49	1.17 ±0.14	1.28 ±0.35	1.11 ±0.14
Първични (N=10)	1.22 ±0.82	2.76 ±2.11	1.11 ±0.67	1.25 ±0.88	3.25 ±3.36	1.41 ±1.01	1.01 ±0.17	1.11 ±0.21	1.21 ±0.18
Глиални (N=4)	1.62 ±1.27	4.21 ±2.88	1.56 ±0.87	1.75 ±1.27	5.25 ±4.96	2.07 ±1.29	1.12 ±0.14	1.17 ±0.31	1.3 ±0.1
Менингеоми (N=5)	0.9 ±0.14	1.65 ±0.3	0.73 ±0.21	0.83 ±0.26	1.78 ±0.39	0.79 ±0.27	0.9 ±0.14	1.08 ±0.12	1.08 ±0.14

L/CL – индекс лезия/контралатерален регион; L/WM – лезия/бяло мозъчно вещество; L/Crb – лезия/церебелум; Early –обозначава ранните регистрации; Late-обозначава късните регистрации; L/E – късен към ранен индекс

Таблица12 Статистически разлики в стойностите на ранните и късните индекси, изчислени с paired Student's t-test

Ранни/късни индекси	L/CL	L/WM	L/Crb
Р/К нетуморни лезии	p = 0.278	p = 0.766	p = 0.044
Р/К третирани без рецидив	p = 0.247	p = 0.632	p = 0.882
Р/К метастатични	p < 0.001	p = 0.003	p < 0.001
Р/К първични	p = 0.939	p = 0.338	p = 0.098
Р/К глиални	p = 0.002	p = 0.364	p = 0.589
Р/К менингеоми	p = 0.06	p = 0.431	p = 0.102

Индексите на фиксация при третиране нерезидивни тумори са интересни с факта, че в повечето случай се увеличават на късните регистрации, вероятно поради факта, че става дума за невитални зони,

които запазват стандартна, ниска активност и при очаквано спадане на активността в нормалните структури, индексите релативно се повишават. Това повишение на индексите обаче е в сегмента на много ниски абсолютни стойности и не повлиява ретенционните индекси, които не се различават сигнификантно от нито една от останалите групи и не могат да бъдат диференциално диагностичен критерий за оценка на наличие или липса на рецидив. Най-голяма е статистическата разлика между индексите на третираните нередицидни тумори и метастатичните тумори, както на ранната, така и на късната регистрация, като отново този факт не допринася съществено за диференциалната диагноза, освен ако не търсим резидуална/ рецидивна мета в областта на третираното огнище.

Индексите на фиксация при метастатичните тумори са сигнификантно по-висока в сравнение с нетуморни лезии, третираны огнища и менингеоми както на ранните, така и на късните регистрации и дериватните ретенционни индекси. Прави впечатление липсата на статистически значима разлика между индексите на метастатичните тумори и глиалните тумори, което не позволява диференциална диагноза при солитарни лезии с неопределени образни характеристики по отношение на произхода. Регистрираната разлика в ретенционните индекси на церебелума при глиални и метастатични лезии не може да се приеме за категорична без отчитане на наличието на малкомозъчна диасхиза, която не е изрично оценявана в нашата работа.

Индексите при глиалните тумори не достигат сигнификантни стойности на разликата с метастатичните лезии и нетуморните лезии нито на ранната, нито на късната регистрация, поради което не могат да се препоръчат за рутинна диференциална диагностика в тази насока. Интересно е да се отбележи, че единственият пациент от групата на глиалните тумори, негативен на образната оценка и отчетен като фалшиво негативен, показва ниски като абсолютна стойност ранни и късни индекси, но много високи ретенционни индекси, надвишаващи голяма част от тези на визуално позитивните случаи- става дума за единствен случай, поради което този тип находката следва да се доуточни в таргетираны бъдещи проучвания.

При изследване на корелацията на ранните и късни индекси и ретенционни индекси с крайната диагноза се отчита умерена корелация на ранните и късни индекси за контралатерален регион и церебелум и в по-малка степен бяло мозъчно вещество. Ретенционните индекси са с по-ниско ниво на корелация. Корелацията на индексите спрямо визуалната оценка е силно позитивна за късните контралатерални и церебеларни индекси, както и за ранния церебеларен индекс, като

отново ретенционните индекси са с най-ниска корелация. От цялата група с най-лоша корелация са индексите спрямо бяло мозъчно вещество, като ретенционният индекс на практика не корелира с реалната диагноза и визуалната диагноза по образни критерии. (Таблица 13)

Таблица 13 – стойности на корелационните коефициенти (r) на различните индекси спрямо финалната диагноза (горен ред) и спрямо визуалната оценка (долен ред)

L/CL Early	L/WM early	L/Crb Early	L/CL late	L/WM late	L/Crb late	L/E Cl	L/E WM	L/E Crb
0,60	0,53	0,67	0,64	0,48	0,65	0,54	0,27	0,50
0,64	0,62	0,75	0,71	0,57	0,71	0,59	0,27	0,43

Визуалната оценка на образите, която бе определяща и за диагнозата от PET/CT бе извършена от двама независими наблюдатели по тристепенна скала, съответно 0-липса на тумор, 1 –суспектни данни за тумор и 2-недвусмислено наличие на тумор, без да е известна първичната диагноза и резултатите от останалите образни изследвания. Резултатите на двамата разчитачи бяха сравнени като корелация (Pearson) и допълнително извеждане на карра-тест за съгласие (SPSS17.0) както между двамата разчитачи, така и между двата сета при един разчитач. От статистическата обработка се отчита много висока корелация на резултатите на разчитачите при късната регистрация, като карра теста отчита най-високи стойности (карра-0,872) при сравнение на късните скорове на двамата разчитачи. Стойностите надминават тези от сравнението на скоровете от двата сета на един и същ разчитач (0.605 респ 0,793.Стойностите на r за късните образи достигат много високи нива до 0,928 при 0,832 за ранните образи. (Таблица 14)

Таблица14 – Стойности на корелацията (Pearson’s R) и нивото на съгласие (каппа) при корелиране на резултатите между двамата разчитачи за ранна (R1e*R2e) и късна (R1l*R2l) регистрация, както и между ранна и късна регистрация за всеки разчитач по отделно (таблицата е импортирана от SPSS)

		R1e*R2e	R1l*R2l	R1e*R1l	R2e*R2l
Interval by Interval	Pearson's R	0.832	0.928	0.810	0.946
Measure of Agreement	Kappa	0.604	0.872	0.605	0.793
N of Valid Cases		44	44	44	44

Вече при известни подробности по случаите и директно сравнение на ранните и късни образи, всеки от разчитачите бе поканен да определи личната си преценка за качеството на образа и доколко късната регистрация самостоятелно е помогнала за крайното становище.

При всички случаи късната регистрация бе определена като по-ясна и с по-добра делинеация на таргетните лезии. Двамата разчитачи отчита съответно 30 и 31 случая в които късната регистрация е по-добра като образ, но не допринася самостоятелно за поставяне на диагнозата, т.е. дава еднопосочна информация с ранните образи. Двамата разчитачи отчитат 14, съответно 13 случая при които образа от късната регистрация е единствен повод за окончателното решение, т.е. има визуална полза. Коефициента на корелация между отговорите на двамата разчитачи обаче е нисък $r=0.42$, което произтича и от субективната постановка на анкетата.

За отчитане на сензитивност и специфичност на методиката се сравниха резултатите от FDG-PET (окончателно решение) и референтната диагноза (приета по хистологични и/или ЯМР критерии, като КТ с контраст бе приемана за критерии само при множествените метастатични лезии с типичен вид) Отчетени бяха 26 истински позитивни случая, 13 истински негативни случая и 5 фалшиво негативни случая. Теста отчете висока сензитивност 84% при 100% специфичност, 88% точност, 100% позитивна предсказваща стойност и 72% негативна предсказваща стойност. Като цяло подбора на пациенти и групирането им не е било с цел установяване на сензитивност и специфичност на теста, поради което отчетените резултати са само информативни.

ROC анализ: Получените данни за стойностите на индексите бяха обработени с цел тестване на класифициращата стойност на отделните

индекси и дефиниране на cut-off стойности за съответните индекси, които да послужат при диагностиката на мозъчните лезии. За целта бе избран ROC анализ (SPSS) като метод, независим от избора на конкретна cutoff стойност. За целта се дефинираха позитивна и негативна фракция – съответно имащи и нямащи тумор пациенти и се тестваха различни стойности на индексите с вариации на фалшиво негативната и фалшиво позитивната фракция, като стойностите на променливите бяха изразени и представени в скала с резултантната сензитивност и 1-специфичност. Получените резултантни криви бяха сравнени с диагонална референтна линия, представяща разпределението при случайно съвпадение. Сравнена бе площта под ROC кривите с цел дефиниране на разликите при отделните индекси както със случайно съвпадение (нулева хипотеза), така и помежду им.

Площта под кривата се различаваше значително от случайното разпределение и достигна съизмерими високи стойности както при ранните, така и при късните индекси (над 0,9) Резултатите от ретенционните индекси бяха значително по-лоши, като специално при индекса на бяло мозъчно вещество не се различаваха съществено от случайното съвпадение.

Резултатите при тестването на конкретните cut-off стойности, изразени чрез истински позитивната и фалшиво позитивната фракция са представени в таблица 15, като предвид по-лошите резултати от приложението на ретенционните индекси, при тях теста не бе детайлизиран. Видно е, че стойности, които да осигуряват 100% сензитивност при липса на фалшиво позитивни случаи няма. Нещо повече, при стойности на индексите тумор/контралатерален регион около единица се осигурява добра специфичност при сензитивност около 70%, което е неприемливо. Индекси от тази група със стойности над единица резултират в добра специфичност при неприемлива чувствителност и то при очебийния факт, че ако сравним нормална зона с нормална контралатерална зона нормално ще е близо до единица. Високите индекси осигуряват добра специфичност при неприемливо ниска чувствителност. Намалването на индексите под единица създава опасност от драстично увеличение на фалшиво позитивната фракция, което също е неприемливо. В резултат от анализа по никакъв начин не можем да препоръчаме отграничаваща стойност на един или друг индексен параметър, която да има що-годе приемлив баланс между сензитивност и специфичност на теста. Естествено, тълкуването търпи вариации по подгрупи, при които се търси сензитивност (метастатични тумори, при които и граничните резултати са повод за назначаване на

ЯМР), и такива при които се търси висока специфичност (диференциална диагностика на неопределени церебрални лезии). За случаите с високи изисквания и към двете фракции (напр. рецидивни глиоми) е нужно таргетно изследване на контингент от точно тази група, който да се анализира отделно.

Таблица15 – координати на кривата, тествани при различни cut-off стойности на индексите (избрани стойности)

Координати на кривата			
Променливи	Позитивен при стойности, равни или по-високи	Сензитивност	1 - Специфичност
CLE	0.6950	0.933	0.154
	0.9950	0.700	0.077
	1.0850	0.633	0.000
WME	1.3500	0.967	0.154
	1.6950	0.733	0.077
	2.1200	0.600	0.000
CrbE	0.7150	0.933	0.154
	0.8150	0.900	0.077
	0.9350	0.700	0.000
CLL	0.6950	0.903	0.154
	0.9900	0.742	0.077
	1.1100	0.710	0.000
WML	1.8150	0.806	.154
	2.6000	0.581	0.077
	2.7550	0.548	0.000
CrbL	0.6200	0.968	0.154
	0.9100	0.774	0.077
	0.9750	0.742	0.000

Като заключение може да се отбележи, че приложението на късни образи постига очакваната си цел – по –добра делинеация на туморите, по висока диагностична стойност, по-малка вариабилност между отделните разчитащи, по-висока удовлетвореност от образа от страна на разчитания. Изведените от ранната и късна регистрация индекси са с по-ограничено приложение, като на този етап не можем да препоръчаме рутинното им използване с диференциално-диагностична цел. Приложението на ретенционните индекси би следвало да се избягва, предвид лошите резултати от повечето проведени от нас статистически тестове.

Резултати Група VI

Да се проучи диагностичната стойност на скрининговото сканиране на мозъчни структури в рамките на целотелесното сканиране с FDG PET при пациенти със солидни екстракраниални неоплазми с рутинни показания за PET/CT

Основната маса пациенти, преминаващи през общопрофилно отделение по нуклеарна медицина е съставявана от онкологично болни пациенти с екстракраниални неоплазми без специфични индикации за мозъчно сканиране. По тази причина и при известните недостатъци на метода за диагностициране на мозъчни метастази стои открит въпросът, дали въобще мозъка да се включва в рутинното сканиране при целотелесна PET/CT. На много места сканирането се извършва от нивото на черепната основа до средата на бедрото и това се приема за достатъчно като диагностичен обхват. Включването на мозъка в полето на сканиране не се отрича, но не се и насърчава в официалните препоръки поради известните ограничения. При известна лезия в мозъка провеждането на PET/CT се извършва по специфични протоколи за регистрация и обработка, които се различават значително от обичайните такива за целотелесно сканиране и обикновено са продължителни, поради което са неприложими като рутинна процедура при всички пациенти провеждащи целотелесна PET/CT по онкологични индикации.

Цел на нашето проучване е да установим скрининговата стойност за детекция на мозъчни метастази при включване на мозъка в рамките на рутинното целотелесно сканиране на FDG PET/CT

Основанието за включване на мозъка в рутинното сканиране при PET/CT е породено основно от добавената информация от симултанната компютърна томография, като към обичайната сензитивност на PET се добавя и образа от нативната КТ, който макар и проведен в режим Low dose и неоптимални характеристики е достатъчен за визуализиране на по-големи лезии при ясната забележка, че както FDG-PET, така и Low Dose CT са с ограничена разделителна способност и визуализацията на субсантиметрови лезии е ненадеждна. Комбинирането на два метода с относително ниска чувствителност не води до създаването на един високочувствителен метод, но повишава детектабилността в голяма степен, поради което и нашата презумпция е, че лошите резултати на FDG PET при детекция на мозъчни метастази не следва автоматично да се прехвърля и към FDG PET/CT. Тъй като сканирането на пациента е с Low Dose CT добавянето на няколко среза за да се включи и мозъка в сканирането повишава лъчевото натоварване пренебрежимо малко, а

самото сканиране на мозъка на PET не е свързано с лъчево натоварване над това което пациента вече е получил от инжектираната стандартна активност, то следва да се отбележи че протокола с пълномозъчно сканиране в рамките на целотелесния PET/CT не натоварва лъчево пациента повече от обичайното целотелесно сканиране. Добавянето на един допълнителен фрейм на PET образите в областта на главата удължава изследването с една минута, поради което това също не е съображение за неприлагането на метода в рутинна практика.

Допълнителна цел на изследването бе да определим както честотата на диагностициране на мозъчни метастази с рутинна целотелесна PET/CT, така и да дефинираме най-честите образни характеристики на мозъчните метастази при този тип изследване, като включим в анализа и оценка на образите при пациенти с известни мозъчни метастази. Обект на нашето изследване бяха рутинно преминаващите пациенти с екстракраниални неоплазми, като индикациите за провеждането на изследването бяха изключително вариабилни – от първична диагностика, стадиране до рестадиране, оценка ефекта от проведената терапия и проследяване на известни малигнени лезии. Обект на скрининга бяха 2502 пациенти.

От изследваните 2502 пациенти при 25 се визуализираха промени в мозъчното вещество, интерпретирани и верифицирани като метастази, както следва- 7 пациента с карцином на белия дроб (всичките NSCLC), 6 пациенти с карцином на гърдата, 3 пациенти с меланом, по двама пациенти с колоректарен карцином, карцином на шийката на матката и НПО (метастатични шийни лимфни възли при хистология за аденокарцином) и по един пациент с карцином на бъбрека, яйчника и един с тумор на глава и шия (максиларен синус) Съществен момент е факта, че 23 от всичките 25 пациенти са анамнестично безсимптомни и нямат оплаквания като главоболие, загуба на съзнание, световъртеж, епилептични припадъци или неврологичен дефицит, без да е снеман неврологичен статус на пациентите. Двама от пациентите с новооткрити от нас мозъчни метастази са споделили в анамнезата си упорито повръщане от няколко дни, без да имат известни стомашно-чревни заболявания. Верификацията на визуализираните на PET/CT мозъчни лезии и класифицирането им като метастази се извърши на базата на оперативната/хистологична находка при 5 пациенти (по един с белодробен карцином, карцином на шийката на матката, овариален карцином, карцином на гърдата и един с НПО- всичките със солитарни метастази), с помощта на ЯМР с контраст при 8 пациенти, при 4 пациенти с КТ с контраст, при 6 пациенти диагнозата бе приета по

типични КТ критерии от нативната КТ серия след консулт с рентгенолог (всичките с множествени метастази). При двама пациенти (един с карцином на гърдата и един с тумор на глава и шия диагнозата бе приета по типични КТ белези и прогресия на находката при последващи сканирания, тъй като първоначално описаните отклонения на образа и препоръките за по-нататъшни образни изследвания на мозъка не са били взети в съображение от лекуващия лекар. От общия брой пациенти при 13 сме установили солитарни мозъчни метастази (петима от тях оперирани), при 11 установяваме множествени метастази и при един е изказано съмнение за менингеално ангажиране (потвърдено на ЯМР) Общият дял на новооткритите пациенти с метастази представляват точно 1% от общия брой пациенти, което, разбира се е под теоретично очакваната честота на мозъчни метастази (10%-50%). Очаквано, почти една четвърт от пациентите са с белодробен карцином, като сравнено с общия брой изследвани пациенти с тази диагноза делът на метастатичните случаи е 2.3%, т.е. повече от два пъти общата честота. Подобна е ситуацията и при пациентите с малигнен меланом, при които честотата на откритите метастатични пациенти е дори по-висока – 3.4%. Процента откриваемост е сравнително нисък при пациентите с карцином на гърдата – 0.8%, но абсолютния брой пациенти – 6 отстъпва само на тези с белодробен карцином, поради общо големия брой изследвани пациенти с карцином на гърдата. Отчетеният голям относителен дял за конкретната диагноза при пациента с нефробластом е на практика един единствен случаи, при малка обща бройка пациенти – 22, тъй като, като цяло ПЕТ/СТ е с изключително лимитирани показания при туморите на бъбрека. Интерес представляват и двамата пациенти с тумори с неизвестно първично огнище – и при двамата клиничната презентация е с увеличени шийни лимфни възли с хистологична картина на нискодефинирани аденокарциноми. И при двамата пациенти се установи авансирал метастатичен процес с най-вероятни първични белодробни тумори. При отчитане на относителния дял на пациентите с новооткрити мозъчни метастази следва да отбележим, че при сравнение с общия брой пациенти само от групите с детектирани мозъчни метастази (2088 от 2502) този дял е с 20% по-висока т.е. нараства до 1.2%, но остава все така далеч от теоретичните очаквания (Таблица 16). Причина за това не е единствено ограничената възможност на методиката, но и подбора на пациенти за ПЕТ/СТ, като обект на изследване не винаги е общопрофилен пациент със стандартен риск за мозъчни метастази. По начало пациентите с открити при рутинни образни изследвания мозъчни

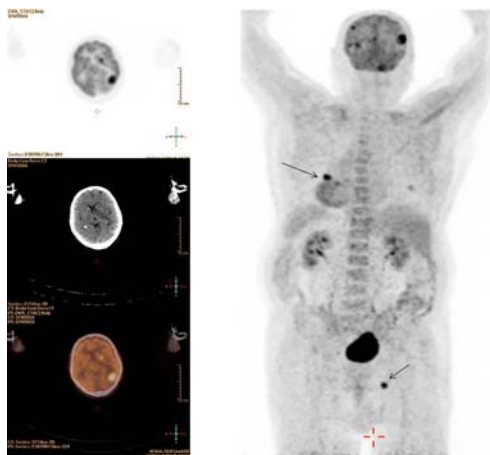
метастази не подлежат на рутинно стадиране с PET/CT (тъй като очевидно са IV клиничен стадий), освен ако не се очаква резултатите от PET/CT да повлияят пряко терапевтичното поведение. Оттук, в голямата си част, като контингент отпадат пациентите със симптоматични мозъчни мета, при които PET/CT не е средство на първи избор, но които съставляват голям процент от общата статистика за честотата на мозъчни метастази.

Тъй като PET/CT е интегрална методика с два компонента, включваща и КТ образи разглеждането на КТ образите е неотменна част от диагностичния процес. В конкретната серия диагнозата на новооткрити мозъчни метастази е базирана на интегралния образ. При 18 пациенти е налична патология както на PET образите, така и на КТ образите т.е. метастатичната болест е видна или поне предполагаема и на нативната Low Dose CT. При петима пациенти находката на КТ е дискутабилна и търпи диференциална диагноза, като обикновено става дума за неясно дефинирани хиподенсни лезии или хиподенсни региони с вид на мозъчен оток без оформяне на ясно видимо огнище на патологичния процес. При двама пациенти находката от КТ е негативна, като насоката за по-нататъшно уточняване е дадена от ясно дефинирани хиперметаболитни зони на PET образите. Последващата ЯМР верифицира солитарна метастаза парасагитално непосредствено под калварията при единия пациент и менингеално ангажиране при другия пациент. При пациентите с хипометаболитни метастази, на практика единственият ориентир в посока метастатична болест е бил образа от КТ.

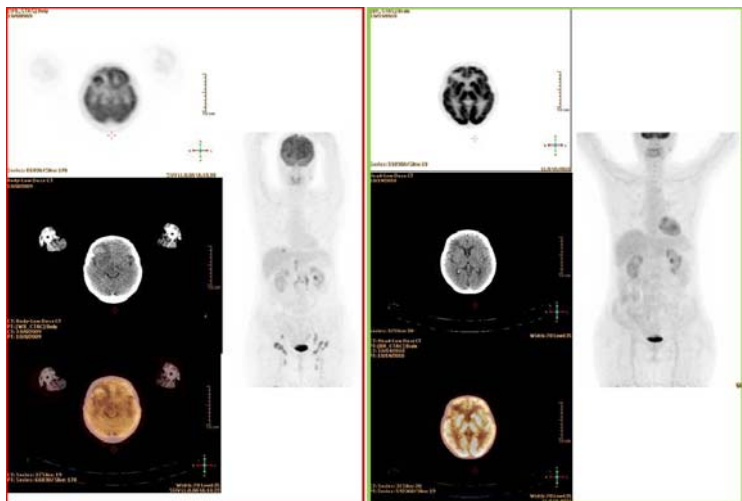
Освен резултата от скрининга за мозъчни метастази, интерес представлява и находката от целотелесното сканиране при тези пациенти: при 6 от тях е налице авансирал метастатичен процес (мозъчни метастази плюс повече от две метастатични органни локализации извън основния тумор със или без ангажиране на лимфни възли), при трима пациенти е налице мозъчно ангажиране без обективни данни за активни екстракраниални малигнени фокуси (две пациентки с карцином на гърдата и един с малигнен меланом), при един пациент с малигнен меланом се наблюдава пълно обратно развитие на известни от предходни сканирания белодробни метастази с „чист“ целотелесен PET и новопоявила се мозъчна метастаза. Останалите 16 пациенти са с различна степен на разпространение на основния процес, описани по-детайлно в (Фиг11).

Таблица16- Относителен дял (в проценти) на новооткритите мозъчни метастази спрямо общия брой пациенти и по диагнози.

Диагноза	Брой новооткрити случаи мозъчни мета	Брой изследвани пациенти	%
Ca pulmonis	7	307	2.3%
Ca gl.mammae	6	770	0.8%
Ca colli uteri	2	157	1.3%
Melanoma malignum	3	88	3.4%
Colorectal Ca	2	384	0.5%
Ca ovarii	1	180	0.6%
НПО	2	109	1.8%
Ca renis	1	22	4.5%
Head and Neck	1	71	1.4%
Общо по тези диагнози	25	2088	1.2%
Общо цялата извадка	25	2502	1.0%



Фиг11 Пациент с карцином на бял дроб, стадиране с PET/CT. Визуализира се първичният тумор в ляв бял дроб (стрелка) и множество новооткрити мозъчни метастази с хиперметаболитни характеристики. Визуализира се и единична костна метастаза в дясна ишиадична кост (стрелка)



Фиг12. Пациент с карцином на яйчника, представен за рестадиране с PET/CT (червяно каре) – визуализира се единична пръстеновидна мозъчна метастаза в дясно фронтално (новооткрита), както и солитарна лимфна възли. В зеленото каре е представена PET/CT след екстирпация на мозъчната метастаза и завършен курс на системна химиотерапия – постоперативни промени в зоната на екстирпираната метастаза в ляво фронтално. Не личат описаните на предходното сканиране чернодробна и нодуларни метастази – PET/CT данни за пълна метаболитна ремисия.

Отворен остава въпроса доколко находката от PET/CT води до промяна в терапевтичното поведение. Подобен амбициозен анализ в нашата серия не е правен, но от данните с които разполагаме при петима от пациентите е проведена неврохирургична интервенция, каквато очевидно не е била включена в основния терапевтичен план (Фиг12). Резонно е да се предполага, че при пациентите с изолирано метастазиране в мозъка без екстракраниални фокуси на активност, терапевтичното поведение ще е по-различно при наличието на метастази, отколкото ако сканирането бе извършено само за търсене на екстракраниални локализации с кореспондиращ нормален резултат. При пациентите с НПО последващата химиотерапия е адаптирана като за белодробен карцином според находката от PET/CT, като това обаче не е пряко свързано с откритите мозъчни метастази. Все пак при болшинството пациенти директното влияние върху терапевтичното поведение не е известно

Извън чисто скрининговото търсене на мозъчни метастази си поставихме за цел и типизиране на образите на мозъчните метастази и определяне на честотата на проявлението им. В анализа включихме както новооткритите 25 случая, така и 52 от изследваните пациенти, при които имахме предварителни анамнестични и документални данни за наличие на мозъчни метастази, като 15 от пациентите бяха краниотомирани с екстирпация на мозъчната метастаза и без данни за рецидив или резидуална туморна тъкан от предходещите образни изследвания. Броя пациенти с известни мозъчни метастази бе сравнително малък като процент от общия брой преминали пациенти, поради факта че пациентите с вече налични мозъчни лезии рядко са обект на допълнително диагностично уточняване и, общо взето, излизат извън рутинните критерии за провеждане на PET/CT.

Наблюдавахме няколко типа метаболитни образи на пациентите с мозъчни метастази – хиперметаболитни метастази (Фиг13): Зони на фокално повишена активност, над тази на сивото мозъчно вещество. Този тип метастатични лезии бе най-чест, общо при 32 пациенти, както и най-разпознаваем. Лезиите на този тип са по-лесно разпознаваеми в церебелума (поради по-ниската активност на тази структура) или когато са разположени в дълбочина. Наличието на кореспондиращи промени на КТ образите правят диагнозата категорична. За разлика от анализа на образите при нарочно мозъчно сканиране, където всяка фокална активност, надвишаваща обичайната за съседното бяло мозъчно вещество може да се приеме за туморна активност, тук образа на бялото мозъчно вещество е значително по лош и такъв тип детайлни диференциации е на практика невъзможен или, най-малкото, крайно спекулативен. Лезиите, разположени маргинално в близост до костни структури, са по начало по –трудно разпознаваеми на КТ образите, поради което наличието на малки хиперметаболитните лезии в близост до костните структури при негативна или некатегорична корелация с КТ образите е повод за диагностично търсене с ЯМР, но не могат сами по себе си да се приемат за диагностични. Съществена особеност на хиперметаболитните лезии е наличието на хипометаболитен вал около тях, в част от случаите, което не винаги е съпроводено с визуално отдиференцируем оток на КТ образите, което вероятно се дължи както на оток, така и на компресия на околните мозъчни структури с нарушаване на микроциркулацията им или на директно въздействие на тумора върху нормалната тъкан. Хипометаболитния вал около хиперметаболитните лезии е по-чест при големите метастази, но се наблюдава и при малки лезии, като понякога е единствен белег за отдиференцирането им. При част от случаите такъв

вал липсва, като единствено насочващ в този случай е образа от КТ и наличието на релативно хиперметаболитна зона на фона на нормална корова активност.

Пръстеновидни метастази (Фиг14): зони на пръстеновидно повишена активност с ниска централна активност. В нашата извадка отчитаме 15 такива лезии, като повече от половината (8) са при пациенти с белодробен карцином. Този тип вероятно представляват преход от хиперметаболитните метастази поради централни дегенеративни/некротични промени. В част от случаите образа на КТ е представен също като пръстеновидна лезия с хиперденсна периферия, но може да изглежда солидна или да не се разпознава ясно. Причината да отделим този тип визуално отграничим образ като самостоятелна група, според нас е важно поради факта, че пръстеновидните лезии не предполагат фалшиво позитивни отчитания от физиологични фактори и наличието им е сигурен белег за патологичен процес. Другата им важна характеристики е, че отдиференцират провизорно хипометаболитни или изометаболитни лезии в кортекса с хиперметаболитен вал (периферията на метастазата) към бяло мозъчно вещество, като белега според мнението на автора не търпи друга диференциална диагноза (при липса на данни за външна компресия на мозъчното вещество на КТ образите, напр. от епидурални или субдурални течни колекции, които са по принцип лесно разпознаваеми)

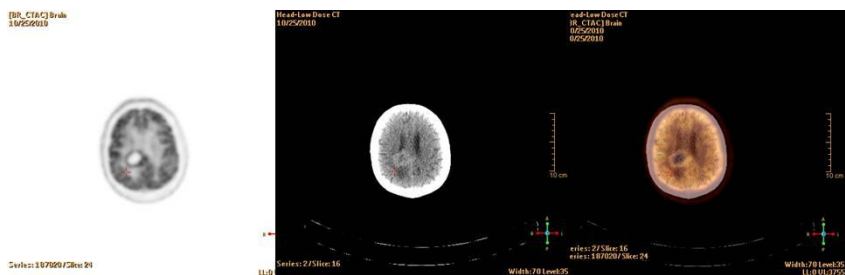
Хипометаболитни метастази (Фиг15) – дефинираме ги като хипометаболитни зони с активност под тази на сивото мозъчно вещество, без фокуси на висока активност над тази на нормалния кортекс. В нашата извадка това са 15 лезии. Находката е крайно неспецифична и може да отговаря на най-разнообразни увреди на мозъчната тъкан, вкл. стари инсулти и широка гама бенингни патологични промени. На практика единственият ориентир в ситуация с изцяло хипометаболитна метастаза е образа от КТ, който може да насочи към малигнена или друга патология. При наличие на хипометаболитна зона с нормален КТ образ и безсимптомен пациент не можем да препоръчаме рутинното приложение на ЯМР, освен по клинични индикации. При наличие на хипометаболитна зона с оток на КТ образите (без отдиференцирана метастаза), обратно- проведените ЯМР в нашата извадка във всички случаи за диагностицирали метастатична лезия.

Постоперативните промени при пациентите с третирани (оперативно отстранени) мозъчни метастази се представиха във всички случаи като зони с ниска метаболитна активност, обикновено с резки граници и

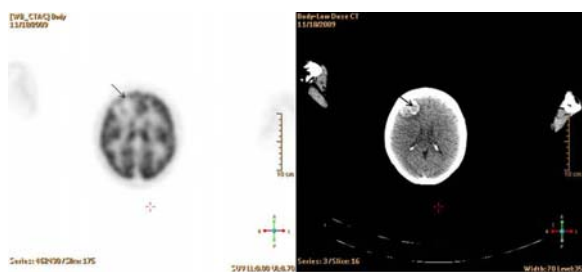
активност, под тази на бялото мозъчно вещество с кореспондиращи КТ промени. Не бяха отчетени промени или вариации в интерпретацията на образа, които да създадат предпоставки за фалшиво позитивни образи.



Фиг13 Типична хиперметаболична метастаза със съпътстващи КТ промени. Пациент с белодробен карцином и новооткрита мозъчна мета.



Фиг14 Типична пръстеновидна метастаза- новооткрита. Пациент с карцином на бял дроб.



Фиг15 Типична хипометаболична метастаза- новооткрита. Ясно се визуализират две разположени една до друга метастатични лезии на КТ образите. Пациент с НПО, метастазите са оперирани и хистологично верифицирани.

Важно е да се отбележи, че недобрата разделителна способност на целотелесната PET по отношение на мозъчните метастази се дължи основно на очаквано високия фон от нормалната мозъчна активност. Провежданият Low Dose CT също е с ниско качество на образа и трудно отдиференцира субсантиметрови лезии, както и такива с перисално разположение, особено по базата на черепа. Сензитивност и специфичност на скрининга не може да бъде изведена директно поради невъзможността за референтна диагноза (напр. ЯМР при всички пациенти), но чувствителността е предполагаемо ниска при висока специфичност. Естествено съществува варианта за провеждане на нарочна PET/CT по протокол BrainPET/CT по възможност с диагностична КТ с контраст, което ще отнеме двойно повече време, ще реализира двойно по-голямо лъчево натоварване и вероятно ще открие повече лезии. Рутинното приложение на един такъв протокол при всички пациенти е абсолютно неоправдано от гледна точка на разходваното време и очакваните крайни резултати и би бил подходящо при симптомни пациенти, за които обаче ЯМР си остава задължително диагностично средство. По тази причина не може да препоръчаме рутинно приложение на нарочно мозъчно сканиране при всички пациенти. Независимо от ниската детектабилност на мозъчните метастази при рутинната целотелесна FDF PET/CT от ~1% от изследваните болни считаме включването на мозъка в полето на сканиране за резонно и полезно, тъй като детектираните от нас случаи на метастази са при пациенти без неврологична симптоматика и без системно търсени мозъчни метастази, т.е. откриването им на един по-късен етап с други образни средства и при вече симптоматични пациенти би било при вече по лоши позиции, що се каса до терапевтично повлияване. Негативният резултат не следва да се интерпретира като липса на метастатична мозъчна болест и не може да замести или отложи предвидените невроизобразяващи методи. Позитивният резултат е в голяма степен диагностичен за мозъчни метастази или е императивен повод за потвърждаването/отхвърлянето им с други образни методи.

ИЗВОДИ

1. ^{99m}Tc -MIBI SPECT на мозък при пациенти с обем-заемащи процеси в мозъка позволява диференциална диагноза на малигнени от бенигнени лезии. Предвид демонстрираната висока чувствителност (84%) и специфичност (89%) ^{99m}Tc -MIBI SPECT е надежден допълнителен метод към компютърната томография и ядрено магнитния резонанс при типизиране на структурни мозъчни лезии, особено при некатегорична находка от останалите образни изследвания.
2. Провеждането на ранно и късно сканиране с ^{99m}Tc -MIBI SPECT при пациенти с мозъчни тумори е уместно но не задължително от гледна точка на визуалната интерпретация на образите поради наблюдаваните различия в ранния и късния образ, които са разнопосочни по отношение на качеството на образа и делинеацията на лезиите, но не и по отношение на крайната интерпретация.
3. Генерирането на индекси по типа лезия/контралатерален регион за ранна и късна регистрация, както и ретенционните индекси при ^{99m}Tc -MIBI SPECT на мозък не допринасят самостоятелно за диагнозата и на този етап рутинното им приложение като самостоятелен диагностичен критерии не може да бъде препоръчано.
4. ^{99m}Tc -MIBI SPECT на мозък при пациенти с диагностицирани и лекувани първични мозъчни тумори и съмнения за рецидив или персистиране на тумора позволява надеждна диференциална диагноза между рецидив и посттерапевтични промени (сензитивност 90%, специфичност 100%), особено в случаите на несигурна находка от останалите образни методи.
 - Преценката на резултатите от ^{99m}Tc -MIBI SPECT на мозък при рецидивните тумори следва да се интерпретира при непосредствено сравнение с морфологичните образни методи.
5. Предложеният от нас комбиниран оригинален протокол с еднократно инжектиране на ^{99m}Tc -MIBI SPECT, като неспецифичен туморотропен радиофармацевтик за търсене на първично огнище при пациенти с мозъчни метастази от тумор с неясна първична локализация, позволява диагностицирането на първичната лезия в една част от случаите и следва да се има предвид в диагностичния алгоритъм при тези пациенти.

6. Въвеждането на късна регистрация на 180минута при пациенти с мозъчни тумори, изследвани с 18F-FDG PET/CT по нарочен протокол за мозък подобрява визуализацията на туморите и е свързано с по-високо ниво на съгласие между разчитащите в сравнение с ранната регистрация и по-висока диагностична точност, поради което го препоръчваме като рутинна процедура.
7. Въвеждането на ранни и късни индекси на фиксация на тумора спрямо контралатерален регион, бяло мозъчно вещество и церебелум, както и калкулирането на ретенционни индекси при пациенти с мозъчни тумори, изследвани с 18F-FDG PET/CT по нарочен протокол за мозъчно сканиране, не може да се използва като самостоятелен диагностичен критерий за типизация на лезиите. На този етап рутинното приложение на тези индекси не може да бъде препоръчано и не могат да бъдат дефинирани надеждни cut-off стойности на индексите.
8. Включването на мозъка в полето на сканиране при целотелесна 18F-FDG PET/CT при пациенти със солидни екстракраниални тумори детектира мозъчни метастази в 1% от случаите. Новооткритите лезии са при безсимптомни пациенти и в част от случаите променят терапевтичната стратегия, поради което считаме, че ползата от сканирането е достатъчна за да бъде препоръчано рутинното му приложение.
9. Типизация на мозъчните метастази при целотелесно сканиране с 18F-FDG PET/CT според техния метаболизъм и находката от КТ подпомага диагнозата на мозъчните метастази при отчитане на специфичните образни характеристики на всеки отделен тип.

ПРИНОСИ

1. За първи път в нуклеарно-медицинската практика в България е въведено и разработено приложението на туморотропния радиофармацевтик $^{99m}\text{TcMIBI}$ в диагностиката и диференциалната диагноза на интракраниалните неоплазми.
2. За първи път в нуклеарно-медицинската практика в България е въведено и разработено приложението на $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT в диагностиката и диференциалната диагноза на мозъчните тумори.
3. Въведените методики за мозъчно сканиране с $^{99m}\text{TcMIBI}$ SPECT и $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT разширяват възможностите за диагностика и диференциална диагноза на интракраниални лезии, включително диференциална диагноза на рецидиви на мозъчни тумори от посттерапевтични промени. Методиките са особено полезни при пациенти с нееднозначни или несигурни данни от морфологичните образни методи – КТ и ЯМР.
4. Направено е задълбочено проучване на връзката между фиксацията на радиофармацевтика ($^{99m}\text{TcMIBI}$ SPECT и $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT) и типа на патологичния процес, чрез въвеждането на полуколичествена оценка, въпреки че получените резултати не показват съществена диагностична стойност на полуколичествената оценка като самостоятелен диференциално-диагностичен показател.
5. Въведена е оригинална методика за търсене на първичната локализация при пациенти с мозъчни метастази от тумори с неизвестно първично огнище (НПО) с помощта на неспецифичен туморотропен радиофармацевтик ($^{99m}\text{TcMIBI}$)
6. Въведената късна регистрация на 180 минута при пациенти с мозъчни тумори, изследвани с $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT е базирана на известни кинетични модели на биодистрибуцията на FDG, но е оригинална по отношение на използвания времеви интервал и директното и клинично приложение. Ползата от използването и е добре аргументирана и подкрепена с убедителни статистически данни.
7. Подчергана е ролята на морфологичните образни методи КТ и ЯМР при интерпретацията на нуклеарно медицинските образи и нуждата от едновременно интерпретиране на анатомична и функционална информация. Оптимизирано е приложението на използваната хибридна техника PET/CT както в аналитичния, така и в скрининговия раздел на работата.

8. Практически принос е анализирането на рисковите за фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати патологични процеси и при двете техники ($^{99m}\text{TcMIBI}$ SPECT и $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT), както и описването на различни типове метастатични лезии според метаболитните им характеристики и специфичните им особености, спомагащи диференциалната диагноза.
9. От практическо значение е въведената скринингова програма за търсене на мозъчни метастази при пациенти с екстракраниални неоплазми, при които е провеждана целотелесна $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT. Техниката е въведена като вариация на обичайния протокол с максимално използване на ресурса на наличната апаратура, като позитивните резултати са от съществено значение за рестадирането на пациентите и в голяма част от случаите резултират в директна промяна в терапевтичния подход.

СПИСЪК ПУБЛИКАЦИИ

На Д-р П.Бочев

Б / Публикации в Български медицински списания:

1. Kaprelyan, N. Deleva, **P. Bochev**, A. Klissarova, G. Kuchukov, I. Dimitrov. Tc-99m MIBI SPECT and CT neuroimaging of brain tumor associated with late postoperative seizures: is it a tumor relapse? J. IMAV, Ann. Proceed, 2006
2. N. Deleva, Kaprelyan A., **P. Bochev**, A. Klissarova, I.Dimitrov :SPECT imaging of brain lesions associated with refractory epilepsy-Scripta Scientifica Medica, vol 39 (2007), pp67-70
3. **П. Бочев**, А. Капрелян; Приложение на 99m Tc MIBI SPECT при следоперативно проследяване на първични мозъчни тумори; Известия на съюза на учените, серия Медицина и екология, бр 2/2008, 47-52
4. Kaprelyan, N. Deleva, **P. Bochev**, A. Klisarova - Tc-99m MIBI SPECT IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NON-NEOPLASTIC BRAIN LESIONS ASSOCIATED WITH EPILEPSY. Scripta Scientifica Medica, 2009; vol. 41 (2), pp 179-181
5. **П. Бочев**, А. Капрелян, А. Клисарова, Н Делева, Ж. Данчева, С Фагфури; Приложение на Tc MIBI SPECT в диагностиката на първичните и метастатичните мозъчни тумори; „Рентгенология и радиология” Том.3-4, 2009, стр 205-209

Д / Доклади в международни конгреси:

1. P.H.Bochev, A.Klissarova, A.Kaprelian, B.Chaushev, J.Dancheva, - Use of 99mTc MIBI for detectiopn of primary cancer site in patients with known brain metastatse and unknown primary – EJNMMI 2010-37 (Suppl 2) S333-S481