

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р П. СТОЯНОВ” - ВАРНА  
КАТЕДРА “ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ”  
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА**

Д-р Нина Кирилова Георгиева

**БЕЛОДРОБНА ПЕРФУЗИОННА СЦИНТИГРАФИЯ И  
РЕТ/СТ  
ЗА ПРОГНОЗА И ОПЕРАБИЛНОСТ ПРИ  
КАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертация за придобиване на образователна и  
научна степен „доктор”

**НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:**

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

Научни ръководители:

Доц. д-р Боян Балев, д.м.  
Проф. д-р Радослав Радев, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н.  
Проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.

Варна 2015

Дисертационният труд съдържа 198 страници, 10 таблици и 103 фигури. Цитирани са 265 литературни източници, от които 31 на кирилица и 234 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за официална защита на катедрен съвет на Катедрата по Образна диагностика и лъчелечение при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна.

Научна специалност:  
Медицинска радиология и рентгенология  
(вкл. използване на радиоактивни изотопи).

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 25.02.2015 г. от 12.00 часа в Зала „Проф. д-р Лука Пранчев” на територията на МБАЛ „Св. Марина” на открито заседание на научното жури.

## Използвани съкращения

PET	Позитронно-емисионна томография
PET/CT	Позитронно-емисионна томография/компютърна томография
<sup>18</sup> FDG	18-флуородеоксиглюкоза
NSCLC	Недребноклетъчен белодробен карцином
SCLC	Дребноклетъчен белодробен карцином
SPN	Солитарен пулмонален нодул
SUV	Стандартно натрупване на глюкоза
SUV <sub>max</sub>	Максимум на стандартно натрупване на глюкоза
MRI	Ядрено-магнитен резонанс
Mean	Средно аритметично
Median	Медиана
SD	Стандартно отклонение
SE	Стандартна грешка
95% CI	95% интервал на доверителност
PPV	Позитивен предсказващ индекс
NPV	Негативен предсказващ индекс

## Съдържание:

I.	Увод	5
II.	Цел и задачи	6
III.	Материал и методи	6
1.	Перфузионна сцинтиграфия при карцином на белия дроб	6
2.	PET/CT при карцином на белия дроб	7
3.	Статистически методи	12
IV.	Резултати и обсъждане	12
	Перфузионна сцинтиграфия при карцином на белия дроб	12
1.	Перфузионна сцинтиграфия при експлоративна торакотомия	12
2.	Перфузионна сцинтиграфия при пулмонектомия	14
3.	Перфузионна сцинтиграфия при лобектомия	18
4.	Перфузионна сцинтиграфия при полихимиотерапия и лъчехимиотерапия	23
5.	Перфузионна сцинтиграфия при метастази в белия дроб от тумори с друго първично огнище	28
	PET/CT при карцином на белия дроб	31
1.	PET/CT при недребноклетъчен карцином на белия дроб преди лечение	31
2.	PET/CT при недребноклетъчен карцином на белия дроб след операция	39
3.	PET/CT при недребноклетъчен карцином на белия дроб след полихимиотерапия	45
4.	PET/CT при недребноклетъчен карцином на белия дроб след лъчетерапия и полихимиотерапия	49
5.	PET/CT при недребноклетъчен карцином на белия дроб с далечни метастази	52
6.	PET/CT при дребноклетъчен карцином на белия дроб	60
7.	Карцином на белия дроб като множествен първичен тумор	67
V.	Изводи	70
VI.	Приноси	72
VII.	Публикации	74
VIII.	Благодарности	74
IX.	Резюмета	75

## Увод

Карциномът на белия дроб е най-честото злокачествено заболяване от няколко десетилетия насам и най-честата причина за смърт сред раковите заболявания. Епидемиологичните данни за България сочат, че той е най-честото злокачествено заболяване при мъжете, а при жените е на седмо място по честота. Релативната петгодишна преживяемост от рак на белия дроб и за двата пола е ниска и е по ниска от средната за Европа, като тенденциите в заболяемостта и смъртността показват увеличение и при двата пола.

Съвременната диагностика на карцинома на белия дроб е доминирана от морфологичните образни изследвания като компютърната томография, ядрено-магнитния резонанс, които отговарят на повечето въпроси за стадирането и проследяването на пациентите. Наред с това възникват ситуации при които морфологичните изследвания са недостатъчни или некатегорични. За това все повече се проучва и приложението на различни нуклеарно-медицински методи и радиофармацевтици за функционална оценка, като винаги нуклеарно-медицинските изследвания се разглеждат във връзка с морфологичните образни изследвания и са комплементарни на тях. В литературата съществуват много данни за различни радиофармацевтици за туморотропна диагностика при карцинома на белия дроб. Множество са данните за значението на инхалационната скинтиграфия и на различните радиофармацевтици прилагани при нея. Обаче белодробната перфузионна скинтиграфия и определянето на перфузионните индекси на всеки бял дроб се считат за повече от нужен инструмент в предоперативната оценка на пациентите, особено тези с висок риск за белодробна резекция. В препоръките за добра клинична практика на много страни перфузионната скинтиграфия на белия дроб се препоръчва като разграничителна линия на белодробните тестове за предсказване на следоперативната белодробна функция, когато ще се прави пулмонектомия. В съвременната практика PET/CT играе все по-значителна роля в диагностиката, определянето на тумора, разпространението му в торакалните лимфни възли, определянето на клиничния стадий, торакалното и екстраторакално разпространение, прогностичния потенциал и мониторинга на проведеното лечение. Много автори определят при недребноклетъчния и при дребноклетъчния карцином туморната метаболитна активност, метаболитната активност на регионалните лимфни възли като сигнификантен прогностичен фактор, който определя подгрупите на пациентите с висок риск от смърт или рецидив.

Това ни мотивира да проведем настоящето проучване и да дефинираме ролята на използваните от нас перфузионна скинтиграфия на белия дроб и PET/CT в диагностиката и проследяване на резултатите от лечението при карцинома на белия дроб, като се базираме на литературните данни и личния ни опит.

## **Цел и задачи:**

### **Цел:**

Да се проучат диагностичните възможности на перфузионната белодробна скинтиграфия и на PET/CT при първичен карцином на белия дроб с оглед на първичната диагноза, стадиране, операбилност и ефект от проведеното лечение.

### **Задачи:**

1. Да се проучат възможностите на перфузионната скинтиграфия при дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином на белия дроб.
2. Да се определят възможностите на перфузионната скинтиграфия за прогноза на операбилно болни.
3. Определяне на критерии за операбилност и инооперабилност по перфузионната скинтиграфия с цел намаляване на експлоративните торакотомии.
4. Ролята на PET/CT за първична диагноза на дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином на белия дроб.
5. PET/CT и стадиране на дребноклетъчния и недребноклетъчен белодробен карцином. Значение на метода за избор на терапевтичен подход.
6. PET/CT за рестадиране и проследяване на ефекта от лечението.

## **Материал и методи**

### **Белодробна перфузионна скинтиграфия при пациенти с карцином на белия дроб.**

Анализирахме ретроспективно 206 пациенти от които 187 с първичен карцином на белия дроб и 19 пациенти с метастази в белия дроб от друго първично огнище, при които е извършвана белодробна перфузионна скинтиграфия в периода 1989-1998 година. Характеристиката на пациентите в зависимост от приложеното лечение е представено на Таблица 1.

При всички пациенти е извършена рентгенография в предна, задна и странична проекции, бронхоскопия, а при някои компютърна томография и видеоасистирана торакоскопия (VATS). Инвазивно стадиране с медиастиноскопия преди операцията не е извършвано. Пациентите са стадирани предоперативно с неинвазивни методи съгласно TNM класификацията като стадий I - IIIA. Всички оперирани пациенти са с хистология на недребноклетъчен карцином и перформанс статус (Karnofsky index = 70 – 80). При 4 пациенти с лобектомия е установен дребноклетъчен карцином по време на операцията или на трайния хистологичен препарат.

При пациентите с лъче-химиотерапия лъчелечението е телегаматерапия, дребнофракционирано до 50 Gy при 10 от пациентите. Всички останали пациенти са лекувани по схеми на крупнофракционирана телегаматерапия.

**Таблица 1.** Характеристики на пациентите с перфузионна скинтиграфия на белия дроб.

Характеристики	Експлоративна торакотомия	Пулмонектомия	Лобектомия	Химиотерапия	Лъчехимиотерапия
<b>Възраст</b>	47 - 66	42 - 64	48 - 62	30 - 76	46 - 70
<b>Пол</b>					
Мъж	24	9	25	76	42
Жена	1	1	2	6	1
<b>Локализация на тумора</b>					
Десен бял дроб	18	1	12	47	33
Ляв бял дроб	7	9	14	35	10
<b>Клиничен стадий</b>					
I		1	2		
II	2	1	10	1	3
III A	3	6	10	34	18
III B	15	2	3	15	17
IV	5			31	4

Изследвани са с белодробна перфузионна скинтиграфия 19 болни, 8 жени и 11 мъже на възраст от 36г. до 68г. с единични и множествени метастази в белите дробове от карциноми с друга първична локализация. При 1 болна метастазата в белия дроб е оперирана.

Белодробна перфузионна скинтиграфия се извършваше с  $^{99m}\text{Tc}$ -human albumin microspheres с размери на частиците от 23-45 $\mu\text{m}$  (kit Sferotec-Sorin Biomedica-Italy). Пациентите инжектирахме легнали по гръб, i.v., като болус, в 1ml, с активност 55 – 74 MBq. Изследването извършвахме между 15min. и 2h., полипозиционно, в седнало положение на болните. Изчислявани са перфузионни индекси на 6 полета в предна и задна проекции (Picker Dyna Camera 4 Scintillation Camera System–Picker Corporation Nuclear and Ultrasound, USA).

Разглеждахме 4 патологични критерия при интерпретирането на белодробните перфузионни скинтиграфии:

1. Липса или минимална перфузия на засегнатия бял дроб или перфузионен дефект по-голям от една трета на засегнатия бял дроб.
2. Перфузионен дефект и увеличен хилус на засегнатия бял дроб.
3. Увеличен и/или изместен медиастиnum в предна и/или задна проекции.
4. Перфузионен дефект в контралатералния хилус.

#### **РЕТ/СТ при пациенти с карцином на белия дроб**

Анализирахме ретроспективно 343 пациента изследвани в периода юли 2009–юли 2012г. с  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT за карцином на белия дроб. Изслед-

ването е извършвано 6–12 часа след последното нахранване на пациентите, без сладки и алкалоидни течности, дъвка и тютюнопушене, след нискозахарна диета и без повишена физическа активност в предходните дни. Предварително бяха изследвани кръвна захар, урея и креатинин, а при болни с диабет кръвната захар се изследваше на място, като при пациенти с кръвна захар над 7mmol/l изследването се отлагаше до нормализирането ѝ. При лекуваните преди изследването пациенти то се провеждаше минимум 1 мес. след химиотерапия или операция и 3 мес. след лъчелечение. На всички пациенти се снемаше предварително анамнеза и подписваха информирано съгласие за провеждане на изследването. Около 30 мин. преди инжектирането им се даваше да изпият за около час един литър вода с разтворен в нея 1 ампл. йод-съдържащ рентгенов контраст за контрастиране на храносмилателната система, с изключение на пациенти алергични на йод. Инжекти-рането на  $^{18}\text{F}$ FDG (Дебрецен – Унгария) се извършваше през предварително поставен i.v. път в активност 0,14mCi/kg (5,18MBq/kg), след което пациентите пролежаваха в добре отоплени индивидуални боксове. Изследването се извършваше между 60–90 мин. на апарат Phillips Gemini TF (2009г., с 16 slice KT и PET в 3D режим), по протокол Body PET/CT. Получените образи позволяваха оценка на SUV и fusion с KT образите. При част от пациентите е извършвано и късно скениране на 180 мин., с по-висока активност и специалните протоколи, за изследване на мозък при метастази. Очакваното лъчево натоварване от 0,019mSv/MBq, е с обща доза ~7,3mSv за цялостното сканиране при 75kg на стандартен пациент.

Всички пациенти изследвани с  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT са стадирани съгласно Седмата ревизия на международната TNM система. Като окончателна диагноза сме приемали диагнозата от Националния раков регистър или от статистиката на съответния Комплексен онкологичен център по региони. При всички оперирани пациенти за начало на заболяването сме приемали датата на операцията, а при останалите датата на регистрация. Характеристиките на пациентите с PET/CT в зависимост от приложеното лечение са представени на Таблица 2. На Таблица 3 са TNM и групирането по стадии на пациентите с различни видове лечение, а на Таблица 4 са хистологичните варианти и степента на диференциация на туморите. За претерапевтично изследване и за поставяне на диагноза с PET/CT са били 105 пациенти. От тях 73 с NSCLC, 13 с SCLC, 14 пациенти при които карцинома е отхвърлен, 3 при които има тумор с друго първично огнище, 1 с мезотелиом на плеврата и 1 с плеврален излив в дясно и отрицателно PET/CT, при който карцинома на левия бял дроб се появява 1,5 години по-късно.

### **PET/CT при пациенти с недребноклетъчен карцином преди лечение**

Претерапевтично с PET/CT са изследвани 73 пациенти с недребноклетъчен карцином - 53 мъже (72,6%) и 20 жени (27,4%) на възраст от 18 до 79 години. При 6 пациента е направена след изследването лобектомия, при 1 пулмонектомия, при 3 – експлоративна торакотомия и при 1 пациент – VATS.



**Таблица 2.** Характеристики на пациентите с карцином на белия дроб с PET/CT в зависимост от приложеното лечение.

<b>Характеристики</b>	<b>Преди лечение</b>	<b>След Операция</b>	<b>След Химиотерапия</b>	<b>След Лъчехимиотерапия</b>
<b>Недребноклетъчен карцином</b>	73	110	85	20
<b>Възраст</b>	18 - 79	39 - 84	34 - 76	39 - 84
<b>Пол</b>				
Мъж	53	72	61	15
Жена	20	38	24	5
<b>Дребноклетъчен карцином</b>	13	1	24	10
<b>Възраст</b>	45 – 77			
<b>Пол</b>				
Мъж	26			
Жена	10			

### **PET/CT при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб след операция.**

Изследвани са 110 пациенти 72 мъже (65,5%) и 38 жени (34,5%) след операция за недребноклетъчен карцином на белия дроб на възраст от 30г. до 75г. Направени са им 150 PET/CT изследвания. При част от пациентите с повече от едно изследване са били променяни TNM и клиничния стадий между изследванията. Пациентите са оперирани в различни клиники в цялата страна. С дясна лобектомия са 28 пациенти (25,5%), с лява лобектомия са 20(18,2%), с пулмонектомия са 18(16,4%) с дясна пулмонектомия са 5(4,5%), с лява пулмонектомия е 1(0,9%), с билобектомия са 3(2,7%), със сегментектомия е 1(0,9%), с резекция на трахея или с дезобтурация на главен бронх са 2(1,8%), с атипична резекция или частична резекция на тумора са 8(7,3%), с видеоасистирана торакоскопия са 5(4,5%), 4(3,6%) са с плевродеза и с експлозивна торакотомия са 15(13,6%). При 83 пациенти операцията е последвана от курсове лечение с полихимиотерапия. При 21 пациенти след операцията е проведено и лъчелечение.

### **PET/CT след полихимиотерапия**

Изследвани са 85 пациенти 61 мъже (71,8%) и 24 жени (28,2%) на възраст от 34г. до 80 г. с недребноклетъчен карцином на белия дроб след провеждане на полихимиотерапия. Направени са им 105 изследвания. При част от пациентите с повече от едно изследване са били променяни TNM и клиничния стадий между изследванията. Лекувани са в цялата страна. Нито един от пациентите не е провел лъчелечение в областта на гръдния кош. При някои пациенти е провеждано облъчване на главен мозък или симптоматична лъчетерапия.

Полихимиотерапия е провеждана с различни комбинации от медикаменти. РЕТ/СТ е провеждано след различен брой курсове на лечение

**Таблица 3.** Характеристика на пациентите с NSCLC и SCLC с РЕТ/СТ с различните видове лечение по TNM и клинични стадии.

Стойност/ %	NCLC					SCLC
	Преди лечение	След операция	След поли- химио- терапия	След лъче- химио- терапия	С далечни мета- стази	
<b>T1</b>	4/5,5	9/8	4/4,7	-	10/5,5	2/5,6
<b>T2</b>	23/31,5	56/49,6	24/27,9	9/50	69/38,1	13/36,1
<b>T3</b>	27/37	28/24,8	33/38,4	7/38,9	58/32,1	9/25
<b>T4</b>	16/21,9	20/17,7	24/27,9	2/11,1	40/22,1	8/22,2
<b>Tx</b>	3/4,1	-	1/1,2	-	4/2,2	4/11,1
<b>N0</b>	18/24,7	49/43,4	16/18,6	2/11,1	47/26	5/13,9
<b>N1</b>	10/13,7	18/15,8	11/12,8	6/33,3	26/14,4	7/19,4
<b>N2</b>	21/28,8	29/25,7	34/39,5	4/22,2	52/28,7	12/33,3
<b>N3</b>	11/15,1	2/1,8	16/18,6	4/22,2	23/12,7	4/11,1
<b>Nx</b>	13/17,8	15/13,3	9/10,5	2/11,1	33/18,2	8/22,2
<b>M0</b>	21/28,8	75/66,4	15/29,1	11/61,1	57/31,5	13/36,1
<b>M1</b>	42/57,5	26/23	45/52,3	3/16,7	100/55,2	12/33,3
<b>Mx</b>	10/13,7	12/9,2	16/18,6	4/22,2	24/13,3	11/30,6
<b>I</b>	1/1,4	4/3,5	-	-	3/1,7	1/2,8
<b>IA</b>	-	2/1,8	-	-	1/0,6	1/2,8
<b>IB</b>	5/6,8	13/11,5	1/1,2	-	6/3,3	-
<b>II</b>	1/1,4	14/12,4	2/2,3	2/11,8	12/6,7	-
<b>IIA</b>	-	2/2,7	-	-	1/0,6	-
<b>IIB</b>	6/8,2	13/11,5	5/5,8	1/5,9	10/5,6	3/8,3
<b>III</b>	3/4,1	7/6,2	9/10,5	3/17,6	9/5	3/8,3
<b>IIIA</b>	8/11	16/12,2	13/15,1	3/17,6	21/11,7	7/19,1
<b>IIIB</b>	6/8,2	14/12,4	11/12,8	5/29,4	16/8,9	6/16,7
<b>IV</b>	42/57,5	27/23,9	45/52,3	3/17,6	100/55,6	13/36,1

#### **РЕТ/СТ след лъчелечение и полихимиотерапия**

Изследвани са с РЕТ/СТ 18 пациента 14 мъже (77,8%) и 4 жени (22,2%) на възраст от 42г. до 84г., след лъчелечение и полихимиотерапия за недребноклетъчен карцином на белия дроб. Направени са им 23 изследвания. Един пациент е бил без определен клиничен стадий. Лъчелечението при пациентите е телегаматерапия или фотони, дребнофракционирано или крупнофракционирано. Полихимиотерапия е проведена при 16 пациента, а при 2 лъчелечението е било самостоятелно

**Таблица 4. Хистологични варианти и степен на диференциация на тумора**

Стойност/%	NSCLC					SCLC
	Преди лечение	След операция	След полихимиотерапия	След лъчетерапия	С далечни метастази	
<b>Плоскоклетъчен</b>	25/35,7	46/41,8	31/36,5	9/50	70/38,7	
<b>Аденокарцином</b>	21/30,0	51/46,4	33/38,8	6/33,3	68/37,6	
<b>Недробноклетъчен</b>	13/18,6	3/2,7	16/18,8	2/11,1	24/13,3	
<b>Бронхоалвеоларен</b>	1/1,4	7/6,4	-	-	5/2,8	
<b>Невроендокринен</b>	3/4,3	1/0,9	1/1,2	-	1/0,6	
<b>Нискодиференциран</b>	2/2,9	1/0,9	1/1,2	-	4/2,2	
<b>Слузообразуващ</b>	1/1,4	-	-	-	1/0,6	
<b>Едроклетъчен</b>	-	1/0,9	2/2,4	-	1/0,6	
<b>Дребноклетъчен</b>	-	-	-	-	-	36/100
<b>Плоскоклетъчен с дребноклетъчен</b>	-	-	1/1,2	-	-	
<b>Без хистология</b>	3/4,1	-	-	1/5,6	7/3,9	
<b>G1</b>	1/3,2	10/12,0	5/11,4	-	13/13	1/11,1
<b>G2</b>	15/48,4	43/51,8	14/31,8	5/62,5	48/61	3/33,3
<b>G3</b>	11/35,5	28/33,7	23/52,3	3/37,5	31/31	1/11,1
<b>G4</b>	1/3,2	2/1,5	2/4,5	-	5/5	4/44,4
<b>Gx</b>	3/9,7	-	-	-	3/3	-

**RET/CT при пациенти с метастази на недробноклетъчен карцином**

От всички изследвани пациенти с недробноклетъчен карцином с RET/CT са установени далечни метастази при 181 души. При 1 пациент (0,6%) карциномите са били локализиращи в двата бели дроба.

**RET/CT при пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб**

Изследвани са с RET/CT 36 пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб, 26 мъже (72,2%) и 10 жени (27,8%) на възраст от 45г. до 77г. Преди започване на лечение, са изследвани 13 пациенти, 8 мъже и 5 жени а останалите след началото на лечението. От пациентите с дребноклетъчен карцином са оперирани 5, като при 3 е направена лобектомия, при един медиастиноскопия и при един плевректомия. С полихимиотерапия са лекувани 14 пациенти, а с полихимиотерапия и лъчетерапия са лекувани 10 пациенти

**Карцином на белия дроб като множествен първичен тумор**

Изследвани са с RET/CT 26 пациента - 10 мъже (35,7%) и 16 жени (64,3%) на възраст от 35г. до 80г., при които карцинома на белия дроб е един от множествени първични тумори.

## **Статистическа обработка**

Получените резултати са обработени статистически с пакета програми IBM SPSS Statistics, Version 19. Използвани бяха следните методи:

Описателни статистики за количествени и за качествени променливи. За сравнение между стадия и перфузионния индекс е използван Wilcoxon rank sum test. За определяне на cutoff point при дефиниране на SUVmax е използван log-rank тест и Wilcoxon rank sum test. За оценка на нормалност на разпределение беше използван критерият на Kolmogorov-Smirnov или на Shapiro-Wilk. Преживяемост на пациентите беше определяна с анализ на преживяемост на Kaplan-Meier. За сравнение на преживяемостта по Kaplan-Meier между изследвани групи беше използван log rank (Mantel-Cox) с ниво на значимост  $P < 0.05$ . t тест на Student, непараметричен тест за сравняване на независими извадки на Mann-Whitney, t критерий на Student. Дисперсионен анализ ANOVA, с Dunnett post-hoc test. Непараметричен  $\chi^2$  тест за оценка на хипотези. Използвано ниво на значимост  $P < 0.05$ . Корелационен анализ с използване на рангов коефициент на Spearman. Количествени мерки за оценка на диагностични тестове: точност, чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предсказваща стойност на теста

## ***Резултати и обсъждане***

### **Белодробна перфузионна сцинтиграфия при пациенти с карцином на белия дроб с експлоративна торакотомия.**

Всички пациенти с експлоративна торакотомия бяха стадираны предоперативно с неинвазивни процедури във II-IIIa клиничен стадий. Те имаха NSCLC хистология и performance status (Karnofsky index=70-80). Разширен медиастинум при белодробната перфузионна сцинтиграфия в предна, задна или и в двете проекции се установи при 14 пациенти. Смутена перфузия в зона с полициклични очертания или перфузионен дефект в хомолатералния хилус имаше при 24 пациенти. Смутена перфузия в контралатералния хилус имаше при 16 пациенти. При един пациент перфузионната сцинтиграфия не показва промени в медиастинума и хилусите. Промените в перфузията на засегнатия бял дроб варираха от смутена в различна степен перфузия до перфузионен дефект в най-малко 3 белодробни сегмента (при 7 пациенти), в цели сегменти или в части от сегменти. На Фиг. 1 е представена белодробната перфузионна сцинтиграфия на мъж на 52 г. с диагноза Carcinoma pulmonis dextra T4N2M0 – IIIb клиничен стадий. Status post thoracotomia explorativa. Хистология : недиференциран спиноцелуларен карцином. Ro gr.: Tu pulm. dex. в горно белодробно поле, с неясни очертания и голяма плътност. ФБС тумор в горно-задния сегментен бронх в дясно. Перфузионна сцинтиграфия: Перфузионен дефект в 1, 2 и отчасти 6 сегменти на десния бял дроб. Смутена перфузия в зона с полициклични очертания в двата хилуса. Разширен медиастинум предимно в предна проекция. Перфузионни индекси: десен бял дроб 45,5%, ляв бял дроб 54,5%. Из оперативния протокол: Тумор 10-12cm, с плътна кон-

систенция, прораствнал към гръдна стена и горен заден медиастинум, патологична фрактура на IV ребро субскапуларно. Белодробният хилус е обхванат от конгломерат от лимфни възли с инфилтрация напред до v.cava sup.



**Фиг. 1.** Мъж 52г. Перфузионна сцинтиграфия в предна, задна и дясна странична проекции: Перфузионен дефект в 1, 2 и отчасти 6 сегменти на десния бял дроб. Смутена перфузия в зона с полициклични очертания в двата хилуса. Разширен медиастинум предимно в предна проекция. Перфузионни индекси: десен бял дроб 45,5%, ляв бял дроб 54,5%.

В 2 случая перфузионния образ на засегнатия бял дроб бе с общо концентрично намалени размери и с различна степен на смутена перфузия. Нито един от пациентите нямаше перфузионен дефект по-голям от една трета на засегнатия бял дроб, като белег на нерезектабилност. Перфузионните индекси при локализация на тумора в десния бял дроб (15 болни) имат Mean=40,8%, SD=11,02%, SE=2,7%, а при локализация в левия бял дроб (6 болни) имат Mean=36,27%, SD=10,60%, SE=4,01%. Всички 24 пациенти бяха оперирани. Най-често при торкотомията се установяваше обхващане на медиастинума от тумора (T4) или тумор с конгломерат от уголемени лимфни възли с метастази в хилуса и медиастинума. Двама пациенти бяха с инвазия на v. cava sup. (без клинична демонстрация на v.cava sup. синдром). Всички пациенти бяха стадирани в IIIВ кл.ст. и операцията беше експлоративна торакотомия.

Белодробната перфузионна сцинтиграфия е дефинирана като чувствителен метод за определяне на иноперабилност от някои автори. Когато перфузията в засегнатия бял дроб е по-малко от една трета от общата, тумора е иноперабилен. Всички болни, които са имали успешна резекция са имали перфузия в засегнатия бял дроб повече от 33%. Степента на дефект в перфузията е тясно свързана с участието на белодробните съдове в хилуса чрез изкривяване, компресия или инвазия от тумора, като бронхиалната обструкция играе по-малка роля. Колкото по-голям е дефекта в перфузията, толкова по-голямо е участието на хилусните и медиастинални структури и по-голям от очакваното хирургически. Средната стойност на относителната перфузия на иноперабилните болни е  $28,5\% \pm 4$ . Сцинтиграфията не може да предвиди резектабилността при периферните тумори, но при централни тумори ако перфузията е по-малко от 25% от общата, вероятно лезията е нерезектабилна поради обхващане на медиастинума. В нашите изследвания установихме по-ниска перфузия от цитираната от други автори в засегнатия десен бял дроб само при 1 пациент от 17,2%, а при 1–32%, а при процес в левия бял дроб – при 2 пациенти 21,8% и 27,2%. Когато процеса е в левия бял дроб общо средната перфузия е по-ниска, поради съотношенията дясно-ляво. В допълнение, при 4 от иноперабилните пациенти със засегнат десен бял дроб имат запазени проценти на перфузия, както и двама от пациентите със засегнат ляв бял дроб.

Измененията в процента на перфузия варират в широки граници и може би имат отношение повече при определянето на функционалната операбилност. При централен карцином или при тумор разположен в хилуса площта на перфузионните изменения в засегнатия бял дроб е по-голяма.

Смутената перфузия или перфузионен дефект в хомолатералния хилус, изместването му към медиастинума, придружено от разширен в някоя от проекциите медиастинум изискват допълнително диагностично уточняване, тъй като могат да са белег на обхващане на медиастиналните структури от туморния процес. Смутената перфузия в контралатералния хилус, както разширения в някоя от проекциите медиастинум дават възможност да се подозира T4 и са белег на възможна инооперабилност. Общо намалените концентрично размери на белия дроб придружени от смутена в различна степен перфузия също могат да бъдат белег на възможна инооперабилност. Тежко смутена или липсваща перфузия в 2/3 от белия дроб или в 1/3 от всеки бял дроб също е белег на възможна инооперабилност. Всеки пациент, с посочените патологични белези от перфузионната сцинтиграфия следва да се стадира по-прецизно с нови неинвазивни методи - PET/CT или с инвазивни като VATS или медиастиноскопия.

### **Белодробна перфузионна сцинтиграфия при пациенти с карцином на белия дроб с пулмонектомия.**

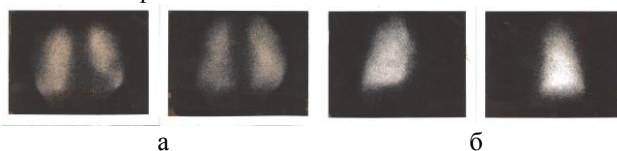
Всички пациенти с пулмонектомия са стадираны преоперативно с неинвазивни методи в стадий I-IIIА. Имат хистология на недребноклетъчен карцином и performance status (Karnofsky index = 70-80). При белодробната перфузионна сцинтиграфия установихме разширен медиастинум в предна и задна проекции при 1 от пациентите. Сnižена перфузия в зона с полициклически очертания в хомолатералния хилус имаше при 7 от пациентите. Сnižена перфузия в контралатералния хилус бе намерена при 2 пациенти. Промените в перфузията на засегнатия бял дроб варираха от снижена в различна степен перфузия до перфузионен дефект в поне 3 белодробни сегмента (при 3 пациенти), 4 сегмента (при 2 пациенти), или в части от сегменти, или дефект обхващащ цял лоб. Нито един от пациентите нямаше перфузионен дефект по-голям от една трета на засегнатия бял дроб, като белег на нерезектабилност. Перфузионните индекси при локализация на процеса в левия бял дроб (8 пациенти) бяха Mean = 36,79%, SD = 19,35%, SE = 6,8%.

На Фиг. 2. е представена перфузионната сцинтиграфия на мъж на 57г. с окончателна диагноза: Carcinoma pulmonis sin. T3N2M0 – III клиничен стадий. Хистология: Умерено диференциран спиноцелуларен карцином с метастази в субаорталните, медиастиналните и бифуркационните лимфни възли. На бронхоскопия се установи карцином в 4 сегмент на левия бял дроб. Рентгенография - засенчване между 6 и 7 ребра в задна проекция 5см/5см с нехомогенна плътност и неясни полициклически граници. Компютърната томография установи неправилна формация в ляво средно белодробно поле с резки и неравни очертания, свързана с хилуса, с плътност 40 Х.Е. и размер

48мм/33мм. Заключение: Периферен карцином в ляво. На перфузионна сцинтиграфия се установи перфузионен дефект в областта на 4,5 и 8 сегменти на левия бял дроб, смутена перфузия в зона с полициклични очертания в левия хилус, разширен медиастинум и несигурни данни за перфузионни промени в десния хилус. Перфузионни индекси: десен бял дроб – 55,5%, ляв бял дроб – 44,5%. Интраоперативно е установена туморна формация с диаметър 8см в 4 и 5 сегменти, инфилтрираща 8 сегмент. В медиастинума, под и над arcus aortae, под aorta descendens и в бифуркацията на трахеята се откриват лимфни възли с размери 1-2 см в диаметър. Операция: Лява пулмонектомия с медиастинотомия и екстирпация на лимфни възли.

Единствено белодробната перфузионна сцинтиграфия отчита перфузионните изменения в 8 сегмент, доказани интраоперативно като прорастване на тумора там.

На Фиг.2б е перфузионната сцинтиграфия на същият болен 7 месеца след операцията и след проведена химиотерапия – в десния хилус се установява зона с полициклични очертания и смутена перфузия – предполагаме наличие на увеличени лимфни възли там.

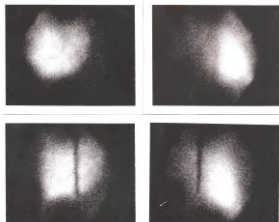


**Фиг. 2а.** Перфузионна сцинтиграфия в предна и задна проекция преди операцията на мъж на 57г. **Фиг. 2б.** Перфузионна сцинтиграфия в предна и задна проекция на същия болен седем месеца след лява пулмонектомия.

Перфузиона сцинтиграфия след пулмонектомия извършихме при двама болни, 7 - 8 месеца след операцията, като при втория болен десният бял дроб е с променена форма, неравни и неясни очертания, част от сегментите се проектират в лява гръдна половина, натрупването на радиофармацевтика е силно интензивно и нехомогенно. (Фиг. 3.)

Особен трудност представляват болните при които туморния процес е съчетан с друго предшестващо заболяване, когато има предшестваща операция на белия дроб и след нея се търси рецидив на карцином. На Фиг. 4 е представена перфузионната сцинтиграфия на мъж на 56 г. с диагноза: Аденокарцином на левия бял дроб Т3N2M0. Пневмосклероза след двустранна туберкулоза и изкуствен пневмоторакс в ляво. При бронхоскопия левия главен бронх е хиперемиран, бронхите на горния дял са хиперемирани и деформирани, а долнодяловият бронх е obtуриран от полипозна формация. Рентгенографично: Деформация на торакса – стеснение на левия хемиторакс с девиация на медиастиналните структури с придърпване на трахеята на ляво. Намалена прозрачност на левия хемиторакс, плътно засенчване на лявата купола, плаки с костна плътност по плеврата, а в основата под 7 ребро в задна проекция плътна сянка с конвекситет нагоре. Перфузионна сцинтиграфия: Медиастинума е изместен на ляво, в десния бял дроб върхово в предна

проекция перфузията е смутена до перфузионен дефект, в левия бял дроб перфузията липсва, като се визуализира елипсовидна зона на смутена перфузия около хилуса. Перфузионни индекси: десен бял дроб – 88,3%, ляв бял дроб – 11,7%. Интраоперативно в долния дял се установява туморна формация с размери 10см в диаметър, останалият белодробен паренхим е пневмосклеротичен, безвъздушен, а плевралните листове са били задебелени на места до 2 см с костни плаки. Направена е лява пулмонектомия с екстирпация на лимфни възли в медиастинума.



**Фиг. 3.** Мъж 43 г. след лява пулмонектомия за карцином на белия дроб с херниране на десния бял дроб в лява гръдна половина, без и със оловен маркер на стернума и гръбначният стълб.



**Фиг. 4.** Перфузиона сцинтиграфия на белия дроб в предна и задна проекция на мъж на 56 години преди операцията с диагноза: Аденокарцином на левия бял дроб T3N2M0. Пневмосклероза след двустранна туберкулоза и изкуствен пневмоторакс в ляво.

Всичките 10 пациенти бяха оперирани. Пулмонектомия се извършваше при централен белодробен карцином със или без налични лимфни метастази в хилуса и медиастинума, при тумор с всяка локализация, но с хомолатерални хилусни и медиастинални лимфни метастази и тумор прорастващ и обхващащ хилусните елементи, тогава когато е възможно тяхното обработване. Има добра корелация между степента на снижена перфузия както в белия дроб, така и при наличието на увеличени лимфни възли и нодални метастази в хилусните и медиастинални лимфни възли. Определянето на стойностите на постоперативните параметри на белодробната функция извършвахме посредством белодробната перфузионна сцинтиграфия.

По литературни данни около 70% от болните с карцином на белия дроб имат и хронична обструктивна белодробна болест и около 20% от тях имат също така сигнификантни нарушения на белодробната функция. Перфузионната сцинтиграфия е прост и практичен метод за определяне на едностранната белодробна функция преди пневмонектомия. Преоперативното ФЕО<sub>1</sub> и броя на резецираните сегменти са сигнификантните клинични фактори, които влияят на точността на индекса на предсказване на следоперативната белодробна функция. Той е сигнификантно по-добър когато се базира на перфузи-



онната белодробна скintiграфия, отколкото на простото изчисление. Диагностичните възможности на перфузионната скintiграфия изключват или индицират допълнителни инвазивни методи при белодробните заболявания. Белодробната перфузионна скintiграфия и определянето на перфузионните индекси на всеки бял дроб са повече от нужен инструмент в предоперативната оценка на пациентите с висок риск за белодробна резекция. За успешна резекция перфузията в засегнатия бял дроб трябва да е над 33% , а пулмонектомията е необходима когато перфузията на засегнатия бял дроб е 34% - 40% от тоталната. Количествената перфузионна скintiграфия е необходим метод за предсказване на следоперативната функция и нейната точност не се усилва от вентилационното изследване. Намалената перфузия на засегнатия бял дроб не трябва да се счита за контраиндикация за резекция. Svanberg L. намира, че намалението на регионалната белодробна функция, предизвикано от карцинома е била тясно свързана с обхващането на регионалните лимфни възли и оттук и с операбилността и петгодишната преживяемост. С увеличаване на резекцията се увеличава загубата на функция. Релативната стабилност на белодробната функция след пулмонектомия е още една благоприятна ситуация. Препоръчват перфузионната скintiграфия когато предсказаното  $FEO_1$  е 40% или по-малко.

При нашите пациенти с пулмонектомия двама са с по-висока перфузия от интервала (34% - 40%) и 2 са с по-ниска перфузия. При всички операцията е успешна. Двама пациенти имат перфузия от 11,7% и 12% и при тях е извършена успешна операция. Ниските перфузионни индекси на засегнатия бял дроб самостоятелно не могат да бъдат контраиндикация за оперативно лечение, а следва да се разглеждат като част от комплексните методи при предоперативното стадиране и определяне на резектабилността на пациентите. При нашите пациенти трима имат преживяемост под 1 година (2, 8 и 10 месеца), двама под 2 години (14 и 16 месеца), един е преживял 2 години и 8 месеца, един пациент 5 години и 10 месеца и един 9 години, а за останалите нямаме данни за преживяемостта. При преживелия над 5 години пациент перфузията на засегнатия бял дроб е била 50,9%. При най-кратко преживелия пациент карцинома е бил комбиниран с абсцес на белия дроб.

Белодробната перфузионна скintiграфия е ценен метод в комплекса на предоперативни изследвания за определяне на размера на нарушенията на белодробната перфузия и предсказване на следоперативната белодробна функция, когато ще се извършва пулмонектомия. Степента на перфузионните изменения и процента на участие на засегнатия бял дроб в общата белодробна функция корелират с преживяемостта. Ниската перфузия в засегнатия бял дроб не е непременно контраиндикация за оперативно лечение.

## **Белодробна перфузионна сцинтиграфия при пациенти с карцином на белия дроб с лобектомия.**

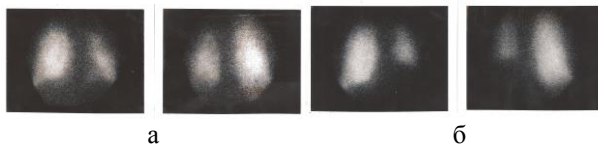
Всички пациенти с лобектомия са стадираны предоперативно с неинвазивни методи в I – IIIA клиничен стадий. Те имаха хистология на недребноклетъчен карцином и performance status (Karnofsky index = 70-80). С плоскоклетъчен карцином бяха 13 пациенти – 56,6%, с аденокарцином бяха 2 пациенти – 8,7%, с бронхоалвеоларен карцином бяха 3 пациенти – 13% и с невроендокринен тумор беше 1 пациент – 4,3%. Четири пациенти – 17,4% бяха с дребноклетъчен карцином, който беше установен по време на операцията и на трайния хистологичен препарат. Белодробната перфузионна сцинтиграфия установи разширен медиастинум в предна и задна проекции при 1 пациент. Снизена перфузия в зона с полициклични очертания в хомолатералния хилус имаше при 12 пациенти, а при 2 – само леко смутена перфузия. Смутена перфузия в контралатералния хилус имаше при 2 пациенти, а при 2 – леко смутена. Промените в перфузията на засегнатия бял дроб варираха от смутена в различна степен перфузия до перфузионен дефект. При 7 пациенти имаше смутена перфузия в един сегмент и части от втори. При 11 пациенти имаше от леко до тежко смутена перфузия в до три сегмента или части от тях. Смутена перфузия в повече от три сегмента имаше при 7 болни. Само при един болен имаше перфузионен дефект в целия дял. Нито един от пациентите нямаше перфузионен дефект по-голям от една трета на засегнатия бял дроб, като белег на нерезектабилност. Перфузионните индекси при локализация в десния горен дял (7 от пациентите) имат Mean=50,15%, SD=4,7%, SE=2,4%. Перфузионните индекси при локализация в десния долен дял (4 от пациентите) имат Mean=53,5%, SD=4,3%, SE=2,2%. Перфузионните индекси при локализация в десния бял дроб (11 от пациентите) имат Mean=51,8%, SD=4,5%, SE=1,6%. Перфузионните индекси при локализация в левия горен дял (8 от пациентите) имат Mean=43%, SD=5,8%, SE=2,6%. Перфузионните индекси при локализация в левия долен дял на (6 от пациентите) имат Mean=49,15%, SD=11,2%, SE=5,6%. Перфузионните индекси при локализация в левия бял дроб (14 от пациентите) имат Mean= 4,72%, SD=8,7%, SE=2,9%. Перфузионните индекси на засегнатия бял дроб, независимо дали десен или ляв бял дроб, имат Mean=48,59%, SD=7,5%, SE=1,8%.

На Фиг. 5а е представена перфузионната сцинтиграфия в предна и задна проекция преди операция на мъж на 54г. с окончателна диагноза: Carcinoma pulmonis sin. Status post lobectomiam superior sin. cum resectio circularis bronchi principalis sin. et anastomosis bronchi lobi inferioris sin. T2N1M0. При бронхоскопия е установено пълно облитериране на левия горнодялов бронх отblastомна маса с неравна повърхност и розоват цвят. На перфузионната сцинтиграфия се установява тежко смутена до липсваща перфузия в областта на 1, 2 и 3 сегменти на левия бял дроб. Перфузионни индекси: десен бял дроб 68% , ляв бял дроб 32%. Интраоперативно в лумена на горнолобарния бронх е установен тумор, изхождащ на късо краче на 5,5см от бифуркацията по латералната му стена, с кораловидна форма, изпълващ

както лумена на горнолобарния бронх, така и лумените на сегментните му бронхи, без прорастване в околните структури и без макроскопски данни за метастази в хилусните лимфни възли. Извършена е лява горна лобектомия с циркулярна резекция и анастомоза на долнодяловия бронх. Хистология от трайния препарат: дребноклетъчен недиференциран карцином с метастази в парааортални лимфни възли.

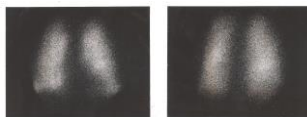
Перфузионна сцинтиграфия при 4 болни извършихме в различни срокове след операцията (от 9 дни до 2 години). В следоперативният период е от значение да се проследи перфузията на запазената част на белия дроб, особено при анастомоза.

На Фиг. 5б е перфузионната сцинтиграфия в предна и задна проекция на същия болен от Фиг. 5а на 9 ден след операцията на която се вижда функциониращия след анастомозата дял. Перфузионни индекси: десен бял дроб - 81,8%, ляв бял дроб - 18,2%.



**Фиг. 5а.** Перфузионна сцинтиграфия в предна и задна проекция преди операция на мъж на 54г. **Фиг. 5б.** същия болен на 9-я ден след операцията.

При периферен карцином най-малкия по размер тумор дал перфузионни изменения е 4 см. На Фиг. 6 е перфузионната сцинтиграфия преди операцията в предна и задна проекция на мъж на 55 г. с окончателна диагноза Carcinoma pulmonis dex. T2N0M0 I клиничен стадий. Status post lobectomy superior pulmonis dex. Хистологичен резултат: недиференциран спиноцелуларен карцином. На перфузионната сцинтиграфия се визуализира малка кръгловата зона с леко до умерено смутена перфузия в областта на границата на 1 и предимно във 2 сегмент латерално на десния бял дроб в задна проекция. Интраоперативно е намерен периферен плътен тумор в десния горен белодробен дял 4 см в диаметър.



**Фиг. 6.** Перфузионна сцинтиграфия преди операцията в предна и задна проекция на мъж на 55 г. с окончателна диагноза Carcinoma pulmonis dex. T2N0M0 I клиничен стадий. Status post lobectomy superior pulmonis dex. На перфузионната сцинтиграфия се визуализира малка кръгловата зона с леко до умерено смутена перфузия в областта на границата на 1 и предимно във 2 сегмент латерално на десния бял дроб в задна проекция.

Перфузионната сцинтиграфия при абсцедирал карцином не може да се отличи от тази при белодробния абсцес на базата на нетуморно заболяване.

Lobectomy superior sin беше извършена при 9 болни (33,3%), като при 1 е направена циркулярна резекция на главния бронх и анастомоза на долния дял. Lobectomy inferior sin беше извършена при 6 болни (22,3%), като при 1 е извършена и атипична резекция на S3 и при 1 - сегментектомия на S6. Lobectomy superior dextra беше извършена при 7 болни (25,9%), като при 2 е извършена и атипична резекция на S6. Lobectomy inferior dextra е извършена при 4 болни (14,8%). Bilobectomy inferior dextra е извършена при 1 болен (3,7%). При всички болни е извършена системна лимфна дисекция на хилусните и медиастиналните лимфни възли.

При 23 пациенти беше проследена и преживяемостта, като за останалите 4 нямаме данни. Установихме 3 живи пациенти, преживели към този момент над 15г. (187 месеца), над 18г.(220 месеца) и над 19г. (236 месеца) определени съответно като I стадии (бронхоалвеоларен карцином), II стадии (дребноклетъчен карцином) и IIIA стадий (плоскоклетъчен карцином). Най-дълго преживял – 253 месеца (21г.3мес) е един пациент.

Преживяемостта на оперираните пациенти беше определяна по метода на Kaplan-Meier от датата на операцията и включваше починалите и цензурираните случаи (преживелите). Общата преживяемост в месеци има Mean=83,879, 95%CI(48,648; 119,091), SE=17,97 и Median= 41 (3,4 г.), 95% CI (22,218; 58,782), SE=9,58. Това означава, че за всеки отделен пациент, шансът да преживее над 3,4 години е 50%. До 5г. преживяемостта е 39,1%.

За I и II стадий преживяемостта в месеци има Mean=120,727, 95% CI (65,565; 175,890) SE=28,144 и Median=112, 95%CI(40,79; 183,21), SE=36,332. За IIIA и IIIB стадий преживяемостта има Mean=48,667, 95%CI(15,267; 82,066), SE=17,041 и Median=29, 95%CI(18,816; 39,184) SE=9,583. Медианата на преживяемостта на пациентите от I или II стадий е 112 месеца (9,3 години). Това означава, че за всеки пациент шансът да преживее над 9,3 години е 50%. Медианата на преживяемостта на пациентите от IIIA или IIIB стадий е 29 месеца (2,4 години). Това означава, че за всеки пациент шансът да преживее над 2,4 години е 50%. Данните за преживяемостта по стадии са статистически значими (P=0,019). На Фиг. 7 е графиката за преживяемостта по стадии, където censored са живите.

Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на засегнатия бял дроб до 49% в месеци има Mean=56,333месеца, 95%CI(17,386; 95,281), SE=19,871 и Median=35, 95%CI(20,391; 49,609), SE=7,454. Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на засегнатия бял дроб над 49% има Mean=9,214, 95%CI(50,693; 147,735), SE=24,756 и Median=64, 95%CI(19,998; 108,002), SE=22,450. Медианата на преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс до 49% е 35 месеца (3г.). Това означава, че за всеки пациент шансът да преживее над 3 години е 50%. Медианата на преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс над 49% е 64 месеца (5.3 г.). Това означава, че за всеки пациент шансът да преживее над 5,3 години е 50%. Данните за преживяемостта във връзка с перфузионния индекс не са статистически значими

( $P = 0,263$ ). На Фиг. 8 е представена графиката на преживяемостта и връзката ѝ с перфузионния индекс, където censored са живите.

Левчева В. и сътр. при изследването на болни с централен бронхиален карцином откриват дефекти в перфузията адекватни на хиповентилираните зони, което им дава възможност да предположат размера на предвижданата белодробна резекция. Те считат, че диагностичните възможности на перфузионната сцинтиграфия изключват или индицират допълнителни инвазивни методи при белодробните заболявания. Редуцирането на перфузията е по-изразено и високостепенно при лобарни и билобарни случаи, докато при сегментна инфилтрация стойностите и на двете лежат в нормалната област. За намаляване на белодробната перфузия и вентилацията е от много по-голямо значение паренхимната инфилтрация. Това съвпада с резултатите в нашата серия пациенти. Най-малкият периферен тумор, който дава перфузионни изменения при планарен скен е с диаметър 4 см. Ние установихме, че периферен тумор от 4 см предизвиква смутена перфузия. Ако перфузията в засегнатия бял дроб е над 40%, лобектомията е винаги възможна. Лобектомията е невъзможна при пациенти с перфузия по-малка от 33% от общата, но намалената перфузия в засегнатия бял дроб не трябва да се счита за контраиндикация за резекция. В нашата серия пациенти лобектомията е била възможна и при перфузия от 32%, а билобектомията при 25%.

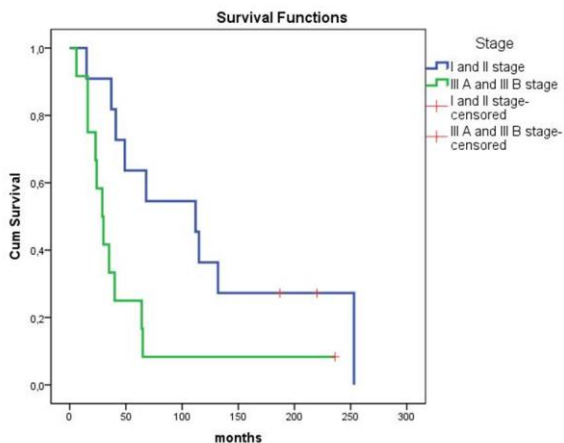
Сцинтиграфията в покой дава ясна картина на функционалността на белия дроб преди резекция. Лявата горна лобектомия е свързана с по-големи функционални загуби, отколкото дясната горна лобектомия или лявата долна лобектомия. Сцинтиграфското предсказване на резидуалната функция след лобектомията има по-голяма несигурност отколкото при пулмонектомията. Има по-добра корелация между перфузията и преживяемостта, отколкото вентилацията. Пациентите с малки циркулаторни промени имат петгодишна преживяемост 31,7%. В нашата серия изследвания медианата на преживяемостта на пациентите с малки перфузионни нарушения на засегнатия бял дроб (>49%) е 64 месеца (5,3 години).

При сравнение на медианата на преживяемостта по стадии в нашата серия спрямо данните на Goldstraw P. et al. данните в I и II стадий са сходни - 9 г. и 4 мес., но в IIIA и IIIB стадий преживяемостта на нашите пациенти е по-висока. Възможно е оценката на белодробната функция в напредналите стадии чрез перфузионните индекси да има прогностична стойност за определяне на по-добрата преживяемост наблюдавана при нашата серия пациенти.

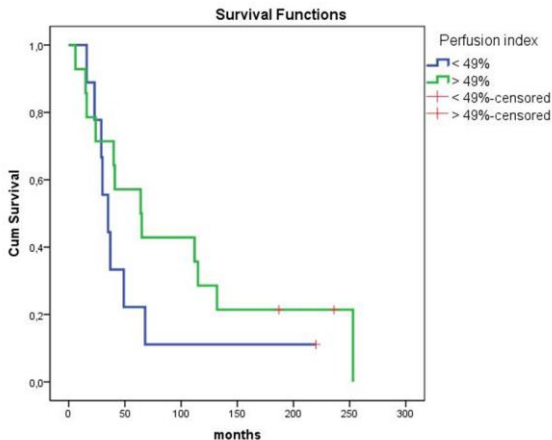
Карциноматозния бял дроб почти винаги има намалена перфузия. Само около 6% от пациентите с бронхогенен карцином имат перфузия повече от 50% от общата в белия дроб с карцином. При нашите пациенти 8 са с перфузия над 50% в засегнатия бял дроб - 7 при локализация в десния и 1 - в левия.

Белодробната перфузионна сцинтиграфия е ценен метод в предоперативната диагностика на белодробния карцином за определяне на големината на перфузионните нарушения в засегнатия бял дроб и функционалната операбилност. Лобектомията е възможна при перфузия в засегнатия бял дроб

над 41%, но по-ниската перфузия не е непременно контраиндикация за лобектомия. Степента на перфузионните нарушения е пропорционална на преживяемостта. Пациентите с малки перфузионни нарушения имат над 5 годишна медиана на преживяемост. В следоперативния период перфузионната скинтиграфия показва преразпределението на перфузията в здравия и в



**Фиг. 7.** Преживяемост на пациентите след лобектомия групирани по стадии (I и IIстайдий) (III A и III Bстайдий), където censored са живите.



**Фиг. 8.** Преживяемост на пациентите след лобектомия с перфузионен индекс до и над 49%, където censored са преживелите. останалата част на оперирания бял дроб. Преживяемостта на пациентите с лобектомия статистически значимо кореспондира с клиничния стадий. Медианата на общата преживяемост на пациентите с лобектомия е 41 месеца, а пет години преживяват 39,1%.

## **Белодробна перфузионна сцинтиграфия при пациенти с полихимиотерапия и комбинирана полихимиотерапия и лъчетерапия**

От пациентите лекувани с полихимиотерапия и полихимиотерапия и лъчетерапия при 46 пациенти медиастинома е разширен изцяло или частично в едната или в двете проекции, в някои случаи и изместен. Зона с полициклически очертания и със снижена перфузия, в двата хилуса имаше при 51 пациенти, смутена перфузия в двата хилуса имаше при 6 пациенти, при 1 пациент данните бяха несигурни, а при 1 пациент в единия хилус имаше смутена перфузия, а в другия перфузионен дефект. Перфузионни изменения само в хомолатаралния хилус имаше при 35 пациенти. Перфузионните изменения в засегнатия бял дроб обхващаха различни степени на смутена перфузия до перфузионен дефект в най-малко 3 сегмента, до липсваща перфузия в най-малко 1 дял до цял бял дроб. При част от пациентите с тумор в главния бронх се наблюдаваше концентрично намален образ на засегнатия бял дроб. На Фиг.9а е белодробната перфузионна сцинтиграфия на пациент на 72г. с карцином на левия главен бронх. В предна и задна проекции: левият бял дроб е с концентрично намален образ, по-отчетливо в задна проекция, със смутена перфузия по периферията и в двете проекции, и в хилуса в задна проекция. Зона на смутена перфузия в дясно върхово медиално. Перфузионни индекси: десен бял дроб 65%, ляв бял дроб 35%. Лечение: полихимиотерапия.

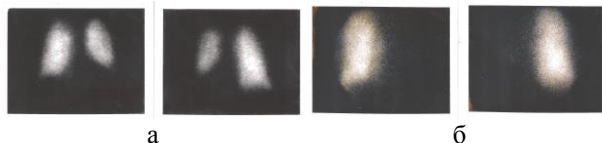
При част от пациентите с тумор в главния бронх перфузията беше тежко смутена или липсваше в целия бял дроб. На Фиг. 9б е перфузионната сцинтиграфия на пациент на 54г. с карцином на левия главен бронх. Лечение: полихимиотерапия.

Двустрани перфузионни изменения имаше при 25 пациенти.

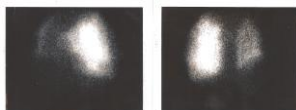
При един пациент с карцином на трахеалния раздел измененията в перфузията бяха двустрани. На белодробната перфузионна сцинтиграфия медиастинома е изместен на дясно и в двете проекции. В предна проекция – незначителна до липсваща перфузия на десния бял дроб, левия хилус е придърпан към медиастинома, а в 8 и 9 сегменти на левия бял дроб и по периферията му перфузията е смутена. В задна проекция – тежко смутена перфузия в десния бял дроб с общо намален перфузионен образ и смутена перфузия по периферията на левия бял дроб. Перфузионни индекси: десен бял дроб – 20%, ляв бял дроб – 80%. При пациента е проведена полихимиотерапия и телегаматерапия (по схема ДОД 3 Gy , ООД 5x3 Gy) . - Фиг. 10.

При пациентите с върхов карцином тип Панкоаст - Тобиас (Pancoast-Tobias) се наблюдаваше силно смутена перфузия или върхов дефект в областта на част от 1, 2 и 3 сегменти, с дъговидна граница към белия дроб, в някои случаи придружена от разширен в краниалната си половина медиастином. На Фиг. 11а е белодробната перфузионна сцинтиграфия в предна и задна проекции на пациент на 57г. с окончателна диагноза: Carcinoma pulmonis dextra lobi superioris - VCS syndrome преди лечение. Умерено до тежко смутена перфузия в 1, 2 и 3 сегменти на десния бял дроб, леко смутена перфузия в двата хилуса и разширен в краниалната си трета медиастином. На Фиг. 11б е бело-

дробната перфузионна сцинтиграфия на същия болен 5 месеца след проведена полихимиотерапия – 3 курса по схема VCM и телегаматерапия  $2 \times 8,5 \text{ Gy} = 35 \text{ Gy}$  надключично и  $5 \times 4 \text{ Gy} = 32 \text{ Gy}$  дясно стернално и скапуларно. В сравнение с предишната перфузионна сцинтиграфия не се отбелязва прогресия на измененията. Преживял 7 месеца.



**Фиг. 9а.** М. 72г. с карцином на левия главен бонх - левият бял дроб е с концентрично намален образ. **Фиг. 9б.** М. 54г. с карцином на ляв главен бронх – липсва перфузия в левия бял дроб, а в хилуса на десния бял дроб тя е смутена и в двете проекции.



**Фиг. 10.** Белодробна перфузионна сцинтиграфия в предна и задна проекции на пациент на 68 г. с карцином на трахеята.



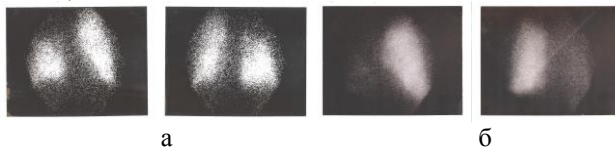
**Фиг. 11а.** Перфузионна сцинтиграфия в предна и задна проекции на пациент на 57г. **Фиг. 11б.** същия пациент - 5 месеца след лечение.

Върховите изменения на перфузията на засгнатия бял дроб при малък тумор, са трудно отличими от тези при разположен в същата област невриноном, но когато невринома се разполага в медиастинума и притиска белия дроб, тогава перфузионните изменения са лесно отличими.

При част от пациентите с полихимиотерапия е проведена белодробна перфузионна сцинтиграфия преди и след лечение. На Фиг. 12а е белодробната перфузионна сцинтиграфия на пациент на 62 г. преди провеждането на полихимиотерапия с диагноза: Ca bronchi dextra III клиничен стадий. От бронхоскопията тумор от латералната стена на десния главен бронх, който обхваща входа на горнодяловия бронх. Перфузионен дефект в областта на 1, 2 и 3 сегменти на десния бял дроб със смутена перфузия в левия хилус и върхово в ляво в задна проекция и разширен в задна проекция медиастинум. На Фиг. 12б е перфузионната сцинтиграфия на същия болен след 11 месеца и проведена полихимиотерапия. Липсваща до незначителна перфузия в десния бял дроб и смутена перфузия върхово и в зона с полициклични очертания на проекционното място на левия хилус, по-ясно изразено в задна проекция.



Перфузионните индекси на засегнатия десен бял дроб при пациентите лекувани с телегаматерапия и полихимиотерапия бяха Mean=40,37%, SD=12,32%, SE=2,56%, 95%CI(35,04; 45,70). Перфузионните индекси на засегнатия ляв бял дроб бяха Mean=29,98%, SD=8,97%, SE=2,99%, 95%CI (23,08%; 36,88%). Перфузионните индекси на засегнатия бял дроб, независимо дали десен или ляв бяха Mean=37,45%, SD=12,29%, SE=2,17%, 95%CI (33,02%; 41,88%). Преживяемостта на пациентите, в месеци, с перфузионен индекс на десния бял дроб < 49% има Mean=23,93, SE=6,44, 95%CI(11,30; 36,56) и Median=10,50, SE=1,5, 95%CI(7,56; 13,44). Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на десния бял дроб > 49% в месеци има Mean=83,14, SE=42,32, 95%CI(0,20; 166,08) и Median=18,43, SE=30,29, 95%CI(0; 77,81). Общата преживяемост на пациентите със засегнат десен бял дроб има Mean=33,31, SE=9,06, 95%CI(15,56; 51,06) и Median=11,20, SE=1,8, 95%CI (7,68; 14,72), (P=0,095).



**Фиг. 12а.** Перфузионна сцинтиграфия в предна и задна проекции на пациент М. на 62 г. преди полихимиотерапия. **Фиг. 12б.** След 11 месеца.

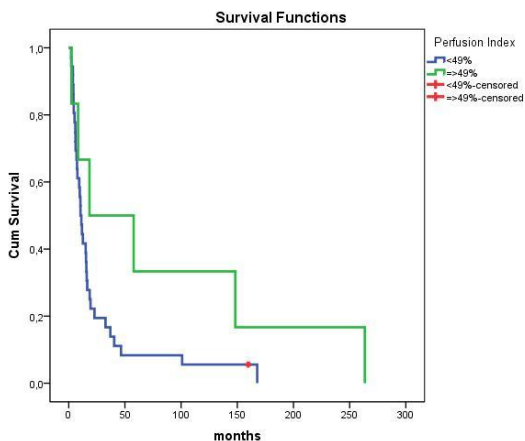
Всички пациенти със засегнат ляв бял дроб са с перфузия < 49%, затова общата им преживяемост в месеци има Mean=33,31, SE=9,06, 95%CI (15,56; 51,06) и Median=11,20, SE=1,79, 95%CI(7,68; 14,72).

Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на засегнатия бял дроб, независимо дали десен или ляв < 49% в месеци има Mean=23,93, SE=6,44, 95%CI(11,30; 36,56) и Median=10,5, SE=1,5, 95%CI(7,56; 13,44). Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на засегнатия бял дроб > 49% в месеци има Mean=83,14, SE=42,32, 95%CI(0,20; 166,08) и Median= 18,43, SE=30,29, 95%CI(0; 77,81). Общата преживяемост на пациентите със засегнат десен или ляв бял дроб в месеци има Mean=33,31, SE=9,06, 95%CI (15,56; 51,06) и Median=11,2, SE = 1,8, 95%CI(7,68; 14,72). P=0,095. (Фиг. 13 ).

Съществува тенденция за по-добра медиана на преживяемост при малки перфузионни нарушения, но перфузионния индекс не е статистически значим фактор за преживяемостта. В едната група има само един преживял пациент. В групата с перфузионен индекс на десния бял дроб над 49% са 6 пациенти, всички са починали, трима са преживели до 18,4 месеца, един е преживял 148 месеца и един – 263,5 месеца. Докато 36 са пациентите с перфузионен индекс под 49%, половината от които са преживели до 10,5 месеца.

Преживяемостта на пациентите по стадии при лъчетерапия и химиотерапия за II стадий в месеци има Mean=36,12, SE=32,39 , 95%CI(0; 99,60) и Median=3,77, SE=0,06, 95%CI(3,66; 3,88). За III А стадий има Mean=36,54, SE=15,61, 95%CI(5,94; 67,13) и Median=10,4, SE=3,47, 95%CI(3,6; 17,2). За III В стадий има Mean=33,36, SE=12,65, 95%CI(8,57; 58,14) и Median=16, SE=4,1,

95%CI(7,97; 24,03). За IV стадий има Mean=10,98, SE=1,77, 95%CI(7,5; 14,45) и Median=9,83, SE=2,42, 95%CI(5,08; 14,57). Или общата преживяемост на пациентите, независимо от стадия в месеци има Mean=33,9, SE=9,25, 95%CI(15,79; 52,06) и Median=11,2, SE=2,85, 95%CI(5,62) (P=0,877). Стадият не се явява статистически значим фактор за преживяемостта. Малкия брой случаи във 2 стадий (3 пациенти) и в 4 стадий (4 пациенти), както и само един случай на преживял пациент вероятно са причините за това.



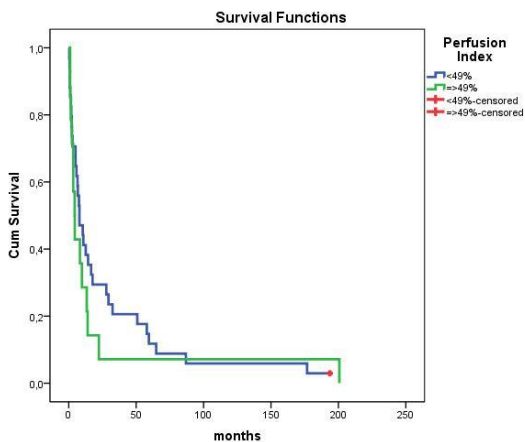
**Фиг. 13.** Преживяемост на пациентите с лъчетерапия и химиотерапия в месеци с перфузионен индекс под и над 49%, независимо от засегнатия бял дроб.

При пациентите, които са лекувани само с полихимиотерапия перфузионните индекси при локализиране на процеса в десния бял дроб бяха Mean=46,78%, SD=11,43%, SE=2,16%, 95%CI(42,35%; 51,21%). Перфузионните индекси на засегнатия ляв бял дроб бяха Mean=36,92%, SD=9,62%, SE=2,1%, 95%CI(32,54 %; 41,3 %). Перфузионните индекси на засегнатия бял дроб, независимо дали десен или ляв бяха Mean=42,56%, SD=11,68%, SE=1,67%, 95%CI(39,2%; 45,91%). Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на десния бял дроб < 49% в месеци има Mean=26,6, SE=7,53, 95%CI(11,84; 41,36) и Median=7,93, SE=2,3, 95%CI(3,42; 12,44). Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на десния бял дроб > 49% в месеци има Mean=22,23, SE=14,97, 95%CI(0; 51,58) и Median=4,47, SE=2,95, 95%CI(0; 10,16). Общата преживяемост на пациентите със засегнат десен бял дроб в месеци има Mean=25,56, SE=6,89, 95%CI(12,06; 39,07) и Median=7,6, SE=1,48, 95%CI(4,69; 10,51) P=0,605.

Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на левия бял дроб < 49% в месеци има Mean=26,09, SE=7,02, 95%CI(12,33; 39,84) и Median=7,93, SE=1,23, 95%CI(5,52; 10,34). Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на левия бял дроб > 49% в месеци има Mean=1,03, SE=0, 95%CI(1,03; 1,03) и Median=1,03, SE=0. Общата преживяемост на пациентите

със засегнат ляв бял дроб в месеци има Mean=25,56, SE=6,89, 95%CI(12,06; 39,07) и Median=7,6, SE=1,48, 95%CI(4,69; 10,51). P=0,006.

Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на засегнатия бял дроб, независимо дали десен или ляв < 49% в месеци има Mean=27,36, SE=7,72, 95%CI(12,23; 42,48) и Median=7,93, SE=2,67, 95%CI(2,7; 13,16). Преживяемостта на пациентите с перфузионен индекс на засегнатия бял дроб > 49% в месеци има Mean=20,72, SE=13,94, 95%CI(0; 48,05) и Median=4,43, SE=1,03, 95%CI(2,41; 6,45). Общата преживяемост на пациентите със засегнат десен или ляв бял дроб в месеци има Mean=25,57, SE=6,89, 95%CI(12,06; 39,07) и Median=7,6, SE=1,48, 95%CI(4,69; 10,51). P=0,406. (Фиг. 14) Перфузионния индекс не се явява статистически значим фактор за преживяемостта. С перфузионен индекс над 49% са били само 14 пациенти, като половината от тях са преживели средно 4,4 месеца и само един пациент е преживял около 201 месеца. С перфузионен индекс под 49% са били 34 пациенти, като половина от тях са преживели около 8 месеца, а двама пациенти са преживели съответно 177 месеца и живия пациент над 194 месеца. Пациента от II стадий е с перфузия под 49%, в III A и III B стадий с перфузия под 49% са по 9, а само 4 и съответно 3 пациента - над 49%, а в IV стадий – съответно 15 и 7 пациенти. Това е може би е и вероятната причина за обръщане на тенденцията за по-добра преживяемост при пациентите с малки перфузионни нарушения, отколкото при тези със значителни перфузионни нарушения.



**Фиг. 14.** Преживяемост на пациентите с химиотерапия в месеци с перфузионен индекс под и над 49%, независимо от засегнатия бял дроб.

Преживяемостта по стадии на пациентите лекувани с полихимиотерапия е за II стадий в месеци има Mean=7,93, SE=0 и Median=7,93. За IIIA стадий има Mean=26,05, SE=8,22, 95%CI(9,95; 42,15) и Median=5,87, SE=0,88, 95%CI(4,16; 7,58). За IIIB стадий има Mean=11,7, SE=4,08, 95%CI(3,71; 19,69) и Median=4,53, SE=5,05, 95%CI(0; 14,42). За IV стадий има Mean=27,65, SE=9,1, 95%CI(9,79; 45,51) и Median=7,27, SE=1,13, 95%CI(5,06; 9,48). Или обща-

та преживяемост на пациентите, независимо от стадия в месеци има Mean=23,87, SE=5,03, 95%CI(14; 33,74) и Median=6,93, SE=0,96, 95%CI(5,05; 8,8) P=0,717. Стадият не се явява статистически значим фактор за преживяемостта. Причина за това би могло да бъде това, че във II клиничен стадий има само един пациент и има само един пациент, който е преживял (от IIIA клиничен стадий), както и това, че двама пациенти, стадирани като IV клиничен стадий са преживели по 201 месеца. Вероятно при част от пациентите стадият не е бил клинично точно определен.

По литературни данни след лъчетерапия вентилацията и перфузията се подобряват, но впоследствие те бавно и прогресивно се влошават, което често е свързано с лъчева фиброза. Перфузията в засегнатия бял дроб винаги е променена. Подобриенето на регионалната перфузия и вентилация след лъчетерапия вероятно се дължи на свиване на тумора и частично или пълно освобождаване на дихателните пътища и белодробните вени. Големите фракции минимизират дозата в заобикалящите критични структури. Някои химиопрепарати са известни с белодробна токсичност и могат да задълбочат уврежданията от лъчетерапията. Липсата на патогномоничност на получената перфузия при тумори и късни лъчеви реакции могат да не позволят да се заподозре рецидив. Постоянните промени при фиброза се развиват след 6 до 24 месеца, но често е стабилна след 2 години. Перфузионната сцинтиграфия показва намалена перфузия в белия дроб след облъчване. При изследваните пациенти перфузионната сцинтиграфия след полихимио и лъчетерапия показва перфузионни промени, които често са като на изходната сцинтиграфия, вследствие промените след облъчване и в този случай трудно би могло да се определи рецидив. Когато промените след химиотерапия или след лъче-химиотерапия прогресират са ясен знак за прогресия на заболяването. Пациентите с лъче-химиотерапия имат по-добра медиана на общата преживяемост и на преживяемостта по стадии от тези само с химиотерапия.

### **Белодробна перфузионна сцинтиграфия при метастази в белия дроб**

При болните при които са търсени метастази в белия дроб. разпределението им по диагнози е представено на Таблица 5:

Разширен медиастинум в една или в двете проекции имаше при 7 болни. Перфузионните промени варират от смутена в различна степен перфузия в малка зона обхващаща част от един или части от няколко сегмента в единия бял дроб до перфузионен дефект. На Фиг. 15 е представена перфузионната сцинтиграфия в предна, задна и дясна странична проекции на жена на 59г. с окончателна диагноза Състояние след хемиколектомия за карцином на колона. Метастаза в десния бял дроб. Състояние след дясна горна лобектомия. Захарен диабет. Преди 3 години е била оперирана за карцином на колона, като е извършена хемиколектомия. Поради оплаквания от кашлица с оскъдна експекторация и тежест в дясна гръдна половина на рентгенография е установена окръглена хомогенна сянка с неясни граници, свързана на широко

с медиастинума. На ехографията на коремните органи липсват данни за метастази. На перфузионната скintiграфия върхово в десния бял дроб се установи перфузионен дефект с дъговидно медиално очертание с конвекситет към белия дроб в 1 сегмент и отчасти в границата с 2 сегмент, разположен предимно дорзално. Перфузионни индекси: десен бял дроб – 53,93%, ляв бял дроб – 46,07%. Интраоперативно се установи много плътен твърд тумор с диаметър 5/6 см. в 1 - 2 сегмент на горния дял на десния бял дроб. Хистологичен резултат - железист карцином (не бронхогенен) най-вероятно метастаза от друг първичен тумор. Тъй като по дългата си ос тумора достигаше близо до хилуса е направена горна лобектомия. Взети са за изследване два лимфни възела без макроскопски вид на метастатични. Нормален следоперативен период.

**Таблица 5** : Разпределение на болните с метастази в белите дробове по диагнози и пол:

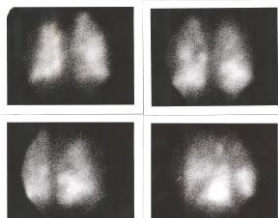
Диагноза	Брой случаи	Мъже	Жени	Проценти
Неизвестно първично огнище	5	5		26,32%
Карцином на ларинкса	2	2		10,53%
Карцином на ректума и дебелото черво	2		2	10,53%
Карцином на млечната жлеза	2		2	10,53%
Сарком	2	1	1	10,53%
Карцином на тялото на матката	1		1	5,26%
Карцином на шийката на матката	1		1	5,26%
Карцином на стомаха	1	1		5,26%
Медуларен карцином на щитовидната жлеза	1	1		5,26%
Ектодермом на левия бъбрек	1	1		5,26%
Карцином на шийката на матката ин ситу Карцином с неизвестно първично огнище	1		1	5,26%
Всичко	19	11	8	100%



**Фиг. 15.** Перфузионна скintiграфия в предна, задна и дясна странична проекция на жена на 59г. с метастаза върхово в десния бял дроб преди дясна горна лобектомия.

Единична метастаза в десния бял дроб имаше при 8 болни, а при 1 – две метастази. Единична метастаза в левия бял дроб имаше при 5 болни. Зона с полициклични очертания и смутена перфузия в хомолатералния хилус се установи при 11 пациенти, а при 5 – и в двата хилуса. При 4 болни с двустранни метастази се установиха множествени зони на смутена в различна степен пер-

фузия до перфузионни дефекти в двата бели дроба. Зоните на смутена перфузия са с различни размери, една част с кръгловата форма или субсегментни дефекти. На Фиг. 16 е представена перфузионната сцинтиграфия в предна, задна, дясна задна полукокса и лява задна полукокса проекции на мъж на 49г. с диагноза: Метастатичен бял дроб при неясно първично огнище. Установиха се множествени зони на умерено до тежко смутена перфузия във всички сегменти на десния бял дроб и десния хилус. Множествени зони на тежко смутена перфузия във 2,3,6 и 8 сегменти на левия бял дроб и левия хилус. Разширен медиастинум в предна и задна проекции. Перфузионни индекси: десен бял дроб – 49,49%, ляв бял дроб – 50,51%.



**Фиг. 16.** Перфузионна сцинтиграфия на мъж на 49г. в предна, задна, дясна полукокса и лява полукокса проекции с множествени метастази в двата бели дроба от карцином с неизвестно първично огнище.

При 1 пациент с плеврален излив липсваше перфузия в долния дял на десния бял дроб. При един пациент се установи перфузия само в 2 сегмента на засегнатия десен бял дроб и липсваща във всички останали сегменти. При една болна се установи перфузия само в един сегмент на засегнатия ляв бял дроб и липсваща във всички останали.

Перфузионните индекси при метастази в десния бял дроб бяха Mean=49,06%, SD=12,75%. Перфузионните индекси при метастази в левия бял дроб бяха Mean=41,06%, SD=7,28%. Перфузионните индекси, независимо в кой от двата бели дроба са метастазите бяха Mean=46,92%, SD=11,87%. При 6 болни не са изчислявани перфузионни индекси по технически причини.

Централният белодробен карцином се характеризира със снижена в различна степен перфузия или с перфузионен дефект на сегмент, лоб, или цял бял дроб. Периферният белодробен карцином се представя с изолирана зона на снижено в различна степен натрупване или дефект в натрупването и се счита, че дава сцинтиграфски образ, когато тумора е над 4 см в диаметър. Тумори по-малки от 2 см в диаметър обикновено не се установяват с перфузионна сцинтиграфия, освен ако те не обхващат съдовете на хилуса. Подобно обхващане може да има при метастазирание в лимфните възли, директна инвазия на медиастинума или не толкова често при инвазия и тромбоза на белодробните вени и по-рядко на белодробните артерии. Съществува корелация между степента на перфузионните нарушения и обхващането на различните групи лимфни възли. Микроскопичен туморен емболизъм на перфузионната сцинтиграфия се представя с множествени малки периферни или субсегментни

перфузионни дефекти. При бъбречен карцином перфузионните промени се дължат предимно на туморна тромбоза в пулмоналните вени. В нашите изследвания единичните метастази в белия дроб предизвикват перфузионни изменения, каквито се наблюдават и при периферен тумор. Когато метастазата се разполага в хилуса може да се наблюдава перфузионен дефект в цял лоб. При единични солитарни метастази в десния бял дроб и при двустранни метастази перфузионните индекси най-често са около нормалните съотношения дясно – ляво. Солитарните метастази в левия бял дроб предизвикват намалена перфузия в засегнатия орган.

По литературни данни перфузионните индекси при сарком на белия дроб са  $48,5\% \pm 5,8\%$ . В нашето изследване перфузионните индекси са около нормалните стойности когато има метастази в двата бели дроба. При локализация на процеса в десния бял дроб перфузионните индекси са в нормални стойности, а само при един от пациентите (този с перфузия само в 2 сегмента на засегнатия бял дроб) е  $12,65\%$ . При локализация в левия бял дроб при 3 пациента перфузията е понижена ( $39\%$ ,  $33\%$ ,  $43,97\%$ ).

Единичните метастази в белия дроб предизвикват предимно кръгловата зона на смутена перфузия. Засягането на единия или двата хилуса и разширения медиастинум са косвен белег за напреднал метастатичен процес или наличие на множествени метастази. Метастазите в левия бял дроб по-често предизвикват по-големи промени в перфузионните индекси.

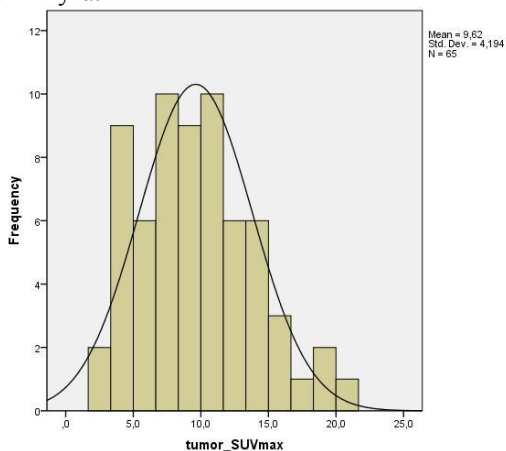
#### **PET/CT при пациенти с недребноклетъчен карцином преди лечение**

##### **SUVmax на първичния тумор преди лечение при недребноклетъчен карцином.**

При пациентите изследвани с  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT преди лечение SUVmax на първичния тумор е от 2,6 до 20,2, Mean=9,6, SD=4,2, SE=0,5. На Фиг. 17 е показана графиката на разпределение на SUVmax на първичния тумор. При T1 SUVmax е от 4,2 до 11,5, Mean=8,7, SD=3,4, SE=1,7. При T2 SUVmax е от 2,6 до 20,2, Mean=9,4, SD=4,4, SE=0,9. При T3 SUVmax е от 2,8 до 19,1, Mean=8,7, SD=4,4, SE=0,9. При T4 SUVmax е от 6,2 до 16,7, Mean=11,2, SD=3,4, SE=0,9. SUVmax на първичния тумор при мъжете има Mean=9,75, SD=4,065, SE=0,57 ( $P=0,2\text{л}$ ) SUVmax на първичния тумор при жените има Mean=9,15, SD=4,767, SE=1,27 ( $P=0,113$ ). Разпределението на SUVmax по пол при мъже и жени не е статистически значимо ( $P > 0,5$ ).

**Размерите на първичния тумор** в mm за размер 1 бяха Mean=42,23, SD=23,66, SE=2,96, 95%CI(36,32; 48,14); за размер 2 бяха Mean=36,88, SD=19,63, SE=2,47, 95%CI(31,94; 41,83) и за размер 3 бяха Mean=53,9, SD=17,24, SE=5,45, 95%CI(41,57; 66,23). При оценката на връзката между размерите на тумора и SUVmax сме включили само двойките, които имат стойност на вариабилната в съответната група, а тези с липсваща стойност за вариабилната са използвани в друга група. Използваме корелационния коефициент на

Spearman. Връзката между SUVmax на първичния тумор и размер 1 е пряка, умерена ( $r=0,411$ ) и статистически значима ( $P=0,001$ ). Връзката между SUVmax на първичния тумор и размер 2 е пряка, значителна ( $r=0,593$ ) и статистически значима ( $P < 0,0001$ ). Връзката между SUVmax на първичния тумор и размер 3 е пряка, голяма ( $r=0,729$ ) и статистически значима ( $P=0,017$ ). Според някои автори няма зависимост между степента на натрупване и размера на тумора. При нашите пациенти резултатите от статистическата обработка на степента на натрупване на  $^{18}\text{F}$ FDG определено чрез SUVmax на първичния тумор показва, че има значителна връзка с размера на тумора, която е статистически значима. Ранно и късно PET показва по-високо SUV на 3 час, отколкото на 1 час след инжектиране при малигнените лезии, за разлика от бенигнените по литературни данни. При пациентите при които е провеждана късна скintiграфия след 120 минути SUVmax на първичния тумор е по-високо, отколкото на 60 минути.



**Фиг. 17.** SUVmax на първичния тумор на пациентите преди лечение.

### **SUVmax на първичния тумор по хистологични варианти на недреноклетъчния карцином.**

При пациентите с плоскоклетъчен карцином SUVmax на първичния тумор е от 3,6 до 20,2, Mean=11,4, SD=4,3, SE=0,9, 95%CI(9,5; 13,3). При пациентите с аденокарцином SUVmax на първичния тумор е от 2,6 до 19,1, Mean=9,2, SD=4,5, SE=1, 95%CI(7,1; 11,3). При пациентите с всички останали хистологични варианти на недреноклетъчен карцином SUVmax на първичния тумор е от 3,4 до 14,1, Mean=8,3, SD=3,3, SE=0,7, 95%CI(6,8; 9,8).

При мултивариантен анализ, при сравняването на SUVmax на първичния тумор с хистологичния вариант на тумора в три групи – плоскоклетъчен карцином, аденокарцином и всички останали хистологични варианти на недреноклетъчен карцином се установи статистически значима разлика между SUVmax на първичния тумор на плоскоклетъчния карцином и всички оста-



нали варианти ( $P=0,03$ ), но не и между плоскоклетъчния карцином и аденокарцинома ( $P=0,283$ ).

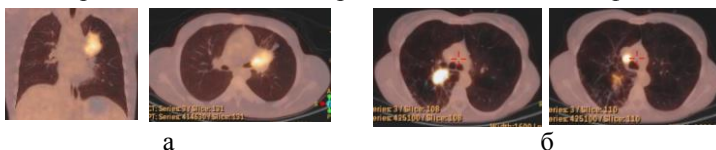
По литературни данни пациентите с плоскоклетъчен карцином имат по-висок SUVmax, отколкото тези с аденокарцином или с други хистологични варианти на NSCLC. При изследваните претерапевтични пациенти средно аритметичното на SUVmax на плоскоклетъчните карциноми е по-високо от това на аденокарциномите, но тези разлики не са статистически достоверни ( $P>0,05$ ), докато статистически достоверна е само разликата в SUVmax на плоскоклетъчния карцином и останалите хистологични варианти при мултивариантния анализ.

### **SUVmax на първичния тумор на недребноклетъчния карцином по клинични стадии и връзка с преживяемостта на пациентите.**

След клиничното или патологично стадиране на пациентите преди лечение беше определен SUVmax, който всеки клиничен стадий на недребноклетъчния карцином би определил като стадий специфичен. При I, IB, II и IIIB стадий SUVmax е от 3,6 до 15,8, Mean=9,6, SD=3,8, SE=1, 95%CI(7,2; 11,99).

На Фиг. 18а е представена PET/CT преди лечение на пациент на 18г. с диагноза: Карцинома пулм. син. – горен лоб. T2N0M0 IB кл. ст. Хистологичен резултат: Невроендокринен тумор. Операция: Лява горна лобектомия. При PET/CT - в левия горен лоб туморна формация 43,6mm/35,9mm с SUVmax 5,2.

При III, IIIA и IIIB стадий SUVmax е от 5,6 до 20,2, Mean=12,4, SD=3,7, SE=0,9, 95%CI(10,5; 14,4). На Фиг. 18б е представен PET/CT преди лечение на пациентка на 48г. с диагноза: Карцинома пулм. декс. T2N2M0 IIIA кл. ст.. Ст. пост лобектомия и химиотерапия. Хистологичен резултат: Плоскоклетъчен невроговяващ карцином. При PET/CT се установява мекотъкканна лезия в VI сегмент на десния бял дроб 25,6 mm/22 mm с SUVmax 20,2 и единичен долен паратрахеален лимфен възел 11,8 mm с SUVmax 13,4 – първичен карцином в десния бял дроб с метастатичен лимфен възел

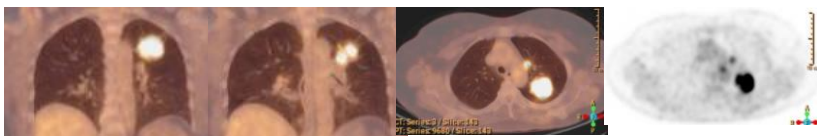


**Фиг. 18а.** PET/CT- fusion в коронална и трансверзална проекции на мъж 18г. преди лечение във IB кл. ст.. **Фиг. 18б.** PET/CT- fusion в трансверзална проекция на жена на 48г. преди лечение в IIIA кл. ст.

При пациентите от IV клиничен стадий SUV max е от 2,6 до 18,6, Mean=8,4, SD=4, SE=0,7, 95%CI(8,4; 7,1).

На Фиг. 19 е представен PET/CT преди лечение на пациентка на 69г. с окончателна диагноза Карцинома пулмонис синистра – горен лоб. Мета хепатис. T4N2M1 IV клиничен стадий. Статус пост торакотомия експлоратива ет химиотерапия. Хистологичен резултат: нискодиференциран аденокарцином. При ПЕТ/СТ е установена лезия във II сегмент на левия бял дроб 35,7mm/34mm с неравни очертания и SUVmax 15,4, два преваскуларни лимф-

ни възли 13,7mm/11,3mm с SUVmax 3,4 и 10,8mm/8,8mm не натрупващ радионуклида, долен паратрахеален лимфен възел 9,7mm/8,1mm с SUVmax 3,7; две хиподенсни лезии в левия дял на черния дроб не натрупващи радионуклида – първичен белодробен карцином в левия бял дроб с метастази в преваскуларен и долен паратрахеален лимфни възли в ляво. При експлоративната торакотомия в ляво се установява туморна формация 6cm/7cm в горен лоб, ангажираща пулмоналната артерия, както и увеличени лимфни възли суб и парааортално (pT4N2).



**Фиг. 19.** PET/CT fusion и PET в коронална и трансверзална проекции на жена 69г. с IV клиничен стадий.

При сравняване на SUVmax на първичния тумор по стадии при мултивариантен анализ ANOVA и Post Hoc Tests се установиха статистически значими различия само между групата на пациентите от III, IIIA и IIIB стадий с тази на пациентите от IV стадий ( $P = 0,004$ ).

При използване на медианата на SUVmax за съответния клиничен стадий те бяха разделени в една от две групи. Ако те имаха SUVmax по-голямо или равно на медианата му за стадия бяха поставяни в по-високата група за стадия - 2, а ако техните стойности бяха по ниски – в по-ниската група - 1. Резултатът на тези две групи от съответния стадий беше сравнен с преживяемостта. За I, IB, II и IIIB стадий медианата на SUVmax е 10,45, групата на стойности под медианата е до 10,44. За III, IIIA и IIIB стадий медианата на SUVmax е 11,85, групата под медианата е 11,84. За IV стадий медианата на SUVmax е 7,9, групата под медианата е 7,8. Преживяемостта на пациентите в месеци от група 1 – SUVmax от всеки стадий под медианата има Mean=23,98, SE=3,2, 95%CI(17,8; 30,2) и Median=16,8, SE=2,3, 95%CI(12,3; 21,3). Преживяемостта на пациентите в месеци от група 2 – SUVmax от всеки стадий равно или над медианата има Mean=18,98, SE=3,2 95%CI(12,8; 25,2) и Median=11,7, SE=3,5, 95%CI(4,8; 18,6). Преживяемостта на пациентите в месеци от двете групи има Mean=21,5, SE=2,3, 95%CI(17,1; 25,9) и Median=14,5, SE=1,8, 95%CI(10,8; 18,1). От анализа на преживяемост не се получава статистически значимо различие в преживяемостта на двете групи ( $P=0,281$ ). SUVmax на първичния тумор по стадии не може да се свърже статистически значимо с преживяемостта.

Много автори свързват SUVmax на първичния тумор със свободната от болест преживяемост и преживяемостта на пациентите с карцином на белия дроб, като граничната точка (cutoff point) на SUVmax е от 2,5 до 20 при различните автори при различни стадии и размери на тумора. Никой от авторите не е посочил гранична точка на SUVmax валидна за всички клинични стадии. Други автори установяват, че предоперативното SUVmax не е незави-

сим предиктор за общата преживяемост и губи своята прогностична стойност при мултивариантния анализ и също след наслагване при патологичния стадий, не дава допълнителна прогностична информация. Претерапевтичното SUVmax не може да предскаже медиастинални рецидиви, дистални метастази или общата преживяемост при пациенти в ранен стадий, а при пациенти с напреднал или метастатичен недребноклетъчен карцином не намират връзка между натрупването на глюкоза от първичния тумор, прогнозата и общата преживяемост. Christensen J.D. et al. не намират статистически значима връзка между туморните компоненти и SUVmax. Вероятно варирането между различните компоненти на тумора (туморни клетки, фиброза, възпалителни клетки, нормална стома и други компоненти), дори в един и същи стадий са причината за различната степен на натрупване на глюкоза в първичния тумор и от там за големите разлики в SUVmax на първичния тумор. Това може да е и от вероятните причини SUVmax на първичния тумор при всички стадии при нашите пациенти да не може да се свърже статистически значимо с общата преживяемост, а да има статистически значима разлика само при SUVmax на първичния тумор в III и IV стадий.

#### **Преживяемост на пациентите в зависимост от състоянието на лимфните възли.**

Преживяемостта на пациентите, при които не са установени лимфни възли с повишено SUVmax в месеци има Mean=20,4, SE=3,9, 95%CI(12,7; 28,1) и Median=11,8, SE=2,6, 95%CI(6,7; 16,9), преживяемостта на пациентите, при които са установени лимфни възли с повишено SUVmax има Mean=16,5, SE=1,1, 95%CI(14,3; 18,7) и Median=11,9, SE=1,2, 95%CI(9,6; 14,2) или общата преживяемост при двете групи има Mean=17,1, SE=1,1, 95%CI(14,8; 19,3) и Median=11,9, SE=0,995, 95%CI(9,98; 13,9) (P=0,245).

#### **Преживяемост на пациентите в зависимост от хистологичния вариант на недребноклетъчния карцином.**

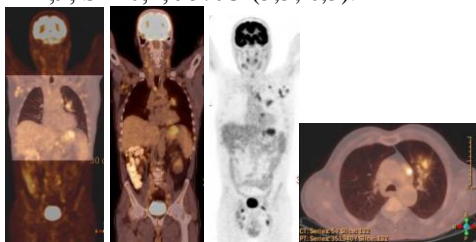
Преживяемостта на пациентите с плоскоклетъчен карцином в месеци има Mean=12,7, SE=1,4, 95%CI(10; 15,3) и Median=8,4, SE=0,6, 95%CI(7,3; 9,6). Преживяемостта на пациентите с аденокарцином има Mean=14,8, SE=1,7, 95%CI(11,4; 18,2) и Median=9,8, SE=1,7, 95%CI(6,6; 13,1). Преживяемостта на пациентите с останалите хистологични варианти на недребноклетъчен карцином има Mean=13,97, SE=1,91, 95%CI(10,3; 17,6) и Median=13,2, SE=5,9, 95%CI(1,5; 24,8). Общата преживяемост на пациентите с недребноклетъчен карцином има Mean=13,8, SE=0,95, 95%CI(11,98; 15,71) и Median=9,1, SE=1,4, 95%CI(6,4; 11,8). Хистологичният вариант при недребноклетъчния карцином самостоятелно не е статистически значим фактор за преживяемостта (P=0,302). Това кореспондира с данните на друг автор.

Като **реактивни лимфни възли** се определят такива с увеличен размер и неоповишено SUVmax или такива, които са с повишено SUVmax, с неувеличен или увеличен размер, но хистопатологично в тях не са открити туморни клетки (с антракоза, синусна хистиоцитоза, хроничен лимфаденит). Като реактивни лимфни възли се определят 21 лимфни възела с SUVmax от

1,6 до 4,5 Mean=2,8, SD=0,9 SE=0,2, 95%CI(2,4; 3,2) , с увеличен един размер са 17 от 8 до 14,5 mm – Mean=11,7 mm, SE=0,5, 95%CI(10,7; 12,8), а с увеличени два размера са 7 от 5 mm до 13 mm – Mean=9,6 mm, SE=1,1, 95%CI(7; 12,2).

На Фиг. 20 е представен PET/CT преди лечение на пациент 71г. с окончателна диагноза Карцинома пулмонис синистра лоби супериорис T2N1M0 IV клиничен стадий. Хистологичен резултат: диференциран плоскоклетъчен карцином G2. При PET/CT са установява лезия в III сегмент на левия бял дроб 37,2mm/21,2mm и SUVmax 3,6, хилусни, субкаринални, преваскуларни лимфни възли с SUVmax от 3,8 - 4,1, ангажирани на цервико-югуларни, субмандибуларни, аксиларни, парааортални илиачни, ингвинални лимфни възли с повишено натрупване – първичен карцином на белия дроб с повишена метаболитна активност във всички лимфни вериги. Интраоперативно е намарена туморна формация в горен дял III сегмент 0,8cm/3cm. Направена е горна лява лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция. Хистологичен резултат: умерено диференциран плоскоклетъчен карцином с обширни некрози, хроничен неспецифичен лимфаденит на хилусните и медиастинални лимфни възли.

При приетите като **метастатични лимфни възли** размер 1 е от 5 mm до 62 mm, Mean=16,6 mm, SE=0,98 95%CI(14,7; 18,6), размер 2 е от 7,3 mm до 52 mm, Mean=19,8 mm, SE=2,9, 95%CI(13,7; 25,9). SUVmax на лимфните възли е Mean=6, SD=2,9, SE=0,2, 95%CI(5,5; 6,5).



**Фиг. 20.** PET/CT – fusion и PET преди лечение на мъж на 71г.

**Връзка между SUVmax на първичния тумор, SUVmax на лимфните възли и преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином.**

Връзките на SUVmax на първичния тумор и SUVmax на лимфните възли сме оценили с корелационния коефициент на Spearman (при тестване за нормалност на разпределението на променливите преживяемост на пациентите в месеци и SUVmax на лимфните възли се намира, че те нямат нормално разпределение, а променливата SUVmax на първичния тумор има нормално разпределение, затова използваме корелационния коефициент на Spearman). Между SUVmax на първичния тумор и SUVmax на лимфните възли има положителна, слаба връзка ( $r=0,297$ ), която е статистически значима ( $P=0,05$ ). Между SUVmax на лимфните възли и преживяемостта има умерена обратна

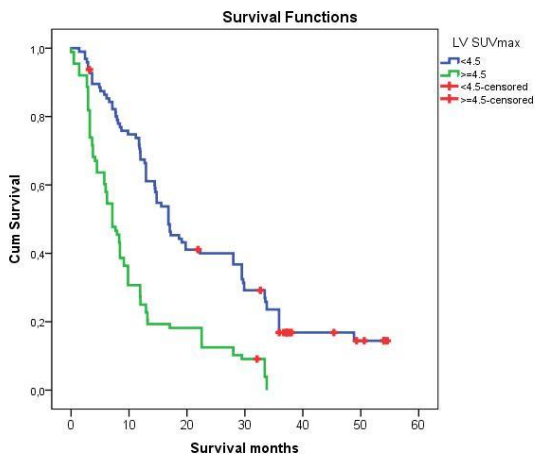
връзка ( $r=-0,311$ ), която е статистически значима ( $P=0,0001$ ). Използваме SUVmax като бинарна вариабилна с гранична (Cutoff) точка, определена посредством log-rank test и Wilcoxon test. При гранична точка на SUVmax на лимфните възли 4,5 се установи следната преживяемост на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб в месеци: при SUVmax <4,5 – има Mean=23,1 и Median=16,8; при SUVmax  $\geq$  4,5 има Mean= 10,5 и Median=7,1. Изследваният фактор-SUVmax на лимфните възли, разглеждан като дихотомна променлива статистически значимо влияе върху преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином ( $P=0,0001$ ). На Фиг. 21 е графиката на преживяемостта в зависимост от SUVmax на лимфните възли.

SUVmax на лимфните възли се обсъжда като прогностичен фактор от различни автори. SUVmax < 8 на лимфните възли е единствен прогностичен фактор за свободната от рецидиви преживяемост, свободната от далечни метастази преживяемост и общата преживяемост при пациенти в III стадий с недребноклетъчен карцином на белия дроб. Съотношението между претерапевтичното SUVmax на лимфните възли и SUVmax на тумора под и над 0,9 е статистически значим предиктор за общата преживяемост и заедно с перформанс статуса идентифицира групата с повишен риск от смърт след лъчелечение. При съотношение между претерапевтичното SUVmax на лимфните възли и SUVmax на тумора под и над 0,56 има 94% вероятност лимфният възел да е малигнен. Като стойност на SUVmax на малигнени N2 лимфни възли се сочи от различни автори 4,4 или 5,3. След операция пациентите без натрупване на FDG при N2 лимфни възли имат по-добра преживяемост отколкото пациентите с натрупване на FDG при N2 лимфни възли. Натрупването на FDG от първичния тумор е независим предиктор за метастазите в регионалните лимфни възли при недребноклетъчния карцином. Резултатите от настоящето проучване свързват SUVmax на лимфните възли с техните размери и с преживяемостта на пациентите. Тази връзка е статистически значима. SUVmax над 4,5 оформя групата на пациентите с повишен риск за по-лоша преживяемост, при които би следвало да се приложи допълнително лечение при операбилните пациенти. Между SUVmax на първичния тумор и SUVmax на торакалните лимфни възли съществува статистически значима корелационна връзка.

В диагнозата на пациента без далечни метастази са били 30 пациента (41,1%), с метастази в белия дроб–13(17,81%), в костите–14(19,18%), в черния дроб–9(12,33%), в мозъка–7(9,59%), в лимфни възли–5(6,85%), в надбъбречни жлези–8(10,96%), с други метастази–4(5,48%) и с неизвестна–1(1,37%). Сумата на процентите е повече от 100, тъй като част от пациентите са имали повече от една далечна метастаза.

При PET/CT без далечни метастази са 31 пациента(42,47%) с метастази в белия дроб–14(19,18%), в костите–23(31,51%), в черния дроб–10 (13,7%), в мозъка–9(12,33%), в лимфни възли–6(8,22%), в плевра–10(13,7%), в надбъбречни жлези–12(16,44%), в кожа–1(1,37%) и други метастази–3 (4,11%). Сумата на процентите е повече от 100, тъй като част от пациентите имат повече от една далечна метастаза. По брой локализации на далечните метастази при

PET/CT се установяват – без метастази 31 пациента(42,5%), с една далечна метастаза–16 (21,9%), с две локализации–13(17,8%), с три–7 (9,6%), с четири–4 (5,5%) и с пет локализации–2 (2,7%).



**Фиг. 21.** Преживяемост на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб преди лечение при SUVmax на лимфните под и над 4,5

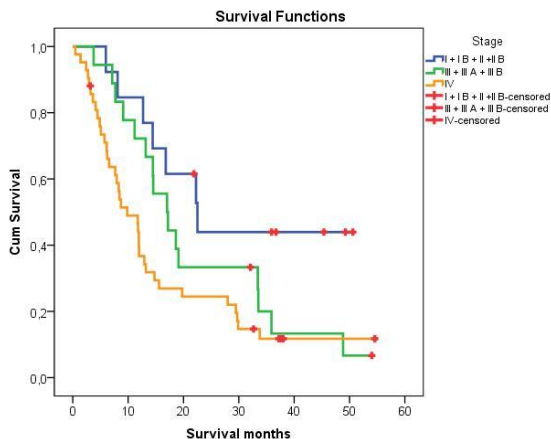
При 24(32,9%) пациенти PET/CT не намира или потвърждава липсата на метастази, при 27(37%) пациенти са установени метастази, различни от посочените в диагнозата на изпращане, при 14(19,2%) метастазите установени с PET/CT съвпадат с посочените в диагнозата на изпращане и при 8 (11%) са отхвърлени метастази от диагнозата на изпращане.

Фалшиво позитивни резултати може да има при грануломи или възпалителни процеси, саркоидоза. В тези случаи повишеното натрупване на глюкоза се дължи на относително разширената гликолитична активност на активираните макрофаги. В настоящата група пациенти фалшиво положителни резултати са дали 3 пациенти при които тумора в следствие е изключен и не се водят в Националния раков регистър. При двама от тях хистологията е хроничен бронхит и хроничен бронхит с базалноклетъчна метаплазия.

Фалшиво позитивните лимфни възли са се дължали на грануломатозна инфекция и силикоза. При лимфните възли определени като реактивни в настоящето изследване и такива, които се оказаха фалшиво положителни се установи хистологично синусна хистиоцитоза, антракоза, фоликуларна хиперплазия и хроничен лимфаденит.

При PET/CT при недребноклетъчния карцином се установи чувствителност 95,83%, специфичност 63,16%, точност 89%, PPV 90,79% и NPV 80%.

От всички 73 пациенти при които е доказан карцином на белия дроб са преживели 14(19,2%), а са починали 59(80,8%). Общата преживяемост в месеци има Mean=18,27, SE=1,7, 95%CL(14,9; 21,7) и Median=13,2, SD=1,4.



**Фиг. 22.** Преживяемост по стадии на пациентите с недребноклетъчен карцином преди лечение.

Преживяемостта по стадии в месеци за I, IB, II и IIB клиничен стадий има Mean=30,6, SE=5,1, 95%CL(20,5; 40,8) и Median=22,5, SE=4,6 95%CI(13,4; 31,6). За III, IIIA и IIIB клиничен стадий има Mean=22,2, SE=3,5, 95%CL(15,3; 29,1) и Median=17,SE=2,8, 95%CI(11,5; 22,6). За IV клиничен стадий има Mean=16,3, SE=2,6, 95%CI(11,3; 21,3) и Median=9,8, SE=2,2, 95%CI(5,5; 14,2). На Фиг. 22 е графиката на преживяемостта по стадии на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб преди лечение. Клиничният стадий на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб влияе върху преживяемостта като това е статистически значимо ( $P = 0,017$ ).

При сравнение на медианата на преживяемостта по стадии с цитираните данни от Goldstraw P. et al., преживяемостта на пациентите с I, IB, II и IIB клиничен стадий е между цитираната от IIA и IIIB клиничен стадий, докато преживяемостта в III, IIIA и IIIB клиничен стадий е по-добра от цитираната в IIIA клиничен стадий, също и медианата на преживяемостта в IV клиничен стадий е по-добра от цитираната.

### **PET/CT при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб след операция.**

При изследване с PET/CT след оперативно лечение при 20 пациенти е установен тумор с SUVmax от 2,5 до 17,5, Mean=8,6, SE=0,8, SD=4,1. Размер 1 на тумора е от 4 mm до 90 mm, Mean=42,97, SE=5,9, SD=25,2. Размер 2 на тумора е от 13,3 mm до 70 mm, Mean=34,8, SE=4,2, SD=17,4. Размер 3 на тумора е от 38 mm до 108 mm, Mean=73,3, SE=14,5, SD=29,1.

При установените в гръдния кош лимфни възли SUVmax е от 2,4 до 14,7, Mean=5,7, SE=0,3, SD=2,8. Размер 1 на лимфните възли е от 5,6 mm до 58 mm, Mean=15,4, SE=0,8, SD=8,2. Размер 2 на лимфните възли е от 11 mm

до 71 mm, Mean=25, SE=5,2, SD=17,3. Размер 3 на лимфните възли е от 3,3 mm до 110 mm, Mean=23,4, SE=17,5, SD=42,8.

При изследване с PET/CT след оперативно лечение при 38 пациенти (34,5%) не е установен рецидив на първичния тумор или метастази, а при останалите 72 пациенти (65,5%) са установени (82 случая) рецидиви и или метастази. Времето за настъпване на рецидив/метастази при пациентите определяме като времето от датата на операцията до датата на провеждане на PET/CT в месеци. Времето на настъпване на рецидив или метастази варира при различните болни от 0,6 месеца до 137,7 месеца.

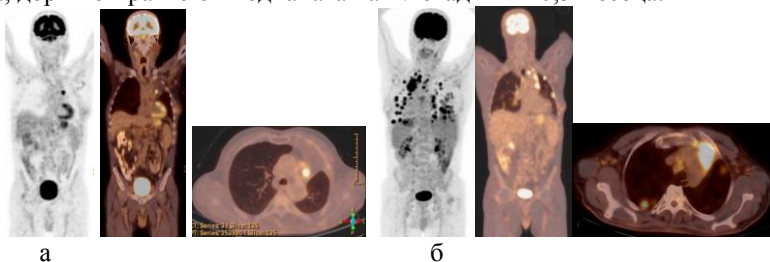
На Фиг. 23а е PET/CT на пациента от Фиг. 20 два месеца след лява горна лобектомия и медиастинална лимфна дисекция. При PET/CT се установява единичен преваскуларен лимфен възел 17mm с повишена активност SUVmax 7,3, и генерализирана лимфаденопатия с изключение на преваскуларния лимфен възел. На Фиг. 23б е PET/CT на същият пациент една година след операцията и полихимиотерапия. При PET/CT се установяват множествени метастази в двата бели дроба и медиастиналните лимфни възли и фрактури и фисури на ребра след травма.

От всичките 72 пациенти с установени рецидиви или метастази с плоскоклетъчен карцином са били 36, с аденокарцином – 28, а с останалите хистологични варианти на недребноклетъчния карцином – 8 пациенти. За плоскоклетъчния карцином времето за настъпване на рецидив или метастази в месеци има Mean=20,4, SE=5,1, 95%CI(10,3; 30,4) и Median=8,8, SE=3,9, 95%CI(1,2; 16,4). За аденокарцинома то има Mean=15,3, SE=2,7, 95%CI(9,9; 20,7) и Median=10,8, SE=2,3, 95%CI(6,3; 15,3). За другите хистологични варианти на недребноклетъчния карцином то има Mean=30,6, SE=8,8, 95%CI(13,4; 47,9) и Median=13,3, SE=10,5, 95%CI(0; 33,8). За всички хистологични варианти на недребноклетъчния карцином то има Mean=19,6, SE=2,96, 95%CI(13,8; 25,3) и Median=11,9, SE=1,1, 95%CI(9,7; 14,1). Настъпването на рецидиви или метастази при пациентите с недребноклетъчен карцином след хирургично лечение няма статистически значима връзка с хистологичния вариант на карцинома (P=0,564).

По клинични стадии времето за настъпване на рецидив или метастази в месеци е: за I, IA и IB стадий има Mean=18,2, SE=4,96, 95%CI(8,4; 27,9) и Median=12,8, SE=6,3, 95%CI(0,4; 25,2); за II, IIA и IIB стадий има Mean=29,1, SE=8,3, 95%CI(12,9; 45,3) и Median=12,8, SE=3,8, 95%CI(5,5; 20,2); за III, IIIA и IIIB стадий има Mean=14,3, SE=3,8, 95%CI(6,9; 21,7) и Median=8,6, SE=2,8, 95%CI(3; 14,2); за IV стадий има Mean=18,4, SE=5,5, 95%CI(7,6; 29,3) и Median=10,5, SE=2,2, 95%CI(6,2; 14,8); общо за всички стадии има Mean=19,6, SE=2,96, 95%CI(13,8; 25,3) и Median=11,9, SE=1,1, 95%CI(9,7; 14,11). Няма статистически значима връзка между настъпването на рецидиви или метастази и клиничния стадий (P=0,378). При пациентите от I клиничен стадий има голямо вариране във времето за настъпване на рецидив или метастази, като при 4 пациенти те са установени между 5,5 и 8,5 месеца, а при останалите между 1 и 4 години. Медианите на времето на настъпване на рецидив на I и II



стадий са близки, като най-кратко е времето при III стадий - медиана 8,6 месеца, дори по-кратко от медианата на IV стадий – 10,5 месеца.



**Фиг. 23а.** PET и PET/CT – fusion в коронална и трансверзална проекция на M.71г. (от Фиг.20) два месеца след лява горна лобектомия. **Фиг. 23б.** и една година след лява горна лобектомия и полихимиотерапия.

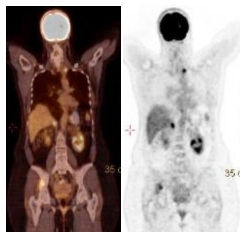
В зависимост от вида на хирургичната операция, (в три групи – лобектомия, пулмонектомия и експлоративна торакотомия), времето за настъпване на рецидив или метастази в месеци е: За лобектомия то има Mean=23,7, SE=5,7, 95%CI(12,5; 34,8) и Median=12,4, SE=0,9, 95%CI(10,5; 14,2). При пулмонектомия то има Mean=17,1, SE=3,3, 95%CI(10,7; 23,5) и Median=14,7, SE=2, 95%CI(10,8; 18,7). При експлоративна торакотомия то има Mean=17,3, SE=5, 95%CI(7,5; 27,2) и Median=8,1, SE=2,7, 95%CI(2,9;13,3). (Към експлоративната торакотомия са включени и всички останали операции извън лобектомия, и пулмонектомия.) Общо за всички видове операции то има Mean=19,8, SE=2,99, 95%CI(13,9; 25,6) и Median=12, SE=1,1, 95%CI(9,8; 14,2). Не се установява статистически значима връзка между времето на настъпване на рецидиви или метастази с вида на хирургическата операция (P = 0,206).

От диагнозата 70 пациенти(60,34%) са били без далечни метастази, с метастази в белия дроб са 18 пациента(15,52%), в кости–10(8,62%), в черния дроб–7(6,03%), в мозъка–10(8,62%), в лимфни възли–2(1,72%), в плевра–8 (6,9%), в надбъбречни жлези–7(6,03%) и с други метастази–2(1,72%). Сумата на процентите е повече от 100, тъй като при част от пациентите има повече от една метастаза.

При PET/CT не са установени далечни метастази при 46 пациенти (39,66%), с метастази в белия дроб са били 29 пациенти(25%), в костите–23 (19,83%), в черния дроб–8(6,9%), в мозъка–4(3,45%), в лимфни възли–15 (12,93%), в плевра–21(18,1%), в надбъбречни жлези–14(12,07%) и с други метастази са били 6(5,17%). Осем пациенти са били с оперирани мозъчни метастази. Сумата на процентите е повече от 100, тъй като при част от пациентите има повече от една метастаза.

На Фиг. 24 е представен PET/CT на пациентка на 58г., година и половина след лява долна лобектомия и полихимиотерапия с диагноза: Карцинома пулмонис синистра pT2bN1M1b(oss,adr). При PET/CT се установява лимфен възел в ляво шийно 19mm с SUVmax 8,6, увеличена дясна

надбъбречна жлеза с SUVmax 7,6 и периостална реакция с остеолитична зона в дясна илиачна кост с SUVmax 10,5 – метастази.



**Фиг. 24.** PET/CT – fusion и PET на жена на 56г. след лява долна лобектомия и полихимиотерапия.

Когато PET/CT се използва симултанно с СТ на гръдния кош, тя е по-добра при откриването на рецидиви. Само когато PET/CT не би могла да открие малки или хипометаболитни рецидиви би следвало да се използва нискодозова СТ. Рутинното използване на PET/CT има сигнификантно прогностично значение при лекуваните пациенти с белодробен карцином, поради високата му чувствителност. Повечето от рецидивите на белодробните карциноми са екстрапулмонални, за това PET скена има значимо приложение при посттерапевтичното проследяване на пациентите, тъй като превъзхожда рентгенографията и СТ по ефективност. PET/CT подобрява диагнозата на рецидивиралия недребноклетъчен карцином с по-добра анатомична локализация и характеристика на съмнителните PET данни. При проследяването след комплексна терапия на пациентите, PET/CT е прогностичен маркер на общата преживяемост на пациентите с карцином на белия дроб, независимо от времето на изследване, особено при пациенти под 70 години. PET/CT точно рестадира рецидивиращите карциноми със сигнификантно клинично значение за бъдещото планиране на лечението. След операция при изследваните пациенти PET/CT е открила повече неподозирани в диагнозата метастази във всички органи.

От 52 пациента с лобектомия са преживели 27 пациента (51,9%), а са починали 25. От 24 пациента с пулмонектомия са преживели 11 пациента (45,8%), а са починали 13. От 32 пациента в групата на пациентите с експлозивна торакотомия и останалите видове хирургични операции са преживели 7 пациента (21,9%), а са починали 25. Преживяемостта на пациентите в месеци, в зависимост от вида на хирургичната операция е представена на Фиг. 25. При лобектомия тя има Mean=89,8, SE=12,9, 95%CI (64,4; 115,1) и Median=61,8, SE=16,9, 95%CI(28,7; 94,9). При пулмонектомия има Mean=45,7, SE=4,9, 95%CI(36,1; 55,2) и Median=55,5, SE=9,8, 95%CI(36,2; 74,7). При експлозивна торакотомия има Mean=42,7, SE=8,3, 95%CI(26,3; 59,2) и Median=21,97, SE=2,2, 95%CI(17,6; 26,3). Общата преживяемост при всички операции има Mean=72,5, SE=8,3, 95%CI(56; 88,9) и Median=49,7, SE=6,6, 95%CI(36,9; 62,5). Между вида на хирургичната операция и преживяемостта има статисти-

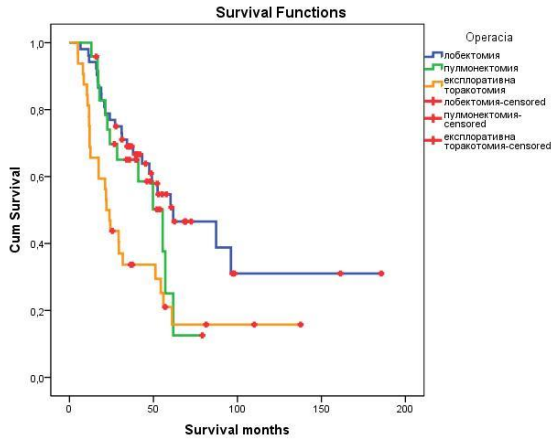
чески значима зависимост ( $P=0,001$ ). По-добра е преживяемостта след лобектомия над 5г.(61,8 мес.), отколкото при пулмонектомия над 4,5г.(55,5 мес.).

От общо 8 пациенти с атипична резекция са починали 7, а е жив 1. Всички 3 пациенти в I клиничен стадий с атипична резекция са починали, като при тях нямаме данни за последващо друго лечение. От тримата пациенти в I клиничен стадий и атипична резекция един е преживял 8,03 месеца, втория 18,8 месеца, като при него атипичната резекция е последвана след 1,5 месеца от лобектомия и само една пациентка е преживяла 31,73 месеца. От II клиничен стадий с атипична резекция е преживяла само една пациентка, при която операцията е последвана от лобектомия полихимиотерапия и лъчетерапия, а другия пациент е преживял 29,3 месеца, като при него нямаме информация за провеждано друго лечение извън хирургическото.

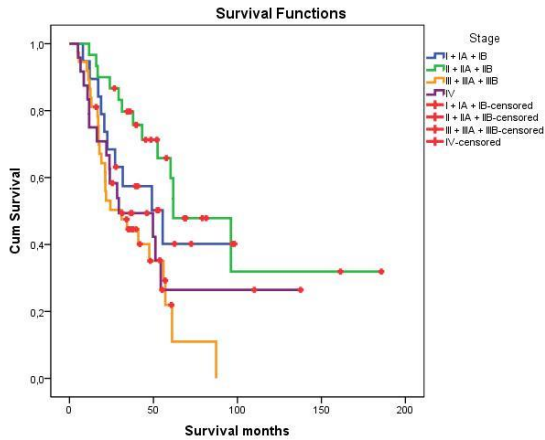
От 19 пациенти в I, IA и IB стадии са преживели 9(47,4%), от 30 пациента във II, IIA и IIB стадий са преживели 17(56,7%), от 37 пациента в III, IIIA и IIIB стадий са преживели 11(29,7%) и от 24 пациента от IV стадий са преживели 9(37,5%) или от общо 110 изследвани пациента са преживели 46 (41,8%). Преживяемостта по стадии в месеци на пациентите с недребноклетъчен карцином след операция е показана на Фиг. 26. За I, IA и IB стадий преживяемостта в месеци има Mean=57, SE=8,8, 95%CI (39,7; 74,3) и Median=55,5, SE=18,2, 95%CI(19,8; 91,1). За II, IIA и IIB стадий преживяемостта в месеци има Mean=96,3, SE=17,1, 95%CI(62,7; 129,8) и Median=61,8, SE=14,5, 95%CI(33,4; 90,2). За III, IIIA и IIIB стадий преживяемостта в месеци има Mean=37,7, SE=4,8, 95%CI(28,2; 47,2) и Median=31, SE=9,4, 95%CI(12,5; 49,5). За IV стадий преживяемостта в месеци има Mean=56,7, SE=11,95, 95%CI(33,3; 80,2) и Median=29,4, SE=16,6, 95%CI(0; 61,9). Общо за всички стадии преживяемостта на оперираните пациенти е месеци има Mean=72,2, SE=8,4, 95%CI (55,9; 88,6) и Median=49,7, SE=6,5, 95%CI(36,9; 62,5). Клиничният стадий е статистически значим фактор за преживяемостта на оперираните пациенти ( $P=0,028$ ).

Медианата на преживяемостта на I клиничен стадий (55,5 месеца) е по-ниска от тази на II клиничен стадий (61,8 месеца), както и процента на преживелите пациенти от I стадий е по-нисък от II стадий. Вероятно това се дължи на това, че при 2 пациенти е направена атипична резекция, без последващо друго лечение, при 1 лобектомията е направена 1,5 месеца след атипичната резекция, 1 пациент първоначално е бил с експлоративна торакотомия и лобектомията е направена по-късно, след месеци и 1 пациентка е с експлоративна торакотомия (поради ниски вентилаторни показатели не могло да се направи пулмонектомия). Тоест 5 от пациентите от I клиничен стадий не са получили своевременно или адекватно на стадия лечение.

В сравнение с резултатите на преживяемостта по стадии, цитирани от Goldstraw P. et al., само преживяемостта на пациентите от I стадий е по-ниска от цитираните от него данни, докато преживяемостта на пациентите от всички останали стадии е по-висока от цитираните там данни.



**Фиг. 25.** Преживяемост на пациентите в месеци в зависимост от вида на хирургичната операция в три групи – лобектомия, пулмонектомия и експлоративна торакотомия, където censored са живите пациенти.



**Фиг. 26.** Преживяемост на пациентите лекувани оперативно по стадии, където censored са живите.

При оценката на връзката между преживяемостта, настъпването на рецидиви и или метастази, операцията, клиничния стадий и хистологичния вариант на тумора сме включили само двойките, които имат стойност на вариабилната в съответната група, а тези с липсваща стойност на вариабилната са включени в друга група, като използваме корелационния коефициент на Spearman. Между преживяемостта и настъпването на рецидиви и или метастази съществува значителна пряка връзка ( $r=0,612$ ), която е статистически значима ( $P=0,0001$ ), коефициентът на определението е  $D=37,5\%$ . Между преживяемостта и операцията в три групи – лобектомия, пулмонектомия и експло-

ративна торакотомия съществува обратна слаба връзка ( $r=-0,284$ ), която е статистически значима ( $P=0,003$ ), коефициентът на определението е  $D=8,1\%$ . Между преживяемостта и клиничния стадий в 4 групи (I, II, III и IV стадий) съществува слаба обратна връзка ( $r=-0,240$ ), която е статистически значима ( $P=0,012$ ), коефициентът на определението е  $D=5,8\%$ . Между преживяемостта и хистологията на тумора в 3 групи (плоскоклетъчен карцином, аденокарцином и останалите варианти на недребноклетъчния карцином) не съществува статистически значима връзка. Между операцията и клиничния стадий съществува умерена връзка ( $r=0,429$ ), която е статистически значима ( $P=0,0001$ ), коефициентът на определението е  $D=18,4\%$ .

Преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб след операция има статистически значима връзка с операцията, клиничния стадий и с настъпването на рецидиви и или метастази, но не и с хистологичния вид на карцинома.

### **ПЕТ/СТ след полихимиотерапия при пациенти с недребноклетъчен карцином.**

При изследване с ПЕТ/СТ на пациентите след полихимиотерапия при 91 случая е установен тумор с повишено натрупване на  $^{18}\text{F}$ FDG. SUVmax на първичния тумор е от 1,6 до 31,8, Mean=9,2, SE=0,6, SD=5,3. При 78 случая туморът е бил с един размер, от тях при 67 – с два размера и при 20 – с три размера. Размер 1 на тумора е от 1,1 mm до 140 mm, Mean=45,2, SE=3,3, SD=28,95. Размер 2 на тумора е от 7,5 mm до 158 mm, Mean=41,2, SE=3,3, SD=26,9. Размер 3 на тумора е от 20 mm до 170 mm, Mean=65, SE=7,7, SD=34,7.

При регионалните лимфни възли SUVmax е от 1,5 до 15, Mean=5,5, SE=0,2, SD=2,3, 95%CI(5,1; 5,8). При лимфните възли 164 са били с един размер, от тях 28 са били с 2 размера и 4 с три размера. Размер 1 на лимфния възел е от 5 mm до 53,8 mm, Mean=14,7, SE=0,5, SD=6,9, 95%CI(13,7; 15,8). Размер 2 на лимфния възел е от 6,8 mm до 34 mm, Mean=19,5, SE=1,4, SD=7,6, 95%CI(16,5; 22,4). Размер 3 на лимфния възел е от 30 mm до 69 mm, Mean=42,8, SE=8,9, SD=17,7, 95%CI(14,5; 70,99). SUVmax и размер 1 на лимфните възли имат различно от нормалното разпределение. Размер 2 и размер 3 на лимфните възли имат разпределение близко до нормалното.

Времето за настъпване на рецидив/метастази при пациентите определяхме като времето от датата на регистрацията до датата на провеждане на ПЕТ/СТ в месеци. При изследване с ПЕТ/СТ след полихимиотерапия при 50 (47,6%) случая не е установен рецидив на първичния тумор и/или метастази, а при останалите 55 случая (52,4%) са установени рецидиви и/или метастази. Времето за настъпване на рецидив/метастази при пациентите е от 2,83 месеца до 50,27 месеца, Mean=11,6, SE=1,2, SD=8,9. По клинични стадии времето за настъпване на рецидив и/или метастази в месеци е: за I и II клиничен стадий (IB, II и IIВстадий) има Mean=9, SE=2,7, 95%CI(3,8; 14,3) и Median=7,5, SE=2,6, 95%CI(2,5; 12,5). За III клиничен стадий (III, IIIА и IIIВ стадий) има Mean=13,7, SE=3,4, 95%CI(7; 20,3) и Median=7,7, SE=1,8, 95%CI(4,3; 11,2). За IV

клиничен стадий има Mean=10,5, SE=1,7, 95%CI(7,2; 13,8) и Median=7,6, SE=0,2, 95%CI(7,3; 7,9). Общото време за настъпване на рецидив по стадии в месеци има Mean=11,3, SE=1,4, 95%CI(8,5;14,1) и Median=7,6, SE=0,2, 95%CI(7,3; 7,9). Медианите на времето на настъпване на рецидив и/или метастази на всички стадии са много близки и то е около 8 месеца след регистрацията и началото на лечението. Настъпването на рецидив и/или метастази няма статистически значима връзка с клиничния стадий (P=0,575). При 25 пациента след началото на лечението е установена персистенция на първичния тумор от 3,7 до 19,1 месеца, Mean=8,4, SE=0,8, SD=4.

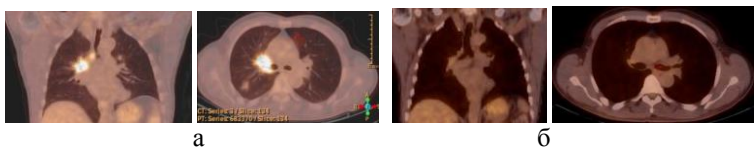
От диагнозата 47 пациенти (55,29%) са били без далечни метастази, с метастази в белия дроб са 23 пациента (27,06%), в кости–10(11,76%), в черния дроб–12(14,12%), в мозъка–11(12,94%), в лимфни възли–6(7,06%), в плевра–6 (7,06%), в перитонеум–1(1,8%) в надбъбречни жлези–9(10,59%), в кожа–1 (1,8%) и с други метастази–2(2,35%). Сумата на процентите е повече от 100, тъй като при част от пациентите има повече от една метастаза. Метастазите в диагнозата на изпращане бяха: без метастази–45(42,9%), с далечна метастаза в един орган–46(43,8%), с метастази в два органа–11(10,5%), с три–1(1%) и с четири–2(1,9%). При различните изследвания броят на метастазите в диагнозата на изпращане варират..

При PET/CT не са установени далечни метастази при 38 пациенти (44,71%), с метастази в белия дроб са били 31 пациенти (36,47%), в костите–35(41,18%), в черния дроб–18(21,18%), в мозъка–12(14,12%), в лимфни възли –15(17,65%), в плевра–23(27,6%), в надбъбречни жлези–12(14,2%) и с други метастази са били 4(4,71%). Четири пациенти са били с оперирани мозъчни метастази. Сумата на процентите е повече от 100, тъй като при част от пациентите има повече от една метастаза. Метастазите, установени с PET/CT са: без установени далечни метастази–38(36,2%), с далечна метастаза в един орган–21(20%), в два–24(22,9%), в три–11(10,5%), в четири– 6(5,7%), с пет–3 (2,9%) и с шест–2(1,9%).

При 31 случая (29,5%) PET/CT е потвърдила липсата на далечни метастази в диагнозата на пациента, при 6 случая (5,7%) е потвърдила далечни метастази, посочени в диагнозата, при 7 случая (6,7%) не е намерила посочените в диагнозата далечни метастази и при 61 случая (58,1%) е намерила далечни метастази, включително различни от посочените в диагнозата.

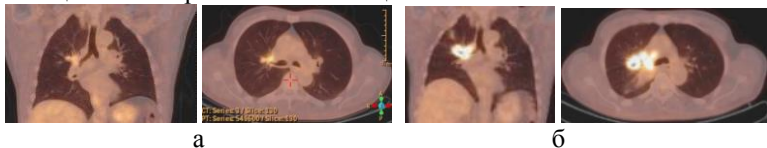
След проведената полихимиотерапия PET/CT отчита пълна ремисия при 7 случая (6,7%), ремисия (над 60%) при 6 случая (5,7%), частична ремисия при 9 случая(8,6%), стационариране на заболяването при 31 случая (29,5%) и прогресия на заболяването при 52 случая (49,5%).

На Фиг. 27а е представен PET/CT на пациент на 54г. с диагноза Карцинома пулмонис дextrа – горен лоб. T4N0M0 IIIb стадий. Хистология: Инфилтративен умерено диференциран плоскоклетъчен карцином G2. При PET/CT преди лечение в хилуса на десния бял дроб се установява туморна формация 43,3mm/30,1mm с SUVmax 7,4.



**Фиг. 27а.** PET/CT в коронална и трансверзална проекции на мъж 54г. преди лечние. **Фиг. 27б** след 8 месеца - полихимиотерапия – ремисия

На Фиг. 27б е представен PET/CT на същият пациент след 8 месеца полихимиотерапия – в десния хилус – лимфен възел с SUVmax 2,4 – ремисия. След още 4 месеца, на последващ PET/CT се установява хиподенсна лезия в десния хилус 17mm/14,7mm с SUVmax 5,2 и долен паратрахеален лимфен възел в дясно 6,4mm и SUVmax 3,7 – прогресия - Фиг. 28а. След още 1,5г. и проведени 6 курса от I линия и 6 курса от II линия полихимиотерапия при PET/CT се установява нарастване на тумора в десния хилус (55mm/35,3mm), увеличаване на натрупването на FDG – SUVmax 7,1, а също увеличение на размера и натрупването в долния паратрахеален лимфен възел – прогресия – Фиг. 28б. Пациентът е преживял 42 месеца.

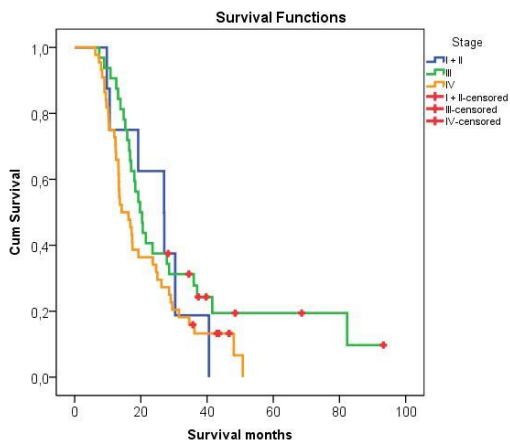


**Фиг. 28 а, б** PET/CT в коронална и трансверзална проекции на мъж 54г.- прогресия.

Серийните FDG-PET изследвания след химиотерапия могат да определят пациентите с намален медиастинален стадий или с персистиращо минимално заболяване след химиотерапия, които биха могли да бъдат оперирани; персистиращото медиастинално обхващане има лоша прогноза. Морфологичният отговор, пациентите показващи пролонгиране и общата преживяемост могат да се предскажат с PET/CT две седмици след началото на терапия с ерлотиниб. Величината на индуцираните промени в глюкозния метаболизъм на туморите, определен с PET, предсказва с висока точност изхода за пациентите като ги разделя в групи с отчетливо различна обща преживяемост и свободна от прогресия преживяемост. След началото на химиотерапията туморна прогресия може да се установи в повече от една трета от пациентите. В нашата група на изследваните пациенти след полихимиотерапия прогресия се отчита в почти половината. Комбинираната интерпретация на PET и CT е по-ефективна, отколкото отделната интерпретация на всяка по отделно за предсказване на туморните рецидиви и патологичния отговор след неoadювантна химиотерапия, последвана от операция при III стадий на недребноклетъчния карцином. Стойностите на коригираното (с фона) SUVmax от PET/CT преди и след три курса на химиотерапия могат да предскажат хистопатологичния отговор при първичния тумор и медиастиналните лимфни възли и има прогностична стойност. Проследените пациенти с повече от едно изследване показват, че

серийните PET/CT изследвания на пациентите с полихимиотерапия биха допринесли за по-точен подбор на адекватна терапия.

От пациентите за които имаме информация за броя на курсовете полихимиотерапия до 5 курса са провели 42 пациенти, от които са преживели 6 (14,3%), над 5 курса полихимиотерапия са провели 36 пациента, от които са преживели 5(13,9%). Преживяемостта в месеци в зависимост от броя на проведените курсове полихимиотерапия за пациентите с до 5 курса има Mean=28,9, SE=3,9, 95%CI(21,3; 36,6) и Median=19,2, SE=3,3, 95%CI(12,8; 25,6). Преживяемостта в месеци в зависимост от броя на проведените курсове полихимиотерапия за пациентите с над 5 курса има Mean=24,9, SE=3, 95%CI (18,95; 30,9) и Median=17,4, SE=1,6, 95%CI (14,1; 20,6). Общата преживяемост в месеци на тези пациенти има Mean=27,9, SE=2,8, 95%CI(22,4; 33,5) и Median=19,2, SE=1,7, 95%CI(15,95; 22,4). Броят на проведените курсове на полихимиотерапия (под и над 5) не е статистически значим фактор за преживяемостта (P=0,622).



**Фиг. 29.** Преживяемост на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб, лекувани с полихимиотерапия по клинични стадии, където censored са живите.

От всичките 84 пациента изследвани с PET/CT след полихимиотерапия са преживели 11 пациента (13,1%), от I и II клиничен стадий–1 пациент (12,5%), от III клиничен стадий–6(18,8%) и от IV клиничен стадий–4(9,1%). Преживяемостта на пациентите е показана на Фиг. 29. Преживяемостта в месеци за I и II клиничен стадий след полихимиотерапия има Mean=24,998, SE=4,1, 95%CI(16,9; 33,1) и Median=27, SE=5,6, 95%CI(16,1; 37,9). Преживяемостта в месеци за III клиничен стадий след полихимиотерапия има Mean=33,5, SE=5,2, 95%CI(23,4; 43,6) и Median=19,8, SE=1,6, 95%CI(16,7; 22,9). Преживяемостта в месеци за IV клиничен стадий след полихимиотерапия има Mean=21,1, SE=2,1, 95%CI(17,1; 25,2) и Median=14,2, SE=2,1, 95%CI(10,1; 18,4). Общата преживяемостта в месеци след полихимиотерапия има Mean=



26,97, SE=2,7, 95%CI(21,8; 32,2) и Median=18, SE=1,4, 95%CI(15,4; 20,7). Стадията не се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с полихимиотерапия (P=0,172).

### **РЕТ/СТ при пациенти с недробноклетъчен карцином на белия дроб след лъчелечение и полихимиотерапия.**

При изследване с РЕТ/СТ на пациентите след лъчелечение и полихимиотерапия при 12 случая е установен тумор с повишено натрупване на <sup>18</sup>FDG. SUVmax на първичния тумор е от 2,9 до 26,3, Mean=9,1, SE=2,96, SD=5,9. При 10 случая туморът е бил с един размер, от тях при 9 – с два размера. Размер 1 на тумора е от 15 mm до 52 mm, Mean=35,4, SE=8,6, SD=17,2, 95%CI (7,9; 62,8). Размер 2 на тумора е от 9 mm до 48 mm, Mean=31, SE=8,97, SD=17,9, 95%CI(2,4; 59,5).

При регионалните лимфни възли SUVmax е от 4,1 до 8,3, Mean=6,9, SE=0,7, SD=1,6, 95%CI(4,9; 8,9). При лимфните възли 22 са били с един размер, от тях 6 са били с 2 размера. Размер 1 на лимфния възел е от 8 mm до 39,5 mm, Mean=24,5, SE=6,5, SD=14,6, 95%CI(6,4; 42,6). Размер 2 на лимфния възел е от 10 mm до 21 mm, Mean=15,5, SE=2,3, SD=5,2, 95%CI(9; 21,9).

Времето за настъпване на рецидив/метастази при пациентите определяме като времето от датата на регистрацията до датата на провеждане на РЕТ/СТ в месеци. При изследване с РЕТ/СТ след лъчелечение и полихимиотерапия при 9 (40,9%) случая не е установен рецидив на първичния тумор и/или метастази, а при останалите 13 случая (59,1%) са установени рецидиви и/или метастази. Времето за настъпване на рецидив/метастази при пациентите е от 2,1 месеца до 88 месеца, Mean=16,1, SE=10,6, SD=21,2, Median=7,4.

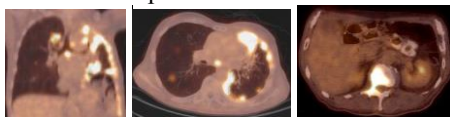
От диагнозата 16 пациенти (88,89%) са били без далечни метастази, с метастази в белия дроб са 1 пациент (5,56%), в мозъка – 2 (11,11%). Сумата на процентите е повече от 100, тъй като при част от пациентите има повече от една метастаза. Броят на метастазите в диагнозата на изпращане е без метастази 16, с далечна метастаза в един орган – 1, с метастази в два органа – 1.

При РЕТ/СТ не са установени далечни метастази при 15 пациенти (83,3%), с метастази в белия дроб са били 5 пациенти (27,8%), в костите – 1 (5,6%), в мозъка – 4 (22,2%), в плевра – 1 (5,6%), в надбъбречни жлези – 1 (5,6%). Сумата на процентите е повече от 100, тъй като при част от пациентите има повече от една метастаза. Броят на метастазите установени с РЕТ/СТ са: без установени далечни метастази са 11 (61,1%), с далечна метастаза в един орган 4 (22,2%), в два органа 2 (11,1%), в три органа 1 (5,6%).

При 14 случая (63,3%) РЕТ/СТ е потвърдила липсата на далечни метастази в диагнозата на пациента, при 2 случая (9,1%) е потвърдила далечни метастази, посочени в диагнозата, и при 6 случая (27,3%) е намерила далечни метастази, включително различни от посочените в диагнозата.

По литературни данни при рецидив след радикална лъчетерапия, определящи са индикациите за операция, откритите с FDG-PET рецидиви са с по-висока преживяемост, отколкото откритите с СТ. Риска от рецидиви и/или

метастази зависи от нарастващия туморен обем и стадия. При нашите пациенти, при които е установен рецидив са били в IIIВ или IV клиничен стадий. На Фиг. 30 е PET/CT на мъж, 68г. с диагноза: Карцинома пулмонис синистра – долен лоб T4N1Mx III В клиничен стадий. Статус пост телегаматерапия ет химиотерапия. Хистология: недребноклетъчен карцином. Преди 4г. е лекуван с телегаматерапия за карцином в долния лоб на левия бял дроб и по клинични данни за рецидив е провел 6 курса на полихимиотерапия и поради нови данни за рецидив – още 4 курса с паклитаксел. При PET/CT се установяват множествени зони на повишено натрупване на FDG в горния и долния дял на десния бял дроб и по периферията на левия бял дроб, плеврално разположени, както и в югуларни, субкаринални и паратрахеални лимфни възли и в остеохондритична лезия в тялото на L1 - метастази в двата бели дроба, лимфните възли и L1 след лъчелечение и полихимиотерапия.

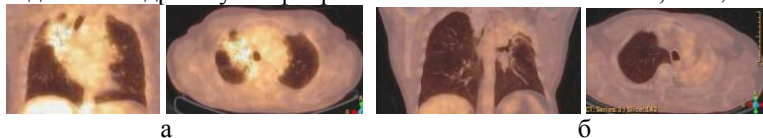


**Фиг. 30.** PET/CT - fusion в коронална и трансверзална проекции на мъж 68г. четири години след телегаматерапия с множествени метастази в лимфни възли, двата бели дроба и в L1.

Изолираните рецидиви установени с PET след лъчелечение на I стадий на недребноклетъчен карцином със стереотактична терапия (SBRT) в лимфните възли са редки; след лъчелечение умерена хиперметаболична активност може да има 2 години, без данни за рецидив. Индуцираните от лъчелечението възпаления са много по-чести след края му, отколкото по време на лъчелечението и не изключват интерпретацията на образите от PET/CT. Пострадиационни инфламаторни промени бяха установени при пациент три месеца след края на лъчелечението. На Фиг. 31а е представен пациент на 61 г. с диагноза: Карцинома пулмонис декстра. T2aN1M1 4 стадий. Статус пост химиотерапия. Статус пост радиотерапия дефинитива. Хистология: аденокарцином. Пациента е провел 6 курса полихимиотерапия с гемзар и цисплатина и е облъчен с 18 MV фотони за първичния тумор и медиастинума при ДОД 2 Gy и ООД 60 Gy. При PET/CT се установява дифузно повишено натрупване на FDG в зона на фиброзни промени в десен бял дроб върхово – пострадиационни инфламаторни промени.

Съотношението между претерапевтичните SUVmax на тумора и лимфните възли е точен прогностичен фактор при пациентите с положителни лимфни възли при недребноклетъчния карцином, когато следва лъчелечение и помага да се определи подгрупата с повишен риск за екзитус след лъчелечение. Степента на хистологичната регресия корелира добре с метаболитната ремисия установена с FDG-PET, като тя е с предимство пред CT при установяването на туморния отговор и може да предскаже изхода след терапия при пациенти с III стадий на недребноклетъчния карцином след полихимио- и лъчетерапия. Високият постерапевтичен SUVmax на тумора се свързва с лоша

преживяемост в III стадий на недребноклетъчни карцином след лъчехимиотерапия. PET/CT при облъчени пациенти може да предскаже ранната токсичност и има предсказваща роля при субсеквентна фиброза. Фиброзни изменения след лъчелечение и химиотерапия сме установили при около половината от пациентите. На Фиг. 31б. е PET/CT на мъж на 50 г. с диагноза: Карцинома пулмонис синистра – горен лоб Т3N1M0 III клиничен стадий. Статус пост телегаматерапия ет химиотерапия. Хистологичен резултат: умеренодиференциран плоскоклетъчен карцином G2. Лъчелечение – телегаматерапия ДОД 2Gu ООД 50Gu–една година преди изследването. При PET/CT се установяват върхово в десен бял дроб пулмофиброзни изменения с SUVmax 1,5 – 2,3.

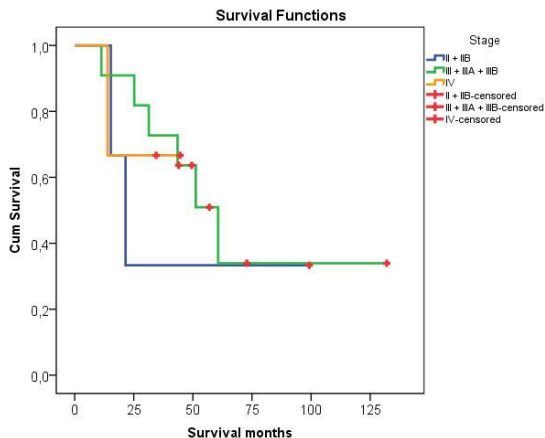


**Фиг. 31а.** PET/CT - fusion в коронална и трансверзална проекции на мъж на 61г. с инфламаторни промени 3 месеца след лъчелечение с 18 MV фотони ООД 60Gu. **Фиг. 31б.** PET/CT - fusion в коронална и трансверзална проекции на мъж на 50г. с пневмофиброза след телегаматерапия ООД 50 Gu.

Преживяемостта на пациентите в зависимост от получената доза лъчестерапия – в три групи: < 50Gu, = 50Gu и > 50Gu беше: Преживяемостта в месеци на пациентите получили по-малко от 50Gu има Mean=45,1, SE=14,7, 95%CI(16,3; 73,96) и Median=51,2, SE=32,6, 95%CI(0; 115,1). Преживяемостта в месеци на пациентите получили 50Gu има Mean=47, SE= 6,9, 95%CI(33,5; 60,6) и Median=43,5, SE=8,9, 95%CI(25,9; 61,1). Преживяемостта в месеци на пациентите получили повече от 50Gu има Mean=37,4, SE=9,9, 95%CI(17,9; 56,8) и Median=21,5. Общата преживяемост на пациентите, независимо от получената доза, има Mean=44,9, SE=6,2, 95%CI(32,8; 57,1) и Median=51,2, SE=14,1, 95%CI(23,6; 78,8). Получената доза лъчелечение в три групи, не е статистически значим фактор за преживяемостта (P=0,958). Вероятно това се дължи на малкият брой случаи в групата на изследваните пациенти.

От всички пациента изследвани с PET/CT след лъчелечение и полихимиотерапия са преживели 8 пациента (47,1%). Общата преживяемост на пациентите има Mean=38,5, SE=13,3, SD=26,7. По стадии са преживели: от II и ПВ клиничен стадий–1 пациент(33,3%), от III, IIIА и IIIВ клиничен стадий–5 (45,5%) и от IV клиничен стадий–2(66,7%). Преживяемостта на пациентите е показана на Фиг. 32. Преживяемостта в месеци за II и ПВ клиничен стадий след лъчестерапия и полихимиотерапия има Mean=45,4, SE=22, 95%CI(2,1; 88,6) и Median=21,5, SE=5,1, 95%CI(11,6; 31,5). Преживяемостта в месеци за III, IIIА и IIIВ клиничен стадий след лъчестерапия и полихимиотерапия има Mean=71,7, SE=15,6, 95%CI(41,1; 102,4) и Median=60,7, SE=10,2, 95%CI(40,8; 80,6). Преживяемостта в месеци за IV клиничен стадий след лъчестерапия и полихимиотерапия има Mean=34,4, SE=8,3, 95%CI(18; 50,7). Общата преживяемост в месеци след лъчестерапия и полихимиотерапия има Mean=70,2, SE=

13,5, 95%CI(43,6; 96,7) и Median=51,2, SE=10,5, 95%CI(30,6; 71,9). Стадият не се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с лъчетерапия и полихимиотерапия ( $P=0,847$ ).



**Фиг. 32.** Преживяемост по стадии на пациентите след лъчетерапия и полихимиотерапия, където censored са живите.

По литературни данни медианата на преживяемост при IIIA стадий е 22 месеца, като по-продължителна е когато лъчеполихимиотерапията се последва от лобектомия, отколкото от пулмонектомия. Медианата на преживяемост при изследваните пациенти от III стадий е 60 месеца, но броят на случаите е малък.

### **PET/CT при пациенти с метастази на недребноклетъчен карцином**

При пациентите преди лечение, при които са установени далечни метастази SUVmax на първичния тумор в от 2,6 до 19,1 и има Mean=9,1, SE=0,6, SD=3,84. Между SUVmax на първичния тумор и SUVmax на метастазите в екстраторакалните лимфни възли съществува пряка силна връзка ( $r=0,775$ ), която е статистически значима ( $P=0,041$ ).

От всички пациенти с недребноклетъчен карцином с PET/CT метастази в белия дроб бяха установени при 79 пациенти (43,6%). Размер 1 на метастазите в белия дроб е от 4 mm до 79 mm и има Mean=18,5, SE=1,7, SD=13,7. Размер 2 на метастазите е от 6 mm до 108 mm и има Mean=22,1, SE=4,3, SD=21,4. SUVmax на метастазите е от 2,1 до 11,1 и има Mean=5,4, SE=0,2, SD=2,2. От пациентите с метастази в белия дроб в I, IB, IIA и IIB клиничен стадий са били 15 пациента от които са преживели 3(20%), в III, IIIA и IIIB клиничен стадий са били 22 пациенти от които е преживял 1(4,5%) и в IV клиничен стадий са били 42 пациента, от които са преживели 7(16,7%) или от всички пациенти са преживели 11(13,9%). Преживяемостта в месеци по стадии е: за I, IB, IIA и IIB стадий има Mean=53,5, SE=14,1, 95%CI(25,9; 81,1) и Median

=27,2, SE=7,7, 95%CI(11,98; 42,4), за III, IIIA и IIIB стадий има Mean=31,7, SE=5,2, 95%CI(21,5; 41,98) и Media =19,8, SE=1,1, 95%CI(17,5; 21,999) и за IV стадий има Mean=33,4, SE=6,9, 95%CI(19,9; 46,9) и Median=16,3, SE=4, 95%CI(8,4; 24,1). Общата преживяемост на пациентите с метастази в белия дроб има Mean=36,9, SE=5, 95%CI(27,1; 46,7) и Median=19,8, SE=2,5, 95%CI(14,7; 24,8). Клиничният стадий не се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с метастази в белия дроб (P=0,278).

Метастази в плеврата с PET/CT бяха установени при 53 пациента (29,3%). SUVmax на метастазите в плеврата е от 2,2 до 16,3 и има Mean=6,7, SE=0,4, SD=3,4. При един пациент плеврата бе обхваната изцяло от метастатичния процес. В I, II и III стадий са били 26 пациента от които са преживели 2(7,7%), в IV стадий са били 26 пациента от които са преживели 7(26,9%) или общо от пациентите с метастази в плеврата са преживели 9 пациента (17,3%). Преживяемостта в месеци за I, II и III стадий има Mean=25,5, SE=4,2, 95%CI(17,2; 33,8) и Median=17,8, SE=1,2, 95%CI(15,4; 20,1), за IV стадий има Mean=32,6, SE=7,5, 95%CI(17,8; 47,4) и Median=14,8, SE=3,2, 95%CI(8,5; 21,1). Общата преживяемост на пациентите с метастази в плеврата има Mean=28,9, SE=4,1, 95%CI(20,8; 37) и Median=17,3, SE=0,6, 95%CI(16,2; 18,5). Стадият не се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с метастази в плеврата ( P=0,561).

Между SUVmax на метастазите в белия дроб и SUVmax на метастазите в плеврата съществува значителна пряка връзка ( $r=0,582$ ), която е статистически значима (P=0,006).

Метастази в костите с PET/CT бяха установени при 72 пациенти (39,7%). SUVmax на метастазите в костите е от 1,9 до 17,7 и има Mean=6,5, SE=0,4, SD=3,5. Основната част от метастазите бяха остеолитични с повишено натрупване на радионуклида. При остеосклеротичните метастази също се установи повишено натрупване при повечето, и единични бяха случаите на липса на повишено натрупване на FDG. Смесените метастази – остеолитично-остеосклеротични също натрупваха повишено радионуклида и само единични случаи не натрупваха. При няколко случая повишеното натрупване в костите не съответстваше на промени на СТ. В I, IB, IIA и IIB стадий са били 9 пациенти, в III, IIIA и IIIB – 16 и в IV стадий – 47 пациенти. От всички пациенти с метастази в костите са преживели 4(5,6%), като от I, IB, IIA и IIB стадий е преживял 1(11,1%), от III, IIIA и IIIB стадий е преживял 1(6,3%) и от IV стадий са преживели 2(4,3%). Преживяемостта в месеци на пациентите в I, IB, IIA и IIB стадий има Mean=36,9, SE=15,4, 95%CI(6,8; 67) и Median=19,2, SE=4,9, 95%CI(9,6; 28,8), за III, IIIA и IIIB стадий има Mean=21,9, SE=3,6, 95%CI(14,9; 28,9) и Median=19,8, SE=1,1, 95%CI(17,7; 21,9) и за IV стадий има Mean=15,4, SE=1,9, 95%CI(11,7; 19,1) и Median=11,7, SE=1,2, 95%CI(9,4; 14). Общата преживяемост на пациентите с метастази в костите има Mean=20,4, SE=3,1, 95%CI(14,3; 26,4) и Median=12,9, SE=0,9, 95%CI(11,2; 14,6). Клиничният стадий не е статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с метастази в костите (P=0,064).

Метастази в черния дроб с PET/CT бяха установени при 31 пациента (17,1%). Размер 1 на метастазите в черния дроб е от 8 mm до 108 mm и има Mean=26,3, SE=4,7, SD=26. Размер 2 на метастазите е от 11mm до 105 mm и има Mean=56,6, SE=15,5, SD=34,7. SUVmax на метастазите в черния дроб е от 3,2 до 16,1 и има Mean=8,2, SE=0,6, SD=3,6. В IB, IIA и IIB стадий са били 3 пациенти, в III, IIIA и IIIB стадий са били 6 пациенти и в IV стадий са били 21 пациента. От всички пациенти с метастази в черния дроб е преживял 1 пациент (3,2%), който е бил в IV стадий. Преживяемостта в месеци на пациентите с метастази в черния дроб за IB, IIA и IIB стадий има Mean=24,8, SE=3,5, 95% CI(17,96; 31,7) и Median=24, SE=3,9, 95%CI(16,3; 31,7), за III, IIIA и IIIB стадий има Mean=20,3, SE=3,7, 95%CI(13,1; 27,4) и Median=15,9, SE=2, 95%CI(11,9; 19,8) и за IV стадий има Mean=12,5, SE=2,2, 95%CI(8,2; 16,9) и Median=9,8, SE=1,3, 95%CI(7,2; 12,4). Общата преживяемост при пациентите с метастази в черния дроб има Mean=15,3, SE=1,9, 95%CI(11,6; 19) и Median=13,3, SE=1, 95%CI(11,2; 15,3). Клиничният стадий не се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с метастази в черния дроб (P=0,097).

Метастази в екстраторакалните лимфни възли с PET/CT бяха установени при 34 пациенти (18,8%). Размер 1 на лимфните възли е от 4,7 mm до 34 mm и има Mean=13,6, SE=1,1, SD=6,5. Размер 2 на лимфните възли е от 9 mm до 31 mm и има Mean=17,2 SE=3,7, SD=9,2. SUVmax на метастазите в лимфните възли е от 2,3 до 15 и има Mean=5,3, SE=0,4, SD=2,7. В I, II и III стадий са били 13 пациента, от които е преживял 1(7,7%), в IV стадий са били 19 пациента от които са преживели 3(15,8%) или общо от пациентите с метастази в екстраторакалните лимфни възли са преживели 4(12,5%). Преживяемостта в месеци за I, II и III стадий има Mean=34,7, SE=11,4, 95%CI(12,4; 56,999) и Median=18,97, SE=1,96, 95%CI(15,1; 22,8) и за IV стадий има Mean=21,5, SE=3,9, 95%CI(13,9; 29,1) и Median=14,2, SE=1,7, 95%CI(10,8; 17,6). Общата преживяемост на пациентите с метастази в екстраторакалните лимфни възли има Mean=31,8, SE=7,7, 95%CI(16,7; 46,98) и Median=17,1, SE=1,5, 95%CI(14,1; 20). Стадият не се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с метастази в екстраторакалните лимфни възли (P=0,558).

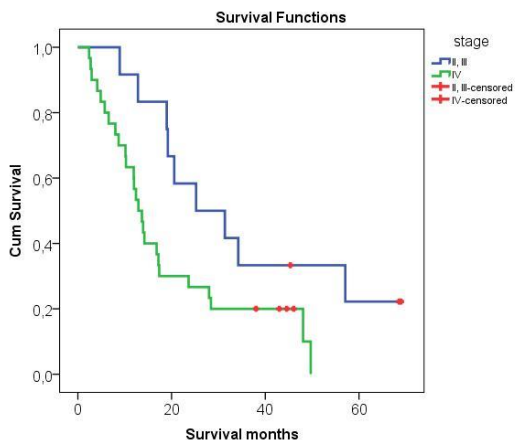
Метастази в мозъка с PET/CT бяха установени при 42 пациенти (23,2%). Множествени метастази в мозъка бяха установени при 7 пациенти (16,7%). С хипометаболитни метастази (зони с понижена активност) са били 7 пациенти (16,7%). С хиперметаболитни метастази (зони с повишена активност, в по-голямата част от случаите с хипометаболитен вал около тях) са били 8 пациенти (19%). С пръстеневидни метастази (зони на пръстеневидно повишена активност с ниска централна активност) – 7 пациенти (16,7%). Метастазите са били облъчени при 1 пациент (2,4%) с гама-нож. При 5 пациента (11,9%) метастазите са били оперирани и облъчени. При 12 пациента (28,6%) метастазите в мозъка са били оперирани. При пациентите с оперирани метастази на мястото на оперативната интервенция е установена хипометаболитна

зона. При 2 пациента (4,8%) след операция са установени хиперметаболитни метастази. При 1 пациент (2,4%) са установени хиперметаболитна и пръстеновидна метастази. При пациентите, при които се е извършвала и късна регистрация на мозъка (на 180 мин) с хиперметаболитни мозъчни метастази са показали повишено натрупване на FDG в сравнение с ранния скен. Хистологичните варианти на тумора са: плоскоклетъчен карцином–9 (21,4%), аденокарцином–24(57,1%), недребноклетъчен карцином–6(14,3%), ниско диференциран карцином–1(2,4%) и с хистологично невалифициран карцином–3(7,1%). Със степен на диференциация на карцинома G1 е бил 1 пациент (2,5%), с G2–14(35%), с G3–6(15%), с G4–2(5%) и с Gx– 17(42,5%), като при останалите пациенти степента на диференциация на тумора не е определена. В I, IB, IIА и IIВ стадий са били 4 пациенти, от които са преживели 3(75%), в III, IIIА и IIIВ стадий са били 8 пациенти и в IV стадий са били 30 пациенти от които са преживели 4(13,3%). Преживяемостта в месеци на пациентите в две групи - I, II, III стадий и IV е представена на Фиг 33. Преживяемостта за I, II и III стадий има Mean=35,9, SE=6,3, 95%CI(23,6; 48,3) и Median=25,2, SE=9,4, 95%CI(6,9; 43,6) и за IV стадий има Mean=19,4, SE =2,99, 95%CI(13,5; 25,3) и Median=12,9, SE=1,3, 95%CI(10,3; 15,6). Общата преживяемост на пациентите с метастази в мозъка има Mean=24,9, SE=3,3, 95%CI(18,5; 31,3) и Median=16,8, SE=2,9, 95%CI(11,2; 22,4).

Клиничният стадий е статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с метастази в мозъка ( $P=0,03$ ). Медианата на преживяемостта в I – III стадий (25,2 месеца) е над два пъти по-голяма от тази в IV стадий (12,9 месеца).

Метастази в надбъбречните жлези с PET/CT бяха установени при 39 пациенти (21,5%). Размер 1 на метастазите е от 11mm до 78mm и има Mean=33,96, SE=4,1, SD=20,6. Размер 2 на метастазите е от 14,2mm до 56mm и има Mean=28,4, SE=3,2, SD=12,4. SUVmax е от 2,4 до 14,5 и има Mean=7,4, SE=0,6, SD=3,5. Размер 1 на метастазите в дясната надбъбречна жлеза е от 16,4 mm до 70,7mm и има Mean=32,6, SE=5,1, SD=17,2. Размер 2 на метастазите в дясната надбъбречна жлеза е от 14,2mm до 30mm и има Mean=22,1, SE=2,4, SD=5,9. SUVmax на метастазите в дясната надбъбречна жлеза е от 2,5 до 14,5 и има Mean=7,1, SE=0,6, SD=3,1. Размер 1 на метастазите в лявата надбъбречна жлеза е от 11mm до 62mm и има Mean=27,2, SE=4,2, SD=17,7. Размер 2 на метастазите в лявата надбъбречна жлеза е от 14,5mm до 56mm и има Mean=32,6, SE=4,7, SD=14. SUVmax на метастазите в лявата надбъбречна жлеза е от 2,4 до 9,6 и има Mean=5,5, SE=0,4, SD=2,1. От пациентите с метастази в надбъбречните жлези са преживели 4(10,5%), в I, II и III стадий са били 11, от които са преживели 2(18,2%) в IV стадий са били 27 от които са преживели 2 (7,4%). Преживяемостта в месеци на пациентите с метастази в надбъбречните жлези в I, II и III стадий има Mean=27,1, SE=4,5, 95%CI(18,4; 35,9) и Median=19,2, SE=2,4, 95%CI(14,4; 23,99), а в IV стадий има Mean=17,3, SE=2,9, 95%CI (11,6; 22,96) и Median=12,4, SE=2,1, 95%CI(8,3; 16,5). Общата преживяемост на пациентите с метастази в надбъбречните жлези има Mean=20,1, SE=2,5,

95%CI(15,2; 24,9) и Median=15,9, SE=2,9, 95% CI (10,1; 21,7). Стадият не се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с метастази в надбъбречните жлези ( $P=0,169$ ).



**Фиг. 33.** Преживяемост в месеци на пациентите с недребноклетъчен карцином и метастази в мозъка в две групи където censored са живите.

Метастази в перитонеума бяха установени при 2 пациенти (1,1%). SUVmax на метастазите в перитонеума е от 4,7 до 9,1 и има Mean=6,9, SE=2,2, SD=3,1.

Метастази в кожата бяха установени при един пациент (0,6%) с SUVmax 3,7.

Други метастази бяха установени при 17 пациента (9,4%). SUVmax при тях е от 3,3 до 13,2 и има Mean=6,7, SE= 0,6, SD=2,8. Най-чести бяха прорастване в гръдната стена, метастази в слезката, и единични в мускули, ларинкс, перикард, до опашката на панкреаса.

С далечни метастази в един орган бяха 81 пациенти (44,8%), в 2–50 (27,6%), в 3–25(13,8%), в 4–15(8,3%), в 5–7(3,9%), в 6–2(1,1%) и в 7–1(0,6%).

Според броя на далечните метастази бяха оформени четири групи: с локализация в един орган 81 пациента (44,8%), в 2 органа–50(27,6%) , в 3–25 (13,8%) и от 4до7–25(13,8%). От пациентите с една локализация са преживели 17(21%), с 2–11(22%), с 3–1(4%) или общо са преживели 29(16%). Преживяемостта на тези четири групи е представена на Фиг. 34. Преживяемостта на пациентите с метастази в един орган в месеци има Mean=39,5, SE=5,1, 95%CI (29,5; 49,5) и Median=21,5, SE=3,2, 95%CI(15,2; 27,8), в 2 органа има Mean=37,2, SE=6,2, 95%CI(25,2; 49,3) и Median=22,5, SE=4,6, 95%CI (13,4; 31,6), в 3 органа има Mean=15,1, SE=1,9, 95%CI(11,4; 18,7) и Median=12,3, SE=1, 95%CI (10,4; 14,3) и с 7 до 7 локализации има Mean=16,3, SE=2,2, 95%CI(12; 20,6) и Median=13,8, SE=1,8, 95%CI(10,2; 17,4). Броят на локализацияите на далечните метастази е статистически значим фактор за преживяемостта ( $P<0,0001$ ). Медианите на преживяемостта на пациентите с една или две локализации на



далечните метастази са сравнително близки (21,5 и 22,5 месеца) и рязко се отличават от медианите на преживяемостта при три и при над четири до седем локализации, чиито медиани също са близки (12,3 и 13,8 месеца).

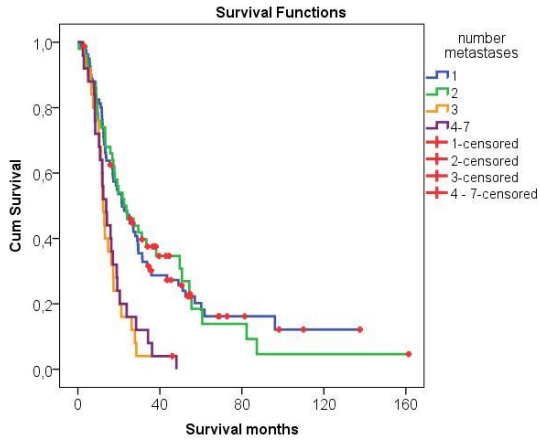
От всички пациенти с далечни метастази са преживели 29 (16%). Общата преживяемост в месеци има Mean=33,5, SE=3,4, 95%CI(26,8; 40,2) и Median=17,8, SE=1,4, 95%CI(15; 20,6).

От групата на пациентите с I, IB, IIA и IIB клиничен стадий са преживели 9 пациента (27,3%), от III, IIIA и IIIB клиничен стадий са преживели 4 (8,7%) и от IV клиничен стадий са преживели 16 (16%). Преживяемостта на пациентите по стадии е представена на Фиг. 35. Преживяемостта в месеци на пациентите от I, IB, IIA и IIB клиничен стадий има Mean=56,1, SE=10,2, 95%CI(36,1; 76,1) и Median=29,3, SE=2,9, 95%CI(23,6; 34,98). Преживяемостта на пациентите от III, IIIA и IIIB клиничен стадий има Mean=27,7, SE= 3,3, 95%CI(21,2; 34,2) и Median=19,8, SE=1,1, 95%CI(17,7; 21,9). Преживяемостта на пациентите от IV клиничен стадий има Mean=29,2, SE= 4,2, 95%CI(20,8; 37,5) и Median=13,3, SE=0,8, 95%CI(11,7; 14,9). Общата преживяемост по стадии има Mean=33,8, SE=3,5, 95%CI(27; 41,6) и Median=18, SE=1,4, 95%CI(15,3; 20,8). Клиничният стадий се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб и далечни метастази ( $P = 0,004$ ).

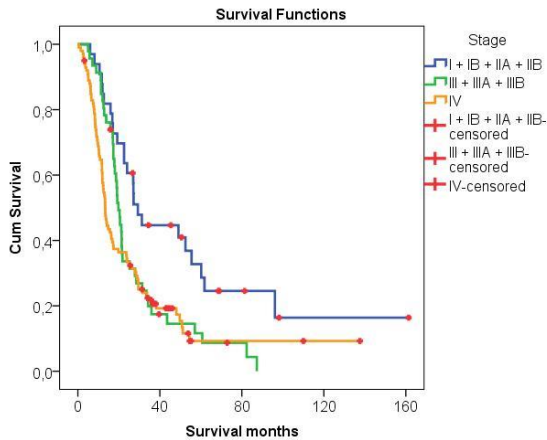
По литературни данни високото SUVmax на първичния тумор може да предскаже разпространен или метастатичен потенциал на пациентите с недребноклетъчен карцином, като при пациентите с метастази SUVmax е  $12,18 \pm 4,94$ . В настоящето поучване при изследваните пациенти с първичен тумор, преди лечение, и с далечни метастази SUVmax на първичния тумор е по-ниско ( $9,1 \pm 3,84$ ).

По литературни данни около 40% от пациентите с недребноклетъчен карцином имат далечни хематогенни метастази в момента на диагнозата, като медианата на преживяемостта при напреднал недребноклетъчен карцином е 8-10 месеца. Медианата на преживяемост при пациентите с далечни метастази в нашето проучване е 18 месеца. Според друг автор при недребноклетъчен карцином с олигометастази медианата на преживяемостта е 28 месеца. Тази медиана е близка до медианата на преживяемост на нашите пациентите с метастази от I и II стадий – 29 месеца.

Надбъбречните жлези и черния дроб са най-честите места за екстра-торакални метастази. При NSCLC и при много други солидни тумори метастазите в черния дроб се срещат при разпространено заболяване, обхваляло темната циркулация. Чернодробните метастази са рядко единствена локализация на метастична болест. В настоящето проучване само при една пациентка метастазите в черния дроб са били единствена локализация, при всички останали пациенти е имало и други далечни метастази. В момента на диагнозата над 10% от пациентите имат надбъбречни маси, около две трети от тях са бенигнни. При част от нашите пациентите са установени бенигнни изменения



**Фиг. 34.** Графика на преживяемостта в месеци на пациентите с далечни метастази в четири групи където censored са живите.



**Фиг. 35.** Преживяемост по стадии на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб и далечни метастази, където censored са живите в надбъбреците, но техния брой е много по-малък от тези с малигнени изменения. При изолирани метастази на надбъбречните жлези оперираните имат сигнификантно по-добра преживяемост (31 месеца), а според друг автор 11 месеца, като трима са преживели над 5 г. При мултивариантен анализ при пациенти с карцином на белия дроб SUVmax съотношението и метастазите в други органи са двата независими фактори за надбъбречни метастази. При нашите пациенти метастази в надбъбреците като единствена локализация на далечна метастаза е имало при 5 пациенти, всички останали са били и с други далечни метастази, средното SUVmax е 7,4 и медианата на общата преживяемост е 15,9 месеца.

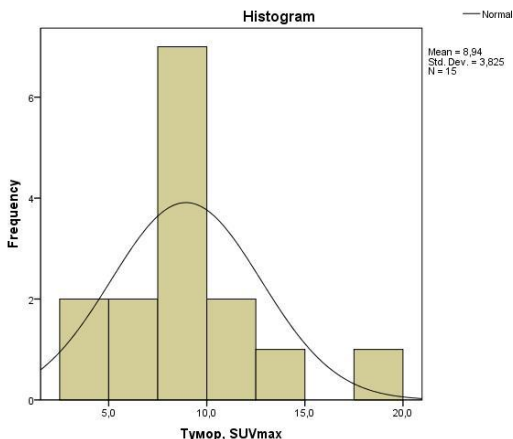
Метастази в костите се срещат при 4,5% от новодиагностицираните пациенти и в 70% се локализируют в аксиалния скелет. Медианата на общата преживяемост е 8,15 месеца. Спиналните епидурални метастази са лош прогностичен белег с три месеца медиана на преживяемост. Единичните метастази в костите показват продължителна преживяемост от 142 месеца срещу 7,6 месеца само при едновариантен анализ. При метаанализ и сравняване на  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT с  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, MRI и скинтиграфия на костите  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT има по-висока диагностична стойност от всеки друг метод при установяването на костни метастази на пациенти с белодробен карцином и може да подобри клиничният подбор при недребноклетъчния карцином. Средното SUV на костните лезии е  $7,47 \pm 3,48$ , най-честите локализации на костните метастази са в ребра, торакалните прешлени, илиачни кости и лумбалните прешлени, като преобладаващи са литичните лезии на CT и единични склеротични или смесени. Средното SUVmax на метастазите в костите при нашите пациенти е малко по-ниско (6,5), като локализациите са същите и също преобладават при PET/CT остеолитичните метастази. Медианата на общата преживяемост е 12.9 месеца.

Белодробният карцином е най-честия тумор с мозъчни метастази, като най-честата хистология е аденокарцином. Някои автори считат, че PET/CT при целотелесно скениране за мозъчни метастази от карцином на белия дроб има висока чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV, както и за метастазите видяни с MRI и е ефективен при установяването на асимптоматични мозъчни метастази. Други пък считат, че PET/CT при целотелесен протокол има незадоволителна чувствителност за метастази в мозъка и трябва да се предпочете MRI. Петгодишната преживяемост на пациенти в I, II, IIIA и IV стадий с карцином на белия дроб с оперирани хематогенни мозъчни метастази отговаря на стадий IIIA (23%). Не се намира разлика в преживяемостта при солитарни, рецидивиращи и множествени метастази. Медианата на общата преживяемост при метастази в мозъка е 7,8 месеца. Медианата на общата преживяемост на пациенти с оперирани единични мозъчни метастази е 23 месеца. Късното изобразяване на мозъка на 180 мин след инжектирането показва по-добра делинеация на тумора, по-висока точност и по-малко установени вариации. Най-честата хистология при нашите пациентите с недребноклетъчен карцином и метастази в мозъка е аденокарцинома. Медианата на преживяемостта на пациентите в I–III стадий е 25,2 месеца, на IV стадий е 12,9 месеца и общата е 16,8 месеца. Клиничният стадий се явява статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином и метастази в мозъка. На късната регистрация пациентите при които е извършена показват по-високо натрупване на FDG в сравнение с изходното скениране.

## РЕТ/СТ при пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб.

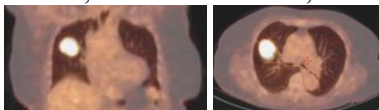
### SUVmax на първичния тумор преди лечение.

При пациентите с дребноклетъчен карцином преди лечение SUVmax на първичния тумор е от 3 до 18,3, Mean = 8,9, SD = 3,8, SE = 0,99. (P = 0,346). На Фиг. 36 е графиката на SUVmax на тумора.



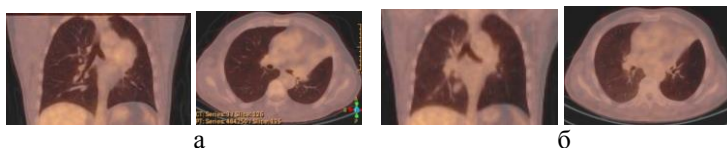
**Фиг. 36.** SUVmax на първичния тумор преди лечение на пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб.

На Фиг. 37 е представена РЕТ/СТ на пациентка на 69г. преди лечение с диагноза Дребноклетъчен белодробен карцином – ограничен стадий. При РЕТ/СТ се установява във II сегмент на десния бял дроб окръглена лезия с лобулирани очертания 40,2mm/34,1mm и SUVmax 14,4 – първичен карцином.



**Фиг. 37.** РЕТ/СТ –fusion в коронална и трансверзална проекции на жена на 69г. преди лечение.

На Фиг. 38а е представен РЕТ/СТ на пациент преди лечение – мъж на 55г. с окончателна диагноза Карцинома пулмонис синистра – горен лоб Т3N0Mx IВ клиничен стадий. Хистологичен резултат: дребноклетъчен бронхогенен карцином. При РЕТ/СТ се установи ателектаза на горния дял и туморна формация без повишено натрупване на FDG. Предполага се, че туморната формация е с първично ниска утилизация на FDG. Шест месеца по-късно след полихимиотерапия с етопозид и цисплатина и телегаматерапия ООД 45Gy е направен нов РЕТ/СТ, на който се установява в горния ляв лоб ателектаза и консолидация на паренхима с ниска метаболитна активност до SUVmax 2,3 – без промени в глюкозния метаболизъм с претерапевтичното изследване – Фиг. 38б.



**Фиг. 38 а.** PET/CT–fusion на M.55г. преди лечение и **б** –след 6 мес.

Пациентите бяха разделени в две групи според стойността на медианата на SUVmax от 8,8 на първичния тумор. Ако те имаха SUVmax по-голямо или равно на медианата бяха поставени в по-високата група - 2, а ако техните стойности бяха по ниски – в по-ниската група - 1. Сравнена беше преживяемостта в двете групи. При пациентите със SUVmax на тумора под медианата, преживяемостта на пациентите в месеци има Mean=13,7, SE=4,9, 95% CI(3,99; 23,37) и Median=8,2, SE=2,2, 95%CI(3,8; 12,5). При пациентите с SUVmax на тумора равно и над медианата, преживяемостта на пациентите в месеци има Mean=15,08, SE=4,9, 95%CI(5,6; 24,6) и Median=12,3, SE=2,9, 95% CI(6,5; 17,995). Общата преживяемост на пациентите с дребноклетъчен карцином в месеци преди лечение има Mean=14,4, SE=3,3, 95%CI(7,9; 20,9) и Median=11,4, SE=3,5, 95%CI(4,5; 18,3). (P=0,727)

#### **SUVmax на лимфните възли при дребноклетъчен карцином на белия дроб преди лечение.**

SUVmax на лимфните възли на пациентите преди лечение е от 2,4 до 12,7, Mean=6,5, SD=2,7, SE=0,4. (P=0,053). На Фиг. 39 е графиката на SUVmax на лимфните възли.

Пациентите бяха разделени в две групи според стойността на медианата на SUVmax от 6,5 на лимфните възли. Ако те имаха SUVmax по-голямо или равно на медианата бяха поставяни в по-високата група - 2, а ако техните стойности бяха по ниски – в по-ниската група - 1. Сравнена беше преживяемостта в двете групи. На Фиг. 40 е графиката на преживяемостта при пациентите с SUVmax лимфните възли под и над медианата.

При пациентите със SUVmax на лимфните възли под медианата преживяемостта в месеци има Mean=7,5, SE=2,3, 95%CI(3,1; 11,99) и Median=7,7, SE=3,5, 95%CI(0,96; 14,5). При пациентите със SUVmax на лимфните възли равно и над медианата преживяемостта на пациентите в месеци има Mean=10,02, SE=1,9, 95%CI(6,3; 13,8) и Median=8,2, SE=2,5, 95% CI(3,25; 13,09). Общата преживяемост на пациентите с дребноклетъчен карцином преди лечение със SUVmax на лимфните възли под и над медианата има Mean=9,2, SE=1,5, 95%CI(6,34; 12,04) и Median=8,2, SE=0,06, 95%CI(8,05; 8,29). Няма статистически значима разлика в преживяемостта (P=0,195).

Преживяемостта на пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб в месеци преди лечение има Mean=15,9, SE=3,4, 95%CI(9,2; 22,5) и Median=12,2, SE=2,5, 95%CI(7,4; 17).

При пациентите преди лечение не се намериха статистически значими корелационни връзки на преживяемостта с SUV<sub>max</sub> на първичния тумор и с SUV<sub>max</sub> на лимфните възли.

Натрупването на <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT от първичния тумор не се асоциира с прогностично значение за преживяемостта на пациентите е дребноклетъчен карцином на белия дроб. Това съвпада с резултатите получени при претерапевтичните пациенти в нашето проучване.

FDG-PET има висока чувствителност при дребноклетъчния карцином на белия дроб и е ценен метод при първоначалното стадиране и планирането на лечението на пациентите. Някои автори считат, че пациентите с високо средно SUV<sub>max</sub> сигнификантно се свързват с доказано лоши прогностични фактори, с лоша преживяемост и по-висок риск за рецидиви, в сравнение с пациентите с ниско средно SUV<sub>max</sub>, както при ограничено, така и при разпространено заболяване. В настоящето проучване при пациентите с дребноклетъчен карцином преди лечение не се установи сигнификантна връзка, между SUV<sub>max</sub> на първичния тумор и лимфните възли и преживяемостта.

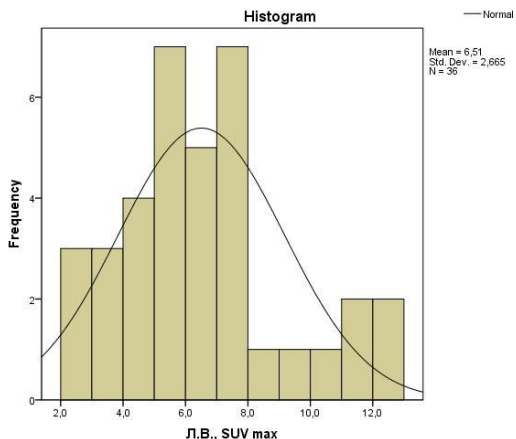
#### **Размери и SUV<sub>max</sub> на тумора и на лимфните възли при дребноклетъчен карцином на белия дроб.**

SUV<sub>max</sub> на първичния тумор при всички пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб е от 3,0 до 22,5, Mean=9,8, SE=0,9, SD=5, 95%CI (7,97; 11,55). При теста за нормалност на SUV<sub>max</sub> на тумора има различно от нормалното разпределение (P=0,06).

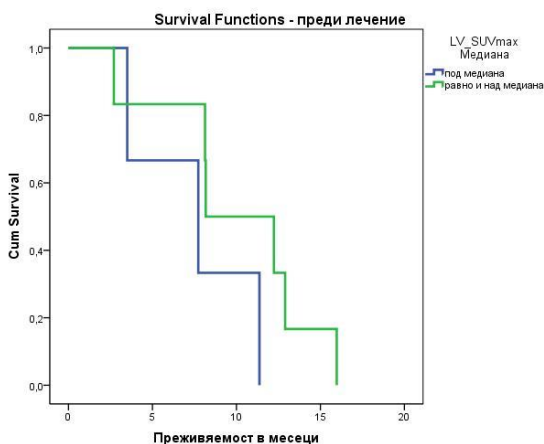
Размер 1 на тумора е от 12mm до 130mm, Mean=48,6, SE=5,7, SD=30,2, 95%CI(36,9; 60,3). При теста за нормалност на размер 1 на тумора няма нормално разпределение (P=0,031).Размер 2 на тумора е от 13mm до 102mm, Mean=38,5, SE=4,6, SD=22,6, 95%CI(28,98; 48). При теста за нормалност на размер 2 на тумора има различно от нормалното разпределение (P=0,017). Размер 3 на тумора е от 36mm до 115mm, Mean=74,5, SE=16,2, SD=32,4, 95%CI(22,9; 126,1).

SUV<sub>max</sub> на лимфните възли при всички пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб е от 2,4 до 19,5. Mean=7,5, SE=0,4, SD=3,8, 95%CI (6,6; 8,3). При теста за нормалност на SUV<sub>max</sub> на лимфните възли има различно от нормалното разпределение (P=0,03).

Размер 1 на лимфните възли при дребноклетъчен карцином на белия дроб е от 6mm до 52mm, Mean=16,9, SE=1,2, SD=8,9, 95%CI(14,5; 19,2). При теста за нормалност на размер 1 на лимфните възли има различно от нормалното разпределение (P=0,0001). Размер 2 на лимфните възли при дребноклетъчен карцином на белия дроб е от 7,9mm до 35mm, Mean=20,3, SE=2,4, SD=8,9, 95%CI(15,1; 25,5). При теста за нормалност на размер 2 на лимфните възли има нормално разпределение (P=0,476).



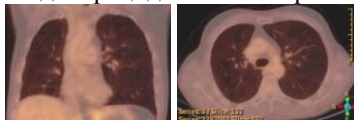
**Фиг. 39.** SUVmax на лимфните възли на пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб преди лечение.



**Фиг. 40.** Преживяемост на пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб преди лечение с SUVmax на лимфните възли под и над медианата.

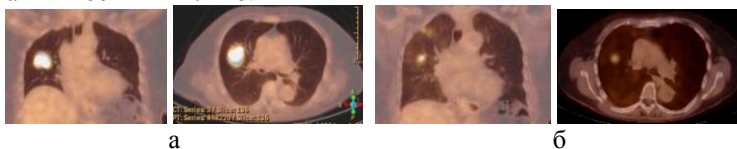
При оценката на връзката между SUVmax на тумора, SUVmax на лимфните възли и преживяемостта сме включили само двойките, които имат стойност на вариабилната в съответната група, а тези с липсваща стойност за вариабилната са използвани в друга група, като използваме корелационния коефициент на Spearman. Между SUVmax на тумора и SUVmax на лимфните възли не съществува статистически значима връзка както и между SUVmax на тумора и преживяемостта. Между SUVmax на лимфните възли и преживяемостта съществува умерена връзка ( $r=0,358$ ), която е статистически значима ( $P=0,004$ ).

При 29 пациенти е проведен PET/CT след лечение. При 8 пациенти (27,6%) не е установен рецидив. На Фиг. 41 е представен пациент на 48г. след средна дясна лобектомия (тумор 15mm) и системна медиастинална лимфна дисекция, химиотерапия (цисплатина и вепезид) и лъчелечение (медиастиnum –X 15MV ДОД 2Gy, ООД 50Gy, профилактично мозък – X 6MV ДОД 2,5Gy ООД 25+1Gy). Диагноза: Карцинома пулмонис декстра pT1pN0M0 IA кл. ст. Статус пост химиотерапиам ет радиотерапиам. Хистологичен резултат: Дребноклетъчен невроендокринен карцином. При PET/CT не се установяват метаболитно активни зони с вид на рецидиви или вторични лезии.



**Фиг. 41.** PET/CT – fusion в коронална и трансверзална проекции при мъж на 48г. след лечение.

Ремисия на заболяването (намалявана на SUVmax с 60% и повече) е установена при 1 пациент (3,4%), частична ремисия (намалявана на SUVmax с 30%, но по-малко от 60%) е установена при 1 пациент (3,4%). На Фиг. 42а. е представен PET/CT на пациентката от Фиг. 37 – жена на 70г.-11месеца след полихимиотерапия (6 курса етопозид и цисплатина) и профилактично облъчване на главен мозък. При PET/CT се установява във II сегмент на десния бял дроб окръглена лезия с лобулирани очертания 38mm/30mm и SUVmax 11,2–частично намаление на размера и интензивността на натрупването (около 20%). Четири месеца по-късно след проведена лъчетерапия на белия дроб в дясно с ДОД 1,8Gy и ООД 45Gy на последващ PET/CT се установява, че лезията е 15,1mm/13mm и SUVmax 4,8–значително е намалила размера и метаболитната си активност – Фиг. 42б.



**Фиг. 42а.** PET/CT – fusion в коронална и трансверзална проекции при Ж. 70г. (пациентката от Фиг. 37) след химиотерапия.и **б** след лъчелечение.

Прогресия на заболяването е установена при 7 пациенти (24,1%) и при 1(3,4%), без изходна PET/CT. Рецидив е установен при 11 пациенти (37,9%). Времето за настъпване на рецидив в месеци се определя от датата на регистрация на пациента в съответния Комплексен онкологичен център, респективно в Националния раков регистър до датата на провеждане на PET/CT. Установен е рецидив при 20 пациенти (20,4%) от всички с дребноклетъчен карцином.

Времето за настъпване на рецидив в месеци е Mean=8,5 месеца, 95%CI(6,13; 10,84), Median=7,13 месеца. При теста за нормалност на настъпването на рецидив има различно от нормалното разпределение (P=0,002).



При PET/CT далечни метастази не са установени при 6 пациенти преди лечение и при 10 пациенти след лечение, като при 5 от пациентите преди лечение и при 8 от пациентите след лечение липсват данни за далечни метастази и в диагнозата на пациентите. При 1 пациент преди лечение и при 2 след лечение PET/CT отхвърля посочените в диагнозата далечни метастази. PET/CT открива метастази, които са различни или липсват в диагнозата при 4 пациента преди лечение и при 13 след лечение. При 3 пациенти преди лечение PET/CT потвърждава посочените далечни метастази от диагнозата. При 6 пациента преди лечение и при 14 след лечение PET/CT открива далечни метастази, като с единични метастази са били 3 пациенти преди лечение и 4 след лечение. С локализация в два органа са били 1 пациент преди лечение и 6 след лечение. С локализация в три органа са били 3 пациенти след лечение, а с локализация в 4 органа са били 2 пациенти преди лечение и 1 след лечение. Локализацията на метастазите е представена на Таблица 6.

**Таблица 6.** Локализация на далечните метастази при пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб.

Локализация на метастазата	Преди лечение Брой пациенти	След лечение Брой пациенти	Всичко Брой пациенти
Бял дроб	2	4	6
Кости	5	8	13
Черен дроб	1	3	4
Мозък	0	3	3
Лимфни възли	1	2	3
Костен мозък	1	0	1
Плевра	1	1	2
Перитонеум	1	1	2
Надбъбречна жлеза	0	3	3
Други метастази	2	3	5

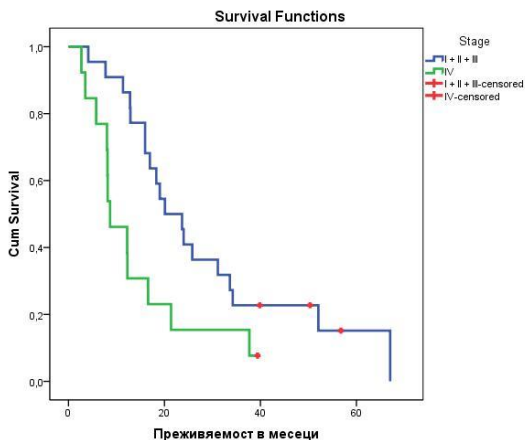
Най-чести са метастазите в костите, следвани от тези в белия дроб, на трето място са други метастази, на четвърто място са в черен дроб, на пето място са метастазите в мозък, надбъбречни жлези и лимфни възли, на шесто място – в плевра и перитонеум и на седмо място е костен мозък. Като други метастази са определени метастазите в подкожие, мускули, гръдна стена.

Честотата на далечните метастази е 20,3% в черния дроб, 18,3% в костите, 15,5% в мозъка, 10% в белия дроб и 6% в надбъбречните жлези, като метастазите в белия дроб, надбъбречните жлези и екстраторакалните лимфни възли не са сигнификантен прогностичен фактор. Прогнозата на пациентите с метастази в мозъка, не е по-лоша от прогнозата на пациентите с екстензивен стадий на дребноклетъчен карцином и метастази извън мозъка и те не са негативен прогностичен фактор при подходящо лечение. Наблюдавана е над десетгодишна безрецидивна преживяемост при пациент с дребноклетъчен карцином и мозъчна метастаза лекуван с химио и лъчетерапия. Метастазите в черния дроб и общия брой на всички цикли химиотерапия са независим

прогностичен фактор за преживяемост. При нашата група пациенти по честота водят метастазите на костите, следвани от метастазите в белия дроб.

### Обща преживяемост и преживяемост по стадии на пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб.

От пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб са преживели 4, а са починали 31, като за 1 пациент нямаме данни за преживяемостта. Преживяемостта в месеци има Mean=24,1, SE=3,4, 95%CI (17,5; 30,8) и Median=16,97, SE=3, 95%CI(11; 22,9). На Фиг. 43 е преживяемостта на пациентите с дребноклетъчен карцином по клинични стадии.



**Фиг. 43.** Преживяемост на пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб по стадии, където censored са живите.

Преживяемостта на пациентите в месеци в I, II и III клиничен стадий има Mean=28,99, SE=4,35, 95%CI(20,47; 37,52) и Median=20,1, SE=3.34, 95%CI(13,55; 26,65). Преживяемостта на пациентите в IV клиничен стадий има Mean=14,2, SE=3,2, 95%CI(7,95; 20,43) и Median=8,67, SE=2,46, 95%CI (3,86;13,49). Клиничният стадий на пациентите е статистически значим фактор за преживяемостта (P=0,026).

Клиничният стадий е значим независим прогностичен фактор за преживяемостта при пациентите с дребноклетъчен карцином на белия дроб. SUVmax на първичния тумор не е сигнификантен предиктор на общата преживяемост и свободната от прогресия преживяемост при дребноклетъчен карцином на белия дроб. Това съпада с получените от нас резултати.

Средното свободно от прогресия на заболяването време е 8,1 (4,3-11,9) месеца за всички пациенти, средната продължителност на живота за всички пациенти е 19,2 месеца. Средното време до настъпване на рецидив при нашите пациенти е близко до посоченото, но медианата на преживяемостта при всички пациенти е малко по-кратка.

### **Карцином на белия дроб като множествен първичен тумор**

Карциномът на белия дроб е втори тумор при 21 пациента и първи тумор при 5 пациента. Освен карцином на белия дроб с карцином на колона и ректума са били 6 пациенти (23,1%), с карцином на шийката на матката–5 (19,2%), с карцином на тялото на матката–1(3,8%), с карцином на млечна жлеза–5(19,2%), с карцином на щитовидната жлеза–(7,7%), с меланом–2 (7,7%), с карцином на ларинкса–2(7,7%), с карцином на кожата–2(7,7%), с карцином на простатата–1(3,8%), с карцином на черния дроб–1(3,8%) и с карцином на бъбрека–1(3,8%). Сборът на процентите е повече от 100, защото някои пациенти са имали повече от два тумора.

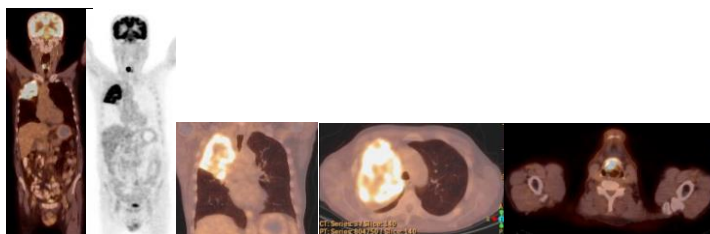
Като синхронен тумор – в рамките на една година след първия тумор се е развил само в един случай. Като метакхронен тумор се е развил от 1,58 до 35,25 години след предшестващия. Като първи тумор карцинома на белия дроб е бил в 5 случая, като последващите тумори са били диагностицирани от 14 дни до 1,6г. и само два са били синхронни. В два случая пациентите са имали 3 тумора. При едната пациентка карцинома на белия дроб е метакхронен тумор на карцином на колона и меланом. При втората пациентка карцинома на белия дроб е метакхронен на карцином на едната млечна жлеза и синхронен тумор на карцинома на другата млечна жлеза. След карцинома на белия дроб са се развили и карцином на щитовидната жлеза, на бъбрека, ректосигмоиден карцином, на ларинкса и на кожата. Карциномът на белия дроб се е появил като синхронен карцином на карцинома на черния дроб и като метакхронен на карциноми на ректума и колона, карциноми на шийката на матката, на тялото на матката, на щитовидната жлеза, меланом, млечна жлеза, простата. Времето, в което се е развил вторият карцином е от 0,6 до 425,7 месеца. и има Mean=75,1, SD=98,7, 95%CI(33,4; 116,8) или в години има Mean=5,8, SD=8,2, 95%CI(2,4; 9,3).

Хистологичните варианти на карцинома на белия дроб са: плоскоклетъчен карцином–при 7 пациенти (26,9%), аденокарцином–7(26,9%), недребно-клетъчен карцином–6(23,1%), дребноклетъчен карцином–4(15,4%), невроендокринен тумор–1(3,8%) и едроклетъчен карцином–1(3,8%). В 4 случая хистологията е плоскоклетъчен карцином, както при карцинома на белия дроб, така и при карцином на шийката на матката (2 случая) и карцином на ларинкса и кожата. В два случая хистологията е аденокарцином, както при карцинома на белия дроб така и при карцином на млечната жлеза и при карцином на ендометриума. При всички останали пациенти хистологичните варианти на карцинома на белия дроб и на другия тумор са били различни.

Клиничният стадий на карцинома на белия дроб е бил определен при 25 пациенти и само един е без определен клиничен стадий. В I стадий е бил 1 пациент (4%), в IB–3(12%), във IIB–1(4%), в IIIA–4(16%), в IIIB–4(16%), в IV–8(32%), двама от пациентите с дребноклетъчен карцином са били в ограничен стадий (8%) и двама–в разпространен стадий (8%). Клиничният стадий на другият тумор при 20 пациенти (за останалите 6 нямаме информация) е бил: 0 стадий-1(5%), I–5(25%), IB–1(5%), II–4(20%), IIIA–2(10%), IIIB–2(10%), III–1

(5%), IIIA–1(5%), IIIB–2(10%), IV–1(5%). В 13 случая карциномът на белия дроб е бил в по-висок стадий от другия карцином, в 3 случая е бил в по-нисък стадий и в 3 случая клиничните стадии на двата карцинома са съвпадали.

На Фиг.44 е представен пациент на 62г. със синхронни карциноми на белия дроб и ларинкса, доказани хистологично в рамките на един месец с диагноза: Карцинома ларингис – глотис T2N0M0 II клиничен стадий Хистологичен резултат: Умерено до ниско диференциран карцином G3. Карцинома пулмонис декстра – горен лоб T3N2M0 IIIA клиничен стадий Хистологичен резултат: Недребноклетъчен карцином. PET/CT установява мекотъканоеквивалентна зона в горен лоб на десенбял дроб 130/80mm с ателектаза на лоба и висока активност в целия обем, достигаща хилуса със зони на хипо- и хиперметаболизъм до SUV 10,9, като не може да се отдиференцира евентуално засягане на хилусни лимфни възли. Лимфен възел под бифуркацията 12mm с SUVmax 2,8. Метаболитно активна лезия в ларинкс със задебелена дясна гласна връзка и на меките тъкани зад тиреоидния хрущял с преминаване на срединната линия и SUV 18,9 с вид на първична - тумор на десен бял дроб с вторично ангажиран медиастинален лимфен възел и тумор на ларинкса.

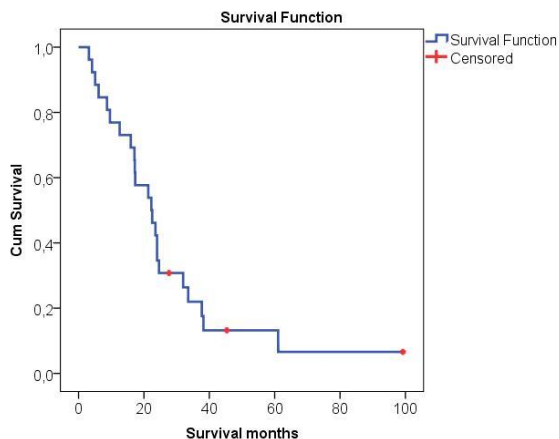


**Фиг. 44.** PET/CT- fusion и PET в коронална проекция и PET/CT fusion в трансверзална проекция на синхронни карциноми на белия дроб и ларинкса на пациент на 62г.

От всички пациенти с карцином на белия дроб и множествени тумори са преживели 3. Общата преживяемост на пациентите с карцином на белия дроб и друг първичен тумор е представена на Фиг. 45. Общата преживяемост на пациентите с карцином на белия дроб и други тумори в месеци има Mean=27,5, SE=4,9, 95%CI(17,96; 37,1) и Median=22,3, SE=3,95, 95%CI(14,5;30).

При PET/CT при карцином на белия дроб, като първичен или синхронен тумор, пациентите имат напреднал стадий при диагностицирането или показват прогресия при проследяването. PET/CT открива нови неподозирани първични тумори в най-малко 1,2% от пациентите с карцином. При пациентите с карциноми на глава и шия, карцинома на белия дроб е на трето място по честота. Той е на трето място по честота като втори тумор при пациентките с карцином на шийката на матката и средното време след което се диагностицира като втори тумор е 5,5 г. и на четвърто място при пациентките с карцином на тялото на матката и средното време след което се диагностицира

е 6,1 г, като се установява преобладаващо в III и IV клиничен стадий и порядко в началните стадии. По-късната диагноза на втория тумор води до по-неблагоприятен изход на болестта и рязко спада пет годишната преживяемост. При пациентките при които първи тумор е рак на гърдата, карцинома на белия дроб като втори тумор е на осмо място по честота като медианното време на развитие на втори тумор след рак на гърдата е 4,6 г.



**Фиг. 45.** Обща преживяемост на пациентите с карцином на белия дроб с множествени тумори.

Не се установява сигнификантна разлика в медианата на преживяемост и в петгодишната преживяемост между двете групи когато карцинома на белия дроб е първи тумор и когато той е последващ друг тумор, определящо преживяемостта е стадият на белодробния карцином отколкото множествеността на туморите. Метахронните тумори са доказано лош прогностичен фактор при недребноклетъчния белодробен карцином, докато синхронните не са. В нашата група пациенти с множествени първични тумори преобладават плоскоклетъчния и аденокарцинома, следвани от недребноклетъчния карцином. Преобладаващи са напредналите стадии—III и IV. Преобладава женския пол. Най-често карцинома на белия дроб е метахронен тумор и се комбинира на първо място с колоректален карцином, следван по равно от карцином на шийката на матката и на млечната жлеза. Средното време за което се развива втория карцином е 5,8 години с медиана 3,5 години. При нашите пациенти с карцином на белия дроб и друг тумор медианата на общата преживяемост е 22,3 месеца.

## ***Изводи:***

### **Перфузионна сцинтиграфия при карцином на белия дроб**

1. Критерий за иноперабилност от перфузионната сцинтиграфия е и концентрично намален перфузионен образ на белия дроб с различна степен на смутена перфузия, както и смутена перфузия в контралатералния хилус. Степента на перфузионните нарушения е пропорционална на преживяемостта. Лобектомията е възможна при перфузия в засегнатия бял дроб над 41%. Метастазите в левия бял дроб по-често предизвикват по-големи промени в перфузионните индекси.

2. Преживяемостта на пациентите с лобектомия статистически значимо кореспондира с клиничния стадий, докато при тези с лъче-химиотерапия и с химиотерапия няма статистически значима връзка с клиничния стадий. Пациентите с лъче-химиотерапия имат по-добра медиана на общата преживяемост и преживяемостта по стадии от тези само с химиотерапия.

### **PET/CT при карцином на белия дроб**

1. Съществува статистически значима връзка между SUVmax на първичния тумор при недребноклетъчния карцином с размерите му, със SUVmax на метастазите в регионалните и в екстраторакалните лимфни възли. По SUVmax статистически значима разлика има между плоскоклетъчния карцином и останалите варианти на недребноклетъчния карцином, но не и с аденокарцинома. SUVmax на първичния тумор по стадии не може да се свърже статистически значимо с преживяемостта.

2. SUVmax на лимфните възли при всички лекувани и нелекувани пациенти с дребноклетъчен карцином е статистически значим фактор за преживяемостта, докато SUVmax на първичния тумор и на лимфните възли преди лечение не са.

3. SUVmax на регионалните лимфни възли преди лечение при недребноклетъчния карцином статистически значимо се свързва с преживяемостта. SUVmax на регионалните лимфни възли преди лечение над 4,5 е граничната точка (Cutoff) за риск за по-лоша преживяемост и при операбилните пациенти изисква допълнително лечение след операцията.

4. При PET/CT при недребноклетъчен карцином се установи чувствителност 95,83%, специфичност 63,16%, точност 89%, PPV 90,79% и NPV 80%.

5. Клиничният стадий е статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином преди лечение, след операция, при далечни метастази и при дребноклетъчен карцином. Клиничният стадий не е значим фактор за преживяемостта при пациентите с недребноклетъчен карцином с полихимиотерапия и лъчетерапия. Преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб след операция има статистически значима връзка с операцията, клиничния стадий и с настъпването

на рецидиви и или метастази, но не и с хистологичния вид на карцинома. Пациентите с лобектомия имат по-добра медиана на преживяемост от тези с пулмонектомия. Пациентите с лъче-химиотерапия имат по-висока медиана на общата преживяемост в сравнение с тези с полихимиотерапия.

6. При пациентите с недребноклетъчен карцином след оперативно лечение PET/CT открива повече неподозирани метастази, отколкото посочените в диагнозата на изпращане и е ефективен метод за установяване на ремисиите, стационарирането, прогресията метастазите при полихимиотерапия или лъче-химиотерапия. Медианата на времето, за което настъпват рецидив и/или метастази при пациентите с недребноклетъчен карцином след операция е около 12 месеца, с полихимиотерапия е 7,4 месеца и с лъчетерапия и полихимиотерапия е 7,6 месеца. Средното време за настъпване на рецидив при пациентите с дребноклетъчен карцином е 8,5 месеца. Настъпването на рецидиви или метастази при пациентите с недребноклетъчен карцином след хирургично лечение няма статистически значима връзка с хистологичния вариант на карцинома, клиничния стадий и вида на хирургичната операция.

7. При пациентите с недребноклетъчен карцином и с метастази в мозъка има статистически значими различия в преживяемостта по стадии, като при тях най-честият хистологичен вариант е аденокарцинома. В преживяемостта по стадии при пациентите с метастази в белия дроб, плеврата, костите, надбъбреците и черния дроб няма статистически значими различия. Между броя на локализацията на далечните метастази и преживяемостта съществува статистически значима зависимост.

8. Между SUVmax на метастазите в белия дроб и SUVmax на метастазите в плеврата има значителна статистически значима корелационна връзка.

9. При пациентите с карцином на белия дроб и други синхронни и метахронни тумори преобладава женският пол, по равно плоскоклетъчен и аденокарцином и се диагностицира предимно в III и IV стадий. Медианата на развитието на втория тумор е 3,5 години, а медианата на преживяемостта след диагностициране на карцинома на белия дроб е 22 месеца. PET/CT при карцином на белия дроб с друг синхронен или метахронен тумор допринася за по-точната локализация и оценка на разпространението на всеки от тях, а от тук и за адекватното им лечение.

## ***Приноси:***

### **Перфузионна сцинтиграфия на белия дроб**

- За първи път у нас чрез белодробна перфузионна сцинтиграфия на 206 пациента, са проследени, статистически обработени с преживяемост, и са установени признаците на иноперабилност при карцинома на белия дроб. Установена е връзката между степента на белодробните перфузионни нарушения и вероятния обем на оперативната интервенция при карцинома на белия дроб.

### **PET/CT при карцином на белия дроб**

- За първи път в България са изследвани с PET/CT и проследени голяма група болни с карцином на белия дроб, 343 пациента за период от три години, резултатите са обработени статистически и е определена преживяемостта им. Доказана е статистически значима връзка между: SUVmax на първичния тумор и размерите му; между SUVmax на първичния тумор и метастазите в регионалните лимфни възли и екстраторакалните лимфни възли при недребноклетъчния карцином. Доказани са значими различия на SUVmax на първичния тумор между III и IV стадий и между плоскоклетъчен карцином и всички останали варианти на недребноклетъчния карцином.
- За първи път у нас е доказана статистически значима връзка между SUVmax на регионалните лимфни възли с преживяемостта. Установена е гранична точка (cut off) на SUVmax - 4,5. Стойностите над нея са риск за по-лоша преживяемост при недребноклетъчния карцином и при операбилните пациенти изискват допълнително лечение след операцията.
- За първи път е доказана статистически значима връзка между SUVmax на метастазите в белия дроб и SUVmax на метастазите в плеврата.
- Изчислени са показателите чувствителност, специфичност, точност, позитивен предиктивен индекс и негативен предиктивен индекс на <sup>18</sup>F-DG-PET/CT при карцином на белия дроб.
- Доказана е статистически значима разлика в медианата на преживяемостта след лобектомия и пулмонектомия при недребноклетъчния карцином на белия дроб, като с по-добра преживяемост са пациентите след лобектомия. Доказано е, че след операция преживяемостта на пациентите има статистически значима връзка с операцията, клиничния стадий и с настъпването на рецидиви и метастази, и не зависи от хистологичния вариант на недребноклетъчния карцином.



- Установена е по-добра медиана на преживяемост при пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб, лекувани с лъче-химиотерапия, отколкото само с химиотерапия.
- Установено е времето за настъпване на рецидиви и метастази след различните видове лечение.
- Доказани са значими различия в преживяемостта по стадии при пациентите с метастази в мозъка. Такива липсват при метастази в белия дроб, плевра, кости, черен дроб и надбъбречните жлези. Установена е честотата на метастазиране на недребноклетъчния карцином в различните органи. Доказана е статистически значима зависимост между броят на метастазите и медианата на преживяемостта, като с по-добра преживяемост са пациентите с далечни метастази в до две локализации.
- Доказано е, че при пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб преди лечение, стадият е статистически значим фактор за преживяемостта. При всички пациенти с дребноклетъчен карцином SUVmax на регионалните лимфни възли се свързва статистически значимо с преживяемостта. Установено е средното време за настъпване на рецидиви при дребноклетъчния карцином.
- За първи път у нас е определена медианата на преживяемостта при карцинома на белия дроб, когато той е съчетан с друг тумор. Определя се ролята на PET/CT за по-точната диагностика на синхронните и метакронни тумори.

### ***Публикации:***

1. **Nina Georgieva**, Georgi Kalaidgiev, Evelin Obretenov, Katya Peeva. VALUE OF LUNG PERFUSION SCINTIGRAPHY IN PREDICTING UNRESECTABILITY OF PATIENTS WITH LUNG CANCER AND EXPLORATIVE THORACOTOMY. Scripta Scientifica Medica, 2013; 45; suppl.3, 24-28.
2. **Nina Georgieva**, Georgi Kalaidgiev, Evelin Obretenov, Katya Peeva. LUNG PERFUSION SCINTIGRAPHY IN PULMONARY CARCINOMA AND PULMONECTOMY. Scripta Scientifica Medica, 2013; 45; suppl.5: 21-26.
3. **Nina Georgieva**, Evelin Obretenov, George Kalaydjiev, Katya Peeva. LUNG PERFUSION SCINTIGRAPHY IN PULMONARY METASTASES. Trakia Journal of Sciences 2014; 12; suppl. 1: 290-294.

### ***Благодарности:***

Благодаря на моите научни ръководители за идеите, ценните съвети, напътствия и изключителната подкрепа, без които настоящият труд не би бил възможен.

Благодаря на моите съмишленици, колегите от Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия – МБАЛ „Св. Марина”- Варна, за предоставените PET/CT изследвания, помощта и съдействието.

Прекрасното сътрудничество с колегите от Клиниката по гръдна хирургия – Стара Загора в годините на съвместната ни работа ме вдъхнови да обобща опита ни.

Благодаря на колегите от Комплексен онкологичен център – Стара Загора за съдействието при съвместната ни работа и при верифицирането на пациентите.

Благодаря на колегите от Клиниката по гръдна хирургия МБАЛ „Св. Марина”- Варна за сътрудничеството, на Националния раков регистър и на Комплексните онкологични центрове във Варна, Бургас и Хасково за помощта при верифициране на пациентите.

Изказвам своята благодарност на доц. Катя Пеева за всеотдайността и изключителната експертна помощ при статистическата обработка на данните.

### **РЕЗЮМЕ:**

Целта на настоящата работа е да се проучат диагностичните възможности на перфузионната белодробна скintiграфия и на PET/CT при първичен карцином на белия дроб с оглед на първичната диагноза, стадиране, операбилност и ефект от проведеното лечение. Изследвани са, анализирани ретроспективно и проследени с преживяемост 206 пациенти с белодробна перфузионна скintiграфия (1989-1998 г.) и 343 пациенти с  $^{18}\text{F}$ FDG - PET/CT (юли 2009 – юли 2012г.) с карцином на белия дроб.

Белезите на иноперабилност от белодробната перфузионна скintiграфия са: смутена перфузия или перфузиоен дефект в хомолатералния хилус, изместването му към медиастинума, придружено от разширен в някоя от проекциите медиастиnum, смутената перфузия в контралатералния хилус, общо намалени концентрично размери на белия дроб придружени от смутена в различна степен перфузия, тежко смутена или липсваща перфузия в 2/3 от белия дроб или в 1/3 от всеки бял дроб. Лобектомия е възможна при перфузия в засегнатия бял дроб над 41%, но по-ниската перфузия не е непременно контраиндикация за лобектомия. Степента на перфузионните нарушения е пропорционална на преживяемостта. Пациентите с малки перфузионни нарушения имат над 5 годишна медиана на преживяемост, но това не е статистически достоверно. Клиничният стадий е статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с лобектомия но не и с лъче-химиотерапия и с химиотерапия. Пациентите с лъче-химиотерапия имат по-добра медиана на общата преживяемост и преживяемостта по стадии от тези само с химиотерапия. Метастазите в левия бял дроб по-често предизвикват по-големи промени в перфузионните индекси, докато при двустранни метастази перфузионните индекси са близки до нормалните.

При PET/CT стойностите на SUVmax на първичния тумор при недребноклетъчния карцином са в статистически значима пряка значителна корелационна връзка с всички негови размери. Между SUVmax на първичния тумор и SUVmax на метастазите в торакалните лимфни възли, както и със SUVmax на метастазите в екстраторакалните лимфни възли има статистически значима корелационна връзка. По SUVmax статистически значима разлика има между плоскоклетъчния карцином и останалите варианти на недребноклетъчния карцином, но не и с аденокарцинома. SUVmax на първичния тумор по стадии не е статистически значим фактор за преживяемостта. При пациентите с дребноклетъчен карцином SUVmax на първичния тумор и SUVmax на лимфните възли преди лечение не са статистически значими фактори за преживяемостта. SUVmax на лимфните възли при всички лекувани и нелекувани пациенти с дребноклетъчен карцином е статистически значим фактор за преживяемостта. SUVmax на торакалните лимфни възли преди лечение на недребноклетъчния карцином статистически значимо се свързва с преживяемостта. SUVmax на торакалните лимфни възли преди лечение над 4,5 е граничната точка (cutoff) за риск за лоша преживяемост на пациентите с недреб-

ноклетъчен карцином на белия дроб. Оперираниите пациенти с SUVmax над 4,5 на торакалните лимфни възли би следвало да получат и последващо допълнително лечение. При PET/CT при недребноклетъчен карцином се установи чувствителност 95,83%, специфичност 63,16%, точност 89%, PPV 90,79% и NPV 80%. Клиничният стадий е статистически значим фактор за преживяемостта на пациентите с недребноклетъчен карцином преди лечение, след операция, при далечни метастази и при дребноклетъчен карцином, но не и при пациентите с полихимиотерапия и лъчетерапия. След операция преживяемостта има статистически значима връзка с операцията, клиничния стадий и с настъпването на рецидиви и или метастази, но не и с хистологичния вид на карцинома. Пациентите с лобектомия имат по-добра медиана на преживяемост от тези с пулмонектомия. Пациентите с лъче-химиотерапия имат по-висока медиана на общата преживяемост в сравнение с тези с полихимиотерапия. PET/CT открива повече неподозирани метастази и е ефективен метод за установяване на ремисите, стационарирането, прогресията и метастазите след лечение. Медианата на времето, за което настъпват рецидив и/или метастази при пациентите с недребноклетъчен карцином след операция е около 12 месеца, с химиотерапия е 7,4 месеца и с лъче-химиотерапия е 7,6 месеца. Средното време за настъпване на рецидив при пациентите с дребноклетъчен карцином е 8,5 месеца. Настъпването на рецидиви или метастази при пациентите с недребноклетъчен карцином след операция няма статистически значима връзка с хистологичния вариант на карцинома, клиничния стадий и вида на хирургичната операция. Най-честите метастази при карцинома на белия дроб са в белия дроб, следвани от метастазите в костите, плеврата, главен мозък, надбъбречни жлези, екстраторакални лимфни възли и черен дроб, единични са метастазите в други органи, перитонеум и кожа. При пациентите с метастази в мозъка има статистически значими различия в преживяемостта по стадии, като най-честият хистологичен вариант е аденокарцинома. В преживяемостта по стадии при пациентите с метастази в белия дроб, плеврата, костите, надбъбреците и черния дроб няма статистически значими различия. Между броя на локализациите на далечните метастази и преживяемостта съществува статистически значима зависимост, като с по-добра преживяемост са пациентите с метастази в до две локализации и с почти двойно по-лоша тези с метастази в над три локализации. Между SUVmax на метастазите в белия дроб и SUVmax на метастазите в плеврата има значителна статистически значима корелационна връзка. При пациентите с карцином на белия дроб и други синхронни и метасинхронни тумори преобладава женският пол, по равно плоскоклетъчен и аденокарцином и се диагностицира предимно в III и IV стадий. Медианата на развитието на втория тумор е 3,5 години, а медианата на преживяемостта след диагностициране на карцинома на белия дроб е 22 месеца. PET/CT при карцином на белия дроб с друг тумор допринася за по-точната локализация и оценка на разпространението на всеки от тях, а от тук и за адекватното им лечение.

## SUMMARY:

The aim of this paper is to study the diagnostic abilities of lung perfusion scintigraphy and PET/CT in primary lung cancer considering the primary diagnosis, staging, operability and effect from the conducted treatment. There have been examined, analyzed retrospectively and followed up survival of lung cancer patients - 206 patients by lung perfusion scintigraphy (in the period 1989-1998) and 343 patients by <sup>18</sup>FDG - PET/CT (in the period July 2009 –July 2012).

The signs of inoperability examined by lung perfusion scintigraphy are: impaired perfusion or perfusion defect in homolateral hilum, displacement towards mediastinum accompanied by distent in some of the projections mediastinum, impaired perfusion in contralateral hilum, totally reduced concentrically dimensions of the lungs together with impaired in different extent perfusion, severely confused or lack of perfusion in 2/3 of the lungs or in 1/3 of each lung. Lobectomy is possible at perfusion of the affected lung over 41%, but lower perfusion is not necessarily contraindication for it. The extent of perfusion impairments is proportional to survival. Patients with small perfusion impairments have median of survival over 5 years, but not statistically significant. The clinical stage is statistically significant factor for predicting the survival of the patients after lobectomy but not for patients after radio- chemo-therapy or after chemotherapy. Patients after radiochemotherapy have better median of total survival and survival by clinical stage compared to these after chemotherapy alone. Metastases in left lung more often induce bigger changes in perfusion indices, while in bilateral metastases, perfusion indices are close to the normal.

In PET/CT the values of SUVmax of the primary tumor in non-small cell lung cancer (NSCLC) are in statistically significant direct substantial correlation with all of its dimensions. Between SUVmax of the primary tumor and SUVmax of the metastases in thoracic lymph nodes, as well as the SUVmax of metastases in extrathoracic lymph nodes a statistically significant correlation has been found. There is a statistically significant difference between squamous cancer and the other variants of NSCLC, by SUVmax value but not in case of adenocarcinoma. SUVmax of the primary tumor by stages is not statistically significant factor for survival in our series. In patients with small-cell lung cancer (SCLC) SUVmax of the primary tumor and SUVmax of lymph nodes before treatment are not statistically significant factors for survival. SUVmax of the lymph nodes in all patients (treated and not treated) with SCLC is found to be statistically significant for survival. SUVmax of the thoracic lymph nodes before treatment over 4,5 is found to be the cutoff point for assessment of the risk of poor survival for the patients with NSCLC. The operated on patients with SUVmax over 4,5 of thoracic lymph nodes should receive next additional treatment. PET/CT of NSCLC has found sensitivity, 95,83%, specificity 63,16%, accuracy 89%, PPV 90,79% and NPV 80%. The clinical stage is statistically significant factor for the survival of the patients with NSCLC before treatment, after operation, in case of distant metastases and in SCLC, but not in patients after poli-chemotherapy and radiotherapy. After operation survival has statistically significant relation with the operation, the

clinical stage and the occurrence of relapse, metastases but not with the histological type of the cancer.

The patients after lobectomy have better median of survival in comparison with these after pneumonectomy. The patients with radiochemotherapy have higher median of total survival than these with polichemotherapy. PET/CT detects more unsuspected metastases and it is an effective method for predicting of remissions, stationing or progression of the metastases after treatment. The median of the time for relapse and/or metastases in the patients with NSCLC after operation is about 12 months, after chemotherapy 7,4 months and after radiochemotherapy is 7,6 months. The mean time for occurrence of relapse in patients with SCLC is 8,5 months. The occurrence of relapse or metastases in patients with NSCLC after operation does not have statistically significant relation with histological type of the cancer, the clinical stage and the type of the surgical intervention. The most common metastases of the lung cancer are in the lungs followed by metastases in the bones, pleura, brain, suprarenal glands, extrathoracic lymph nodes and liver, solitary metastases are found in other organs, peritoneum and skin. In patients with metastases in the brain there are statistically significant differences in survival by stages as the most common histological type is adenocarcinoma. There is not a statistical difference for survival by stages between the patients with metastases in lungs, pleura, bones, supraadrenal glands and liver. Between the localisations of the distant metastases and survival exists a statistically significant relation, as better survival have patients with metastases in no more than 2 localisations and the survival worsens almost twice when there are metastases in over 3 localisations. Between SUVmax of the metastases in the lungs and SUVmax of the metastases in the pleura there is significant correlation. In patients with lung cancer and other synchronous and metachronous tumors prevails the female sex, evenly squamous carcinoma and adenocarcinoma are diagnosed principally in stage III and IV. The median of development of the second tumor is 3,5 years, while the median of survival after diagnose of the lung cancer is 22 months. PET/CT in case of lung cancer with another tumor contributes for the more accurate localisation and evaluation of the proliferation of each of them, and to their adequate treatment as well.