

VÝZNAM PET V DIAGNOSTICE A PREDIKCI LÉČEBNÉ ODPOVĚDI KARCINOMU CERVIXU U PACIENTEK LÉČENÝCH RADIOTERAPIÍ – VÝSLEDKY PILOTNÍ STUDIE

THE ROLE OF PET IN THE DIAGNOSIS AND PREDICTION OF THE TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH CERVICAL CARCINOMA TREATED WITH RADIOTHERAPY – RESULTS OF PILOT STUDY

DOLEŽELOVÁ H.¹, ŠLAMPÁ P.¹, ONDROVÁ B.¹, BOLČÁK K.², GOMBOŠOVÁ J.¹, SOVADINOVÁ Š.¹, NOVOTNÝ T.¹, RŮŽIČKOVÁ J.¹, HYNKOVÁ L.¹, OPLETAL P.³, FORBELSKÁ M.⁴

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE LF MU, BRNO

²MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY, BRNO

³MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ODDĚLENÍ RADIODIAGNOSTIKY

⁴MASARYKOVA UNIVERZITA, PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA, KATEDRA APLIKOVANÉ MATEMATIKY, BRNO

Souhrn

Východiska: Pozitronová emisní tomografie se uplatňuje v diferenciální diagnostice benigních a maligních lézí, v rozlišení recidiv a poléčebných změn. Nově se začíná uplatňovat v predikci léčebné odpovědi. V radioterapii má své místo jako doplňující metoda při určování cílových objemů. Zařazení PET do léčebné praxe může změnit strategii léčby a tím i zlepšit léčebné výsledky. Naše pilotní studie ověřuje u karcinomu děložního čípku význam PET ve stanovení klinického stadia (stagingu) a při plánování cílových objemů pro radioterapii. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru bylo od března 2005 do května 2007 zařazeno celkem 51 pacientek s verifikovaným karcinomem děložního čípku. U všech pacientek byla provedena kombinovaná radioterapie (zevní radioterapie a HDR brachyterapie), eventuálně konkomitantně s cisplatinou. Plánovací cílový objem lymfatických oblastí byl stanoven na základě výsledků fúze PET/CT vyšetření. Výsledky léčby byly hodnoceny kontrolním PET vyšetřením 9 měsíců po léčbě. **Výsledky:** Ve studii byl hodnocen rozdíl v nálezech na PET a CT vyšetření. V 32 případech (62,75%) se nálezy PET v oblasti lymfatických uzlin shodovaly s nálezy na CT vyšetření. Ve 14 případech PET vyšetření prokázalo rozsáhlejší postižení uzlinových oblastí než CT vyšetření (27,45%). Naopak v 5 případech nález na CT ukazoval větší postižení než při PET vyšetření (9,8%). Při kontrolním PET vyšetření tři měsíce po léčbě byl nález stacionární ve třech případech (5,88%) a negativní v 35 případech (68,63%); progresse byla zaznamenána ve 4 případech (7,84%) a parciální regrese ve třech případech (5,88%). Další vyšetření PET devět měsíců po léčbě nepotvrdilo názor, že by tři měsíce po léčbě ještě mohly přetrvávat falešně pozitivní výsledky PET pro postradiační zánětlivé změny. **Závěr:** Výsledky studie potvrdily významnou úlohu PET vyšetření v diagnostice a léčbě karcinomu hrdla děložního a při určení cílových objemů pro radioterapii. Prediktivní hodnota PET vyšetření nebyla v naší studii dosud ověřena. Vyšetření PET bylo v MOÚ zařazeno mezi standardní vyšetření realizovaná při stagingu u pacientek s karcinomem děložního čípku.

Klíčová slova: pozitronová emisní tomografie, radioterapie, karcinom děložního čípku.

Summary:

Backgrounds: Positron emission tomography (PET) is used to distinguish between benign and malign tumours, to diagnose relapse or post-therapeutic changes and recently to predict treatment response. PET is also a complementary method to determine target volumes in radiotherapy. Using the PET in routine oncology practice can change disease management and improve treatment outcomes of cancer patients. We performed a pilot study to validate the role of PET in staging and in radiotherapy treatment planning of cervical carcinoma. **Patients and Methods:** Between March 2005 and May 2007, 51 patients with cervical carcinoma were treated with combination of external beam radiotherapy and HDR brachytherapy, with or without concomitant cisplatin. The lymphatic nodes treatment field size was determined by PET/CT fusion. Treatment results were evaluated by PET 3 and 9 months after completion of radiotherapy. **Results:** The difference in the results of PET and CT was evaluated in this study. In 32 cases (62.75%) the results of initial PET and CT were identical, in 14 cases (27.45%) the nodal involvement was more extensive according to PET, in 5 cases (9.8%) the nodal involvement was more extensive according to CT. Comparing the results of PET done before and 3 months after the treatment, we found stable disease in 3 cases (5.88%), progression of disease in 4 cases (7.84%), partial regression in 3 cases (5.88%) and in 35 cases (68.63%) both PET scans were negative. There should not occur any false positive results caused by inflammatory reaction persisting 3 months after radiotherapy, as was confirmed by repeating PET 9 months after the treatment. **Conclusion:** The results of this study confirmed the important role of PET in diagnosis and treatment of cervical carcinoma and for determination of target volumes in radiotherapy. The predictive value of PET has not yet been validated in our study. PET was integrated into the standard staging of cervical carcinoma in Masaryk Memorial Cancer Institute.

Key words: positron-emission tomography, radiotherapy, uterine cervical neoplasms.

Úvod

Karcinom děložního hrdla patří mezi nejčastější malignity u žen. V České republice se ročně objeví 21 nových případů na 100 tisíc obyvatel. Je to čtvrtý nejčastější zhoubný nádor u žen a druhá nejčastější gynekologická malignita. Incidence tohoto onemocnění stoupá od 25. roku věku s maximem výskytu mezi 45.-49. rokem. Mortalita v České republice je 6,9 na 100 tisíc; v Evropě 5,8 a celková světová mortalita je 4,3 na 100 tisíc obyvatel (1,2,3).

I přes osvětu a možnost preventivního vyšetření řada pacientek přichází k lékaři až s velmi pokročilým nálezem. Onemocnění klinického stadia I a IIa jsou řešena chirurgickou cestou. Od klinického stadia IIb je primární volbou léčby radioterapie. Pětileté přežití závisí na klinickém stadiu – I klin. st. má pětileté přežití 80-85%; II klin. st. 50-60%; III klin. st. 30-40% a IVa klin. st. pouze 17% a IVb jen 9,4% (4,5,6). Kurativní kombinovaná radioterapie (zevní konformní radioterapie a brachyterapie) může být aplikována samostatně nebo konkomitantně s chemoterapií. Velikost ozařovaného objemu pro zevní radioterapii závisí na postižení svodné lymfatické oblasti (7,8). Proto z důvodu rizika případného „overtreatmentu“ nebo naopak poddávkování postižené oblasti je nutné ještě před zahájením kombinované terapie přesně stanovit rozsah postižení i svodných lymfatických uzlin. K standardnímu vyšetření u gynekologických malignit patří CT vyšetření břicha a pánve. Postižení lymfatických uzlin na CT lze rozpoznat za předpokladu zvětšení postižené uzliny nad 1 cm. Přitom v řadě případů mohou být lymfatické uzliny infiltrovány nádorem bez toho, aby došlo k jejich zvětšení (9-13). Pozitronová emisní tomografie (PET) s 18F-fluoro-deoxy-glukózou je schopna detekovat postižené lymfatické uzliny normální velikosti. Význam PET v diagnostice a stagingu onemocnění bylo potvrzeno již v řadě malignit (14-19).

Výsledky předkládané pilotní studie ověřují význam PET ve stanovení klinického stadia (stagingu) u karcinomu děložního čípku a při plánování cílových objemů pro radioterapii. Dalším cílem studie byla snaha zjistit, zda výsledky PET mohou predikovat odpověď na léčbu a zda lze tímto způsobem identifikovat pacientky s vyšším rizikem diseminace či relapsu.

Soubor pacientů a metody

Metodika studie byla schválena Etickou komisí MOÚ a u všech pacientek zařazené do souboru byl proveden informovaný souhlas. Pacientky byly do studie zařazovány postupně v období od března 2005 do května 2007. U všech pacientek byl verifikovaný karcinom děložního hrdla a byla provedena fakultativní vyšetření, tedy i CT vyšetření břicha a pánve a doplněno celotělové vyšetření PET.

Metodika pozitronové emisní tomografie: Před vlastním vyšetřením bylo pacientkám aplikován nitrožilně radiofarmakum (18F-fluoro-deoxy-glukóza, 370MBq pro standardního pacienta s hmotností 70 kg; akumulací fáze 60 min). Celotělové vyšetření (mimo kalvy) při nastavení akvizice 3D bylo prováděno na přístroji PET scanner E.CAT Accel firmy Siemens. Následná rekonstrukce řezů byla provedena interaktivní metodou OSEM (Ordered Subset Maximalization Expectation) s korekcí absorpce. Hodnocení scanů proběhlo ve třech rovinách (transverzální, koronální a sagitální a pseudotřírozměrné zobrazení MIP-Maximum Intensity Projections). V oblasti patologických ložisek se hodnotil tzv. SUV (Standardized Uptake Value), tj. naměřená aktivita v cílové tkáni vztažená k podané aktivitě a dále k hmotnosti nebo k povrchu pacienta, což umožňuje semikvantitativně zhodnotit metabolický obrat hodnocených ložisek. Dále byla provedena softwarová fúze obrazů s CT nálezy. Všechny nálezy byly hodnoceny nezávisle dvěma erudovanými lékaři z odd. nukleární medicíny.

Metodika CT vyšetření: Standardní tloušťka řezu 5 mm, standardní posun (inkrement) 5 mm. Měřitelné léze byly měřeny ve dvou na sebe kolmých průmětech v axiálním řezu. Byla zhodnocena velikost čípku před a po terapii, změřeny případně další patologické léze v pánvi (např. patologické uzliny).

Sledování: Tři měsíce po ukončení léčby bylo provedeno gynekologické vyšetření, CT vyšetření břicha a pánve a kontrolní PET vyšetření. Byla sledována toxicita léčby. Za dalších 6 měsíců, tj. 9 měsíců po léčbě, bylo u většiny pacientek provedeno druhé PET vyšetření s cílem vyloučení falešně pozitivních změn po léčbě v důsledku postradiačních reakcí. Pacientky byly nadále pravidelně sledovány na gynekologické ambulanci a na ambulanci radiační onkologie.

Radioterapie: Podle výsledků stagingových vyšetření a PET vyšetření byla u pacientek určena léčebná strategie podle standardních léčebných postupů MOÚ. V případě, že vyšetření PET ukázalo rozsáhlejší postižení uzlinových oblastí než CT, byl plánovací cílový objem pro radioterapii rozšířen o tato postižená místa. Všechny pacientky podstoupily kombinovanou kurativní radioterapii (zevní konformní radioterapii a brachyterapii – uterovaginální aplikaci HDR zdrojem ¹⁹²Ir). Zevní radioterapie (5x1,8 Gy/týden, celkem 45 Gy s event. cíleným ozařením parametří 4-6 Gy) byla aplikována brzdým svazkem 18 MV na lineárním urychlovači Varian C/D. Pacientky byly ozařovány v poloze na zádech s rukama na prsou. U části pacientek byla použita fixace pánve v poloze na břiše za použití podložky – bellyboard. Pánev byla ozařována technikou box (čtyři konvergentní pole); břišní paraaortální uzliny technikou dvou protilehlých polí. Brachyterapie byla provedena na HDR přístroji Varisource s iridiovým zdrojem. Uterovaginální aplikace byly prováděny v celkové anestézii zpravidla v pěti frakcích (5x5,5-6 Gy).

Statistika: Statistické zpracování bylo provedeno Katedrou aplikované matematiky Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity. Byl použit program MatLab a Kaplan-Meierova funkce přežití.

Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 51 pacientek s diagnózou primárního karcinomu děložního hrdla. Medián věku byl 49,8 rok (29,4-75,1). V 94% případů (48 pacientek) se jednalo o verifikovaný spinocelulární karcinom. Zbývající tři pacientky měly jinou histologii (2x adenokarcinom, 1x světlolobučný karcinom). Zhodnocení stupně malignity na základě histologických kritérií v případech spinocelulárního karcinomu (grading): st. 1 v jednom případě (1,96%), st. 2 v 23 případech (45%) a st. 3 u 24 pacientek (47%). Podle klinických stadií lze soubor pacientek rozdělit: IIb stadium v 22 případech (43,14%); IIIb stadium v 28 případech (54,9%) a stadium III bylo určeno v jednom případě (1,96%).

Dále byl hodnocen rozdíl v nálezech na PET a CT vyšetření. V 32 případech (62,75%) se nálezy PET v oblasti regionálních lymfatických uzlin shodovaly s nálezy na CT vyšetření. Ve 14 případech PET vyšetření prokázalo rozsáhlejší postižení uzlinových oblastí než CT vyšetření (27,45%). Naopak v pěti případech nález na CT ukazoval větší postižení než při PET vyšetření (9,8%). V případech rozsáhlejšího CT nálezu než PET se jednalo o suspektní postižení lymfatických uzlin u tří pacientek a ve dvou vyšetření CT bylo hodnoceno jako pozitivní postižení svodné lymfatické oblasti. Hodnoty SUV_{max} se pohybovaly v rozmezí 3-19,12 s mediánem 9,2.

Použití výsledků PET vyšetření v léčebné strategii vedlo ke změně cílového objemu u 9 pacientek (17,4%). V dalších pěti případech, kdy nedošlo ke změně cílového objemu, nález na PET napomohl upřesnit lokalizaci postižení. Většina pacientek byla ozařena na oblast pánve s kranální hranicí pole na rozhraní obratlů L4/5 (29 pacientek; 56,86%). U dvou pacientek byla

kraniální hranice prodloužena na úroveň rozhraní obratlů L2/3 (3,92%), u dvou po L3/4 (3,92%). Pánev a paraaortální břišní uzliny byly ozářeny u 18 pacientek (35,3%).

Celkem 96% pacientek v souboru bylo ozářeno standardní frakcionací 5x1,8 Gy/týden v celkové dávce 45 Gy. U dvou pacientek tato dávka nebyla dodržena vzhledem k závažnějším nežádoucím účinkům léčby. Boost na parametria byl aplikován u 28 pacientek (54,9%), ve většině případů v dávce 6 Gy ve 3 frakcích. Brachyterapii podstoupily všechny pacientky. Dvacet osm obdrželo dávku 27,5 Gy (54,9%), 13 dávku 30 Gy (25,49%). Chemoterapie byla podána u 39 pacientek (76,47%). Toxicita léčby byla mírná, většinou se jednalo o reakce st. 1-2 (hematotoxicita, kolitida, nauzea, cystitida), pouze dvě pacientky měly sterkorální peritonitidu, jedna byla léčena pro febrilní neutropenii, jedna anémií G3 a u třech pacientek byla zaznamenána leukopenie st. 3.

Gynekologický nálezy tři měsíce po ukončení léčby byl v 86,27% případů negativní. U 7 pacientek byl zaznamenán vitální tumor (13,73%). Tři měsíce po ukončení léčby bylo provedeno kontrolní CT vyšetření u 44 pacientek. Jedna pacientka do té doby zemřela pro progredující onemocnění a dvě měly stále projevy výrazné toxicity léčby; z těchto důvodů u nich nebylo CT provedeno. V 21 případech bylo poléčebné CT negativní (41,18%); v 19 případech byla zaznamenána regrese tumoru (37,25%) a u 4 pacientek byl nálezy stacionární (7,84%). U dvou pacientek ze souboru se objevily plicní metastázy.

Při kontrolním PET vyšetření tři měsíce po léčbě byl nálezy stacionární ve třech případech (5,88%) a negativní v 35 případech (68,63%). Progrese byla zaznamenána ve 4 případech a parciální regrese ve třech případech (5,88%). Vyšetření nebylo provedeno u 6 pacientek.

Vyšetření CT ukázalo regresi tumoru nebo negativní nálezy v případech, kdy nálezy na PET byl již negativní. Lze předpokládat, že PET ukáže dříve odpověď na léčbu než standardně používané CT vyšetření.

V jednom případě popisovalo CT vyšetření metastázy do plic, jater a kostí a přitom PET vyšetření bylo u této pacientky pozitivní pouze v oblasti pánve. Pacientka brzy zemřela na progresi onemocnění. V jednom případě progredujícího onemocnění byl nálezy na CT i PET shodný. Jedna pacientka vykazovala suspektní nálezy na plicích dle PET. Tento nálezy byl pak po dalším sledování negativní. U dvou pacientek bylo podezření na metastázy do plic dle PET.

U 38 pacientek bylo provedeno další vyšetření PET devět měsíců po léčbě. Nepotvrdila se myšlenka, že by tři měsíce po léčbě ještě mohly přetrvávat postradiační zánětlivé změny, které by mohly vést k falešně pozitivním výsledkům na PET vyšetření. V 8 případech došlo k progresi (15,68%). Hodnoty SUV neprokazují statistickou významnost ve vztahu k progresi onemocnění ($p=0,29$). Čtyřicet tři pacientek přežívá bez známek recidivy onemocnění (84,43%). Zemřelo celkem 8 pacientek (15,68%). Jedna pacientka zemřela na infarkt myokardu, ostatní na progresi onemocnění. Charakteristika pacientek, u nichž došlo k exitu, je uvedena v tabulce (tabulka č. 1).

Tabulka č. 1: Charakteristika pacientek, u nichž došlo k exitu

číslo pac.	stadium	grading	SUV _{max}	cílový objem	PET vs. CT
1	3	2	5,3	pánev + RP	=
2	3	2	x	pánev po L2/3	=
3	3	3	x	pánev po L2/3	>
4	3	3	x	pánev + RP	=
5	2	2	5,6	pánev + RP	=
6	3	x	8,8	pánev po L4/5	=
7	3	2	6,2	pánev + RP	=
8	3	3	17,4	pánev po L4/5	>

SUV_{max} - Standardized Uptake Value, RP - retroperitoneum,

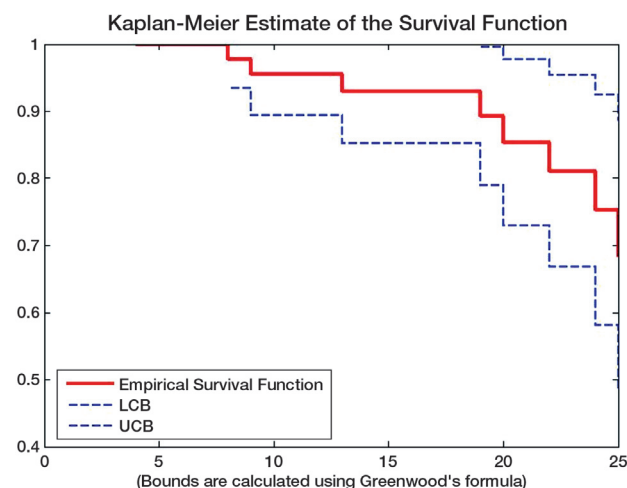
Charakteristiku souboru pacientek, u kterých došlo k progresi onemocnění ukazuje další tabulka (tabulka č. 2). Metastatický rozsev se u pacientek projevil s mediánem 10 měsíců. V pěti případech šlo o metastázy do plic, ve třech případech byly postiženy lymfatické uzliny, v jednom případě se objevilo postižení jater a dvě pacientky měly metastázy skeletu.

Tabulka č. 2: Charakteristika pacientek, u nichž došlo k progresi onemocnění

číslo pac.	stadiu m	grading	SUV _{ma} x	PET vs. CT
1	3b	2	5,3	=
2	3b	2	x	=
3	3b	3	x	>
4	3b	3	x	=
5	3b	3	6,8	=
6	3b	x	8,8	=
7	3b	2	6,2	=
8	3b	3	17,4	>

SUV_{max} - Standardized Uptake Value

Medián sledování přežívajících pacientek je 17 měsíců (4-36 měsíců). Pacientky, které zemřely, měly medián sledování 10 měsíců. U 9 pacientek, které měly zvětšený cílový objem na podkladě výsledku PET, došlo v jednom případě k progresi. Ostatní pacientky žijí v kompletní remisi (15,7%). Výsledky léčby jsou dále uvedeny v grafu přežití (graf č. 1).



Graf č. 1: Celkové přežití pacientek konzervativně léčených v MOÚ v období III/2005-VI/2007 pro karcinom děložního čípku, soubor 51 pacientek.

Diskuse

Karcinom děložního čípku se objevuje na předních místech v incidenci zhoubných nádorů u žen v České republice. Mezi nejvýznamnější prognostické faktory toho onemocnění patří velikost tumoru a postižení lymfatických uzlin. V léčbě časných stadií se uplatňuje chirurgický přístup, u ostatních stadií je léčebnou modalitou kombinovaná radioterapie (RT) a chemoterapie (CHT) (20).

Pro výběr optimálního léčebného postupu je důležité správné určení klinického stadia onemocnění (staging). Tumor děložního hrdla se lymfaticky šíří přes pánevní uzliny do břišních paraaortálních lymfatických uzlin a dále do ostatních orgánů. Postižení pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin je tedy důležitý prognostický faktor ovlivňující lokální kontrolu i celkové přežití. Bylo prokázáno v řadě studií, že kontrola onemocnění v regionálních uzlinách zajistí i celkovou kontrolu onemocnění a zvyšuje celkové přežití (21).

Možnosti CT vyšetření v identifikaci postižených pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin jsou omezené. Dle GOG studií (Gynecologic Oncology Group) identifikuje CT pouze 34% postižených paraaortálních uzlin (22,23).

Velkým přínosem v diagnostice se nyní stává PET vyšetření. Pozitronová emisní tomografie s použitím radiofarmaka FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglukóza) umožňuje na metabolickém podkladě identifikovat nádorová ložiska, která nelze prokázat jinými diagnostickými metodami. Využití PET vyšetření se hledá ve stagingu různých malignit, v diagnostice nádorů neznámého primu nebo ve vyhledávání recidiv onemocnění (14-19). Některé studie se také pokouší nalézt prediktivní hodnotu tohoto vyšetření a na podkladě výsledků pak zvýšit efektivitu léčby (24).

Bylo publikováno několik studií, které se snaží využít této nové diagnostické metody v diagnostice a léčbě karcinomu děložního hrdla. Většinou se jednalo však o retrospektivní sledování. Grigsby *et al.* ve své práci retrospektivně hodnotili 101 pacientek s diagnózou karcinomu děložního hrdla. Pacientky absolvovaly CT a PET vyšetření před zahájením léčby. Podstoupily kombinovanou léčbu (RT+CHT) a byly dále sledovány. Všechny pacientky, které dle CT vyšetření měly postiženy břišní paraaortální uzliny, byly i PET v této lokalizaci pozitivní. Pacientky byly rozděleny do tří skupin podle pozitivní a negativní CT a PET vyšetření. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v dvouletém progression free survival (73% pro CT neg. + PET neg.; 49% pro CT neg.+ PET poz.; 39% pro CT poz. + PET poz.). Závěrem studie byla hypotéza, že abnormální výsledek PET vyšetření lymfatických uzlin je důležitým prediktorem progresse onemocnění (25,26).

Také Singh *et al.* ve své studii použili PET vyšetření před léčbou pacientek v klinickém stadiu IIb. Třileté přežití bylo u pacientek bez postižení uzlin (dle PET) 79%, u pacientek s pozitivními pánevními uzlinami 58%, u pacientek s pozitivními paraaortálními uzlinami 29% a při postižení nadklíčkových uzlin 0% (27). GOG studie udávají postižení paraaortálních uzlin u pacientek ve IIIb klinickém stadiu kolem 30%. Survival rate se u těchto pacientek pohybuje kolem 26-30% (22,23). Singh v závěru studie doporučuje PET vyšetření ve stagingu všech pacientek s karcinomem děložního čípku. U pacientek s PET pozitivními paraaortálními uzlinami doporučuje radioterapii i na oblast těchto uzlin, případně zvýšit dávku pomocí IMRT (intensity modulated radiotherapy) či aplikovat agresivnější režim chemoterapie (27).

Vysokou specifitu a senzitivitu PET vyšetření prokázali také Rose *et al.* Pacientky absolvovaly předléčebné PET vyšetření. Poté následovala operace s lymfadenektomií. Cílem studie bylo zjistit korelaci mezi PET vyšetřením a histologickým nálezem. Senzitivita PET vyšetření byla 75%, specifita 92%, pozitivní predictive value 75%, negativní predictive value 92% (28). Podobně také Miller *et al.* hodnotí význam PET ve vyhledávání rizikovějších pacientek, které by měly léčebný efekt z agresivnější léčby (29,30). Např. uplatnění PET při IMRT ve studii Murtieho *et al.* (31).

Kromě předléčebného stagingu a ve výběru léčebné modalitě se může PET uplatnit i v následné dispenzarizaci. Nakamoto *et al.*

hodnotili možnosti PET v diagnostice recidivy onemocnění. Brzká diagnóza recidivy má také vliv na celkovou prognózu. Nejčastějším projevem relapsu je tumorózní infiltrát v pávni nebo lymfadenopatie. Někdy je těžké rozlišit nádorovou tkáň od tkáňových jizev a postadiačních změn. Nakamoto prováděl PET vyšetření za 3-7 měsíců po radioterapii. Lokální recidiva byla vždy PET pozitivní. Falešně pozitivní nálezy byly způsobeny zánětlivými změnami po radioterapii. Senzitivita byla 100%, specifita 60%, pozitivní predictive value 45%, negativní predictive value 100% (32).

V naší studii se uplatnilo PET vyšetření v předléčebné strategii. U 17,4% pacientek díky použití PET došlo ke zvětšení cílového objemu a zahrnutí oblastí, které by podle CT výsledků nebyly ozařovány. Lze přepokládat, že by tyto pacientky při standardně používaných diagnostických metodách, byly poddávkovány, resp. cílové objemy pro radioterapii byly určeny nedostatečně, chybně (33).

Hodnoty SUV_{max} v naší studii nedokázaly predikovat odpověď na léčbu. I v dříve proběhlých studiích je predikce předléčebných výsledků PET nejasná. Ve studii Kitagawa *et al.* předléčebné vyšší hodnoty SUV ukazovaly přetrvávající viabilní buňky. Pacienti s nižším SUV byli úspěšně léčeni. Jednalo se o diagnózu nádorů hlavy a krku (34). Podobné výsledky byly zjištěny u nádorů konečníku (19). Naopak Ichiya *et al.* publikovali opačné výsledky. Vyšší hodnoty SUV byly ve skupině pacientů, kteří měli kompletní remisi oproti pacientům, u nichž došlo k progresi (35). Zajímavá je studie Koike *et al.*, která použila u pacientů 3 měsíce po léčbě vyšetření dvofázovým PET. Obraz PET byl snímán 60 a 180 min. po aplikaci FDG. Pouze retenční index ukázal signifikantní rozdíl mezi pacienty s reziduálním tumorem a bez tumoru. Ostatní faktory byly statisticky bezvýznamné (36).

Dalším zajímavým výsledkem naší studie byl rychlejší průkaz efektu léčby při PET vyšetření než při CT vyšetření – ať již se jednalo o progresi onemocnění nebo jeho remisi. Nevýhodou našeho zpracování bylo, že CT a PET vyšetření byly prováděny samostatně, v různé dny a na dvou pracovištích. Následná fúze obou vyšetření pak byla zatížena možnými chybami. V blízké době je zvažován nákup hybridního CT/PET přístroje, který tyto nedostatky odstraní.

Závěr

Výsledky studie potvrdily významnou úlohu PET vyšetření v diagnostice a léčbě karcinomu hrdla děložního a při určení cílových objemů pro radioterapii. Vyšetření PET bylo v MOÚ zařazeno do standardních vyšetření stagingu u pacientek s karcinomem cervixu. Prediktivní hodnota PET vyšetření nebyla ověřena. Výsledky sledování pacientek také ukazují na vhodnost zařazení kontrolního PET vyšetření v časně době (3-4 měs.) po léčbě; dříve než CT ukazuje výsledky léčby – regresi tumoru nebo případný relaps. Prediktivní hodnota PET vyšetření nebyla ověřena, nicméně tato možnost vyšetření PET bude dále vyhodnocována sledováním na větším počtu zařazených pacientek v pokračujícím období.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8322-3/2005

Literatura:

1. ÚZIS ČR. *Novotvary 2002 ČR*. ÚZIS ČR, NOR ČR 2005.
2. NCI. Cervical, endometrial, Ovarian Cancer: Prevention: Incidence and Mortality. www.nci.nih.gov
3. Rob L. Epidemiologie gynekologických nádorů v ČR – současné trendy prevence a léčby gynekologických nádorů. Referátový výběr z onkologie. *Gynekologické malignity – speciál 2007*; 2: 3-7.
4. Pluta M. Současné trendy operační léčby u karcinomu děložního hrdla. Referátový výběr z onkologie. *Gynekologické malignity – speciál 2007*; 2: 19-23.
5. Rob L, Svoboda B, Robová H, et al. Guideline gynekologických zhoubných nádorů 2004 – Primární komplexní léčba operabilních stadií zhoubných nádorů děložního hrdla. *Čes Gynek 2004*; (5): 376-383.
6. Kaušitz J, Altaner Č, a kol. *Onkologie*. 1. vydání Bratislava, Veda; 2003. s. 435-441.
7. Perez CA and Brady LW (Ed.). *Principles & Practice of Radiation*

- Oncology, 4th ed., Philadelphia, Lippincott&Wilkins; 2004. s. 791-896.
8. Stankušová H, Šlampa P. Zhoubné nádory děložního hrdla. In: Šlampa, P., Petera, J. et al. Radiační onkologie. 1. vydání Praha, Galén; 2007. s. 247-262.
 9. Bujenovic S. The role of positron emission tomography in radiation treatment planning. *Sem Nucl Med* 2004; 34(4): 293-299.
 10. Grosu AL, Piert M, Weber WA, Jeremic B, Picchio M et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Oncol* 2005; 8: 483-499.
 11. Cohade C, Wahl R. Applications of positron emission tomography/computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography-clinical use, interpretation methods, diagnostic improvement. *Sem Nucl Med* 2003; 33: 228-237.
 12. Doleželová H, Šlampa P. The impact of positron emission tomography in the radiotherapy treatment planning. *Neoplasma* 2007; 54 (2): 95-100.
 13. Horová H, Hynková L, Košťáková Š, et al. Využití pozitronové emisní tomografie v radioterapii. *Klinická onkologie* 2004; 17(6): 201-202.
 14. Rigo P, Hustinx R, Bury T. PET imaging in lung cancer. In: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, editors. *Positron Emission and Tomography: Basic Science and Clinical Practice*. London, UK: Springer; 2003. s. 517-534.
 15. Van der Well A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET-CT planning in patients with clinical CT Stage N2/3 M0 non-small cell lung cancer (NSCLC): A modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 649-655.
 16. Paulino AC, Koshy M, Howell R. Comparison of CT and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1385-1392.
 17. Kanski A, Doss M, Milestone B, et al. The integration of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1123-1128.
 18. Grosu AL, Weber WA, Riedel E, et al. L-(Methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 64-74.
 19. Huebner R, Park KC, Shepard J. Meta-analysis of the literature for whole body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41: 1177-1189.
 20. Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I, et al. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. 1. vydání Praha, Grada; 2005. 168 s.
 21. Šlampa P, a kol. *Radiační onkologie v praxi*. Druhé aktualizované vydání. Masarykův onkologický ústav, Brno; 2007. s. 126-135.
 22. Ryu SY, Kim MH, Choi SC, et al. Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(3): 347-52.
 23. Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al. Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87(1): 90-97.
 24. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG-PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: S1-93.
 25. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19(17): 3745-3749.
 26. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 907-913.
 27. Singh AK, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. PDG-PET lymf node staging and survival of patients with FIGO stage IIIb cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(2): 489-493.
 28. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 41-45.
 29. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2): 353-359.
 30. Miller TR, Pinkus E, Desdashi F, et al. Improved prognostic value of ¹⁸F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(2): 192-197.
 31. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, et al. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes—a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1): 28-35.
 32. Nakamoto Y, Eisbruch A, Achtyes ED, et al. Prognostic value of positron tomography using F-18-Fluorodeoxyglucose in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 289-295.
 33. Novotný T, Šlampa P, Košťáková Š, et al. The role of PET in prediction of treatment response of patients treated by curative radiotherapy – early experiences and obtained data. *Radiotherapy&Oncology* 2006; 81(Suppl. 1): S330-331.
 34. Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, et al. FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasm. *J Nucl Med* 1999; 40(2): 1132-1137.
 35. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991; 32: 1655-1660.
 36. Koike I, Ohmura M, Hata M, et al. FDG-PET scanning after radiation can predict tumor regrowth three months later. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(5): 1231-1238.

Korespondenční adresa:
MUDr. Hana Doleželová
Klinická radiační onkologie
Žlutý kopec 7
656 53 Brno

Došlo / Submitted: 16. 12. 2007
Přijato / Accepted: 16. 1. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.