

VYUŽITÍ POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE V RADIOTERAPII

UTILIZATION OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN RADIOTHERAPY

HOROVÁ H.¹, HYNKOVÁ L.¹, KOŠŤÁKOVÁ Š.¹, STANÍČEK J.²

¹ ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

² ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: Pozitronová emisní tomografie je novou diagnostickou metodou, která se začíná uplatňovat v onkologii. Je doplňkovou metodou ke standardně používaným vyšetřením, uplatňuje se v diferenciální diagnostice benigních a maligních lézí, v rozlišení recidiv a poléčebných změn. Nově se začíná uplatňovat v predikci léčebné odpovědi a vytipování pacientů s horší prognózou. V radioterapii má své místo jako doplňující metoda při určování cílových objemů. Zvýšené zařazení PET do léčebné praxe může změnit strategii léčby a tím i zlepšit léčebné výsledky.

Klíčová slova: pozitronová emisní tomografie, radioterapie

Summary: Positron emission tomography (PET) is a new diagnostic method used in oncology. It is applied in differential diagnostics of benign versus malign tumors and/or disease relapse versus post-therapeutic changes. It also represents an important complementary method to the standard diagnostic methods such as computer tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI). Recently PET has been employed as a tool in prediction of treatment response and in selecting patients with poor prognosis. PET can also assist in defining the target volume during radiotherapy planning. Increased utilization of PET in the oncology practice can lead to changes in treatment strategies and to improved therapeutic results.

Key words: positron emission tomography, radiotherapy

Pozitronová emisní tomografie (PET) patří mezi nejmodernější diagnostické metody. V onkologii se PET uplatňuje především v hledání primárního ložiska metastatického onemocnění, v rozlišení benigních a maligních ložisek, detekci rezidua nebo recidivy onemocnění a sledování odpovědi na léčbu. Je také doplňkovou diagnostickou metodou standardně používaných vyšetření: CT, UZ, NMR.

Detekce kumulace specifického radiofarmaka je zjišťována pomocí speciální kamery. Mezi nejčastěji používané radiofarmakum patří 18-F-fluoro-deoxyglukóza. Tato látka se v těle chová podobně jako glukóza a je nejvíce vychytávána v buňkách se zvýšeným metabolismem. V důsledku metabolických změn je největší kumulace radiofarmaka v nádorových buňkách. Rozpadem izotopu dochází k uvolnění pozitronu, který s elektronem z okolí vytváří anihilační záření detekovatelné PET kamerou.

PET hraje doplňující nebo diferenciačně diagnostickou roli ke standardním vyšetřovacím metodám. Největší zkušenosti jsou v diagnostice a sledování pacientů s lymfomy. Další využití PET je v diagnostice recidiv kolorektálního karcinomu, kdy je někdy těžké pomocí standardních vyšetřovacích metod rozlišit jizevnaté změny od recidiv. Další možností indikace tohoto vyšetření jsou gynekologické malignity, nádory plic a další.

Nyní probíhají nové studie, jejichž snahou je zjistit význam PET ve strategii léčby a predikci léčebné odpovědi. V odborné literatuře byly publikovány studie využívající PET v plánování cílových objemů a ve strategii radioterapie.

Několik nedávno publikovaných studií se snažilo nalézt využití PET vyšetření v diagnostice a léčbě gynekologických malignit.

Grigsby ve své práci retrospektivně hodnotil 101 pacientek s diagnózou karcinomu hrdla děložního. Pacientky absolvovaly předléčebné CT a PET vyšetření. Podstoupily kombinovanou léčbu (chemoradioterapii) a byly dále sledovány. Všechny pacientky, které dle CT měly postiženy paraaortální uzliny, byly i PET pozitivní. Pacientky byly rozděleny do tří skupin podle pozitivivity a negativity CT a PET vyšetření. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn v dvouletém progression free survival (73% pro CT negat. + PET negat.; 49% pro CT negat. + PET pozit.; 39% pro CT pozit. + PET pozit.). V závěru studie

byla vyslovena hypotéza, že abnormální PET lymfatických uzlin je důležitým prediktorem progresu onemocnění.

Také Singh ve své studii použil PET vyšetření před léčbou pacientek v klinickém stádiu IIIb. Třileté přežití bylo u pacientek bez postižení uzlin (dle PET) 79%, ve skupině pacientek s pozitivními pánevními uzlinami bylo 58%, při nálezu pozitivních paraaortálních uzlin 29% a při postižení nadklíčkových uzlin 0%. GOG studie udávají postižení paraaortálních uzlin u pacientek ve IIIb klinickém stádiu kolem 30%. Survival rate se u těchto pacientek pohybuje kolem 26-30%. 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.

Vysokou specificitu a senzitivitu PET vyšetření prokázal také Rose. 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%, specificita 92%, pozitivní prediktivní hodnota 75%, negativní prediktivní kontrola 92%.

Podobně také Miller hodnotí význam PET ve vyhledávání rizikovějších pacientek, které by měly prospěch z agresivnější léčby (např. uplatnění PET při IMRT ve studii Murtieho).

Kromě předléčebného stagingu a ve výběru léčebné modalitity se může PET uplatnit i v následném sledování pacientů po léčbě.

Nakumoto hodnotil možnosti PET v diagnostice recidivy onemocnění. Brzká diagnóza recidivy má také vliv na celkovou prognózu. Nejčastějším projevem relapsu je tumorózní infiltrát v páni nebo lymfadenopatie. Někdy je těžké rozlišit nádorovou tkáň od tkáňových jizev a postradiačních změn standardně používanými diagnostickými metodami. Nakumoto prováděl PET vyšetření za 3-7 měsíců po radioterapii. Lokální recidiva byla vždy PET pozitivní. Falešně pozitivní nálezy byly způsobeny zánětlivými změnami po radioterapii. Falešně pozitivní výsledky mohou být způsobeny zánětem nejen ve fázi makrofágové a leukocytární kumulace, ale i v pozdní fázi zánětu s dělicími se fibroblasty. Senzitivita byla 100%, specificita 60%, pozitivní prediktivní hodnota 45%, negativní prediktivní hodnota 100%.

Další diagnózou využívající PET v poléčebném sledování je karcinom rekta. Zde může PET pomoci rozlišit benigní a maligní změny v presakrální oblasti u pacientů po chirurgické léčbě. Např. studie Calco et al. sledovala pacienty s diagnózou karcinomu rekta. Tito pacienti podstoupili neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapii. PET vyšetření absolvovali před léčbou a 4-5 týdnů po léčbě. U všech pacientů došlo po léčbě ke snížení hodnot SUV_{max} (standardized uptake value). Tato hodnota je dána poměrem maximální absorpce radiofarmaka v nádorové tkáni, váhy pacienta a aktivitou aplikované látky. Vysoké hodnoty předléčebné SUV_{max} byly spojeny s vyšším rizikem relapsu a smrti. Také v této studii byly pomocí PET odhaleny metastázy v játrech, které nebyly detekovány standardními vyšetřovacími metodami. Vysoké hodnoty SUV_{max} tak mohou ukazovat na zvýšené riziko návratu choroby a pacientům s takovým nálezem by mohla být nabídnuta agresivnější léčba.

Vlastností PET lze také použít v léčbě nádorů jícnu. Touto otázkou se zabývala studie Wiedera. Sledoval pacienty s diagnózou karcinomu jícnu, kteří podstoupili konkomitantní léčbu. PET bylo provedeno před léčbou a 3-4 týdnů po léčbě. Po aplikaci konkomitantní chemoradioterapie následovala operace. U 57 % pacientů došlo k regresi tumoru dle histopatologického nálezu. Nebyl nalezen vztah signifikantní korelace mezi klinickou odpovědí a histopatologickým nálezem. U všech pacientů došlo ale k poklesu hodnot SUV. U pacientů s histopatologickou odezvou došlo k výraznějšímu poklesu SUV než u pacientů s nezměněným histopatologickým nálezem (pokles o 44% vs. 21%). Studie prokázala, že PET může identifikovat pacienty, kteří špatně reagují na léčbu. Sensitivita vyšetření byla 93%, specificita 88%.

Další využití PET nacházíme v diagnostice a léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. Důležitý je zde mediastinální staging, který je pro PET udáván: senzitivita 84%, specificita 89% a pro CT senzitivita 57%, specificita 84% (dle Tolera).

PET také může správně odhalit extrathorakální metastázy u pacientů, kteří byli jinými metodami indikováni k chirurgické resekcii. To pak vede ke změně léčebné strategie.

Studie Bradley et al. zjišťovala, zda výsledky PET budou mít vliv i na velikost ozařovaného objemu. Dva lékaři nezávisle zakreslovali cílové objemy, jeden měl k dispozici CT vyšetření, druhý fúzi PET a CT vyšetření. Mezi cílovými objemy byly značné rozdíly. V případě atelektázy pomohl PET redukovat GTV, to vedlo ke zmenšení ozařovaného objemu a redukci dávky na zdravé tkáni. Naopak v některých případech došlo ke

zvětšení cílového objemu, kdy pomocí PET byly odhaleny metastázy v lymfatických uzlinách nedetekovatelné na CT.

V nedávno publikovaných studiích se udává, že PET vede ke změně cílového objemu u 30-60% pacientů. Použití fúze PET a CT vyšetření při plánování radioterapie je ukázáno na obrázku 1, na obrázku 2 je samostatné plánovací CT.

Velmi důležitou roli hraje PET ve stagingu a sledování odpovědi na léčbu pacientů s diagnózou lymfomu. U pacientů po terapii má PET oproti CT vyšší specificitu a to 96 % vs. 38 % pro Hodgkinovu chorobu a 100% vs. 83% pro NHL. Také pozitivní prediktivní hodnota je vyšší u PET (100% vs. 42%). Největším problémem v terapii lymfomů je nález vitálních nádorových buněk v reziduální tkáni. Zde PET také prokazuje vyšší specificitu, bohužel jeho nevýhodou je špatné prostorové rozložení a nižší rozlišovací schopnost u malých objemů.

Téměř 80-90% pacientů s negativním PET po skončení léčby zůstává v kompletní remisi. Existuje ale 10-20% pacientů s mikroskopickým reziduálním onemocněním, kteří mohou relabovat.

Nově se začíná PET využívat i v terapii nádorů hlavy a krku. Yao hledal význam PET u pacientů po radioterapeutické léčbě v indikaci krční disekce.

U pacientů, kteří po radioterapeutické a chemoterapeutické léčbě jsou v kompletní remisi, je riziko samostatné krční recidivy pouze 5 %. Krční disekce je spojena s řadou nežádoucím účinků a vysokou morbiditou. Dochází také k výrazné mutilaci pacienta. Proto byla snaha najít pacienty, kteří by z krční disekce měli prospěch a naopak, kteří by byli disekce ušetřeni.

Pacienti byli po léčbě sledováni pomocí CT i PET. Velikost reziduální lymfadenopatie nekorelovala se zvýšenou kumulací radiofarmaka na výsledku PET vyšetření po léčbě. Předléčebná velikost uzlin také nesouvisela s odpovědí na léčbu. Ale všichni pacienti s reziduálními viabilními nádorovými buňkami měli abnormální PET (SUV 3,5-6,9). Všichni s negativním reziduem měli SUV menší 3 nebo normální PET. Všichni pacienti s negativním PET měli i negativní histologický nález i při reziduální lymfadenopatii.

PET tedy má své místo v onkologické léčbě. Její možnosti a využití se ale dále hledají. Přesto již existuje řada indikací, které mohou zlepšit diagnostiku, léčbu a posléze i prognózu řady maligních onemocnění. V kombinaci s CT vyšetřením (vytvořením fúze obou vyšetření) usnadňuje určování cílových objemů u pacientů léčených radioterapií a tím zabraňuje možnému overtreatmentu a možným pozdním nežádoucím účinkům ozáření.

Literatura

1. Belhocine T, Thille A, Fridman V, Albert A, Seidel L, Nickers P, Kridelka F, Rigo P.: Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):90-97
2. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Bosch W, Bertrand RJ.: Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59(1):78-86
3. Calvo FA, Domper M, Matute R et al.: 18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):528-535
4. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG.: Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 55(4):907-913
5. 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
6. Koike I, Ohmura M, Hata M, Takahashi N, Oka T 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
7. Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR, Hallahan DE.: FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57(2):307-315
8. 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
9. Miller TR, Pinkus E, Desdashi F, Grigsby PW.: 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
10. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Dehdashti F, Miller TR, Zoberi I, Bosch WR, Esthappan J, Low DA.: 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
11. Nakamoto Y, Eisbruch A, Achtyes ED, Sugawara Y, Reynolds KR, Johnston CM, Wahl RL.: Prognostic value of positron tomography using F-18-Fluorodeoxyglucose in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2002;84:289-295
12. Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, Fisher R, Bernshaw, Bau S.: Relation between FIGO stage, primary tumor volume and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13,657-663
13. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, Bernshaw D, McKenzie AF.: A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: Potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2001,11,263-271
14. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F.: 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
15. Ryu SY, Kim MH, Choi SC, Choi CW, Lee KH.: Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003;44(3):347-52
16. Singh AK, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Siegel BA.: PDG-PET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):489-493
17. Wiedera HA, Brücher BLD, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, Schwaiger M, Fink U et al.: Time course of tumor metabolic activity of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004, 22(5):900-8
18. Yao M, Graham MM, HoffmanHT, Smith RB, et al.: The role of post-radiation therapy FDG PET in prediction of necessity for post-radiation therapy neck dissection in locally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59(4):1001-1010