

# POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE V DIAGNOSTICE DĚTSKÝCH NÁDORŮ

## POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN PEDIATRIC MALIGNANCIES

BĚLOHLÁVEK O., KABIČKOVÁ E.\*

PET CENTRUM – NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA

\*KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE – 2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK, PRAHA

**Souhrn:** Pozitronová emisní tomografie (PET) je v současnosti nejdynamičtěji se rozvíjející zobrazovací modalita na světě. Její klinický přínos je již dobře definován u různých nádorů dospělých pacientů, u dětí jsou zatím omezené zkušenosti. V této práci je stručně vysvětlen princip PET a jsou shrnuty dosavadní zkušenosti u dětských pacientů. Za 3,5 roku existence PET centra Praha bylo provedeno 193 onkologických vyšetření trupu u dětských pacientů (3 %). PET se zatím dobře osvědčila při stagingu před léčbou, k vyhodnocení reziduální nemoci po léčbě a při včasné diagnostice recidivy nádoru. V analyzovaném souboru 28 vyšetření pro lymfom, resp. 25 vyšetření pro sarkom, PET vedla ke změně léčebného postupu v 18 %, resp. 36 %. PET je neinvazivní zobrazovací metoda s velkým diagnostickým potenciálem pro dětskou onkologii.

**Abstract:** Positron emission tomography (PET) is now the most dynamically developing imaging modality worldwide. Its clinical benefit for different tumours in adults is well documented. There is limited experience with children. The principle of PET is briefly explained in this work and the experience to date with children is summarised. In 3.5 years of operation of PET Centre - Prague 193 oncological investigations of the trunk in children were carried out (3 %). PET proved helpful in staging before treatment, in the assessment of residual disease after treatment, and in the early diagnosis of tumour recurrence. In the analysed group of 28 investigations due to lymphoma and 25 investigations due to sarcoma, PET changed the course of therapy in 18 % and 36 % of cases respectively. PET is a non-invasive imaging modality with high diagnostic potential for pediatric oncology.

### Historie PET

Základy pozitronové emisní tomografie (PET) byly položeny před 30 lety. Její vývoj byl ovšem pomalý a 20 let byla využívána téměř výhradně pro vývojové a výzkumné účely především v oblasti kardiologie a neurověd. Ve vývoji PET sehráli významnou úlohu i čeští výzkumníci. V roce 1968 Pacák a kol. [1, 2] jako první na světě syntetizovali v Praze 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glukózu (FDG) - látku, bez níž se dnes klinická PET neobejde.

Teprve od poloviny 90. let začala být PET používána i v klinické praxi. Za přelomový lze považovat rok 1999, kdy americká Medicare začala hradit onkologická PET vyšetření s použitím FDG, čímž nastal opravdový rozmach metody. V loňském roce byla PET vyhodnocena jako nejdynamičtěji se rozvíjející lékařská zobrazovací modalita na světě. U nás se tento trend podařilo zachytit v pražské Nemocnici Na Homolce, kde byl v roce 1999 instalován první tomograf. Od roku 2000 je výkon hrazen ze zdravotního pojištění. Dosud zde bylo provedeno přes 6.000 PET vyšetření; cca 85 % tvoří onkologické indikace.

### Princip PET

Tak jako běžná scintigrafie i PET registruje záření emitované pacientem poté, co mu bylo podáno vhodné radiofarmakon. Princip detekce je ale jiný: při  $\beta^+$  rozpadu je emitován pozitron, který anihiluje s blízkým elektronem za vzniku dvou kvant záření gama vzdalujících se od sebe po přímce. Oba fotony jsou registrovány prstencem detektorů kolem pacienta. Lze tak určit dráhu jejich letu. Znalost velkého množství takových přímků umožňuje rekonstruovat obraz rozložení aktivity v těle pacienta. Výhodou PET oproti scintigrafii je vyšší citlivost, prostorové rozlišení a především využití jiného spektra radionuklidů (<sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, aj.). S těmito radionuklidy lze syn-

tetizovat nepřebornou škálu molekul sloužících k zobrazení nejrůznějších biologických pochodů. V klinické praxi je ale zatím rozšířena jen FDG.

### Farmakokinetika FDG

Glukóza a analogicky i FDG je do buněk dopravována pomocí různých transportních proteinů. V buňce jsou glukóza i FDG ve vzájemné kompetici fosforylovány pomocí enzymu hexokinázy na glukózo-6-fosfát a 2-FDG-6-fosfát. 2-FDG-6-fosfát nemůže být dále metabolizován a v buňce se tedy hromadí. V malé míře však probíhá reverzní reakce za pomoci enzymu glukózo-6-fosfatázy a FDG tak může být z buňky částečně vyplavována.

Nádorové buňky mívají zmoženy inzulín non-dependentní glukózové transportéry. Dále mívají zvýšenou rychlost fosforylace a sníženou hladinu glukózo-6-fosfatázy. Díky všem těmto faktorům je akumulace FDG v nádorových buňkách obvykle výrazně zvýšená.

Pro zobrazení nádorů se doporučuje 6 hodinové lačnění, aby byla co nejnižší hladina glykémie a minimalizovala se kompetice FDG s glukózou - substrátů pro hexokinázovou reakci. Zvýšená hladina glykémie (např. u diabetiků) vede ke zhoršení kontrastních poměrů mezi nádorem a krevním pozadím. Lačnění je také provázáno nízkou hladinou inzulínémie, což vede k nízké akumulaci FDG v okolních zdravých tkáních a dalšímu zlepšení kontrastu nádoru. Akumulaci FDG v nádorových buňkách to ovšem nezhoršuje, protože glukózové transportéry nádorových buněk jsou většinou inzulín non-dependentní.

### Další PET radiofarmaka

Akumulace FDG vyjadřuje konzumpci glukózy. S jinými radiofarmaky lze postihnout i další vlastnosti nádorových buněk. Např. fluoro-ethyl-tyrosin (FET) odráží proteosyntézu, fluo-

ro-thymidin (FLT) mitotickou aktivitu a fluoro-cholin (FCH) výstavbu fosfolipidových buněčných membrán. Zajímavé je použití  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -dopaminu nebo derivátu octeotidu značeného  $^{18}\text{F}$  nebo  $^{68}\text{Ga}$  pro zobrazení neuroendokrinních tumorů. Zatím existuje jen málo zkušeností s těmito slibnými radiofarmaky a jejich klinické uplatnění se teprve hledá. Postavení FDG je doposud tak dominantní, že pod indikací k PET se obvykle míní vyšetření pomocí FDG. Přesný název vyšetření je ovšem vystižen zkratkou FDG PET.

### Fúze obrazů

PET je funkčním zobrazením, které za anatomickými zobrazovacími metodami (CT, MRI) pokulhává ve schopnosti přesně lokalizovat ložisko. Výpočetní algoritmy umožňující vzájemnou prostorovou registraci tomografických řezů PET s CT či MRI a fúzi jejich zobrazení jsou dnes dostupné i u nás. Lze tak přesněji lokalizovat funkční abnormalitu či naopak funkčně charakterizovat anatomickou lézi. Většinu rozšíření této technicky náročné procedury brání především organizační aspekty a dosažení podobné polohy (flexe, rotace, dýchání) pacienta při obou vyšetřeních. Řešením je nová generace hybridních PET/CT skenerů, u nichž je plnohodnotný PET i CT skener integrován do jediného přístroje, takže lze obě vyšetření provést naráz.

### Klinické využití FDG PET v onkologii

Využití FDG PET je v klinické onkologii neobyčejně široké, neboť obecně umožňuje:

- lokalizovat neznámý primární tumor;
- upřesnit biologickou povahu známého tumoru;
- provádět staging/restaging nádorového onemocnění;
- monitorovat efekt léčby;
- včasné odhalit recidivu nádorového onemocnění.

Důvodem je skutečnost, že většina zhoubných nádorů velmi výrazně akumuluje FDG, a že rozsah snímání PET bez problémů pokryje celý trup a v případech potřeby i celé tělo. Vysoký kontrast nádoru vůči pozadí běžně umožňuje zobrazit nádory od cca 5 mm v průměru. Pokud ovšem nádor FDG akumuluje jen málo, nelze zobrazit ani velké nádory. FDG je vylučována do moči, nelze proto zobrazit nádor lokalizovaný v močových cestách, s nižší citlivostí je třeba počítat i v oblastech ledvin a mozku (vysoká utilizace glukózy v neuronech zhoršuje kontrastní poměry).

Jak z historického úvodu vyplývá, až v posledních 5 letech existuje dostatek publikovaných klinických zkušeností, které dokládají, že indikace k FDG PET splňuje kritéria „evidence-based medicine“. Naprostá většina výzkumných prací byla z důvodů etických, radiační ochrany a frekvence nádorů orientována na dospělé pacienty. Využití FDG PET v dětské onkologii je v písemnictví zatím zmiňováno zřídka. Také

v Nemocnici Na Homolce byli zprvu vyšetřováni především dospělí pacienti. Když se na tomto pracovišti v souladu s literárními údaji podařilo doložit jednoznačný přínos FDG PET u dospělých s lymfomy, byla zahájena úzká spolupráce s Klinikou dětské onkologie (KDO) 2. LF UK a začaly být vyšetřovány děti s tímto onemocněním [3]. Podobně tomu bylo i u sarkomů, které tvoří druhou větší skupinu nádorů u dosud vyšetřených dětí v Nemocnici Na Homolce.

Během 3,5 roku existence PET centra bylo provedeno 193 vyšetření trupu z onkologické indikace u pacientů mladších 18 let. Z toho 148 (77 %) pacientů bylo indikováno z KDO. Podíl dětských pacientů činí 3 % na celkovém počtu vyšetření trupu. Spektrum nádorů je patrné z grafu 1.

### Lymfomy

U dospělých pacientů byl přínos FDG PET již dostatečně doložen jak při stagingu lymfomů před léčbou, tak pro posouzení efektu chemoterapie v jejich časných fázích. Náš dosud zpracovaný soubor [4] čítá 28 FDG PET vyšetření u 20 dětí s non-Hodgkinským lymfomem ve věku 5,2 – 17,8 let. FDG PET byla indikována v polovině případů pro staging před léčbou a ve druhé polovině případů pro restaging 4-6 týdnů po ukončení léčby. Důležitým zjištěním je, že u žádné pozitivní léze dle konvenčního stagingu nebyla FDG PET falešně negativní. Informace z FDG PET vedly ke změně léčby v 18 % případů: jedna iniciální chemoterapie byla intenzifikována a 4 konsolidační terapie byly změněny.

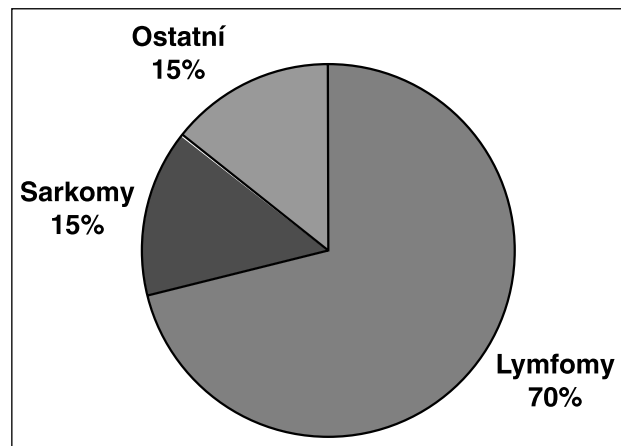
**Obř. 1:** U 11-letého chlapce byl po tonsilektomii prokázán lymfom Burkittova typu. Konvenční vyšetření prokázala postižení lymfatických uzlin vlevo na krku. FDG PET navíc odhalila mnohočetná ložiska ve skeletu v dutině břišní a v játrech. To vedlo ke změně klinického stádia a k výrazně intenzivnější chemoterapii.



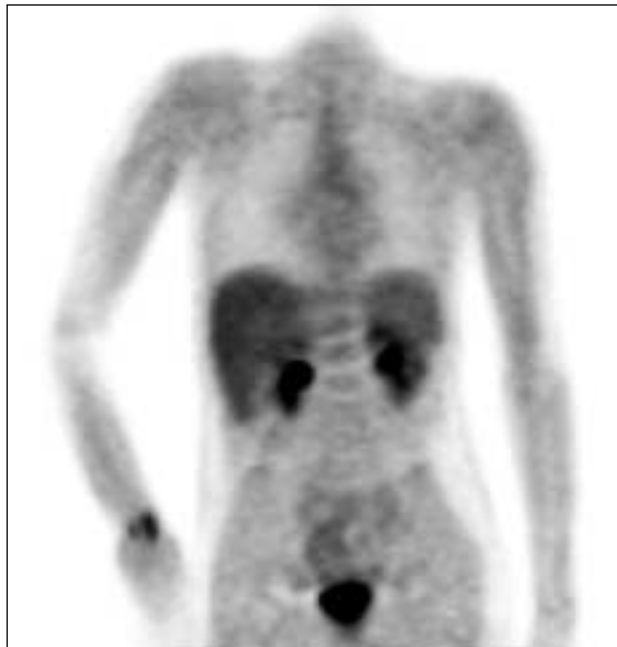
### Sarkomy

V literatuře jsou popisovány slibné výsledky FDG PET pro zobrazení sarkomů. V našem souboru 25 vyšetření u dětí se sarkomy (7 dětí se sarkomem měkkých tkání, 6 s Ewingovým sarkomem, 6 s osteosarkomem) změnila FDG PET léčebný postup u jednoho případu ze 7 při iniciálním stagingu, ve 4 případech ze 13 při posouzení nádorového rezidua po léčbě a ve 4 případech ze 5 při průkazu recidivy, celkově ve 36 %. Vyloučil se ze skupiny Ewingův sarkom, kde FDG PET nezměnila postup ani po jednom z 8 vyšetření, pak byl terapeutický

**Graf 1:** Spektrum vyšetřovaných nádorů u dětí celkem.



**Obr. 2:** 11-letý chlapec po odstranění epiteloidního sarkomu měkkých tkání distální části pravého předloktí byl indikován k FDG PET pro průkaz eventuálního nádorového rezidua při negativní MRI. FDG PET odhalila zvýšenou konzumpci glukózy v místě původního tumoru. Následná chirurgická revize prokázala perzistenci nádoru.



postup změn u 53 % případů osteosarkomu a u sarkomu měkkých tkání. Význam FDG PET zvláště vynikne, uvědomíme-li si, že se jednalo o pacienty, u nichž byly vyčerpány možnosti konvenčních zobrazovacích metod.

#### Další solidní nádory

Kromě nádorů obvyklých v dospělém věku melanom, germinální tumory, nádory hlavy a krku se nám u dětí osvědčila FDG PET i u nefroblastomu.

#### **Závěr**

Velkou výhodou FDG PET pro dětské pacienty je neinvazivnost metody; radiační zátěž je srovnatelná např. s CT vyšetřením. I když bylo zatím publikováno poměrně málo prací zabývajících se FDG PET u nádorů dětí, naše zkušenosti svědčí o velkém potenciálu metody. FDG PET umožňuje významnou měrou zpřesnit staging nádorového onemocnění a optimali-

**Obr. 3:** 16-letá dívka po chemoterapii pro relaps nefroblastomu v plicích byla odeslána k FDG PET pro suspekci z další recidivy. Vícečetná ložiska hypermetabolizmu glukózy v plicích představují relaps onemocnění.



zovat tak léčebný postup. Metoda je schopna posoudit reziduální onemocnění po léčbě a časně zachytit relaps onemocnění. Díky navázané spolupráci KDO 2. LF UK s PET centrem Nemocnice Na Homolce se na prahu nového století otevřela další kapitola v diagnostice nádorů u dětí v ČR.

V nejbližší budoucnosti lze očekávat zlepšení omezené dostupnosti PET vyšetření díky probíhající instalaci druhé PET kamery v Nemocnici Na Homolce. Jedná se o nejmodernější hybridní PET/CT skener, který by měl vnést novou kvalitu do vyšetření a pravděpodobně časem ovlivnit i diagnostické postupy.

**Podpořeno grantem IGA MZ ČR: NC/7568-3**

#### **Literatura**

1. Pacák J., Točík Z., Černý M.: Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose, Chem. Commun. 1969, 77.
2. Pacák J., Černý M.: History of the first synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose the unlabeled forerunner of 2-Deoxy-2-[18 F]Fluoro-D-Glucose. Molecular Imaging and Biology 4 (2002), No. 5, 352–354.
3. Kabickova E., Belohlavek O., Drahokoupilova E., Cumlivska E., Belsan T., Snajdauf J., Mracek J., Kodet R., Koutecky J.: Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in pediatric oncology - Impact on patient management in single institution. Abstrakt No: O128 in: Med Pediatr Oncol 39 (2002),No.4,p.251.
4. Kabickova E., Belohlavek O., Chanova M., Cumlivska E., Kyncl M., Snajdauf J., Kodet R., Koutecky J.: Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in childhood non-Hodgkin's lymphomas: impact on clinical management. Pediatr Hematol Oncol 2003, 25 (4), abstract No: 84.