

# Využití PET/CT s markerem hypoxie ( $^{18}\text{F}$ -FMISO) v plánování radioterapie

## The use of PET/CT with a hypoxia marker ( $^{18}\text{F}$ -MISO) in radiotherapy treatment planning

Novotný T.<sup>1</sup>, Řehák Z.<sup>2</sup>, Budínský M.<sup>3</sup>, Dvořáček P.<sup>4</sup>, Vašina J.<sup>2</sup>, Šlampa P.<sup>1</sup>, Slávik M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

<sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>3</sup> Ústavní lékárna, MOÚ Brno

<sup>4</sup> Oddělení radiologické fyziky, MOÚ Brno

Fluorem ( $^{18}\text{F}$ ) značený mizonidazol – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ fluor-2-hydroxypropan-3-yl)imidazol – známý spíše pod zkratkou  $^{18}\text{F}$ -FMISO, je v současnosti nejrozšířenějším radiofarmakem pro PET z širší skupiny markerů nádorové hypoxie, kam patří také  $^{18}\text{F}$ -FAZA,  $^{18}\text{F}$ -EF5 a  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM [1].

Jeho využití doporučujeme až následně po běžném vyšetření PET/CT s  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukózou ( $^{18}\text{F}$ -FDG) [2].

Radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FMISO je dostupné jako registrovaný léčivý přípravek od výrobce Radiomedic, s.r.o., Husinec, Řež, ČR. Vzhledem k tomu, že se jedná o radiofarmakum značené  $^{18}\text{F}$ , jeho zpracování je pro pracoviště, která běžně používají  $^{18}\text{F}$ , naprosto rutinní záležitostí. Na základě požadavku je radiofarmakum u dodavatele objednáno, po jeho dodání na pracoviště je pracovníky radiofarmaceutického úseku ústavní lékárny instrumentálně zpracováno do konečné lékové formy s využitím automatického dávkovacího zařízení  $\mu\text{DDS-A}$  (Tema Sinergie, Faenza, Itálie). Následně je předáno k aplikaci na oddělení nukleární medicíny.

V ČR je možné použití  $^{18}\text{F}$ -MISO v rámci specifického léčebného programu [3]. Před vyšetřením není třeba speciální příprava ani monitorování glykémie, doporučuje se pouze dostatečná perorální hydratace pacienta před i po aplikaci radiofarmaka. Doporučená aplikovaná aktivita  $^{18}\text{F}$ -FMISO pro dospělé je 300–550 MBq (400 MBq pro pacienta s hmot-

ností 70 kg). Radiofarmakum se aplikuje přímou intravenózní injekcí a PET zobrazení se provádí v delším odstupu, tj. za 2–3 hodiny po aplikaci.

$^{18}\text{F}$ -FMISO lze obecně využít pro stanovení hypoxie u celé řady tumorů, avšak nejčastější použití nachází u nádorů centrální nervové soustavy, zhoubných nádorů hlavy a krku (obr. 1), nemalobuněčného karcinomu plic a karcinomu děložního čípku.

Pacient ve věku 53 let s pokročilým tumorem orofaryngu, origo v oblasti levé tonzily, parafaryngeální šíření a pokročilou lymfadenopatií, T4 N1 M0, nízké diferencovaný, nekeratinizující dlaždicobuněčný karcinom v probatorní excizi – asociovaný s lidským papilomavirem.

Vzhledem k rozsahu se jedná o inoperabilní nález. Byla indikována konzervativní léčba – radioterapie v konkomitanci s chemoterapií.

V rámci stágu bylo provedeno  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT vyšetření a následně druhé PET/CT s markerem hypoxie  $^{18}\text{F}$ -FMISO. Obě vyšetření byla využita pro fúzi obrazových dat v plánovacím systému Aria. Oblast hypoxie se zobrazila jak v místě uzlinové metastázy, tak v místě primárního tumoru a tvořila přibližně šestinu objemu nádoru ( $^{18}\text{F}$ -FMISO 14,8 cm<sup>3</sup> ×  $^{18}\text{F}$ -FDG 103 cm<sup>3</sup>).

Byly zakresleny cílové objemy dle rizikovitosti. Do oblasti hypoxie jsme eska-

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805)

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 recommendation for biomedical papers.



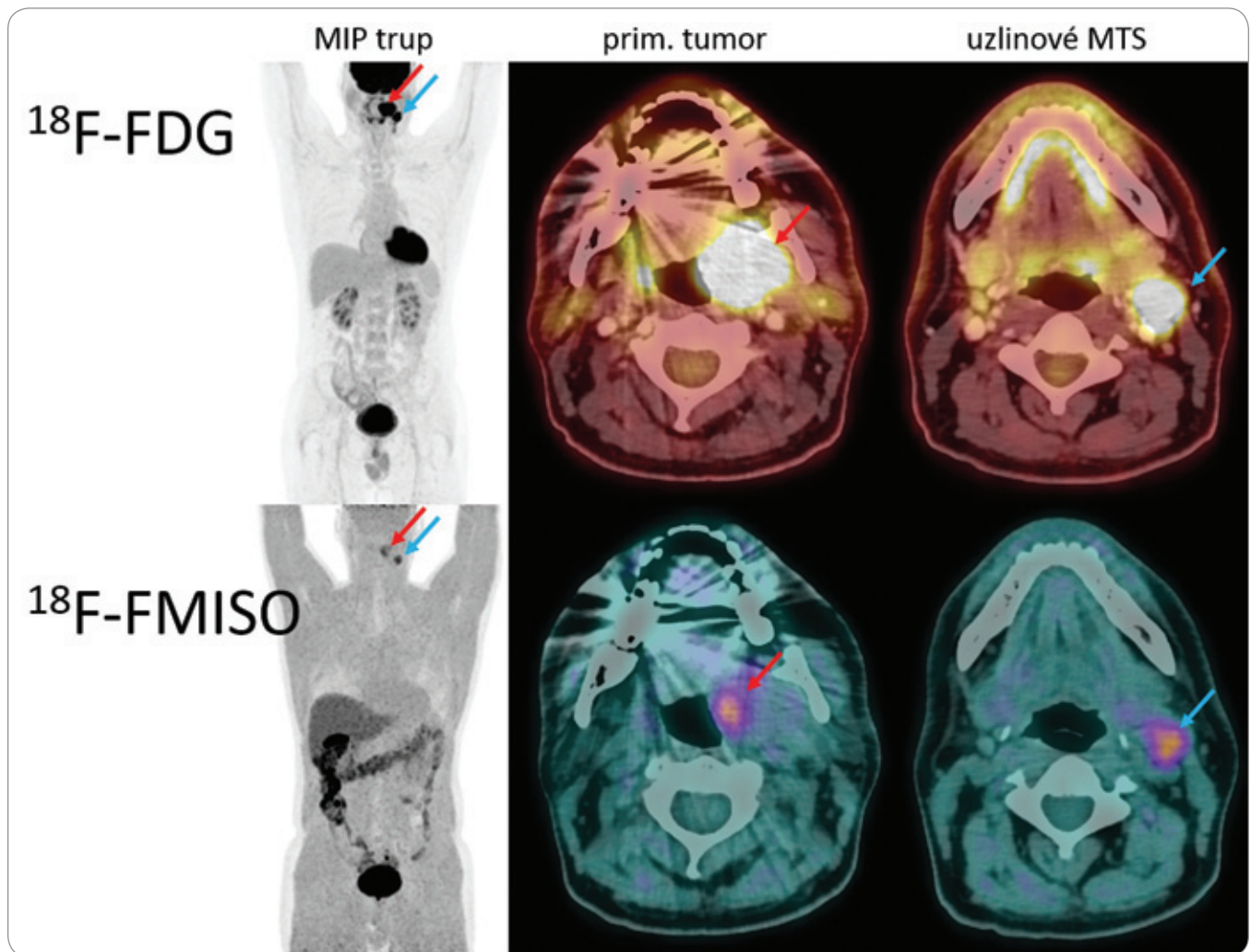
**MUDr. Tomáš Novotný**  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: novotny@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2021

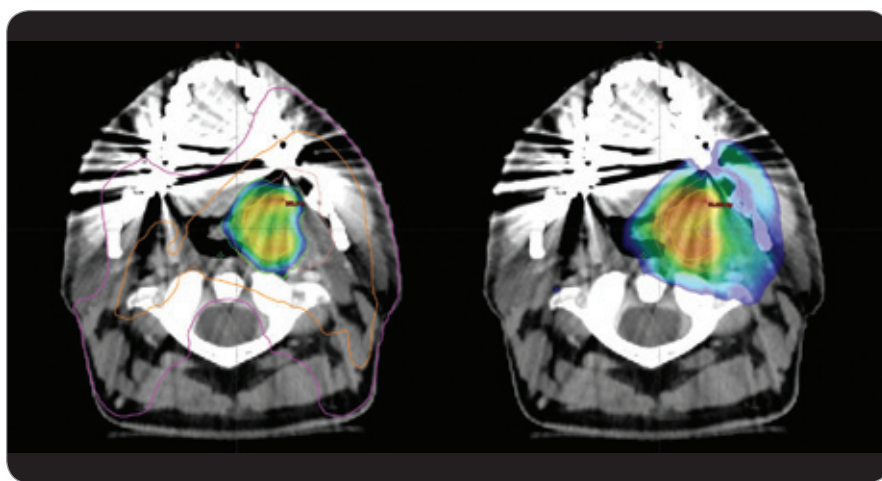
Přijato/Accepted: 9. 3. 2021

doi: 10.48095/ccko2021241

lovali dávku na 77,0 Gy (35×2,2 Gy) dle podkladů studie Escalox [4]. Do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pozitivní oblasti byla aplikována standardní dávka 70,0 Gy (35×2,0 Gy). Další objemy zahrnovaly elektivní uzlinové oblasti. V blízkosti nebyly žádné důležité rizikové orgány, kromě mandibuly, která byla vyjmuta z této dáv-



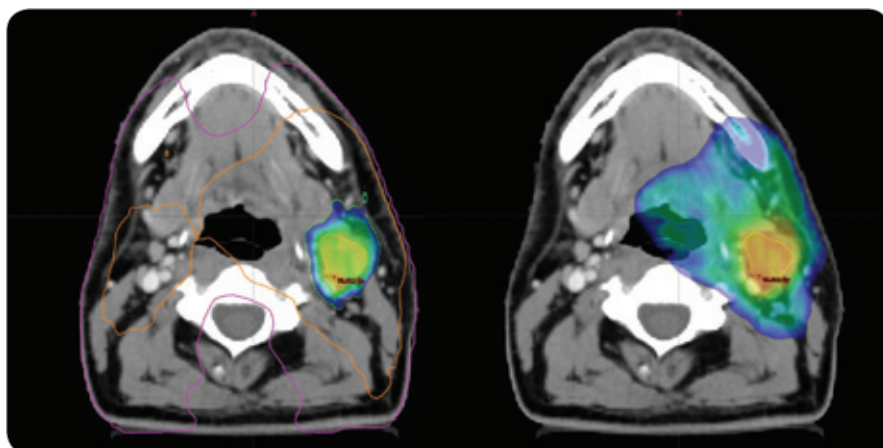
**Obr. 1. Porovnání diagnostických snímků s  $^{18}\text{F}$ -FMISO a  $^{18}\text{F}$ -FDG.**  
 $^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukóza,  $^{18}\text{F}$ -FMISO – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ fluor-2-hydroxypropan-3-yl) imidazol



**Obr. 2. Dávkové rozložení v místě primárního tumoru; vlevo dávka 77,0 Gy dle  $^{18}\text{F}$ -FMISO s izodózami 77 % (oranžová) a 50 % (fialová); vpravo dávka 70,0 Gy pokrývající oblast tumoru dle  $^{18}\text{F}$ -FDG; CT a MR s bezpečnostním lemem plánovacího objemu.**  
 $^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukóza,  $^{18}\text{F}$ -FMISO – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ fluor-2-hydroxypropan-3-yl) imidazol

kové eskalace pro riziko vzniku osteoradionekrózy. V porovnání s klasickou normofrakcionací by dávková eskalace měla zvýšit 2letou lokální a regionální kontrolu o 15 % a kompenzovat radiorezistenci hypoxických oblastí nádoru (obr. 2, 3) [4].

Byly vypracovány dva plány; jeden s dávkovou eskalací, druhý bez ní. V plánu s dávkovou eskalací nedošlo k významnému zvýšení radiační zátěže sledovaných rizikových orgánů. Radioterapie probíhala fotonovým svazkem lineárního urychlovače o energii 6 MV technikou dynamického kyvu (volumetric modulated arc therapy – VMAT), režimem simultánního boostu. V konkomitanci byla podána cisplatin v monoterapii 40 mg/m<sup>2</sup> týdně, celkem byly aplikovány čtyři cykly. Další



**Obr. 3. Dávkové rozložení v místě uzlinové metastázy; vlevo dávka 77,0 Gy dle  $^{18}\text{F}$ -FMISO s izodózami 77 % (oranžová) a 50 % (fialová); vpravo dávka 70,0 Gy pokrývající oblast metastázy dle  $^{18}\text{F}$ -FDG; CT a MR s bezpečnostním lemem plánovacího objemu.  $^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukóza,  $^{18}\text{F}$ -FMISO – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ -fluor-2-hydroxypropan-3-yl)imidazol**

nebyly podány pro hematologickou toxicitu.

Tolerance terapie byla dobrá, pacient dokončil léčbu v plánované dávce s při-

měřenou toxicitou, která nevybočovala ze standardní úrovně toxicity (dle Radiation Therapy Oncology Group, slizniční G3, kožní G2, jícen G2, bez trizmu či lym-

fedému v akutní toxicitě). Do budoucna je nutné další sledování, monitorace pozdní toxicity a efektu terapie.

Díky radionuklidovému vyšetření s markerem hypoxie  $^{18}\text{F}$ -FMISO se nám otvírají možnosti cílené eskalace dávky VMAT technikou fotonového záření do rezistentních podobemů bez významného zvýšení toxicity.

#### Literatura

1. Hodolič M, Fettič J, Kairemo K. Hypoxia PET tracers in EBRT dose planning in head and neck cancer. *Curr Radiopharm* 2015; 8(1): 32–37. doi: 10.2174/1874471008666150316222400.
2. Watanabe S, Inoue T, Okamoto S et al. Combination of FDG-PET and FMISO-PET as a treatment strategy for patients undergoing early-stage NSCLC stereotactic radiotherapy. [online]. Available from: <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-019-0578-6>.
3. Specifické léčebné programy. [online]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/produkty/specificke-lecebne-programy/>
4. Pigorsch SU, Wilkens JJ, Kampfer S et al. Do selective radiation dose escalation and tumour hypoxia status impact the loco-regional tumour control after radio-chemotherapy of head & neck tumours? The ESCALOX protocol. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 45. doi: 10.1186/s13014-017-0776-1.