

*Leszek Królicki, Jolanta Kunikowska, Małgorzata Kobylecka, Joanna Mączewska, Katarzyna Fronczewska

Znaczenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w diagnostyce schorzeń onkologicznych

Positron emission tomography (PET) in diagnosis of oncological diseases

Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Leszek Królicki

Streszczenie

Pozytonowa tomografia emisyjna należy obecnie do jednej z istotnych metod w diagnostyce schorzeń onkologicznych. Jej znaczenie związane jest z postępem technologicznym (wprowadzenie aparatów hybrydowych typu PET/CT, PET/MR) oraz z zastosowaniem radiofarmaceutyków pozwalających na ocenę szeregu fenotypów nowotworowych. Badania PET są obecnie stosowane w diagnostyce wstępnej, ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, kontroli leczenia, prognozie. Najczęściej stosowanym radiofarmaceutykiem jest ¹⁸F-FDG. Jego gromadzenie w obrębie ognisk nowotworowych odzwierciedla procesy glikolizy. Procesy te ulegają znacznemu nasileniu w komórkach szeregu nowotworów. Coraz częściej stosowane są również inne radiofarmaceutyki, pozwalające na ocenę syntezy DNA (tymidyna), proliferacji (choliny), stopnia niedotlenienia (misonidazol), ekspresji receptorów (np. analogi somatostatyny).

Słowa kluczowe: PET, radiofarmaceutyki, rak płuc, rak jelita grubego, czerniak, chłoniak, nowotwory głowy i szyi, rak gruczołu piersiowego

Summary

Currently positron emission tomography is the most important modality in evaluation of oncological processes. Its increasing role depends on the technological progress (introduction of hybrid gamma cameras PET/CT, PET/MR) as well on the use of new radiopharmaceuticals presenting different oncological phenotypes. PET is used in clinics for primary diagnosis, staging, treatment control and prognosis. Most famous radiopharmaceutical is ¹⁸F-FDG. Its uptake depends on glycolytic processes in cancer cells. Currently other radiotracers are introduced in clinical practice. They express the level of DNA synthesis (thymidine), proliferation (choline), ischemia (misonidasol), receptor systems (e.g. somatostatin analogues).

Key words: PET, radiopharmaceutics, pulmonary cancer, colorectal cancer, melanoma, lymphoma, head and neck cancer, breast cancer

WSTĘP

Badania z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) stanowią obecnie podstawowe narzędzie w diagnostyce szeregu schorzeń onkologicznych. Metoda ta wyróżnia się dwiema szczególnymi właściwościami:

1. Dzięki korekcji zjawiska pochłaniania i rozproszenia jakość uzyskiwanych obrazów scyntygraficznych jest znacznie lepsza niż z zastosowaniem klasycznych metod radioizotopowych. Obecnie rozdzielczość uzyskiwanych obrazów sięga kilku milimetrów.
2. W metodzie PET stosowane są radioizotopy pozwalające na znakowanie szeregu związków che-

micznych biorących bezpośredni udział w określonych przemianach metabolicznych. Pozwala to na śledzenie ich przemian bezpośrednio u chorego *in vivo*.

Technika PET umożliwia ocenę różnych fenotypów nowotworowych, dzięki czemu czułość i swoistość tej metody jest większa niż klasycznych technik diagnostycznych.

Jednym z podstawowych fenotypów charakterystycznych dla wielu schorzeń nowotworowych jest odmienny przebieg procesów metabolicznych dla glukozy. W komórkach nowotworowych obserwuje się aktywację mechanizmu transportowego dla glukozy typu Glut-1 oraz beztlenowy przebieg przemian

metabolicznych tego związku chemicznego. Zjawisko to zostało odkryte przez Warburga w 1924 roku. Beztlenowy cykl przemian metabolicznych dla glukozy jest mało wydajny: z jednej cząsteczki glukozy powstają tylko dwie cząsteczki ATP. Stąd też zapotrzebowanie komórek nowotworowych na glukozę jest wielokrotnie większe. Cykl metaboliczny dla glukozy możliwy jest do oceny dzięki zastosowaniu jej analogu 18F-deoksyglukozy (18FDG). Analog ten jest transportowany przez te same mechanizmy transportujące, następnie ulega fosforylacji w pierwszej reakcji cyklu Krebsa (w wyniku reakcji katalizowanej przez hexokinazę). Produkt tej reakcji (18F-fosforo deoxy glukoza) nie ulega jednak dalszym przemianom i gromadzi się w komórce. Tak więc rejestrowana radioaktywność jest odzwierciedleniem stopnia metabolizmu dla glukozy. 18FDG nie jest jednak swoistym znacznikiem tylko procesów nowotworowych. Podobny mechanizm obserwuje się w komórkach procesu zapalnego.

Przygotowanie chorego do badania PET-CT z zastosowaniem 18FDG

Zastosowanie 18FDG wymaga szczególnego przygotowania chorego celem ograniczenia liczby badań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych.

1. Przede wszystkim badanie z zastosowaniem 18FDG można wykonać u chorych, u których stężenie glukozy we krwi nie przekracza 150 mg% (według obecnych zaleceń nawet < 120 mg%). Większe stężenie glukozy we krwi, na drodze mechanizmu kompetycyjnego, zmniejsza gromadzenie 18FDG w obrębie zmian chorobowych. Z tego powodu chory co najmniej 6 godzin przed badaniem nie powinien spożywać pokarmów. Chorzy na cukrzycę muszą być odpowiednio przygotowani przez lekarza kierującego.

2. Ponieważ tkanka mięśniowa również zużywa przede wszystkim glukozę, badany nie powinien wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych przynajmniej 1-2 dni przed badaniem.

3. Badanie powinno być wykonane przed badaniem lub dopiero 6-8 tygodni po innych badaniach inwazyjnych (bronchoskopiach, biopsjach, endoskopiach) oraz po radioterapii, ze względu na odczyny zapalne. W innym przypadku istnieje ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego.

4. U chorych po chemioterapii badanie powinno być wykonane dopiero 3 miesiące później. Leki z tej grupy mogą przejściowo znacznie zmniejszyć gromadzenie 18FDG w obrębie zmian nowotworowych. Zbyt wczesne wykonanie badania wiąże się z dużym ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Zasada ta dotyczy badań, których celem jest określenie ostatecznej skuteczności leczenia. Badania PET są coraz częściej wykonywane również w celu ustalenia, czy wybrany schemat chemioterapii może okazać się skuteczny. W tym wskazaniu kontrolne badanie PET należy wykonać bezpośrednio przed drugim lub trzecim kursem

leczenia. O przewidywanej skuteczności wybranego schematu chemioterapii świadczy znaczące zmniejszenie wychwytu 18FDG w zmianach nowotworowych w porównaniu do badania wyjściowego.

Badanie wykonuje się 1 godzinę po podaniu z reguły 10 mCi 18FDG. W tym czasie chory powinien pozostać w spoczynku. Konieczne jest odpowiednie nawodnienie, tak aby niezwiązany radiofarmaceutyk uległ wydaleniu.

Zastosowania kliniczne badania PET-CT

Do nowotworów wykazujących opisany fenotyp należy większość raków okolicy głowy i szyi, czerniaki, chłoniaki, raki płuc, jelita grubego, mięsaki, raki trzustki, jajników, niskozróżnicowane glejaki. Należy również wymienić nasieniaki, raki endometrium, żołądka i dróg żółciowych. Nie wszystkie nowotwory wykazują jednak zjawisko Warburga. Czułość badania 18FDG-PET w przypadku raka prostaty, guzów neuroendokrynnych (NET) czy raka pierwotnego wątroby jest na tyle mała (rzędu 30-50%), że metoda ta nie jest polecana. Jak zaznaczono, zwiększone gromadzenie 18FDG może występować również w zmianach łagodnych (głównie ogniskach zapalnych). Charakteryzuje się ono jednak odmienną dynamiką: wykazano, że gromadzenie 18FDG w guzach nowotworowych ulega w czasie dalszemu wzrostowi, natomiast w zmianach łagodnych ma tendencję do spadku. Stąd też, w wybranych przypadkach, badanie PET może być wykonywane dwukrotnie – po 1 godzinie oraz po 2-3 godzinach. Uważa się, że protokół ten pozwala na uzyskanie lepszej swoistości.

Kolejnym procesem biologicznym możliwym do oceny w badaniu PET jest **ocena potencjału proliferacyjnego guza**. W tym celu wykorzystuje się **znakowaną 11C lub 18F tymidynę (FLT)**. Tymidyna jest transportowana do komórek, a następnie ulega procesowi fosforylacji w wyniku reakcji z kinazą tymidynową typu 1 (TK 1) i jest wykorzystywana do syntezy DNA. Mimo, iż tylko część znakowanej tymidyny zostaje wbudowana do DNA, to jednak gromadzenie tego znacznika jest proporcjonalne do innych wskaźników proliferacji (np. do wartości Ki-67). Gromadzenie tymidyny jest proporcjonalne do aktywności TK 1 i frakcji komórek w fazie S.

Badania PET pozwalają na **ocenę stopnia niedotlenienia guza nowotworowego** (stopnia hipoxii). Stan niedotlenienia zmniejsza wrażliwość guza nowotworowego na radioterapię i niektóre chemioterapeutyki. Ma też znaczenie prognostyczne. Znacznikiem wykazującym zdolność do gromadzenia się w tkankach niedokrwienych jest fluoro-misonidazol. Szereg obserwacji wskazuje, że badanie PET z zastosowaniem tego znacznika będzie coraz szerzej stosowane – zwłaszcza w planowaniu radioterapii.

Coraz większe zainteresowanie budzi zastosowanie znaczników obrazujących procesy metaboliczne cholicy.

Wiąże się to z wynikami badań MRS wskazującymi, że szereg nowotworów wykazuje zwiększone stężenie tej substancji (rak prostaty, rak wątrobowo-komórkowy, nowotwory układu nerwowego). Cholina jest składnikiem fosfatydylocholinoi budującej fosfolipidy błon komórkowych. Zwiększone gromadzenie analogów choliny wskazuje więc na zwiększony potencjał proliferacyjny guza nowotworowego.

Jednym z fenotypów nowotworowych jest również zwiększona ekspresja niektórych układów receptorowych. Typowym przykładem są guzy neuroendokryjne (NET) charakteryzujące się zwiększoną ekspresją receptorów somatostatynowych. Ocena tego układu receptorowego możliwa jest z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC). Badania PET-CT wykazują większą czułość i swoistość niż badania z zastosowaniem konwencjonalnych technik diagnostycznych, szczególnie w rozpoznawaniu ognisk przerzutowych. Czułość badania z zastosowaniem pochodnych somatostatyny wynosi 82%, z zastosowaniem ^{18}F FDG – 66%, natomiast czułość obu badań – 92%.

Powyżej przedstawiono tylko kilka przykładów radiofarmaceutyków stosowanych obecnie w badaniach PET. Dalszy rozwój tej metody opiera się przede wszystkim na wprowadzaniu nowych znaczników obrazujących różne zaburzenia procesów metabolicznych w komórkach nowotworowych.

Rak płuca

Badanie PET odgrywa obecnie istotną rolę we wstępnej ocenie stopnia zaawansowania (staging) raka niedrobnokomórkowego: pozwala ono na rozpoznanie zmian przerzutowych do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Informacje te są podstawą wyboru sposobu leczenia. PET uwidacznia również ognisko pierwotne. Jest ono jednak oceniane na podstawie przede wszystkim TK po podaniu kontrastu, ze względu na lepszą rozdzielczość tej metody oraz możliwość uwidocznienia szczegółów anatomicznych koniecznych do planowania leczenia operacyjnego. Czułość i swoistość PET w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia wynosi odpowiednio 83 i 92%, natomiast CT – 52 i 78% (1). Ponieważ stosowane techniki obrazowania nie pozwalają na jednoznaczne wykluczenie ognisk przerzutowych do węzłów chłonnych śródpiersia, w przypadku wyniku ujemnego wskazana jest mediastinoskopia. Badanie PET wykazuje również większą czułość i swoistość w ocenie przerzutów odległych (do układu kostnego, nadnerczy, węzłów chłonnych poza śródpiersiem) w porównaniu do badania TK. U 24% chorych PET uwidacznia ogniska przerzutowe niewidoczne w innych klasycznych badaniach obrazowych (2). Badanie PET jest stosowane również w ocenie prognozy i kontroli leczenia. Odpowiedź na leczenie chemioradioterapeutyczne wiąże się z wyraźnym spadkiem gromadzenia znacznika w obrębie uprzednio opisywanych ognisk zwiększonego gromadzenia ^{18}F FDG. PET pozwala na

znacznie wcześniejsze niż TK rozpoznanie wznovy po zakończonym leczeniu operacyjnym, radio- i chemioterapii.

Badanie jest stosowane również w ocenie charakteru pojedynczego guza płuc (SPN). Około 50% pojedynczych guzów ma charakter złośliwy. Gromadzenie ^{18}F FDG w obrębie guza wskazuje na możliwość procesu rozrostowego. Badanie w tym zastosowaniu wykazuje czułość rzędu ponad 90%. Swoistość badania jest jednak mała – około 50%. Również guzy o charakterze zapalnym (ziarniniaki, gruźliczak, sarkoidoza) wykazują gromadzenie znacznika. Guzy niewykazujące gromadzenia znacznika mogą być dalej kontrolowane, guzy wykazujące gromadzenie ^{18}F FDG wymagają zastosowania inwazyjnych metod diagnostycznych. Należy pamiętać jednak, że rak oskrzelikowo-pęcherzowy może wykazywać niskie gromadzenie ^{18}F FDG.

Rak jelita grubego

Ponieważ klasyczne metody diagnostyczne są wystarczająco czułe, PET nie jest badaniem stosowanym w diagnostyce wstępnej raka jelita grubego. Odgrywa natomiast duże znaczenie w ocenie zajęcia okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych (przede wszystkim do wątroby). W chwili kwalifikacji do leczenia operacyjnego, ogniska przerzutowe do wątroby występują aż u 10-25% chorych. Czułość i swoistość dla PET wynosi odpowiednio 88 i 100%, natomiast dla CT 38 i 97% (3).

PET stosowany jest również w diagnostyce miejscowej wznovy procesu nowotworowego. W tym zastosowaniu badanie to jest szczególnie przydatne: pozwala na różnicowanie między zmianami pooperacyjnymi a wznową. Wznowa procesu nowotworowego występuje u około 25% chorych, u 20% ma charakter miejscowy i może być skutecznie leczona operacyjnie. Wynik badania PET zmienia decyzje terapeutyczne u około 18-43% w tej grupie chorych.

Czerniak

U chorych na czerniaka PET jest stosowany w ocenie zmian przerzutowych. Znaczenie metody zależy jednak od stopnia zaawansowania choroby. W stadium I, ze względu na długi spodziewany czas przeżycia, rola badania jest ograniczona, jego wynik nie odgrywa istotnego znaczenia w postępowaniu klinicznym. Podobnie w stadium IV – gdy spodziewany czas przeżycia jest krótki. W stadium II główne znaczenie ma badanie węzła wartowniczego. Rozdzielczość PET jest zbyt mała, aby zastąpić tę procedurę. Natomiast w stadium III ocena występowania odległych zmian przerzutowych odgrywa istotne znaczenie w wyborze sposobu leczenia. W grupie tej PET jest badaniem z wyboru.

Chłoniaki

PET jest szczególnie użyteczną metodą w diagnostyce chłoniaków. Wynika to z dwóch czynników:

duża grupa chłoniaków wykazuje zwiększone gromadzenie 18FDG, ważnym czynnikiem decydującym o stopniu zaawansowania jest lokalizacja ognisk chorobowych, stąd też badanie całego ciała (stosowane rutynowo w PET) jest krytyczne dla oceny klinicznej. PET jest stosowany zarówno w diagnostyce wstępnej, jak i ocenie stopnia zaawansowania (*staging*), ocenie stopnia zaawansowania po leczeniu (*re-staging*), odpowiedzi na leczenie. W interpretacji wyniku badania należy uwzględnić typ chłoniaka. Choroba Hodgkina, rozlany chłoniak wielkokomórkowy (DLBCL), chłoniak grudkowy i chłoniak z komórek płaszczą wykazują znacznie zwiększone gromadzenie 18FDG. Chłoniak z obwodowych komórek T i chłoniak strefy brzeżnej wykazują z kolei umiarkowane gromadzenie 18FDG. Badanie PET w porównaniu do TK jest szczególnie użyteczne w ocenie zmian pozawęzłowych i ognisk w śledzienie. Ponieważ stopień gromadzenia 18FDG koreluje z typem histologicznym chłoniaka, wynik badania ma znaczenie prognostyczne. Ujemny wynik badania PET 2-3 miesiące po zakończeniu leczenia wskazuje na bardzo dobrą odpowiedź na leczenie i dobrą prognozę. Obecność ognisk zwiększonego gromadzenia sugeruje możliwość nawrotu choroby. W tym zastosowaniu PET jest lepszym wskaźnikiem niż ocena wielkości węzłów chłonnych w badaniu TK. Badanie PET jest stosowane także w trakcie chemioterapii. Wynik badania wykonanego po pierwszym/drugim kursie leczenia wskazujący na spadek gromadzenia znacznika sugeruje skuteczny dobór chemioterapeutyków.

Raki głowy i szyi

Najczęstszym rakiem tej okolicy jest rak płaskonabłonkowy. **W diagnostyce raka płaskonabłonkowego badanie PET jest stosowane zarówno w celu określenia wstępnego stopnia zaawansowania, jak i monitorowania leczenia.** PET jest natomiast badaniem uzupełniającym w ocenie cechy T. W tym zastosowaniu badania tomografii rezonansu magnetycznego (MRI) i TK po podaniu kontrastu wykazują przewagę, pozwalając na lepszą ocenę zasięgu choroby i szczegółów anatomicznych koniecznych do planowania leczenia operacyjnego. Obecnie stosowana metoda PET-CT łączy zalety obu metod diagnostycznych (5). Zaletą PET jest możliwość znacznie dokładniejszej oceny zmian przerzutowych do okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Ogniska przerzutowe stwierdzane tylko w badaniu PET występują u około 10% chorych na raka płaskonabłonkowego określanego wstępnie jako zmiana tylko miejscowa (6). Należy podkreślić, że PET, podobnie jak TK czy MRI jest metodą stosunkowo mało czułą w ocenie zmian przerzutowych do niewyczuwalnych węzłów chłonnych. Wiąże się to z ograniczoną rozdzielczością obrazów (rzędu około 5 mm). Pewniejszą metodą jest ocena węzła wartowniczego czy badanie histopatologiczne usuniętych węzłów chłonnych. U chorych, u których stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych, wynik

badania decyduje o zasięgu operacji czy radioterapii. Badanie PET wykazuje również większą czułość niż TK czy MRI w ocenie wznowy choroby nowotworowej.

PET jest stosowana także w diagnostyce raka tarczycy. Badanie jest uzasadnione u chorych po leczeniu radykalnym, jeśli scyntygrafia całego ciała po podaniu ¹³¹I nie wykazuje zmian chorobowych, natomiast stwierdza się wyraźnie zwiększone stężenie tyreoglobuliny (7).

Rak gruczołu piersiowego

Badanie PET w diagnostyce ogniska pierwotnego traktowane jest jako metoda uzupełniająca: u chorych bez wyczuwalnego guzka, jeśli wynik mammografii jest niejednoznaczny oraz w tzw. „gęstym” gruczole. Związane jest to z ograniczoną rozdzielczością metody i zróżnicowanym charakterem zmian metabolicznych w różnych typach nowotworów. PET jest natomiast metodą polecaną w diagnostyce ognisk przerzutowych, zwłaszcza odległych. PET jest również metodą czulszą w ocenie zajęcia węzłów chłonnych pachowych. Prawidłowy wynik badania nie wyklucza jednak konieczności oceny węzłów wartowniczych: PET nie pozwala na ocenę ognisk mikroprzerzutów. Podkreśla się natomiast znaczenie PET w diagnostyce wznowy choroby nowotworowej (8).

Inne zastosowania techniki PET

Przedstawione wskazania do badania PET dotyczą zastosowania 18FDG. Obecnie coraz częściej stosowane są również inne znaczniki. Należy podkreślić znaczenie badania PET po podaniu znakowanych ⁶⁸Ga-analogów somatostatyny w diagnostyce guzów typu neuroendokrynnego (NET). Czułość i swoistość tej metody są znacznie większe niż innych metod diagnostycznych.

Badanie PET po podaniu fluorku sodu (¹⁸F-NaF) stosowane jest w diagnostyce zmian przerzutowych do układu kostnego. Czułość tego badania jest znacznie większa niż klasycznej scyntygrafii z zastosowaniem fosfonianów znakowanych ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MDP).

Innym radiofarmaceutykiem wykorzystywanym w technice PET jest fluorocholina (¹⁸F-cholina). Badanie to okazało się skuteczne w diagnostyce raka gruczołu krokowego i raka pierwotnego wątroby.

PODSUMOWANIE

Techniki obrazowe stosowane w onkologii przedstawiają przede wszystkim zmiany morfologiczne lub czynnościowe. Badanie PET pozwala na ocenę określonego fenotypu nowotworowego. Dzięki temu możliwa jest charakterystyka nowotworu na poziomie molekularnym. Informacje te pozwalają na dokładniejsze określenie biologicznej agresywności guza, stopnia jego zaawansowania, odpowiedzi na leczenie, wznowy choroby. Kolejnym celem badań jest możliwość indywidualnego doboru sposobu leczenia. Wydaje się, że technika PET z zastosowaniem nowych radiofarmaceutyków będzie podstawową metodą diagnostyczną pozwalającą na realizację tego celu.

PIŚMIENNICTWO

1. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ: Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 375-82.
2. Reed CE, Harpole DH, Posther KE et al.: Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial. J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1943-51.
3. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM et al.: Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998; 206: 755-60.
4. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F et al.: Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 613-20.
5. Alberico RA, Husain SH, Sirotkin I: Imaging in head and neck oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 13-35.
6. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B et al.: Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1173-8.
7. McDougall IR, Davidson J, Segall GM: Positron emission tomography of the thyroid, with an emphasis on thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 485-92.
8. Katz A, Strom EA, Buchholz TA: Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-27.

otrzymano/received: 21.12.2010

zaakceptowano/accepted: 10.01.2011

Adres/address:

*Leszek Królicki

Zakład Medycyny Nuklearnej WUM

ul. Banacha 1a, 02-091 Warszawa

e-mail: lkrolicki@wum.edu.pl