

Pozytonowa tomografia emisyjna – nowe narzędzie diagnostyczne w onkologii

Wiesława Windorbska, Aleksandra Lewandowska

Pozytonowa tomografia emisyjna jest obecnie najbardziej obiecującą metodą obrazowania radioizotopowego, upowszechnioną w praktyce klinicznej. Najczęściej stosowanym radiofarmaceutykiem w onkologii jest 18F-fluorodeoxyglukoza (FDG – czas połowicznego rozpadu 110 min). PET z użyciem FDG obrazuje różnice w metabolizmie glukozy w komórkach zdrowych i nowotworowych. Zwiększony wychwyt znakowanej glukozy w komórkach nowotworowych zależy od podwyższonej aktywności enzymów transportujących glukozę oraz enzymów wewnątrzkomórkowych szeregu hexokinazy. PET jako badanie obrazujące metabolizm, zastosowane obok badań morfologicznych (CT, MR), dostarcza dodatkowych informacji i pozwala na rozstrzygnięcie wątpliwości diagnostycznych. Nowotwory o różnym utkaniu histologicznym charakteryzuje zróżnicowane nasilenie utylizacji glukozy. Badania nad wykorzystaniem PET w onkologii dotyczą różnicowania zmian łagodnych i złośliwych, stopniowania oraz rozpoznawania wznowy i monitorowania terapii. Na podstawie analizy licznych badań klinicznych można przyjąć, że FDG-PET jest skutecznym badaniem w różnicowaniu pojedynczych zmian guzowatych w płucach, guzów trzustki, zmian resztkowych po chemioterapii chłoniaków złośliwych. Badanie umożliwia użycie większej dokładności w stopniowaniu raka przełyku, raka piersi, raków rejonu głowy i szyi, raka płuca, czerniaka i chłoniaków. PET umożliwia monitorowanie radioterapii i chemioterapii u chorych z rozpoznaniem chłoniaków nieziarnicy złośliwej. FDG-PET skutecznie różnicuje wznowę i włóknienie po radioterapii w przypadkach raka jelita grubego, raka tarczycy, raków rejonu głowy i szyi, raka płuca, czerniaka. Obrazowanie procesów metabolicznych umożliwia istotne zmniejszenie liczby kosztownych, inwazyjnych procedur chirurgicznych i w efekcie pozwala na obniżenie kosztów leczenia.

Positron emission tomography – the new diagnostic tool in oncology

Positron Emission Tomography (PET) is the most powerful molecular imaging technique currently available for clinical use. The most commonly used radiopharmaceutic in oncology is 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG – practical half-time 110min). PET imaging with FDG can be used to exploit the metabolic differences between benign and malignant cells because tumor cells demonstrate increased glucose metabolism. This is due, in part, to increased numbers of glucose transporter proteins and increased intracellular enzyme levels, such as hexokinase, which promote glycolysis. Functional image with PET and anatomical images (CT, MR) provide complementary information and in many circumstances, registration of both sets of images is necessary for correct interpretation. As the uptake of FDG is different in different tumours, various indications for FDG-PET imaging have been investigated, including the differentiation of benign and malignant lesions, malignancy staging, detection of recurrence and monitoring tumor therapy. Clinical indications for FDG-PET were established for differentiating benign and malignant lesions in pulmonary nodules, pancreatic masses and residual masses after chemotherapy in malignant lymphoma. FDG-PET also allowed to improve staging in oesophageal cancer; breast cancer; head and neck cancer; malignant lymphoma, lung cancer and malignant melanoma. Effectiveness of radio- and/or chemotherapy has become easier to control in patients with Hodgkin's disease and high-grade non-Hodgkin lymphoma. Also restaging was improved – in relapsing thyroid cancer; colorectal cancer; head and neck cancer; lung cancer and malignant melanoma. Metabolic imaging allows to reduce the use of more costly and invasive surgical methods significantly. Eventually PET imaging may decrease health care costs by reducing the number of invasive procedures.

Słowa kluczowe: pozytonowa tomografia emisyjna, onkologia

Key words: positron emission tomography, oncology

W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się istotny rozwój technik diagnostycznych w dziedzinie medycyny nuklearnej. Upowszechniona w praktyce klinicznej pozytonowa tomografia emisyjna (PET) umożliwia badanie jakościowe i ilościowe procesów biochemicznych, zachodzących w komórkach „*in vivo*”. Jest metodą obrazowania warstw ciała, polegającą na wprowadzeniu do organizmu źródeł promieniowania beta+ (emiterów pozytonowych) w postaci radioizotopów. W reakcji anihilacji pary elektron – pozyton powstają dwa kwanty promieniowania gamma o energii 511 keV, rejestrowane skanerem PET. Komputerowa obróbka danych umożliwia uzyskanie trójwymiarowego obrazu dystrybucji radioizotopu w tkankach [1].

Do zestawu urządzeń pozytonowej tomografii emisyjnej wchodzi: cyklotron, laboratorium do produkcji radiofarmaceutyków, skaner PET oraz system komputerowy do analizy danych [2, 3]. W cyklotronie, w wyniku bombardowania jąder atomów tlenu lub azotu, odbywa się wytwarzanie radionuklidów ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F – pierwiastków wchodzących w skład związków organicznych, biorących udział w procesach biochemicznych. Synteza radiofarmaceutyków z uzyskanych izotopów przeprowadzana jest w laboratorium, z uwzględnieniem istotnych ograniczeń, takich jak: krótki czas półtrwania (od 2,07 min. dla ^{15}O , do 109,8 min. dla ^{18}F) oraz wysoka radioaktywność preparatów [4].

Najczęściej stosowanym radioizotopem, emitującym pozytony, jest ^{18}F -fluoro-deoksy-glukoza (FDG). Pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem FDG wykorzystuje zjawisko zwiększonego metabolizmu glukozy w komórkach nowotworowych, zależnego od wzrostu aktywności enzymów transportujących glukozę do komórki i nasilenia procesu glikolizy w przestrzeni pozakomórkowej. Zaletą FDG jest jej czas połowicznego rozpadu około 2 godzin, który umożliwia odpowiednią dystrybucję w tkankach w czasie trwania badania. Do rzadziej stosowanych znaczników należy [^{11}C]L-Metionina, [^{13}N]Amoniak, [^{15}O]Woda, izotopy ^{82}Rb , ^{18}F [4].

Przewaga pozytonowej tomografii emisyjnej nad innymi metodami obrazowania polega na możliwości rejestrowania procesów patologicznych w komórkach i tkankach przed wystąpieniem zmian strukturalnych. Ponadto PET charakteryzuje struktury anatomiczne w sytuacji, gdy wyniki badań morfologicznych są trudne do interpretacji. PET umożliwia badanie całego ciała w krótkim czasie, przy niskiej ekspozycji na promieniowanie (7-10 mSv dla PET i 20-40 mSv dla CT), bez ryzyka niepożądanych skutków ubocznych [5].

Pozytonowa tomografia emisyjna znalazła dotychczas zastosowanie w trzech głównych dziedzinach medycyny: onkologii, kardiologii i neuro-psychiatrii [6-8]. Obrazowanie przy pomocy PET w kardiologii umożliwia precyzyjną ocenę ubytku perfuzji mięśnia sercowego i jako „złoty standard” jest stosowane przed planowanymi operacjami rewaskularyzacji u chorych z wysokim ryzykiem okołoperacyjnym oraz transplantacją serca. Badanie PET jest wykorzystywane w różnicowaniu chorób naczyń wieńcowych oraz kardiomiopatiach, gdy wyniki badań konwencjonalnych są niejednoznaczne [7, 9-11]. Do oce-

ny perfuzji mięśnia sercowego używany jest znacznik $^{13}NH_3$, natomiast badanie metabolizmu odbywa się przy udziale fluoro-deoxy-glukozy [12].

Dziedzina neurologii i psychiatrii zyskała nowe narzędzie do diagnozowania zaburzeń funkcjonowania centralnego układu nerwowego, przebiegających bez uchwytanych zmian morfologicznych [8]. Badanie PET, poprzez uwidocznienie ograniczonych lub rozlanych obszarów o obniżonej aktywności metabolicznej w mózgu, umożliwia wczesne rozpoznanie, różnicowanie i leczenie chorób przebiegających z demencją (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, demencja z przyczyn naczyniowych lub demencja pourazowa) [13, 14]. Pozytonowa tomografia emisyjna wykonywana jest u chorych z epilepsją, w przypadkach wątpliwych wyników rezonansu magnetycznego. PET umożliwia wykrycie przyczyny napadów i pozwala na wyodrębnienie grupy chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego [15]. W badaniu PET mózgu najważniejszą rolę odgrywa ocena metabolizmu glukozy przy użyciu znacznika FDG, rzadziej stosowana jest [^{11}C]L-metionina, natomiast w diagnozowaniu epilepsji wykorzystuje się znacznik [^{11}C]Flumazenil [16].

W praktyce klinicznej, około 80% badań PET wykonywanych jest na użytek onkologii. FDG-PET znajduje szerokie zastosowanie w zakresie diagnozowania, oceny stopnia zaawansowania, monitorowania leczenia i wykrywania wznowy nowotworów złośliwych. Włączenie pozytonowej tomografii emisyjnej do zestawu badań diagnostycznych nie zmierza do zastąpienia innych sposobów obrazowania zmian strukturalnych, takich jak: tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. PET, jako badanie oceniające procesy biochemiczne „*in vivo*”, pozwala na uzupełnienie informacji uzyskanych drogą badań morfologicznych. Co więcej, dalszy rozwój technologii umożliwia obecnie połączenie aparatury do obrazowania procesów biochemicznych oraz zmian anatomicznych, w celu uzyskania nałożonych obrazów pozytonowej tomografii emisyjnej i tomografii komputerowej. Połączone obrazy PET i CT nie tylko ułatwiają właściwą interpretację uzyskanych danych, ale również mogą być wykorzystane w trakcie planowania radioterapii. Precyzyjne zdefiniowanie obszarów do napromieniania umożliwia poprawę odległych wyników leczenia poprzez ograniczenie objętości napromienianej, zmniejszenie ryzyka powikłań popromiennych i eskalację dawki całkowitej [17-19].

Ponad 20-letnie doświadczenia z pozytonową tomografią emisyjną prowadzą do szybkiego wzrostu liczby skanerów PET na całym świecie. Obecnie w USA pracuje około 150 aparatów PET, w Niemczech ponad 80, w pozostałych krajach europejskich od kilku do kilkunastu. W krajach Europy Wschodniej zaledwie kilka.

Zwiększająca się dostępność pozytonowej tomografii emisyjnej idzie w parze z rosnącą liczbą publikacji na temat wykorzystania tego badania w onkologii. Doświadczenia amerykańskie pozwoliły na ustalenie wskazań do wykonania badania PET, podlegających refundacji. Należą do nich diagnozowanie, stopniowanie i monitorowanie leczenia u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca, raka przełyku, raka jelita grubego, chło-

niaków ziarniczych i niezziarniczych, raków rejonu głowy i szyi oraz czerniaka w stopniu N0 [1, 6].

Interdyscyplinarny zespół badaczy niemieckich przeprowadził, w oparciu o kryteria „*evidence-based medicine*”, metaanalizę dostępnych badań klinicznych, oceniających skuteczność FDG-PET w onkologii. Wyniki opublikowano na konferencji „Onko-PET III” w 2000 roku. Po przeanalizowaniu 122 publikacji, z łączną liczbą 7,092 chorych, przyjęto następujące wskazania do badania FDG-PET: różnicowanie pojedynczych zmian guzowatych w płucach, diagnozowanie guzów trzustki i zmian resztkowych po chemioterapii chłoniaków złośliwych. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego w raku przelyku, raku piersi, rakach rejonu głowy i szyi, raku płuca, czerniaku i chłoniakach. FDG-PET skutecznie różnicuje wznowę i włóknienie po radio-chemioterapii w rakach jelita grubego, raku tarczycy, rakach rejonu głowy i szyi, raku płuca, czerniaku.

Badania nad zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej w obrazowaniu metabolizmu centralnego układu nerwowego i diagnozowaniu zmian nowotworowych trwają od około 20 lat. Wysoką wartość PET potwierdzono w różnicowaniu martwicy lub blizny ze wznową procesu nowotworowego w przypadku glejaków o wysokim stopniu złośliwości, zwłaszcza gdy wyniki MR lub CT są niejednoznaczne [20]. Ocena intensywności wychwytu znacznika w nacieku może być wykorzystana w różnicowaniu glejaków o wysokim i niskim stopniu złośliwości. Wysoka aktywność metaboliczna jest skorelowana z wyższym stopniem złośliwości histologicznej guza i łączy się z gorszym rokowaniem [21, 22]. Monitorowanie terapii guzów o niskim stopniu złośliwości przy pomocy PET pozwala, w sposób nieinwazyjny, na wykrycie wznowy z transformacją w postać bardziej złośliwą oraz wybór optymalnego leczenia. Najczęściej stosowanym radioznacznikiem jest fluoro-deoxy-glukoza, pomimo, iż podstawowy wychwyty glukozy w mózgu jest wysoki. W przypadkach guzów o niskim stopniu złośliwości niekiedy rozstrzygające jest badanie z użyciem [¹¹C]Metioniny [23]. Badanie PET jest wykorzystywane w określaniu położeniu guza w trakcie biopsji stereotaktycznej lub planowaniu radioterapii w przypadkach wątpliwych [24].

Interpretacja wyników FDG-PET całego ciała może stwarzać wiele trudności, jako że glukoza jest podstawowym substratem procesów biochemicznych, dostarczających energię w tkankach. Fizjologiczny wzrost wychwyty znakowanej glukozy, będący przyczyną błędów diagnostycznych, występuje w grasicy i migdałkach u dzieci, w przewodzie pokarmowym, układzie moczowym, mięśniu sercowym i mózgu oraz podczas zwiększonego napięcia mięśni np. krtani, gardła, przepony. Patologiczny wzrost aktywności metabolicznej wywołują np.: swoiste i nieswoiste stany zapalne, choroba Gravesa-Basedowa, hyperplazja szpiku po intensywnej chemioterapii [25-27].

Pozytonowa tomografia emisyjna, chociaż jest badaniem drogim, umożliwiła właściwą kwalifikację chorych do przeprowadzenia inwazyjnych badań diagnostycznych lub obciążającej, kosztownej terapii. W efekcie stwarza szansę na uzyskanie poprawy odległych wyników leczenia

onkologicznego, przy obniżonych, całkowitych kosztach leczenia, co znajduje potwierdzenie w opracowaniach oceniających „*cost-effectiveness*” [28].

Dr n. med. Aleksandra Lewandowska

Dział Radioterapii
Regionalne Centrum Onkologii
Szpital im. Prof. F. Łukaszczyka
ul. I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz

Piśmiennictwo

- Marsden PK. Principles and methods. W: Maisey MN, Wahl RL, Barrington SF, (red.) Atlas of clinical positron emission tomography. London: Arnold; 2002, s. 3-33.
- Budinger TF. PET instrumentation: what are the limits? *Semin Nucl Med* 1998; 28: 247-67.
- Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK i wsp. Whole-body positron emission tomography: Part 1. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med* 1992; 33: 1191-99.
- Tewson TJ, Krohn KA. PET radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects. *Semin Nucl Med* 1998; 34: 221-34.
- Silberstein EB. Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Pharmacopoeia Committee of Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998; 39: 2190-92.
- Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III”, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-23.
- Anonymous. [Indications for clinical applications of emission tomography in cardiology. Position report of the PET Cardiology Study Group of the German Society of Nuclear Medicine and the Nuclear Cardiology Study Circle of the German Society of Cardiology]. *Zeitschrift fur Kardiologie* 1996; 85: 453-68.
- Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F i wsp. Clinical value of positron emission tomography in neuromedicine. Position paper on results of an interdisciplinary consensus conference. *Nervenarzt* 1998; 69: 1045-60.
- Bax JJ, Visser FC, Lingem A i wsp. Metabolic imaging using F18-fluorodeoxyglucose to assess myocardial viability. *Int J Card Imaging* 1997; 13: 145-55; discussion 157-6.
- Flameng WJ, Shivalkar B, Spiessens B i wsp. PET scan predicts recovery of left ventricular function after coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1694-1701.
- Hass F, Haehnel CJ, Picker W i wsp. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1693-1700.
- Sand NP, Botcher M, Madsen MM i wsp. Evaluation of regional myocardial perfusion in patients with severe left ventricular dysfunction: comparison of ¹³N-ammonia PET and ^{99m}Tc sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 4-13.
- Antonini A, Kazumata K, Feigin A i wsp. Differential diagnosis of parkinsonism with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 1998; 13(2): 268-74.
- Small GW, Leiter F. Neuroimaging for the diagnosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 11): 4-7.
- Ferrie CD, Maisey MN, Cox T i wsp. Focal abnormalities detected by ¹⁸F-FDG positron emission tomography in children with epileptic encephalopathies. *Arch Dis Childh* 1996; 75: 102-7.
- Savic I, Thorel JO, Roland P. ¹¹C flumazenil positron emission tomography visualises frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 1995; 36: 1225-32.
- Caldwell CB, Mak R, Skinner M i wsp. Can PET provide the 3D extent of tumor motion for individualized internal target volumes? A phantom study of the limitations of CT and the promise of PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1381-93.
- Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG i wsp. The impact of F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55: 317-24.

19. Nestle U, Walter K, Schmidt S i wsp. F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 593-97.
20. Lilja A, Lumdqvist H, Olsson Y i wsp. Positron emission tomography and computed tomography in differential diagnosis between recurrent or residual glioma and treatment-induced brain lesions. *Acta Radiol* 1989; 30: 121-28.
21. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus R i wsp. Optimal cutoff levels of 18Ffluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995; 195: 47-52.
22. De Witte O, Levivier M, Violon P i wsp. Prognostic value positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 1996; 39: 470-76.
23. Ogawa T, Inugami A, Hatazawa J i wsp. Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of fludeoxyglucose F and L-methyl-11C-methionine. *Amm J Neuroradiol* 1996; 17: 345-53.
24. Pirotte B, Goldman S, Bidaut LM i wsp. Use of positron emission tomography (PET) in stereotactic conditions for brain biopsy. *Acta Neurochir* 1995; 134: 79-82.
25. Cook G, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiology and benign pathological variants in 18FDG PET scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 1996; 26: 308-14.
26. Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F. Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJ Roentgenol* 1997; 169: 1675-80.
27. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999; 19: 61-77.
28. Weber W, Bulow H, Romer W i wsp. Cost effectiveness of FDG-PET in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Eur J Cancer* 1997; 33: 39-39

Otrzymano: 12 czerwca 2003 r.

Przyjęto do druku: 16 lipca 2003 r.