

PET/CT-vizsgálatok szerepe és hatása a megfelelő terápia megválasztásában az onkológiai betegek kezelése során.

Klinikai tapasztalataink

Sinkó Dániel, Landherr László

Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ, Budapest

A PET/CT-vizsgálatok napjainkban egyre nagyobb szerepet kapnak a daganatos betegek ellátása során. A PET/CT-nek nemcsak a diagnózis felállításában és a pontos stádiummeghatározásban van jelentősége, hanem szerepet kap a sugárterápia tervezésében, valamint a terápiás hatás követésére is alkalmas. A Fővárosi Onkoradiológiai Központ szakambulanciáján 2006 novemberétől 2010 novemberéig összesen 153 alkalommal kértünk PET/CT-vizsgálatot. 9 vizsgálaton nem jelent meg a beteg, ezért 144 eset került feldolgozásra. Vizsgálatunk során a kéréseket összevetettük a leletekkel, elemeztük, hogy a PET/CT hány esetben módosította a korábban meghatározott terápiát, valamint a műtetre kerülő betegeknél összevetettük a szövettani eredményeket a PET/CT-vizsgálatról adott véleménnyel. A vizsgálati kérésekre 79 esetben egyértelmű választ kaptunk, ezek mind pozitív eredménnyel zárultak. 45 esetben a PET/CT-vizsgálat negatív volt. Egyértelmű diagnózist nem adó vizsgálati lelettel 10 esetben találkoztunk. Utólag szövettanilag igazolva 4 álpozitív és 6 álnegatív vizsgálat fordult elő. A PET/CT-vizsgálatot megelőzően tervezett, vagy már folyamatban lévő terápia a lelet hatására 77 esetben módosult. Összességében a PET/CT-vizsgálat az esetek több mint felében (54,9%) egyértelműen megválaszolta a klinikus által feltett kérdéseket. A betegek több mint 50%-ában a korábban megtervezett onkológiai kezelési stratégiát is módosította a PET/CT-vizsgálat eredménye (53,5%). Magyar Onkológia 56:230-234, 2012

Kulcsszavak: PET/CT, terápiás döntés, sugárterápia

Nowadays PET/CT examinations have got more and more important role during cancer treatment. It has importance not only in diagnostic examination and staging but also in the radiation planning process and measuring the therapeutic effect. From November 2006 to November 2010 there were 153 PET/CT examinations requested by the Oncology Outpatient Clinic, Uzsoki Hospital. Nine patients were excluded from the examination. In the clinical trial we have aimed to measure what the correlation between the oncologists' questions and the PET/CT results was, in how many cases the PET/CT had influence on therapeutic decision-making. In the case of the patients waiting for the operation we compared the results of the pathological examinations to the results of the PET/CT. The oncologists got the expected answers in 79 cases, while in 45 cases the answers were negative. In 10 cases there were no definite answers. Ten cases proved to be false negative or false positive based on the later pathological examination. As a result of the PET/CT findings the originally planned therapeutic decisions or the therapies in process have been modified in 77 cases. To sum up, the PET/CT gave the expected answers to the oncologists' questions in more than half of the cases (54.9%) and modified the originally prescribed therapy in 53.5% of the cases.

Sinkó D, Landherr L. The role of PET/CT in decision-making during cancer treatment. Clinical experience. Hungarian Oncology 56:230-234, 2012

Keywords: PET/CT, therapeutic decision, radiation therapy

Levelezési cím: Dr. Sinkó Dániel, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Uzsoki utcai Kórház, 1145 Budapest, Uzsoki u. 29–41.

Telefon: 467-3700/1208, e-mail: sinko.daniel@uzsoki.hu

Közlésre érkezett: 2012. május 9. • Elfogadva: 2012. szeptember 13.

BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedben a CT és az MR képalkotó vizsgálatok mellett a PET- és az integrált PET/CT-vizsgálatok egyre nagyobb szerepet játszanak a daganatos betegségek diagnosztikájában (4, 10, 22). A PET/CT nem csak az elsődleges diagnózis felállításában és a differenciáldiagnosztikában segít, hanem hatékonynak bizonyult a betegség követésében, a daganat kiterjedésének pontos megítélésében, esetleges metasztázisok igazolásában (9, 12, 14, 25).

Mindezek mellett kiemelt szerepe van a PET/CT-nek a sugárterápia tervezési folyamatában, főként a céltérfogatok definiálásában, a pontos nyirokcsomóstátus meghatározásában, valamint a távoli metasztázisok kizárásában (6, 13, 15, 19, 21).

A PET és a PET/CT képalkotás számos előnye mellett ennek a vizsgálati módszernek is vannak korlátai. A hazánkban leginkább elterjedt és rutinban használt PET/CT során alkalmazott tracer, a 18F-FDG (18F-fluorodezoxiglükóz) fokozott felvétele előfordulhat malignus folyamatok mellett gyulladásos szövetben is. A radiofarmakon – mint módosított glükózmolekula – nagyfokú halmozása előfordul a központi idegrendszerben és a magas kiválasztás miatt az urogenitális rendszerben is. Előrehaladott daganatos betegségekben, például peritonealis carcinosis mellett nem feltétlenül ábrázolódik a folyamat tényleges kiterjedése, az egységesen magas radiofarmakon-felvétel és a homogén jeladás miatt (1, 17, 20).

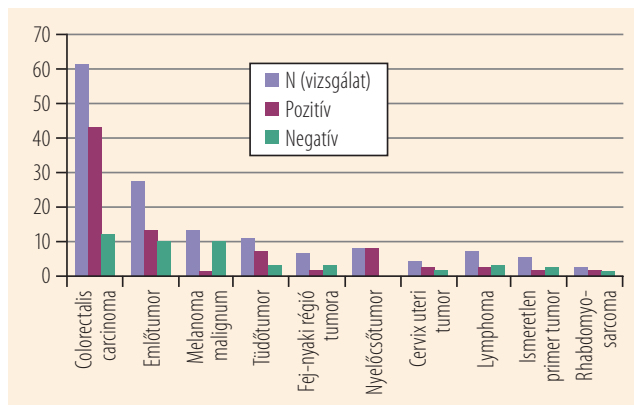
Figyelembe véve a PET/CT előnyeit és korlátait, valamint viszonylagosan magas költségét és a vizsgálatához való korlátozott hozzáférést, rendkívül fontos annak meghatározása, hogy a beteg számára mikor jelent leginkább előnyt a vizsgálat elvégzése. A helyes stratégia kialakítását szeretnénk saját vizsgálati eredményeinkkel segíteni.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

Az Uzsoki utcai Kórház Onkoradiológiai Osztály Szakambulanciáján 2006 novemberétől 2010 novemberéig 123 betegnél összesen 153 alkalommal kértünk PET/CT-vizsgálatot. Mivel 9 esetben a vizsgálaton nem jelent meg a beteg, ezért végül 144 vizsgálatkérő lap és lelet került feldolgozásra. (Leginkább colorectalis carcinoma és emlőtumor miatt kért vizsgálatokra nem mentek el a betegek.) Daganatlokalizáció szerint 61 colorectalis carcinoma, 27 emlőtumor, 13 melanoma malignum, 11 tüdőtumor, 6 fej-nyaki daganat, 8 nyelöcsőtumor, 7 lymphoma és 4 nőgyógyászati tumor miatt kezelt betegnél, valamint 5 ismeretlen primer tumor és 2 esetben rhabdomyosarcoma miatt történt vizsgálat (1. ábra).

A vizsgálatok a PET-CT Orvosi, Diagnosztikai KFT Debreceni és Budapesti intézeteiben, valamint a Pozitron-Diagnosztikai Központban, Budapesten történtek.

1. ábra. PET/CT-vizsgálatok betegségek szerinti megoszlása, pozitív és negatív vizsgálatok eloszlása



Elemzésünk végpontja az volt, hogy a klinikus által feltett kérdésre mennyiben adott kielégítő választ a PET/CT. Egyértelműen megfelelő válasznak minősítettük azokat a pozitív PET/CT-leleteket, amelyek véleménye később aspirációs citológiai vizsgálattal és/vagy egyéb képalkotó vizsgálattal is megerősítést nyert. A vizsgálatok eredményét bizonytalannak értékeltük, amennyiben felvetette a malignus folyamat gyanúját, de ezt egyértelműen nem állította. Szintén bizonytalannak értékeltük a vizsgálatot, ha a vélemény további kiegészítő vizsgálatot, szoros obszervációt javasolt, továbbá ha semmilyen más képalkotó vizsgálat és/vagy szövettani mintavétel mellett sem igazolódtott malignitás.

Figyelembe véve, hogy minden egyes betegnél rendelkezésre állt a korábban meghatározott terápiás stratégia, lehetőségünk volt azt is vizsgálni, hogy a PET/CT eredménye mennyiben befolyásolta a korábban eltervezett terápiát. Természetesen a negatív eredményű vizsgálat is befolyásolhatta a terápiás döntésünket. 16 beteg került a vizsgálatot követően műtetre. Azoknál a betegeknél, akiknél műtéti ellátás történt, a szövettani vizsgálat eredményét is figyelembe vettük és összevetettük a PET/CT-vizsgálat eredményével. A szövettani vizsgálattal alátámasztott álpozitív és álnegatív eredmények segítségével határoztuk meg a specificitást és szenzitivitást (1. táblázat).

EREDMÉNYEK

A 153 alkalommal kért és 144 esetben el is végzett PET/CT-vizsgálatnál azt találtuk, hogy a klinikus által feltett kérdésre 79 esetben egyértelmű választ adott a PET/CT. Ezek a vizsgálatok megfeleltek a táblázatban szereplő pozitív leleteknek. Negatív eredménnyel járó vizsgálat 45 esetben fordult elő, ebből 6 betegnél a korábban elvégzett pozitív PET/CT-vizsgálat után a kezelések hatására komplett remisszió igazolódtott. Egyértelmű választ nem adó vizsgálati lelettel

1. táblázat. PET/CT-vizsgálatok betegségek szerinti megoszlása, pozitív és negatív vizsgálatok eloszlása, valamint az álpozitív és álnegatív vizsgálatok gyakorisága

Lokalizáció	N (vizsgálat)	Pozitív	Negatív	Álpozitív	Álnegatív	Nem egyértelmű	Nem jelent meg a beteg
Colorectalis carcinoma	61	43	12	2	1	3	7
Emlőtumor	27	13	10		2	2	2
Melanoma	13	1	10		2		
Tüdőtumor	11	7	3			1	
Fej-nyaki régió tumora	6	1	3	1		1	
Nyelőcsőtumor	8	8					
Cervix uteri tumor	4	2	1	1			
Lymphoma	7	2	3			2	
Ismeretlen primer tumor	5	1	2		1	1	
Rhabdomyosarcoma	2	1	1				
Összesen:	144	79	45	4	6	10	9

10 esetben találkoztunk. Műtetre kerülő betegeknél korábban 4 esetben fordult elő álpozitív és 6 esetben álnegatív vizsgálat. Pozitív PET/CT-vizsgálatokat követően elvégzett műtét után vastagbél tumoros betegek májmetasztázisa 2 esetben csak nekrotikus, reaktív folyamatnak bizonyult a szövettani feldolgozás során, valamint egy fej-nyaki- és egy cervix tumoros betegnél radikális műtét során reaktív nyirokcsomót találtak, ezért ezek a vizsgálatok álpozitívnak bizonyultak.

Melanoma és emlőtumor miatt végzett negatív PET/CT-t követő műtétek során peritonealis carcinosis igazolódott, amelyet szövettani vizsgálattal is megerősítettek, ezért ezek a vizsgálatok álnegatívnak bizonyultak.

A tervezett onkológiai kezelést 77 esetben módosította a PET/CT-vizsgálat eredménye (53,5%). A klinikus által feltett kérdést az esetek több mint felében egyértelműen megválaszolta a PET/CT (54,9%). A vizsgált lokalizációkban összesítve a PET/CT-vizsgálat érzékenységet 96,5%-nak, specificitását 75,8%-nak találtuk. Irodalmi adatok a 18F-FDG PET átlagos szenzitivitását az összes onkológiai vizsgálatokat tekintve 84%-ban határozzák meg, a specificitását pedig 88%-osnak véleményezik (3, 8).

A betegség lokalizációját tekintve, a colorectalis carcinoma miatt kezelt betegek esetében a műtétet követő szövettani vizsgálat során leginkább a nyirokcsomóstátusban találtunk álpozitív eredményeket. Saját vizsgálatunk alapján a colorectalis carcinomák esetében a specificitás 85,7%, szenzitivitás 98,3% volt a daganat disseminációjának tekintetében. Ebben az anyagban az álnegatív eredmény a mű-

tét során igazolódott peritonealis carcinosisból adódott. Megemlítendő, hogy az emlőtumor miatt operált betegek csoportjában előforduló szövettanilag igazolt álnegatív eredmények szintén a peritonealis carcinosis voltak összefüggésben. Melanoma stádiumának pontosítása miatt kért vizsgálatok során szoliter májmetasztázis ábrázolódott 2 esetben, amelyek miatt végzett sebészi feltárás közben peritonealis disseminatio igazolódott, amit a PET/CT-vizsgálat nem írt le. Tekintettel arra, hogy saját anyagunkban a fent említett két daganatlokalizáción kívül nem fordult elő szövettani vizsgálattal igazolt álpozitív vagy álnegatív vizsgálat, a többi esetben specificitást és szenzitivitást nem tudtunk vizsgálni.

MEGBESZÉLÉS

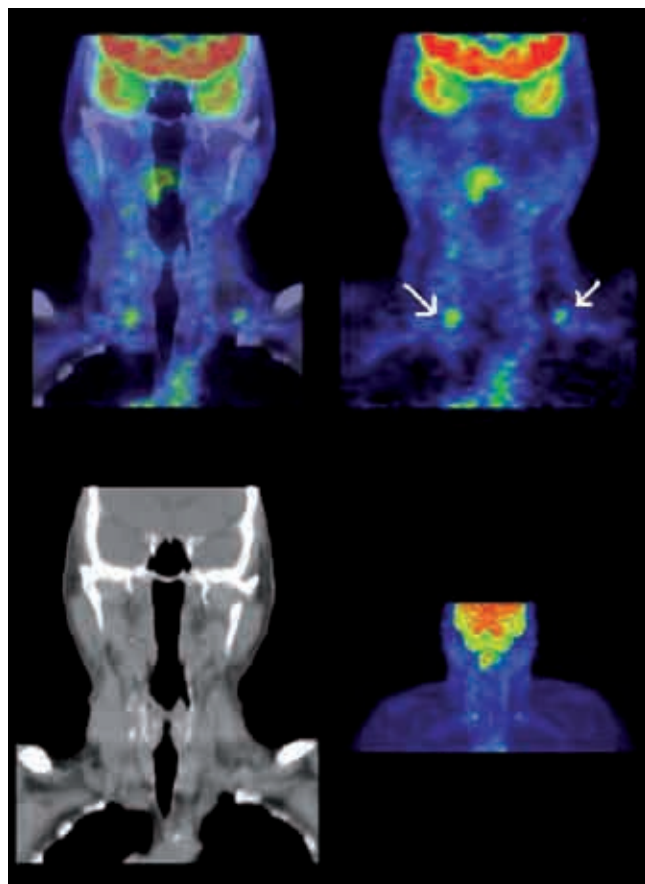
A PET/CT-vizsgálat a rosszindulatú daganatos betegségek diagnosztikájában, ellátásában és követésében egyre nagyobb szerephez jut a CT- és az MR-vizsgálatok mellett. Tekintettel arra, hogy viszonylagosan magas költségű és korlátozott számban végezhető vizsgálatról van szó, fontos a klinikus számára, hogy tisztában legyen azzal, mikor jelent kifejezett előnyt a beteg számára a vizsgálat elvégzése. A vizsgálat költségei miatt a korábbi költséghatékonysági tanulmányok eredményeire támaszkodva az Egyesült Államokban a nagy biztosítótársaságok már 1993-ban PET indikációs rendszert dolgoztak ki. Hazánkban 1994-től létezik PET indikációs lista, valamint PET várólista bizottság, amely ellenőrzi az indikációk helyességét, elősegíti

a vizsgálatok lebonyolítását és gazdálkodik a rendelkezésre álló finanszírozott keretszámmal. Emellett a PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia is többször megrendezésre került, amely segíti megfogalmazni az irányelveket a hazai gyakorlat számára (2).

A PET/CT igen érzékeny vizsgálat. A CT-vel kombinált PET-vizsgálat egyértelműen pontosabb diagnózist ad, mint a PET önmagában (18).

Tüdőtumoroknál és metasztázisoknál az irodalom szerint a PET szenzitivitása 90% feletti, a specificitás 85%, fejnyaki tumoroknál a nyirokcsomóstátusra vonatkozó szenzitivitás és specificitás 90% feletti (11, 16). Colorectalis carcinomák áttéteinek igazolásában a PET szenzitivitása 85%, a specificitás 90% (11). Saját vizsgálati eredményeink ehhez igen hasonlóak. Egy korábbi tanulmány szerint emlőtumorok esetében az axilláris nyirokcsomóstátus megítélésére a PET szenzitivitása 60% feletti, a specificitás

2. ábra. Hagyományos képalkotó vizsgálatokkal negatív nyaki nyirokcsomóstátus PET/CT-vizsgálata során kétoldali nyirokcsomó-metasztázis igazolódott, ezért a terápiás terv és a besugárzási céltérfogat is módosult. Technikai okok miatt biopszia nem történt (2009).



80%, emlőtumor oszteolitikus csontmetasztázisa esetében a szenzitivitás 90% körül van (24). Emlőtumorok követésekor a hagyományos diagnosztika mellett a PET/CT-nek a primer szisztémás kemo- és endokrin terápia eredményességének lemerésében komoly szerepe lehet a jövőben (14).

A 18F-FDG PET/CT hasznosnak bizonyult a szövettanilag is verifikálható második primer malignus folyamat kimutatására, amely függetlenül a lokalizációtól kb. 5%-ban fordult elő daganatos betegek vizsgálata során (5).

A magas fokú szenzitivitás mellett a sugárterápia tervezésében is szerepet játszik a PET/CT, nemcsak a daganat pontos kiterjedése, a BTV (biological target volume) meghatározásánál, hanem a nyirokcsomóstátus rögzítésében és a távoli metasztázisok kizárásában is (15). Korábban publikált vizsgálati eredményeink szerint a PET/CT-alapú besugárzástervezés az esetek több mint felében módosította a korábban meghatározott kezelési tervet és a besugárzási céltérfogat meghatározását (21) (2. ábra). A sugárterápia során alkalmazott dózist leginkább a környező védendő szervek sugártűrő tulajdonsága limitálja. Önmagában a PET/CT-alapú besugárzástervezéssel, a viabilis tumor pontosabb határainak definiálásával lehetőség van a rizikószervek dózisterhelésének csökkentésére, amelynek a késői mellékhatásokban igen nagy jelentősége lehet (13).

A sugárterápiában megjelenő új besugárzási technikák, mint például az IMRT (intensity-modulated radiotherapy), vagy az IGRT (image-guided radiotherapy) lehetőséget adnak arra, hogy a céltérfogatra nagyobb dózist szolgáltatassanak ki, mint az a hagyományos besugárzási technikákkal lehetséges.

Lehetőség van a tumoron belüli inhomogenitás PET/CT-vel történő meghatározására, majd ennek a régióknak a hagyományos frakcionált sugárkezelés közbeni, szimultán „kiemelt” besugárzására nagyobb dózissal az ún. SIB kezelés során (SIB: simultaneous integrated boost) (23). Integrált boost kezelés során nem csak a primer tumor területére lehetséges a nagyobb sugárdózis kiszolgáltatása, hanem a regionális nyirokcsomó-metasztázisok kiemelt dózissal való ellátására is lehetőség van. Ezzel a módszerrel kitűnő tapasztalatok vannak prosztata-daganat vagy méhnyaktumor miatt történő sugárkezelések során (23, 26).

Érdeemes megemlíteni, hogy az új sugárterápiás technikák eredményei főként a mellékhatások csökkentésében, a rizikószervek védelmében és a dózishomogenitás korrekciójában játszanak kiemelkedő szerepet, de mivel így lehetőség nyílik magasabb előírt dózis kiszolgáltatására a primer tumor és a nyirokregiók területére, a betegek túlélését is meghosszabbíthatják, betegségstípusától függően (7).

Összefoglalásként elmondható, hogy a PET/CT-vizsgálat megváltoztatta az onkológiai betegek diagnosztikus algoritmusát, jelentősen befolyásolta a klinikusok terápiás döntését

és befolyásolhatja a sugárterápia tervezési folyamatát. Vizsgálatunk szerint megállapítható, hogy onkológiai betegek ellátása során a klinikai gyakorlatban a PET/CT-vizsgálat az esetek nagyobb részében kielégítő választ adott a klinikus által feltett kérdésre, valamint az esetek több mint felében befolyásolta a terápiás döntést.

IRODALOM

1. Bakheet SM, Saleem M, Powe J, et al. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med* 25:273–278, 2000
2. Borbély K, Szilágyi I, Kásler M. IV. PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia állásfoglalása. *Magyar Onkológia* 55:117–127, 2011
3. Borbély K, Kásler M. Új lehetőségek a daganatok diagnosztikájában: pozitronemissziós tomográfia - komputertomográfia (PET-CT). In: A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Szerk. Kásler M. Semmelweis Kiadó, Budapest 2008, pp. 731–750
4. Chiang S. Principles of PET-CT scanning. In: PET-CT in Radiotherapy Treatment Planning. Eds. Paulino AC, Teh BS. Saunders Elsevier, Philadelphia 2008, pp. 21–24
5. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, et al. Improved detection of second primary cancer using integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 23:7654–7659, 2005
6. Deantonio L, Beldi D, Gambaro G, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiat Oncol* 3:29–30, 2008
7. Fodor A, Fiorino C, Dell'Oca I, et al. PET-guided dose escalation tomotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Strahlenther Onkol* 187:736–743, 2011
8. Gamhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG-PET literature. *J Nucl Med* 42(5 Suppl):1S–93S, 2001
9. Gutzeit A, Antoch G, Kühl H, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT – initial experience. *Radiology* 234:227–234, 2005
10. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, et al. Dual time point fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 26:1345–1348, 1999
11. Khandani AH, Sheikh A. Nuclear Medicine. In: Clinical Radiation Oncology. Eds. Gunderson LL, Tepper JE. Elsevier, Philadelphia 2007, pp. 207–214
12. Laufente S, Arguis P, Fuster D, et al. Assessment of radiofrequency ablation of lung metastasis from colorectal cancer using dual time-point PET/CT. *Clin Nucl Med* 36:603–605, 2011
13. Lőcsei Z, Hideghéty K, Farkas R, et al. PET/CT alkalmazása nem-kisszemes tüdődaganatos betegek sugárkezeléséhez. *Magyar Onkológia* 55:274–280, 2011
14. Madaras B, Horváth Zs, Láng I, et al. A PET/CT szerepe az emlőrák diagnosztikájában és kezelésében – összefoglaló az eddig megszerzett ismeretekről és a kutatás további irányáról. *Magyar Onkológia* 56:23–29, 2012
15. Mah, K. Biological Target Volume. In: PET-CT in Radiotherapy Treatment Planning. Eds. Paulino AC, Teh BS. Saunders Elsevier, Philadelphia 2008, pp. 52–86
16. Menda Y, Graham MM. Update on 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. *Semin Nucl Med* 35:214–219, 2005
17. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, et al. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol* 25:317–322, 1998
18. Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, et al. Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imag* 31:1456–1461, 2004
19. Schwartz DL, Ford EC, Rajendran J, et al. FDG-PET/CT-guided intensity modulated head and neck radiotherapy: A pilot investigation. *Head Neck* 27:478–487, 2005
20. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL, et al. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG-PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographic* 19:61–77, 1999
21. Sinkó D, Klinkó T, Weisz Cs, et al. PET/CT alapú besugárzástervezéssel szerzett tapasztalatok fej-nyaki tumorokban. *Orvosi Hetilap* 150:1403–1406, 2009
22. Sörensen J. How does the patient benefit from clinical PET? *Theranostics* 2:427–436, 2012
23. Vandecasteele K, De Neve W, De Gersem W, et al. Intensity-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in the treatment of primary irresectable cervical cancer. Treatment planning, quality control, and clinical implementation. *Strahlenther Onkol* 185:799–807, 2009
24. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, et al. Prospective multicenter study of axillar nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the Staging Breast Cancer With PET Study Group. *J Clin Oncol* 22:277–285, 2004
25. Wang X, Yin J, Chen X, et al. Syphilitic bone destruction on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 36:616–618, 2011
26. Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, et al. [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol* 6:44, 2011