

18FDG-PET/CT szerepe fej-nyak daganatok kezelésében és a sugárterápiás tumortérfogat meghatározásában – Az SZTE Onkoterápiás Klinika eredményeinek értékelése

Hideghéty Katalin¹, Cserháti Adrienne¹, Besenyi Zsuzsanna², Zag Levente³, Gaál Szilvia¹, Együd Zsófia¹, Mózes Petra⁴, Szántó Erika⁵, Csenki Melinda¹, Rusz Orsolya¹, Varga Zoltán¹, Dobi Ágnes¹, Maráz Anikó¹, Pávics László², Lengyel Zsolt⁶

Szegedi Tudományegyetem, ¹Onkoterápiás Klinika, ²Nukleáris Medicina Tanszék, Szeged, ³Bács-Kiskun Megyei Kórház, Sürgősségi Betegellátó Osztály, Kecskemét, ⁴Department of Radiation Oncology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Németország, ⁵Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Intézet, Debrecen, ⁶Pozitron Diagnosztika Központ, Budapest

Munkánk célja a 18FDG-PET/CT kezelésmódosító hatásának értékelése lokálisan előrehaladott fej-nyak laphámkarzinóma (LEFNLYK) komplex ellátásában, valamint a 3D konformális és intenzitásmodulált besugárzási céltérfogat meghatározásában. 2006 és 2011 között 185, a kiindulási diagnózis szerint LEFNLYK-ban szenvedő beteg 18FDG-PET/CT-vizsgálata történt, a sugárterápiához egyeztetett paraméterekkel betegrögzítéssel, a radioterápia (RT), ill. kemo-radioterápia (KRT) előtt. Ez 91 esetben indukciós kemoterápia (IKT) után elvégzett vizsgálatot jelentett (közülük 20 esetben az IKT előtt is történt PET/CT). 114 esetben összehasonlítottuk a topoCT-n (GTVct) és a PET/CT-n (GTVpet) kontúrozott tumortérfogatot. Értékeljük a PET/CT hatását a kezelési koncepcióra, a GTV meghatározására és a GTVpet összefüggését a betegség-specifikus és a teljes túléléssel. A 15 ismeretlen kiindulású, nyaki nyirokcsomóáttétet adó esetben 2 tüdő-, 10 fej-nyak primer tumor igazolódott, 3 esetben nem volt kimutatható a primer daganat. Szinkron második tumorra 8 (4,4%), távoli metasztázisra pedig 15 (8,2%) esetben derült fény. A GTVct és a GTVpet közötti különbség szignifikánsnak ($p=0,001$) bizonyult. A GTVpet 16 esetben (14%) volt nagyobb, a garatban multifokális tumorlokalizáció (4 eset), ill. nyirokcsomóáttét (12 eset) miatt. A PET/CT alapján 6 betegnél nem volt eltérés, míg kisfokú GTV-csökkenést ($GTVct-GTVpet<10\%$) 10 esetben regisztráltunk. Jelentősen kisebb lett a GTV 82 (72%) esetben (GTVpet-csökkenés 15–20%: $N=4$; 20–50%: $N=46$; >50%: $N=32$). Az átlagosan 6,4 év követés után a teljes (medián: $18,3\pm 2,6$ hónap) és a daganatspecifikus (medián: $25,0\pm 4,0$ hónap) túlélés szoros összefüggést ($p=0,0001$) mutatott a GTVpet nagyságával (<10 cm³; 10–40 cm³; >40 cm³). A 18FDG-PET/CT-vizsgálat jelentősen befolyásolja a betegek komplex kezelését, és nagy arányban pontosítja a céltérfogat kijelölését. A tumorválasz értékelése elősegíti a további kezelések egyénre szabott tervezését. Magyar Onkológia 59:103-110, 2015

Kulcsszavak: 18FDG-PET/CT, fej-nyak laphámkarzinóma, GTV, sugárterápia

Levelezési cím: Dr. Hideghéty Katalin, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12. Tel.: +36 62 545-404, fax: +36 62 545-922, e-mail: katalin.hideghety@gmail.com

Közlésre érkezett: 2015. február 10. • Elfogadva: 2015. március 11.

The purpose of our work is evaluation of the impact of 18FDG-PET/CT on the complex management of locoregionally advanced (T3-4N1-3) head and neck squamous cell cancer (LAHNSC), and on the target definition for 3D conformal (3DCRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT). 18FDG-PET/CT were performed on 185 patients with LAHNSC prior to radiotherapy/chemoradiation in the treatment position between 2006 and 2011. Prior to it 91 patients received induction chemotherapy (in 20 cases of these, baseline PET/CT was also available). The independently delineated CT-based gross tumor volume (GTVct) and PET/CT based ones (GTVpet) were compared. Impact of PET/CT on the treatment strategy, on tumor response evaluation to ICT, on GTV definition furthermore on overall and disease-specific survival (OS, DSS) was analysed. PET/CT revealed 10 head and neck, 2 lung cancers for 15 patients with carcinoma of unknown primary (CUP) while 3 remained unknown. Second tumors were detected in 8 (4.4%), distant metastasis in 15 (8.2%) cases. The difference between GTVct and GTVpet was significant ($p=0.001$). In 16 patients (14%) the GTVpet were larger than GTVct due to multifocal manifestations in the laryngo-pharyngeal regions (4 cases) or lymph node metastases (12 cases). In the majority of the cases (82 pts, 72%) PET/CT-based contouring resulted in remarkable decrease in the volume (15-20%: 4 cases, 20-50%: 46 cases, >50%: 32 cases). On the basis of the initial and post-ICT PET/CT comparison in 15/20 patients more than 50% volume reduction and in 6/20 cases complete response were achieved. After an average of 6.4 years of follow-up the OS (median: 18.3 ± 2.6 months) and DSS (median: 25.0 ± 4.0 months) exhibited close correlation ($p=0.0001$) to the GTVpet. In cases with GTVpet <10 cm³ prior to RT, DSS did not reach the median, the mean is 82.1 ± 6.1 months, while in cases with GTVpet 10-40 cm³ the median of the DSS was 28.8 ± 4.9 months (HR = 3.57; 95% CI: 1.5-8.3), and in those with GTVpet >40 cm³ the median DSS was 8.4 ± 0.96 months (HR= 11.48; 95% CI: 5.3-24.9). Our results suggest that 18FDG-PET/CT plays an important role for patient with LAHNSC, by modifying the treatment concept and improving the target definition for selective RT modalities. Volumetric PET/CT-based assessment of the tumor response after ICT gives valuable contribution to further therapy planning.

Hideghéty K, Cserhádi A, Besenyi Z, Zag L, Gaál S, Együd Z, Mózes P, Szántó E, Csenki M, Rusz O, Varga Z, Dobi Á, Maráz A, Pávics L, Lengyel Z. Role of 18FDG-PET/CT in the management and gross tumor volume definition for radiotherapy of head and neck cancer; single institution experiences based on long-term follow-up. *Hungarian Oncology* 59:103-110, 2015

Keywords: 18FDG-PETCT, locally advanced head and neck squamous cell cancer, GTV, radiotherapy

BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedek informatikai-technikai fejlesztései nyomán bevezetett sugárterápiás technikák, a 3D konformális, intenzitásmodulált sugárkezelés a lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott fej-nyak daganatok kuratív komplex ellátásában gyorsan teret nyertek, ma már standardnak tekinthetők (1-4). Az újabb fejlesztések, így a rotációs ívbesugárzás (5), nagyobb dózisteljesítményű fotonnyalábok alkalmazása, sugárkezelés alatti korszerű pozíció-ellenőrző képalkotás hazánkban is hamarosan a napi rutin részévé válik. Az elkövetkező években a töltött magrészcsekkkel, proton- és nehézionnyalábokkal végzett kezelések is egyre szélesebb körben elérhetővé válnak fej-nyaki daganatok ellátásában is (6). E szelektív besugárzási módszerek lehetőséget adnak a tumortömeg és a potenciális mikrometasztázisok homogén, vagy tervezetten inhomogén (egyes altérfogatokban differenciált dózissal) emelt dózissal kezelésére, a rizikószervek (gerincvelő, nagy nyálmirigyek, gége, mandibula) védelme mellett (1-5). Mindez a magas szintű klinikai evidencián alapuló szekvenciális és egyidejű kemoterápiával, molekulárisan célzott kezeléssel kombinálva a terápia hatékonyságának növeléséhez, a helyi, regionális tumorkontroll

és az élettartam meghosszabbításához, az életminőséget rontó késői szövődmények csökkenéséhez vezet. A besugárzás konformitásának növekedése, a tumor kis volumenű dóziskiegészítésének (boost) és a potenciális mikroszkópos terjedési régiókat magába foglaló nagyobb céltérfogat egyidejű besugárzásának (szimultán integrált boost SIB) lehetősége elengedhetetlenül szükségessé teszi a céltérfogat nagy pontosságú meghatározását, amelynek alapfeltétele a makroszkópos tumor egzakt kontúrozása. 18F-fluorodezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia (18FDG-PET/CT) a besugárzástervezésre közvetlenül is használható. A besugárzástervezésben alkalmazható a CT része, melyre rávetíthető, illetve azzal fuzionálható a laphámkarinóma-sejtek megnövekedett cukoranyagcseréje miatt a tumort magas FDG-aktivitással jelző PET (7-12). A teljes test FDG-PET-vizsgálat során detektálható esetleges második szinkron malignus daganat és a fej-nyak tumor tüdő-, csont- vagy májajátéka (13-17). A tumorosan beszűrt nyirokcsomók és a lokális tumorterjedés pontosabb meghatározásához is hozzájárul a funkcionális és morfológiai információk együttese. PET/CT-vel a regionális terjedés kimutatása (>90%) magasabb, mint a CT-vel és a hagyományosan készült MR-vizsgálattal (14). A cél-

térfogat meghatározásához első lépésként végzendő GTV-kontúrozáshoz a hagyományos képalkotáson túlmutató értékét számos klinikai vizsgálat eredménye támasztja alá (18–24). A kezdeti biztató közlemények alapján a 2006-tól Magyarországon is elérhetővé vált FDG-PET/CT-vizsgálatot beépítettük a lokoregionálisan előrehaladott fej-nyak laphámkarzinómában szenvedő betegek kezelési protokolljába, úgy időzítve a definitív-kuratív RT/KRT előtt, hogy a stádium pontosítása mellett IKT esetén a tumorválasz is értékelhető legyen, valamint a PET/CT-képek felhasználhatók legyenek a besugárzástervezésben. Kezdetből célul tűztük ki, hogy az FDG-PET/CT befolyását értékeljük a fej-nyak daganatok kezelési koncepciójára, hogy vizsgáljuk hatását a primer tumor határainak és a tumorosan infiltrált nyirokrégióknak a meghatározására, valamint értékeljük szerepét az indukciós kemoterápiára bekövetkező tumorválasz definiálásában.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

2006 végétől lehetővé vált 18FDG-PET/CT végzése Budapesten. Megfelelő előkészítés után (kapcsolatfelvétel az SZTE Onkoterápiás Klinika sugárterápiás csoportja és a Pozitron Diagnosztika Központ között, kölcsönös asszisztensi tréningek, pozicionáló eszközök és folyamatok, valamint a vizsgálati paraméterek egyeztetése, az elektronikus szöveges és képi adatok küldésének megszervezése) megkezdődhetett egyes, meghatározott tumorban szenvedő betegek PET/CT-vizsgálata.

Lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott III. (58 beteg), illetve IV. stádiumú (125 beteg), szövettanilag igazolt fej-nyak laphámkarzinómában szenvedő betegek a vizsgált időintervallumban (5 év alatt) a klinika aktuális (rendszeresen felülvizsgált és módosított) protokollja szerinti kezelésben részesültek. Amennyiben citosztatikus terápia nem volt kontraindikált, a betegek 2-3 ciklus IKT-t kaptak, melyet RT/KRT adása követett. A sugárkezelés megkezdése előtt PET/CT-re került sor. 2006 októberétől 2011 augusztusáig 185, a kiindulási diagnózis szerint lokálisan előrehaladott fej-nyak laphámkarzinómában szenvedő beteg – 35 (19%) nő, átlagéletkor: 58,4 (18–79) év; 150 (81%) férfi, átlagéletkor 58,7 (29–91) év – PET/CT-vizsgálata történt meg (1. táblázat). 91 esetben IKT-val (57 betegnél 2 ciklus PF (ciszpaltin, 5-fluorouracil), 34 betegnél 3 ciklus TPF (docetaxel, ciszpaltin, 5-fluorouracil) indult a komplex kezelés, mely utóbbiak (TPF) közül 20 esetben a kezelés megkezdése előtt is történt PET/CT-vizsgálat (2. táblázat).

A sugárkezelés előkészítése minden esetben a beteg pozicionálásával és a fej-nyak régió 4 vagy 5 pontos termoplasztikus maszkos rögzítésével és protokoll szerinti besugárzástervezési CT-vel (topoCT) kezdődött. A beteg részletes

1. táblázat. A betegek klinikai adatai

Klinikai adatok		%
FDG-PET/CT-vizsgálat	205	
FDG-PET/CT betegek száma	185	
Fej-nyak laphám cc.	183	
Életkor (átlag)	58,6 év	
Férfi	150	81
Nő	35	19
Tumorstádium		
III	58	32
IV	125	68
Tumorlokalizáció		
Pharynx	117	64
mesopharynx	66	36
hypopharynx	36	20
epipharynx	15	8
Szájüreg	30	16
Larynx	26	14
szupraglottikus	15	8
glottikus	10	5,5
szubglottikus	1	0,5
Egyéb	10	6

2. táblázat. A betegek megoszlása a kezelés szerint

Kezelés		%
Összes kezelt beteg	174	
Egyedüli sugárkezelés (RT)	24	14
Kemo-radioterápia (KRT) heti 30 mg/m ² ciszpaltin	45	26
Anti-EGFR-radioterápia (ERT) heti 250 mg/m ² cetuximab	13	7
Indukciós kemoterápia (IKT)	91	52
Ciszpaltin-5FU (PF)	57	33
Docetaxel-ciszpaltin-5FU (TPF)	34	20
PF+KRT	49	28
PF+ERT	9	5
TPF+KRT	32	18
TPF+ERT	2	1

leírással, fotóval és a maszkkal utazott a budapesti diagnosztikai központba, ahol elvégezték a teljes test 18FDG-PET/CT-vizsgálatát a topoCT-vel megegyező helyzetben és azonos paraméterekkel, maszkrozítással. Ezután a képeket Szegezen az Oncentra (Elekta, Svédország) tervezőrendszer képregisztrációs moduljában dolgoztuk fel. Annál a 20 betegnél, akinél 2 PET/CT-vizsgálatot végeztek el (alapfelmérő és az IKT utáni), mindkét vizsgálat képsorozatán bekontúroztuk a tumorvolumen, majd elemeztük az első, iniciális GTVi-t és az RT/KRT előtti GTVpet különbségét a tumorválasz megítélése céljából. Az első 114 beteg esetén a PET/CT GTVkontúrozásra gyakorolt hatását a két modalitáson 2-2 orvos által külön-külön berajzolt és nagy jártasságú szakorvos (radiológus, nukleáris medicina szakorvos) által ellenőrzött térfogatok, GTVct, GTVpet összehasonlításával értékeltük. A PET/CT-alapú GTVpet-kontúrozást az Oncentra tervező-

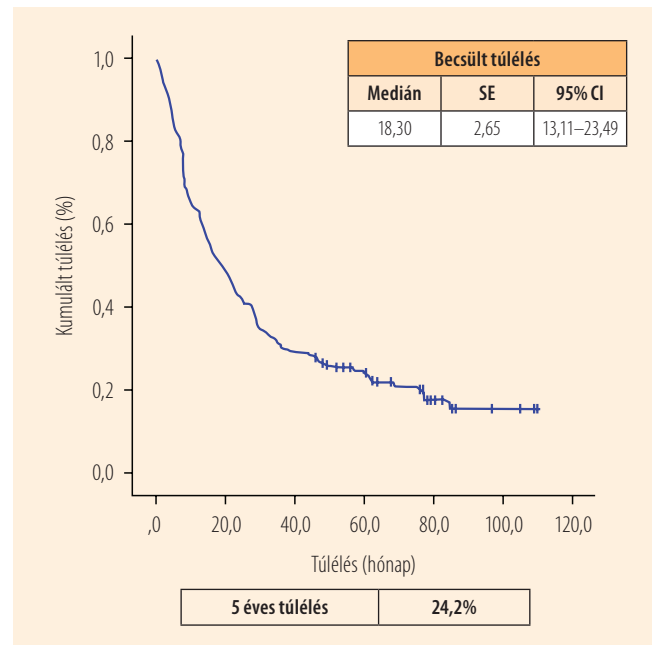
3. táblázat. Az FDG-PET/CT hatása a kezelésre és a céltérfogat meghatározására

FDG-PET/CT hatása	185
Tumorstádium változása	
Ismeretlen primer Tx-T1-2	12/15
Okkult második tumor	8/183
Távoli áttét M1	15/183
Regionális nyirokcsomóáttét*	12/183
CT N+ nyirokcsomó N↓**	4/102*
Kezelésmódosítás	
RT helyett KT	6/183
Definitív kezelés helyett palliatív	3/183
GTVct-GTVpet értékelése	114
GTV-változás	
GTVpet>GTVct	16/114
GTVpet-GTVct<10%	16/114
GTVpet<GTVct	82/114
Tumorválasz értékelése***	20
PD (progresszió)	1/20
Csökkenés	19/20
SD (stabil betegség)	2/20
PR (parciális regresszió)	11/20
CR (komplett regresszió)	6/20

*Az N stádium növekedett: N0-N1, N2a-N2b, N2a/b-N2c, **Az N stádium csökkent: N1-N0, N2b-N2a, N2c-N2b/a

***Iniciális (GTVi) és posztTKT (GTVpKT) FDG-PET/CT alapján

1. ábra. A várható teljes túlélés



rendszerbe betöltött CT- és PET-sorozatok ko-regisztrációja után, a „rainbow” modul színskáláját a háttéraktivitás és FDG-aviditás vizuális beállításával, a beállítást interaktív módon változtatva végeztük az egyes képszeleteken, az egyes régiókban az optimális arány megjelenítése eléréséig. Két orvos rajzolta egyeztetve a tumor körvonalát, majd nukleárismedicina-szakember ellenőrzése, javítása után alakult ki a végleges GTVpet-kontúr. A CT-alapú kontúrozás javítását, a GTVct végső meghatározását, elfogadását nagy jártasságú radiológus szakorvos végezte. A végleges GTV-t (makroszkópos tumor és áttétes nyirokcsomók), az elektív nyirokregiókat is magába foglaló klinikai és a tervezési céltérfogatot mindkét képalkotó modalitás alapján alakítottuk ki. 45–50,4 Gy közötti dózist elérve (1,8 Gy/frakciódózissal) ismételt topoCT történt, amelyet fuzionáltunk az első topoCT-vel, és a tumor változását figyelembe véve definiáltuk a kis térfogatú dóziskiegészítés (boost) céltérfogatát 72 Gy összdózisig. A sugárkezelés összdózisa 123 esetben érte el a 70–72 Gy-t, 35 betegnél 65–68 Gy között volt, 16 esetben pedig alacsonyabb dózissal befejeződött, vagy megszakadt a sugárterápia. Egyedüli sugárkezelést 24 (14%), heti 30 mg/m² ciszplatinnal potenciózott kemo-radioterápiát 126 (72%), 400 mg/m² telítő dózis után heti 250 mg/m² cetuximabbal szimultán végzett sugárkezelést 24 (14%) beteg kapott (2. táblázat).

Statistikailag Kaplan–Meier-módszerrel elemeztük a GTVct és GTVpet közötti eltérést, valamint a tumorválasz, illetve a GTVpet összefüggését a teljes és a tumorspecifikus túléléssel.

EREDMÉNYEK

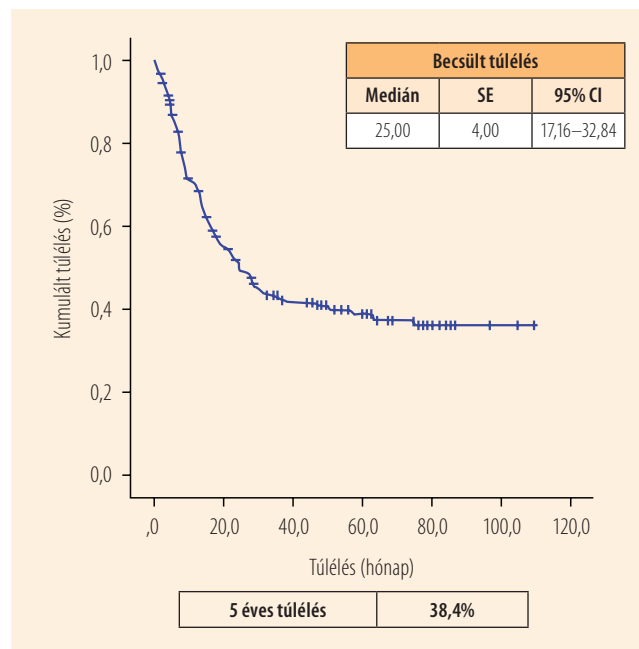
A 18FDG-PET/CT hatását a beteg klinikai adataira és ennek következtében a kezelésre a 3. táblázatban foglaltuk össze. A 15 nyaki laphámkarzinóma-áttételt vizsgált betegből 10 esetben derített fényt fej-nyak daganatra a 18FDG-PET/CT, két betegnél tüdő tumor volt a primer, 3 esetben a kiindulási daganat rejtve maradt (3. táblázat). Szinkron okkult második tumor 8 (4,4%), távoli metasztázis pedig 15 (8,2%) esetben igazolódott. Korábban nem detektált regionális nyirokcsomóáttétek kimutatása 12 betegnél súlyosbította az N stádiumot: az N0 státusz N1/2-re, az N2a N2b-re, az N2a/b N2c-re módosult. Azon 102 betegnél (82+20), akinél iniciálisan készült a PET/CT az onkológiai kezelés előtt, 4 esetben kisebbnek bizonyult a CT-hez képest az N stádium. A PET/CT eredménye után 11 (6%) betegnek módosult a kezelési koncepciója. Két esetben a laphám szövettanú nyaki nyirokcsomóáttétek háttérben tüdő tumor igazolódott, 6 beteg a kiterjedt disszemináció miatt kapott a tervezett lokális kezelés helyett kemoterápiát, 3 betegnél pedig a kuratív célú sugárterápia helyett palliatív ellátásra került sor.

174 esetben kezdtük meg a sugárkezelést, a PET/CT mindkét modalitásának felhasználásával, a CT-képeken berajzolt rizikószervekre meghatározott dózishatárokkal, és céltérfogatokra előírt dózisokkal tervezve. Ezek közül 114 betegnél statisztikailag összehasonlítottuk a hagyományos CT-alapú és a PET/CT metabolikus információval kiegészített képei alapján meghatározott GTV-t. A GTVct és GTVpet között jelentős különbséget láttunk ($p=0,001$). A GTVpet 16 esetben (14%) volt nagyobb, a garatban multifokális tumorlokalisáció (4 eset), ill. nyirokcsomóáttét (12 eset) miatt. 6 betegnél pontosan megegyezett a CT és PET/CT módszerrel definiált tumortérfogattal, és további 10 esetben minimális, 10% alatti volt az eltérés. Az esetek zömében (72%) a PET/CT alapján kontúrozott tumorok térfogata a CT alapján kontúrozottakéhoz képest jelentősen kisebb lett. 20 beteg két PET/CT

4. táblázat. A GTVpet nagysága szerinti tumorspecifikus túlélés Kaplan–Meier-módszerrel

GTVpet (cm ³)	Átlag (hónap)				Medián (hónap)			
	becsült érték	std. hiba	95% CI		becsült érték	std. hiba	95% CI	
			alsó határérték	felső határérték			alsó határérték	felső határérték
<10 (N=46)	82,1	6,1	70,1	94,1				
10–40 (N=30)	43,7	6,7	30,5	56,9	28,8	5,0	19,0	38,6
>40 (N=38)	14,9	3,4	8,3	21,5	8,4	1,0	6,5	10,3
összes (N=114)	54,2	4,7	45,0	63,3	28,8	6,9	15,2	42,4

2. ábra. A várható betegségsspecifikus túlélés

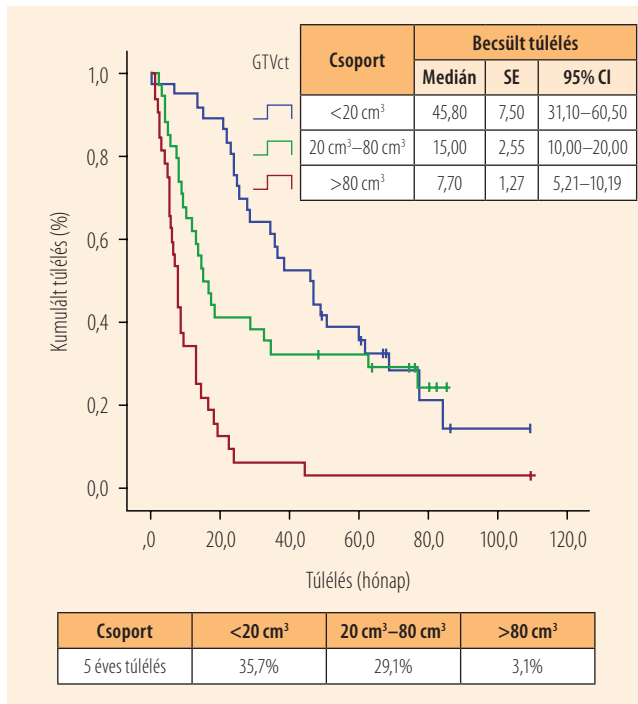


(iniciális és IKT utáni) vizsgálatát volumetrikusan összehasonlítva 1 progressziót, két változatlan tumorvolumen és 17 jó tumorválaszt (11 részleges, 6 teljes tumorregresszió) detektáltunk (3. táblázat).

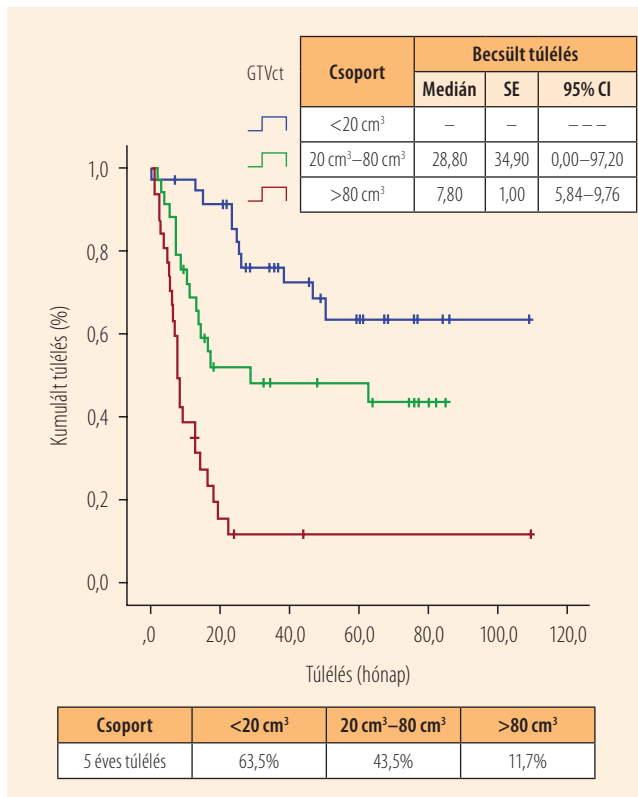
A RT/KRT-t megkapott 174 beteg követése során 11 esetben alakult ki második malignus tumor és további 15 betegnél detektáltunk távoli áttételt. Az átlagosan 6,4 (3,5–9,3) év követési idő után 34 beteg él, 140 halt meg. A halál oka 97 (69%) betegnél a fej-nyak tumor volt, ennek lokoregionális progressziója következtében vesztette életét 74 (53%) beteg, míg a távoli áttétek vezettek fatális kimenetelhez 23 (16%) esetben. A mortalitáshoz más malignus betegség vezetett 14 (10%) esetben, a malignus betegségtől független, más

okok miatt haltak meg 28-an (20%), míg egy betegnél nem volt ismert a halál oka. A betegek túlélésének valószínűségét Kaplan–Meier-módszerrel értékeltük, a teljes túlélés mediánja 18,3±2,6 hónap, a betegségsspecifikus túlélésé 25,0±4,0 hónap (1., 2. ábra). A CT-n és a PET/CT-n manuálisan szegmentált makroszkopos tumortérfogatok csoportosítását a 4. táblázat tartalmazza, a GTVct és GTVpet nagysága szerint várható teljes és daganatspecifikus túlélés a 3–6. ábrákon látható. Cox-regressziós analízis alapján a GTVpet hatása bizonyult erősebbnek a halálozás kockázatának becslésére

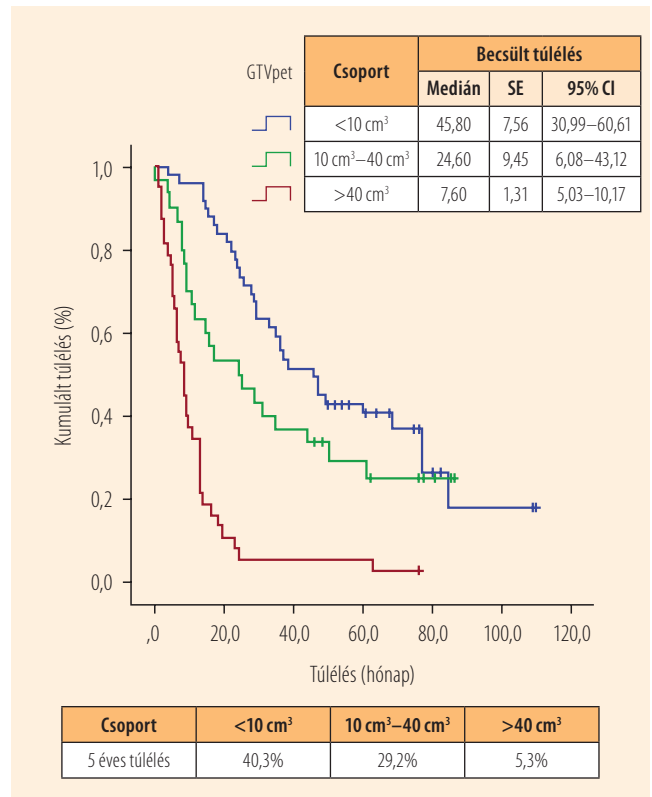
3. ábra. A várható teljes túlélés a GTVct nagysága szerint



4. ábra. A várható betegség-specifikus túlélés a GTVct nagysága szerint



5. ábra. A várható teljes túlélés a GTVpet nagysága szerint



a GTVct-vel szemben. Amennyiben a GTVpet 10 cm³ és 40 cm³ közötti volt, ez a 10 cm³ alatti csoporthoz viszonyítva 3 és félszeres (HR=3,57; 95% CI: 1,544–8,263), míg a GTV >40 cm³ csoportban 11 és félszeres (HR=11,48; 95% CI: 5,290–24,896) kockázatnövekedést jelentett a tumor okozta halálzásra.

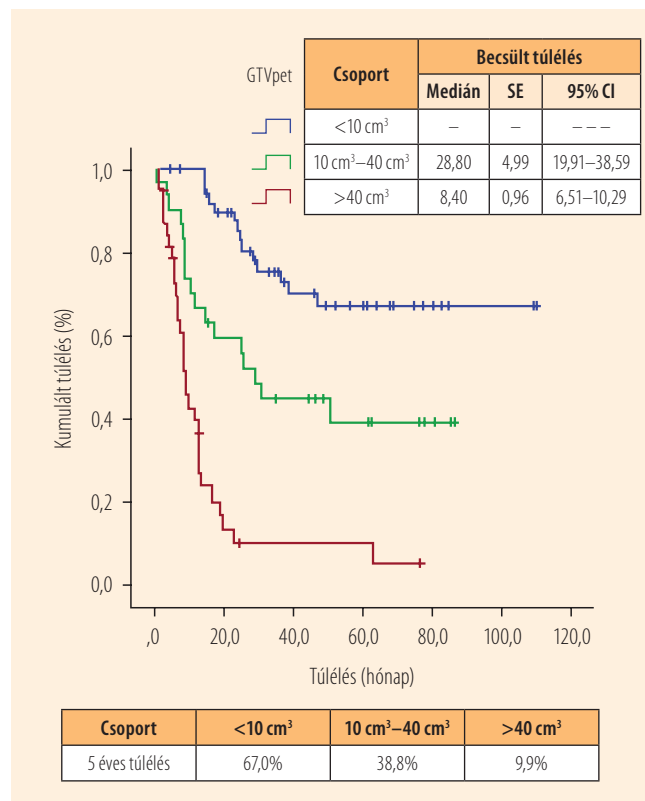
MEGBESZÉLÉS

Az ezredfordulótól e kombinált képalkotó technika terjedésével egyre szaporodott a PET/CT onkológiai alkalmazását vizsgáló kutatások száma, a 2010-es évekig több száz közlemény jelent meg, melyek alapján a nemzetközi és magyar irányelvekbe bekerült az FDG-PET/CT a III-IV. stádiumú garat- és gégerákok stádiummeghatározó kivizsgálási algoritmusába (25, 26). Az általunk vizsgált betegcsoportban fölfedezett okkult primer és második tumorok, távoli áttétek és nyirokcsomó-metasztázisok is megerősítik az FDG-PET/CT primertumor-detektáló és stádiumpontositó értékét. Intézetünkben a PET/CT időbeli elhelyezése fej-nyak daganatok kivizsgálási-kezelési protokolljában az IKT után azon a megfontoláson alapul, hogy a lehető legtöbb hasznot, információt nyerjük a vizsgálatról a beteg ellátása során. Az IKT hatékony szisztémás kezelést jelent távoli áttétek esetén

is, és a citosztatikus kezelés 2-3 ciklusa után végzett PET/CT alapján a kezdeti képalkotókkal (kontrasztos nyaki, mellkasi CT, nyaki MRI) összevetve megbecsülhető a tumorválasz, adatot nyerhetünk az adott tumor kemoszenzitivitásáról és a beteg citosztatikumokkal szembeni egyéni érzékenységről, toleranciájáról. Amellett, hogy a komplex kezelési terv ekkor újraértékelhető, módosítható, az FDG-PET/CT lényeges szerepet játszik a sugárkezelési céltérfogat meghatározásában. 10-15 éve jelentek meg az első közlemények a különböző képalkotók összehasonlításáról fej-nyak daganatok GTV-meghatározásában (27), a PET/CT szerepéről a különböző szakemberek által berajzolt kontúrok közötti eltérések (interobserver variabilitás) csökkentésében (24) és a molekuláris információval támogatott tumorumen pontosságáról, patológiai specimennel összehasonlítva (28).

Az elmúlt években számos tanulmányban közöltek biztató eredményeket, 25–40 beteget felölelő vizsgálatokról, megállapítva, hogy a PET/CT csökkenti, illetve növeli a GTV-t fej-nyak daganatokban 11%-tól 93%-ig, különböző mértékben (18–23, 29, 30). Az általunk végzett vizsgálatban 86%-ban befolyásolta lényegesen a tumortérfogat kijelölését a PET/CT, 14%-ban nagyobb lett, 72%-ban csökkent a topoCT-hez képest. Rövid megfigyelési idővel végzett

6. ábra. A várható betegségspecifikus túlélés a GTVpet nagysága szerint



vizsgálatukban Chung és mtsai megerősítették a metabolikus térfogat prediktív szerepét (31). Bár a cukoranyagcsere-fokozódás hozzáadott információtartalmának értéke az eddigi klinikai tanulmányokban megerősítést nyert (32–35), egyes nyitott kérdések, így a PET/CT felhasználásának módszere a GTV meghatározásában, akadályozzák az FDG-PET/CT standard, rutinszerű bevezetését a besugárzástervezésbe (38). Ezért fontos, hogy nagyszámú, következetes protokoll szerint vizsgált betegeink hosszú távú követési adatai tükrében elemezzük a PET/CT hatását a besugárzástervezésben. Megállapítható, hogy a sugárkezeléshez egyeztetett paraméterek alkalmazása, a pozicionáló eszközök és az individuális immobilizáció nem rontották a PET/CT diagnosztikus értékét, a termoplasztikus maszkos rögzítés csökkenti a vizsgálat alatti elmozdulást, elősegíti a pontosabb képfúziót. A PET/CT felhasználásának technikája sem egységes a szakirodalomban, bár az utóbbi időben egyre többen preferálják a vizuális módszert, a kötött SUV-érték alapú megközelítésekkel szemben (23, 37, 38). Az általunk feldolgozott 174 beteg kezelési kimenetelének szoros összefüggése a GTVpet-tel megerősíti, hogy ez a rugalmas, interaktív módszer pontos eredményt ad megfelelő szakértői kontroll mellett. A 9 évvel ezelőtti intézetünkben, a lokoregionálisan előrehaladott fej-nyak daganatok ellátásába bevezetett FDG-PET/CT klinikai haszna a felesleges agresszív kezelés elkerülésében (KRT helyett KT, definitív KRT helyett palliatív RT), a betegek ismeretlen primer tumorának 80%-os valószínűséggel történő felfedezésében, valamint a tumortérfogat nagyarányú és -mértékű változtatásában nyilvánul meg. A tumorspecifikus túlélés és a GTVpet szoros korrelációja bizonyítja annak helyességét. A továbbiakban ezen az úton haladva a multimodális képalkotás optimalizálása a besugárzástervezéshez, a kontúrozás informatikai támogatása (automatikus, szemiautomatikus programok fejlesztése), új izotópok és bevivő molekulák bevezetése jelenthet előrelépést a céltérfogat(ok) nagy pontosságú meghatározásával, ill. azok altérfogatokra osztásával az egyre szelektívebb sugárkezelési technikák nyújtotta lehetőségek kihasználására.

IRODALOM

- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:127–136, 2011
- Grégoire V, Lefebvre J, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice: Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21:184–186, 2010
- Montejo ME, Shrieve DC, Bentz BG, et al. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e845–852, 2011

4. Spiotto MT, Weichselbaum RR. Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers. *PLoS One* 9:e94456, 2014
5. Tol JP, Delaney AR, Dahele M, et al. Evaluation of a knowledge-based planning solution for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:612–620, 2015
6. Lukens JN, Lin A, Hahn SM. Proton therapy for head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 27:165–171, 2015
7. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, et al. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:294–301, 2003
8. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. MACH-CH Collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100:33–40, 2011
9. Nimmagadda S, Ford EC, Wong JW, et al. Targeted molecular imaging in oncology: focus on radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 18:136–148, 2008
10. Grégoire V, Chiti A. Molecular imaging in radiotherapy planning for head and neck tumors. *J Nucl Med* 52:331–334, 2011
11. Ahn PH, Garg MK. Positron emission tomography/computed tomography for target delineation in head and neck cancers. *Semin Nucl Med* 38:141–148, 2008
12. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006–2007. *Radiother Oncol* 91:85–94, 2009
13. King AD. Multimodality imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging* 7:37–46, 2007
14. Gódnéy M. A multimodális képalkotói diagnosztika szerepe és felelőssége a fej-nyaki daganatoknál. *Magy Onkol* 57:182–202, 2013
15. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18) FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol* 47:560–565, 2011
16. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, et al. Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 18:1698–1703, 2014
17. Abramyuk A, Appold S, Zöphel K, et al. Modification of staging and treatment of head and neck cancer by FDG-PET/CT prior to radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 189:197–201, 2013
18. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:129–136, 2005
19. Paulino AC, Koshy M, Howell R, et al. Comparison of CT and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1385–1392, 2005
20. Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. *J Nucl Med* 45:543–552, 2004
21. Deantonio L, Beldi B, Gambaro G, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiat Oncol* 3:29, 2008
22. Guido A, Fuccio L, Rombi B, et al. Combined 18F-FDG-PET/CT imaging in radiotherapy target delineation for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:759–763, 2009
23. Delouya G, Igidbashian L, Houle A, et al. ¹⁸F-FDG-PET imaging in radiotherapy tumor volume delineation in treatment of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 101:362–368, 2011
24. Anderson CM, Sun W, Buatti JM, et al. Interobserver and intermodality variability in GTV delineation on simulation CT, FDG-PET, and MR images of head and neck cancer. *J Radiat Oncol* 1:006, 2014
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ 2014. Head and Neck Cancers v. 2. 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
26. A szájgaratdaganatok ellátásáról – Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. www.eum.hu/download.php?docID=2908
27. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, et al. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1051–1057, 2002
28. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 233:93–100, 2004
29. Devic S, Tomic N, Faria S, et al. Defining radiotherapy target volumes using 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography: still a Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:1555–1562, 2007
30. Henriques de Figueiredo B, Barret O, Demeaux H, et al. Comparison between CT- and FDG-PET-defined target volumes for radiotherapy planning in head-and-neck cancers. *Radiother Oncol* 93:479–482, 2009
31. Chung MK, Jeong HS, Park SG, et al. Metabolic tumor volume of [18F]-fluorodeoxy glucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 15:5861–5868, 2009
32. Due AK, Vogelius IR, Aznar MC, et al. Recurrences after intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma more likely to originate from regions with high baseline [18F]-FDG uptake. *Radiother Oncol* 111:360–365, 2014
33. Rothschild S, Studer G, Seifert B, et al. PET/CT staging followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT) improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair comparison. *Radiat Oncol* 2:22, 2007
34. Vernon MR, Maheshwari M, Schultz CJ, et al. Clinical outcomes of patients receiving integrated PET/CT-guided radiotherapy for head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:678–684, 2008
35. Picchio M, Kirienko M, Mapelli P, et al. Predictive value of pretherapy (18)F FDG PET/CT for the outcome of (18)F-FDG PET-guided radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:21–31, 2014
36. Troost EG, Schinagl DA, Bussink J, et al. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in head and neck tumours. *Radiother Oncol* 96:328–334, 2010
37. Kajitani C, Asakawa I, Uto F, et al. Efficacy of FDG PET for defining gross tumor volume of head and neck cancer. *J Radiat Res* 54:671–678, 2013
38. Arslan S, Abakay CD, Sen F, et al. Role of PET/CT in the treatment of head and neck cancer patients undergoing definitive radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:10899–10903, 2014