

Šele v letu 2002 začeta klinična raziskava v ZDA (*USA National Lung Screening Trial*), ki je zajela preko 50.000 dolgoletnih kadilcev, razdeljenih v dve skupini, je prikazala več v zgodnejšem stadiju odkritih rakov in prvič tudi manjšo umrljivost zaradi pljučnega raka v skupini bolnikov, ki so bili spremljani z nizkodozno CT preiskavo.<sup>8</sup>

Na podlagi rezultatov te raziskave in izračunane stroškovne učinkovitosti Ameriška državna zavarovalna shema (*Medicare*) zavarovancem, ki so kadilci ali nedavni bivši kadilci ter stari med 55 in 77 let nudi letno presejalno nizkodozno CT preiskavo prsnih organov. Presejanje v evropskih državah (z redkimi izjemami) predvsem zaradi visokega deleža lažno pozitivnih najdb ter sproženih dodatnih diagnostičnih ter terapevtskih postopkov doslej ni zaživel.

## ZAKLJUČKI

Primarni namen slikovnih diagnostičnih preiskav (CT, PET-CT in MR) pri bolnikih s sumom na primarni pljučni tumor je zamejitev pljučnega tumorja v skladu s klasifikacijo TNM, izbor za operativni poseg primernih bolnikov ter določitev obsega operacije.

S preiskavo CT lahko tudi vrednotimo uspešnost terapije in spremljamo naključno odkrite nodule v pljučih, v nekaterih državah pa nizkodozno CT preiskavo toraksa uvajajo kot presejalno metodo za odkrivanje pljučnega raka pri rizični populaciji.

## LITERATURA

1. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178-201.
2. Ramon Rami-Porta, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 4-9.
3. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol* 2009; 4: 671-3.
4. Van Tinteren, H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non small cell lung cancer: The PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-92.
5. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET-CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005; 236:1011-9.
6. Ohno Y, Sugimura K, Htabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiology* 2002; 44: 172-81.
7. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules, detected on CT scans: a statement of Fleischner society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
8. National lung screening trial research team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low dose computer tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.

# ODDALJENE METASTAZE KOT PRVI ZNAK PLJUČNEGA RAKA POMEN PET/CT PREISKAVE PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM IN MEZOTELIOMOM

**Ivana Žagar**

Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki inštitut Ljubljana

## IZVLEČEK

**Izhodišča.** PET/CT je preiskava sestavljena iz dveh delov: pozitronske emisijske tomografije (PET) in računalniške tomografije (CT). PET je funkcionalna slikovna preiskava, pri kateri s pomočjo vbrizganih radiofarmakov – biološko aktivnih substanc označenih s pozitronskimi sevalci – zaznavamo metabolizem, proliferacijo, celično viabilnost, hipoksijo ali perfuzijo tkiv. Sočasno izvedena računalniška tomografija omogoča natančno lokalizacijo s PET vidnih sprememb v telesu, korekcijo atenuacije in s tem izboljša točnost preiskave.

**Zaključki.** PET/CT preiskavo z 18-F-fluorodeoksiglukoza (18-F-FDG) pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom uporabljamo predvsem: (1) za zamejitev bolezni pri bolnikih z na novo odkritim pljučnim rakom, (2) pri sumu na ponovitev bolezni pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni, (3) za sledenje učinka zdravljenja, (4) za opredelitev solitarnih pljučnih nodulov, (5) kot pomoč pri določanju najprimernejšega mesta za biopsijo (6) za pomoč pri natančnem planiranju obsevalnih polj.

Pri zamejitvi bolezni je za določitev stadija T zaradi slabše ločljivosti in pomanjkanja anatomskih mejnikov vloga preiskave PET/CT omejena – je pa uporabna: (1) za ločitev tumorja, ki je hipermetaboličen, od atelektatičnega pljučnega parenhima in (2) pri ugotavljanju malignega plevralnega izliva. Za oceno vraščanja v torakalno steno ter odnosa do organskih in žilnih struktur v neposredni bližini pa je natančnejša preiskava CT s kontrastom.

Za določitev N stadija je preiskava PET/CT zelo natančna pri ugotavljanju zasevkov v bezgavkah v prsnem košu in je boljša od preiskave CT, predvsem za odkrivanje aktivne bolezni v normalno velikih bezgavkah in s tem metastaz. Problem pa so lažno

pozitivni rezultati kot posledica infekcijskih in granulomatoznih bolezni, zato je biosija s PET/CT najdenih sprememb še vedno potrebna.

Pljučni rak lahko zaseva kamorkoli. Pri določitvi M stadija je PET/CT preiskava celega telesa najboljčutiljivejša metoda za ugotavljanje metastaz izven prsnega koša (razen glave), saj dosega njena občutljivost 98 %.

Pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom pomaga preiskava PET/CT pri razvrstitvi bolnikov v skupini z omejeno oz. z razširjeno boleznijo, pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pa za odkrivanje oddaljenih zasevkov, opredelitev razširjenosti bolezni ter odkrivanje njene ponovitve.

Vse pogosteje uporabljamo PET/CT preiskavo za oceno odgovora na terapijo in napoved poteka bolezni ter za planiranje radioterapije.

## UVOD

Tudi v Sloveniji sodi pljučni rak med najpogostejše maligne bolezni v Sloveniji in med rakave bolezni z najslabšo napovedjo poteka bolezni.<sup>1</sup> Rak pljuč je lahko drobnocelični in nedrobnocelični; nedrobnoceličnega pa delimo še nadalje na ploščatoceličnega, žleznega in velikoceličnega raka.

V zgodnjih stadijih bolnikom ne povzroča težav in ga neredko odkrijemo naključno. Večina bolnikov ima ob odkritju bolezni že simptome in znake napredovale bolezni. Pri obeh spolih se pri nas povečuje delež lokalno razširjenega in razsejanega stadija. V Sloveniji ima oddaljene zasevke že ob diagnozi pljučnega raka 34% bolnikov. Zasevki so možni v katerikoli organ, najpogosteje pa v pljuča, nadledvične žleze, jetra, centralni živčni sistem in kosti.<sup>2</sup>

Pri nedrobnoceličnem raku (stadij I do IIIA) pride v poštev kirurško zdravljenje, bolnike z lokalno napredovalo boleznijo zdravimo s kombinacijo obsevanja in kemoterapije tiste z oddaljenimi zasevki pa s kemoterapijo in tarčnimi zdravili pa tudi s paliativno oskrbo. Podobno zdravimo bolnike z drobnoceličnim rakom pljuč.

Maligni mezoteliom je zelo agresiven maligni tumor seroznih površin in ga najpogosteje odkrijemo na prsni, pa tudi trebušni mreni, manj pogosto na osrčniku in vaginalni tuniki testisa. Razlikujemo epiteloidni, mešani ali bifazni in sarkomatoidni tip tumorja.<sup>3</sup>

Pri zamejitvi pljučnega raka in malignega mezotelioma nas zanima: (1) histologija in stadij, (2) morfološke značilnosti in presnovna aktivnost tumorja, (3) možna spremljajoča urgentna stanja, (4) resektabilnost spremembe in operabilnost bolnika, (5) možnost/potreba po sistemskem zdravljenju in/ali obsevanju, (6) spremljanje bolezni in ocena učinka zdravljenja.

Zato zahteva zamejitev malignih bolezni pljuč in plevre multidisciplinarni pristop zdravnikov različnih specialnosti: internistične onkologije, radiologije, nuklearne medicine in patologije.

Napredku pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom in mezoteliomom v Sloveniji od leta 2007 prispeva tudi preiskava PET/CT.

## PET/CT PREISKAVA

Preiskava PET/CT je sestavljena iz dveh delov: pozitronske emisijske tomografije (PET) in računalniške tomografije (CT). PET je funkcionalna slikovna preiskava, pri kateri s pomočjo vbrizganih radiofarmakov – biološko aktivnih substanc označenih s pozitronskimi sevalci – zaznavamo metabolizem, proliferacijo, celično viabilnost, hipoksijo ali perfuzijo tkiv. Sočasno izvedena računalniška tomografija omogoča natančno lokalizacijo s PET vidnih sprememb v telesu, korekcijo atenuacije in s tem izboljša točnost preiskave.<sup>4</sup>

Pri preiskavi uporabljamo z 18-F označeno deoksiglukoza (18F-FDG), ki je še vedno v svetu najpogosteje uporabljen radiofarmak v diagnostiki PET. Pozitronski sevalec 18F s svojo razmeroma dolgo razpolovno dobo (109,8 min) omogoča daljši transport, kratkoživost večine drugih pozitronskih izotopov pa zahteva neposredno bližino ciklotrona, kjer ti izotopi nastajajo.

FDG je analog glukoze. Njen privzem v celice poteka po normalnih glukoznih poteh, po fosforilaciji v celici pa nadaljnja razgradnja FDG-6-fosfata (v katero sicer vstopa glukoza-6-fosfat) ni mogoča, zato ostane ujeta v celicah. Med prvimi spremembami, ki nastanejo v sklopu maligne transformacije celic, je ravno povečanje aktivnosti transportnih beljakovin in encimov, ki sodelujejo pri presnovi glukoze, kar nam omogoči prikaz rakavih tkiv, še preden nastopijo zaznavne morfološke spremembe.<sup>5</sup>

Preiskavo PET/CT v onkologiji uporabljamo: (1) za opredelitev lastnosti tkiv, kadar z drugimi metodami ni mogoča, (2) za zgodnejše in natančnejše ugotavljanje razširjenosti bolezni, njene ponovitve ali ostanka po zdravljenju, (3) za sledenje učinku zdravljenja znane rakave bolezni, (4) za natančnejše določanje obsevalnih polj, (5) za odkrivanje primarnega mesta raka neznanega izvora, ko so metastaze ali paraneoplastični sindrom prvi klinični znaki bolezni in (6) za določanje najprimernejšega mesta za biopsijo.

Pljučni rak in mezoteliom sodita med bolezni, pri katerih ima preiskava PET/CT dokazano klinično uporabnost.<sup>6</sup>

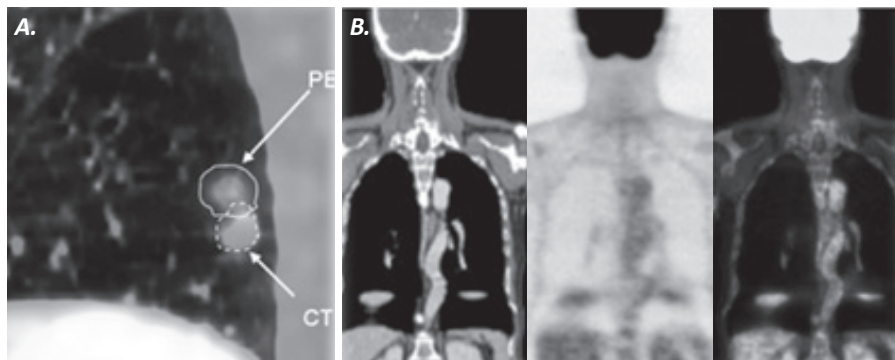
Ocena porabe glukoze v tumorjih ugotovljena z 18-F-FDG je zanesljiva in visoko ponovljiva pod pogojem, da je preiskava narejena po točno določenem protokolu.

Ob napotitvi bolnika na preiskavo PET/CT je potrebno upoštevati kontraindikacije za njo: nosečnost, izrazit strah pred zaprtimi prostori, nezmožnost mirovanja leže na hrbtu, dojenje (ki ga je po preiskavi treba prekiniti vsaj za 6 ur) in neurejena sladkorna bolezen. Dosledno je potrebno upoštevati tudi navodila za pripravo na preiskavo. Pomembno je, da je bolnik vsaj 6 ur pred preiskavo tešč ter primerno hidriran. S tem izboljšamo diagnostično vrednost preiskave in hkrati zmanjšamo dozo sevanja, ki jo prejme bolnik.<sup>7</sup> Po intravenozni aplikaciji 18F-FDG sledi enourno mirovanje. V tem času se 18F-FDG ustrezno razporedi po telesu, z mirovanjem pa dosežemo manjši prehod 18F-FDG v skeletno mišičje.

Kopičenje 18F-FDG zaznamo z napravo PET/CT. Navadno snemamo od lobanjske baze do sredine stegen, skupaj približno 30 minut. Pri preiskavi najprej naredimo CT, ki pomaga odkriti mesto patološkega kopičenja 18F-FDG in korigirati oslabitev gama žarkov zaradi potovanja skozi tkiva. Nato sledi PET. Uporabljena količina radioaktivnosti je razmeroma majhna in hitro upada, zato bolnik za okolico ne predstavlja nevarnosti.<sup>8-10</sup>

18-F-FDG se fiziološko nabira v možganski skorji in bazalnih ganglijah, v srčni mišici, v skeletnih mišicah, v rjavem maščevju, v obustnih slinavkah ter gastrointestinalnem traktu in se izloča skozi sečila. Fiziološko kopičenje je zaznati še v limfatičnem sistemu Waldeyerjevega obroča; zmerno, difuzno v jetrnem parenhimu ter blago, difuzno v vranici in kostnem mozgu, (predvsem pri otrocih) pa tudi v timusu.<sup>10,11</sup>

Interpretacijo izvidov (razen fiziološkega nabiranja označene glukoze) lahko otežuje še kopičenje radiofarmaka v nekaterih benignih spremembah in odsotnost kopičenja v nekaterih malignih spremembah. Dihalni gibi med preiskavo lahko povzročijo neustrezno zlitje slik PET in CT in linearne artefakte vzdolž prepone (najpogosteje opazne pri spremembah na pljučni bazi ali v zgornjem delu jeter), s tem pa neustrezno interpretacijo izvida (*Slika 1*).<sup>12</sup>



**Slika 1.**  
A. Neustrezno zlitje slik PET in CT. B. Linearni artefakte vzdolž prepone.

Pri vizualni opredelitvi žarišč patološkega kopičenja označene glukoze lahko uporabimo mednarodno pettočkovno lestvico; pri interpretaciji pa nam je v pomoč določanje vrednost standardnega prevzema (SUV, *standardized uptake value*). To je semikvantitativni pokazatelj, ki meri aktivnost interesnega območja, ki je normalizirana na telesno težo in aplicirano aktivnost.

Določanje SUV uporabljamo za lažje razlikovanje med malignimi in benignimi spremembami, predvsem pa za ugotavljanje odgovora tumorja na zdravljenje.<sup>13</sup> Vendar pa na SUV vplivajo številni dejavniki: (1) bolnikova telesna teža, (2) interval med aplikacijo 18F-FDG in izvedbo snemanja (SUV v prvih dveh urah počasi narašča), (3) krvni sladkor (nizek SUV pri povišanem krvnem sladkorju), (4) prostornina lezije (majhne lezije imajo zaradi volumskega efekta lažno nizek SUV), (5) delna paravenska aplikacija radiofarmaka in (6) vrsta naprave in rekonstrukcijski programi, ki jih uporabljamo pri preiskavi. SUV je zato le pomagalo in ne glavno merilo za interpretacijo.<sup>10,13</sup>

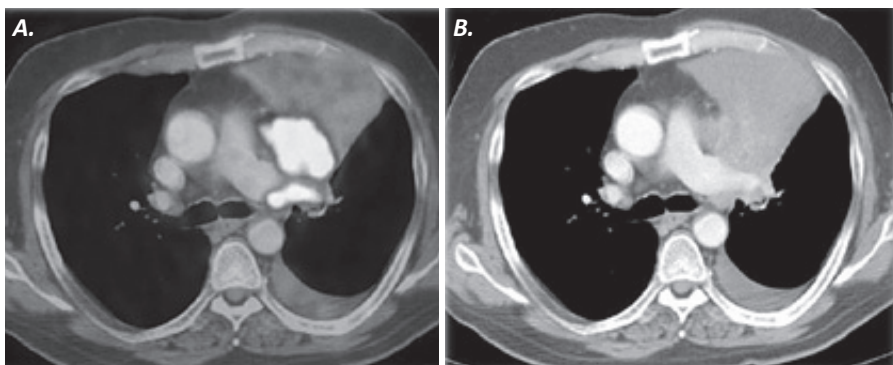
### PET/CT PRI ZAMEJITVI PLJUČNEGA RAKA

Najpomembnejši cilj preiskave PET/CT kot nove standardne slikovno diagnostične metode za zamejitev bolezni pri bolnikih s pljučnim rakom je izbrati bolnike, ki bi imeli korist od operacije in izločiti neoperabilne bolnike.

Med bolnike, pri katerih kirurško zdravljenje ni možno ali ni primerno pa sodijo: (1) bolniki s stadijem T4, pri katerih tumor vrašča v vitalne mediastinalne strukture (srce, velike žile, sapnik, požiralnik) ali v vretenca, pri katerih je prisoten maligni plevralni/perikardni izliv ali satelitski noduli v istem režnju; (2) bolniki s stadijem N3, z zasevki v kontralateralne ali supraklavikularne bezgavke in (3) bolniki z oddaljenimi zasevki (M1): M1a – z metastazo v režnju na drugi strani ali s tumorskimi vozlički po plevri, kot tudi M1b – z oddaljenimi zasevki.<sup>2</sup>

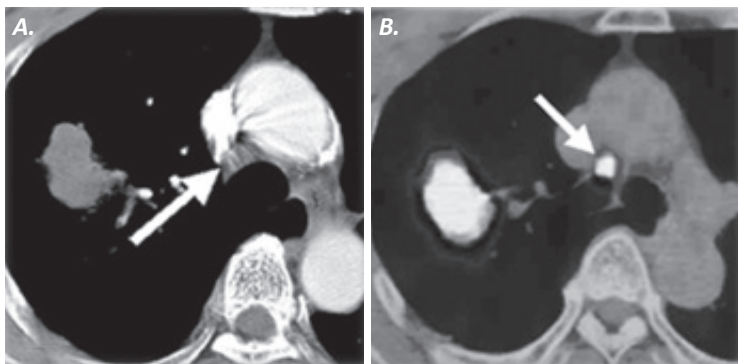
Pri določanju stadija T je vloga PET/CT zaradi slabše ločljivosti lokalizacijskih, nizko-doznih posnetkov CT in pomanjkanja anatomskih mejnikov omejena.<sup>14</sup> Kljub povečani presnovi 18-F-FDG pri nedrobnoceličnem pljučnem rakom je preiskava premalo zanesljiva za oceno nodularnih sprememb manjših od 7–10 mm in je lahko lažno negativna pri metabolno slabo aktivnih tumorjih, kot so na primer bronhoalveolarni karcinom, karcinoid in nekateri mucinozni tumorji.<sup>14,15</sup> Za opredelitev obsežnosti tumorja, anatomskega odnosa do organskih in žilnih struktur v neposredni bližini sta primernejša slikovnodagnostična postopka visoke ločljivosti (preiskava CT s kontrastom, magnetnoresonančna preiskava).

Preiskava PET/CT pa je uporabna: (1) za ločitev tumorja, ki je hipermetaboličen, od atelektatičnega pljučnega parenhima<sup>16,17</sup> in (2) pri ugotavljanju malignega plevralnega izliva (*Slika 2*).



**Slika 2.** Centralno ležeči tumor v levih pljučih. **A.** PET/CT z 18-F-FDG - jasna opredelitev med metabolično aktivnim tumorjem in atelektazo, radiofarmaka ne kopiči. **B.** CT s kontrastom i.v. - vraščanje tumorja v levo pulmonalno arterijo.

PET/CT preiskava (z občutljivostjo 89 %, specifičnostjo 94 % in natančnostjo 93 %) <sup>19</sup> se je pokazala kot zelo natančna pri ugotavljanju zasevkov v bezgavkah v prsnem košu. Pri določanju stadija N ima PET/CT preiskava z 18-F-FDG (v primerjavi z računalniško tomografijo in magnetno resonanco) prednost pri odkrivanju aktivne bolezni v sicer nesumljivih, normalno velikih bezgavkah in s tem tudi metastaz, katerih prečni premer ne presega 1–1,5 cm. <sup>18,19</sup> (Slika 3) Problem ostaja: razmejitev stadijev NO in N1, ko je zasevek v bezgavki v neposredni bližini primarne lezije v pljučih ter lažno pozitivni izvidi kot posledica infekcijskih in granulomatoznih bolezni; zato je biopsija s PET/CT najdenih sprememb še vedno potrebna.

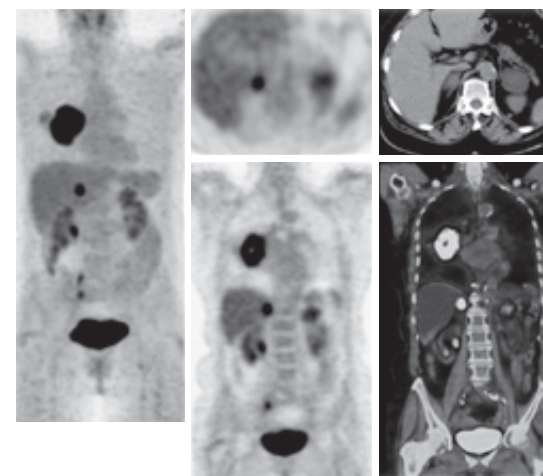


**Slika 3.** Adenokarcinom desnega zgornjega režnja z dokazanim zasevkom v normalno veliki bezgavki s povišanim kopičenjem FDG (SUV 6,1). **A.** CT s kontrastom i.v., **B.** PET/CT.

Nedrobnocelični pljučni rak najpogosteje zaseva v pljuča, nadledvične žleze, jetra, centralni živčni sistem in kosti. V primerjavi z visoko fiziološko presnovno aktivnostjo možganske skorje so zasevki v možganih lahko hipo-, izo- ali (redko) hipermetabolični in se jih le približno 60 % jasno prikaže s preiskavo PET/CT. <sup>20</sup> Zato je metoda izbire za evalvacijo zasevkov v centralnem živčnem sistemu magnetnoresonančna preiskava.

Pri določanju stadija M je PET/CT celega telesa najboljčutilnejša tehnika za ugotavljanje zasevkov izven prsnega koša razen glave, saj dosega njena občutljivost celo 98 %. Pomaga odkriti znane in nesumljive metastaze v nadledvičnicah, v skeletu ter jetrih, pomaga odkriti sinhrono in metahrono tumorje ter s tem vpliva na stadij M in posledično obravnavo pri 18 % bolnikov. <sup>21</sup>

Pljučni rak je najpogostejši primarni tumor, ki zaseva v nadledvične žleze. Pri 20 % bolnikov z novoodkritim nedrobnoceličnim pljučnim rakom odkrijemo zasevke v nadledvičnih žlezah. <sup>22</sup> Pri bolnikih s pljučnim rakom in povečano eno ali obema nadledvičnicama, je PET/CT preiskava pri nadaljnji opredelitvi teh sprememb (pri retrospektivni analizi) pokazala 100 % občutljivost, 94 % specifičnost in 96 % natančnost. Lažno negativnih izvidov skoraj ni, lažno pozitivnih izvidov pa je le od 0–8 %. Če je izvid PET/CT negativen, so zasevki v nadledvičnicah izključeni z visoko stopnjo natančnosti. <sup>23</sup> (Slika 4)



**Slika 4.** Nedrobnocelični rak desnih pljuč, PET/CT z 18-F-FDG: jasno patološko kopičenje v primarni maligni rašči in zasevkih obojestransko v nadledvičnih žlezah.

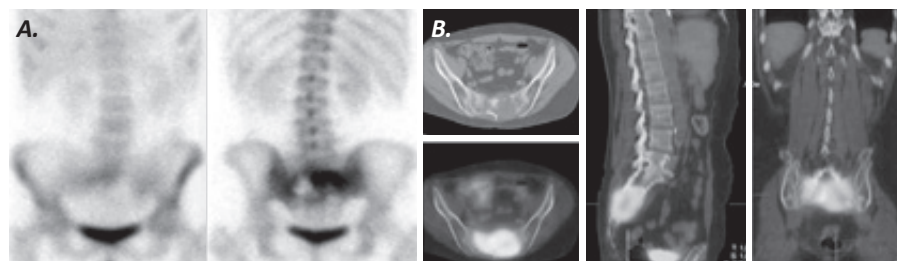
Okoli 20 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč ima kostne zasevke že ob diagnozi. Pogostejše so osteolitичne spremembe, najpogostejše so prizadeta hrbtenična vretenca. <sup>24</sup> Scintigrafijo skeleta z 99mTc označenim metilen-difosfonatnim, oste-



otroptnim radiofarmakom opravimo pri bolnikih s pljučnim rakom, ki imajo simptome in znake zasevkov v kosti ter pri bolnikih brez znakov zasevkov, kadar načrtujemo operativno zdravljenje ali radikalno obsevanje. Je zelo občutljiva metoda, ki lahko pokaže kostne zasevke, ko ima bolnik še normalne laboratorijske teste, je brez simptomov in ima normalen rentgenski posnetek prizadete kosti. S scintigrafijo skeleta ugotavljamo patološka kopičenja, drobne, čiste osteolize lahko spregledamo.<sup>2</sup>

Scintigrafija skeleta pomaga odkriti tudi hipertrofično osteoartropatijo, ki sodi med najpogostejše paraneoplastične znake pljučnega raka, predvsem pri bolnikih z velikoceličnim rakom.<sup>25</sup>

Ob primerjavi PET/CT in scintigrafije skeleta pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih so zasevki v skeletu bili dokazani z drugimi slikovnodiaagnostičnimi postopki ali z biopsijo, je PET/CT preiskava pokazala večjo specifičnost (95 % proti 61 %) in točnost (98 % proti 66 %).<sup>26</sup> PET/CT preiskava z 18-F-FDG je občutljivejša za odkrivanje litičnih zasevkov, scintigrafija skeleta pa za odkrivanje osteoplastnih metastaz, tako se metodi med seboj dopolnjujeta (Slika 5).

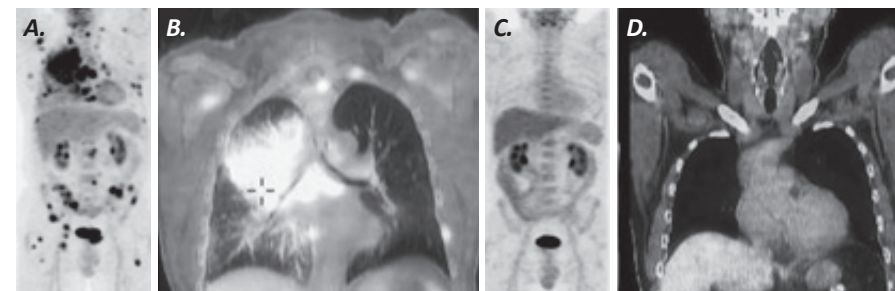


**Slika 5. A.** Scintigram skeleta z 99mTc-MDP – žarišče patološko povišane osteoplastne aktivnosti desno in izpad kopičenja radiofarmaka levo v križnici. **B.** PET/CT z 18-F-FDG – litična sprememba levo v sakrumu s patološko povečano metabolično aktivnostjo.

### OCENA ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA S PET/CT PREISKAVO

Vse pogosteje uporabljamo preiskavo PET/CT za oceno odgovora na terapijo, predvsem z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja pri bolnikih z nezadostnim odgovorom na primarno zdravljenje in preprečevanja nepotrebne terapije pri nizko rizičnih bolnikih. Zmanjšanje presnove glukoze v malignomu med zdravljenjem namreč korelira s kasnejšim zmanjšanjem števila vitalnih malignih celic. Zmanjšana presnova glukoze pri bolnikih odzivnih na kemoterapijo (KT) nastopi zgodaj po začetku KT in pred volumetričnimi spremembami.

Onkološko zdravljenje s preiskavo PET/CT predvsem ocenjujemo: (1) pri kemoterapiji z namenom ozdravitve bolezni - po končanem zdravljenju za ugotavljanje kemo-rezistence; če je ugotovljen ostanek bolezni je prognoza slabša in je potrebno dodatno zdravljenje; in (2) med zdravljenjem (po 2.–3. ciklusu kemoterapije) za ugotavljanje kemosenzitivnosti – če ni patološkega kopičenja FDG, je verjetnost kompletnega odgovora na KT po dokončanju zdravljenja visoka, z dobro napovedjo poteka bolezni. Vse pogosteje s PET/CT preiskavo ocenjujemo tudi učinkovitost neoadjuvantne kemoterapije in uporabe bioloških zdravil (Slika 6).



**Slika 6.** 53 let star bolnik, nekadilec. **A. in B.** Maj 2010, nedrobnocelični rak desnih pljuč, metastatski – skelet, oddaljene bezgavke, histološko adenokarcinom, EGFR delecije. Intermitentno zdravljenje z gemcitabinom, cisplatinom in erlotinibom. **C. in D.** Kompletna remisija oktobra 2010. Na vzdrževalnem odmerku erlotiniba.

Pri oceni uporabljamo merila EORTC za metabolični odgovor na terapijo pri solidnih tumorjih. a opredeljujejo:

1. **Metabolični progres bolezni** – kot povečanje vrednosti SUV za več kot 25 % v vsaj eni leziji ali nove lezije ali povečanje velikosti kopičenja za vsaj 20 % največjega premera.
2. **Metabolično stabilno bolezen** – kot povečanje SUV za manj kot 25% ali zmanjšanje SUV za manj kot 15 %.
3. **Delen metabolični odgovor** – kot zmanjšanje SUV za vsaj 15 % po enem ciklusu KT ali zmanjšanje SUV za več kot 25 % po več ciklusih.
4. **Kompleten metabolični odgovor** – brez patološkega kopičenja FDG.

Kot posledica onkološkega zdravljenja lahko pride do: (1) *vnetja* in s tem zvišane kopičenja označene glukoze kot posledica povečane perfuzije, kopičenja FDG v vneticah in nastajajoči fibrozi; (2) do *metaboličnega "stunning" fenomena po kemoterapiji*, z zmanjšanim prehodom in kopičenjem FDG v celicah, kar je najizrazitejše neposredno po kemoterapiji in (3) zvišane kopičenja označene FDG v kostnem mozgu in vranici, kot posledica uporabe rastnih faktorjev.

Tem posledicam so prilagojena tudi priporočila o tem, kdaj je najprimernejši trenutek za PET/CT preiskavo za oceno zdravljenja: (1) za oceno odgovora *med kemoterapijo* – najmanj 14 dni po začetku 2. ciklusa; (2) *med neoadjuvantno kemoterapijo* – 2–3 tedne po 2. ciklusu; (3) *po neoadjuvantni kemoterapiji* – vsaj 14 dni po zadnji terapiji; (4) za *ugotavljanje morebitnega ostanka bolezni* po kemoterapiji – 3–6 tednov po zadnjem ciklusu; (5) vsaj 3 do 6 mesecev *po obsevanju* in (6) 2–3 tedne *po dolgodelujočih rastnih faktorjih*.

### PET/CT IN DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Drobnocelični pljučni rak je nevroendokrini tumor agresivnega obnašanja, ki hitro raste, zato je verjetnost sistemskega razvoja bolezni že ob odkritju visoka. Pri drobnoceličnem pljučnem raku pomaga preiskava PET/CT razvrstiti bolnike v dve skupini: (1) z boleznijo omejeno na en hemitoraks in regionalne bezgavke, ki jih zdravimo s kemoterapijo in obsevanjem in (2) z razširjeno boleznijo, ki jih zdravimo s sistemsko terapijo. S tem preiskava PET/CT vpliva na obravnavo pri 29 % bolnikov.<sup>28</sup>

### PET/CT IN MALIGNI MEZOTELIOM

Mezoteliom je zelo agresiven maligni tumor seroznih površin, ki ga najpogosteje odkrijemo na prsni in trebušni mreni, manj pogosto pa na osrčniku in vaginalni tuniki testisa. Razlikujemo epiteloidni, mešani ali bifazni in sarkomatoidni tip tumorja.<sup>3,29</sup> Patološko kopičenje 18-F-FDG je prisotno v vseh histoloških tipih malignega mezotelioma plevre.<sup>30</sup>

PET/CT preiskavo pri malignem mezoteliomu uporabljamo: (1) za odkrivanje oddaljenih zasevkov in opredelitev razširjenosti bolezni, (2) za ocenjevanje odgovora na zdravljenje in (3) za odkrivanje ponovitve bolezni.

Problemi, s katerimi se srečujemo v slikovni diagnostiki malignega mezotelioma so predvsem: (1) razmejitev neenakomerne zadebelitve plevre od preraščanja plevre, (2) razmejitev hilarnih bezgavk od plevralnega tumorja in (3) razmejitev istostranskih mediastinalnih bezgavk od neenakomerne zadebelitve plevre.

Dosedanje izkušnje so pokazale, da je bila točnost PET/CT preiskave pri zamejitvi malignega mezotelioma 62,5 % za stadij T in 35,2 % za stadij N, pri 29 % bolnikov pa je z razkritjem infiltratov izven prsnega koša vplivala na stadij M.<sup>31</sup> Ugotovili so še, da bolniki pri katerih maksimalna vrednost SUV v mezoteliomskih infiltratih presega 10, imajo bistveno slabšo napoved poteka bolezni od bolnikov s presnovno manj aktivnimi mezoteliomskimi infiltrati.<sup>30</sup>

### KAKO NAPREJ?

Vse pogosteje v sodelovanju s kolegi z oddelka za radioterapijo pri bolnikih s pljučnim rakom *planiramo obsevanje na podlagi preiskave PET/CT*. Namen sodobne radioterapije je, da z obsevalnim poljem zajamemo vitalno, presnovno aktivno tumorsko tkivo v celoti, ki potem dobi uničujoče sevanje, ob tem pa ne poškodujemo zdravega tkiva v okolici tumorja. S tem, da pokaže več pozitivnih, presnovno aktivnih, na CT sicer nesumljivih bezgavk, vpliva PET/CT na klinični volumen tarče za radioterapijo pri 10–25 % bolnikov. V primeru atelektaze pomaga preiskava PET/CT določiti mejo med tumorjem in kolabiranim pljučnim tkivom ter (z izločitvijo neprizadetega pljučnega tkiva in povečanih, vendar presnovno neaktivnih bezgavk) zmanjšati planirni volumen tarče in stopnjevati dozo sevanja na vitalni tumor (biološki volumen tumorja).<sup>32</sup> Pri preiskavi si pomagamo z respiratorno proženimi PET/CT posnetki in s posnetki v globokem inspiriju.

Pomemben korak naprej v nuklearnomedicinski diagnostiki in zamejitvi pljučnega raka so tudi *novi radiofarmaki*: (1) za prikaz *področij hipoksije v tumorju*, kjer je terapija manj učinkovita *18F-MISO*, (2) za prikaz *proliferacije celic* 3-deoksi-3-(18F)-fluorotimidine (*18F-FLT*) in (3) za prikaz *tumorskih receptorjev* analogi somatostatina označeni z 68-galijem (68-Ga-DOTATATE).

*Proliferacija celic* spremljamo, ker so spremembe v proliferacijskem statusu tumorja med terapijo in po njej lahko pokazatelj učinkovitosti zdravljenja in omogočajo prilagoditev terapije. Proliferacijski status tumorja lahko pokaže, pri katerih bolnikih je večje tveganje ponovitve bolezni.<sup>33</sup>

*Prikaz tumorskih receptorjev* omogoča: natančnejšo opredelitev biologije tumorjev, ki označene FDG ne kopičijo, odkrivanje novih tarč za terapijo in selekcijo bolnikov, ki so kandidati za zdravljenje z (radio)farmaki s selektivno vezavo na receptorje.<sup>34</sup>

### ZAKLJUČKI

PET/CT postaja nova standardna slikovnodiaagnostična metoda za zamejitev bolezni pri bolnikih s pljučnim rakom in mezoteliomom. Ob upoštevanju omejitev metode in možnih vplivov na razporejanje radiofarmakov v telesu pomembno prispeva zgodnji izbiri najprimernejšega zdravljenja, odkrivanju ponovitve bolezni pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni, oceni odgovora na terapijo in napovedi poteka bolezni ter planiranju radioterapije.

### LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2015.
2. Zwitter M, Antonič J, Bavčar-Vodovnik T, Cerar O, Cesar R, Crnjac A, et al. Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2006.

3. Kovač V. Mezoteliomi. *Onkologija* 2012; 16: 64-7.
4. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4357-68.
5. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 150-85.
6. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, »Onko-PETIII«, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-23.
7. Hamblen SM, Lowe VJ. Clinical 18F-FDG oncology patient preparation techniques. *J Nucl Med Technol* 2003; 31: 3-7.
8. Hamblen SM, Lowe VJ. Clinical 18F-FDG oncology patient preparation techniques. *J Nucl Med Technol* 2003; 31: 3-7.
9. Kuehl H, Veit P, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Antoch G. Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. *J Nucl Med* 2007; 48 (Suppl): 45S-70S.
10. Alavi A, Lin CE. Patient preparation. In: Alavi A, Lin CE, editors. *PET and PET/CT. A clinical guide*. New York: Thieme; 2005. p. 23-7.
11. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, et al. Combined PET-CT in the head and neck. Part 1. Physiologic, altered physiologic, and artifactual FDG uptake. *Radiographics* 2005; 25: 897-912.
12. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 240-3.
13. Thie J. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45: 1431-4.
14. Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 23-32.
15. Nakamura H, Taguchi M, Kitamura H, Nishikawa J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography integrated with computed tomography to determine resectability of primary lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 56: 404-9.
16. Fangfang C, Hong Z. PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *Journal of Biomed Biotech* 2012; 1-8.
17. Steinert HC. PET and PET-CT of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2011; 727: 33-51.
18. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120: 521-7.
19. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229: 526-33.
20. Ludwig V, Komori T, Kolb D, Martin WH, Sandler MP, Delbeke D. Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluated for body malignancies. *Mol Imaging Biol* 2002, 4: 359-62.
21. Baum, R P; Hellwig, D; Mezzetti, M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med* 2004; 48: 119-42.
22. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005; 237: 803-18.
23. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics* 2003; 23: 315-40.
24. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S.
25. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinov A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 330.
26. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44: 317-25.
27. Portilla-Quattrociocchi H, Banzo I, Martínez-Rodríguez I, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, de Arcocha Torres M, et al. [Evaluation of bone scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in bone metastases of lung cancer patients]. [Spanish]. *Rev Esp Med Nucl* 2011; 30: 2-7.
28. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, Stumpe KD, von Schulthess GK, Steinert HC. Whole body 18-F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 1911-7.
29. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
30. Flores R, Akhurst T, Gonen M, Larson S, Rusch V. Positron emission tomography (PET) defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126: 11-6.
31. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, Munden RF, Marom EM, Rice DC, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1364-70.
32. The Role of PET/CT in radiation treatment planning for cancer patient treatment. Watanabe N, Jeremic B, Editors. IAEA 2008: 7-12.
33. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, Oh SJ, Im KC, Moon DH, et al. 18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2008, 14: 7423-9.
34. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A Comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 1927-32.