

Zastosowanie badania ^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce wznowy raka jelita grubego

Agnieszka Fijołek-Warszewska, Zbigniew I. Nowecki, Grażyna Łapińska,
Małgorzata Bryszewska, Izabella Kozłowicz-Gudzińska

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i na świecie. Coraz częściej stosowaną i uznaną w onkologii metodą diagnostyczną jest badanie PET/CT — jedna z najnowocześniejszych metod diagnostyki obrazowej. Dzięki połączeniu obrazowania anatomicznego (CT) z obrazowaniem metabolicznym (PET) umożliwia wczesną identyfikację zmian rozrostowych, dokładną ocenę stopnia zaawansowania nowotworu. W diagnostyce wznowy raka jelita grubego badanie PET/CT z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (^{18}F -FDG) ma udowodnioną wartość kliniczną. Informacje uzyskane w badaniu w istotnym stopniu wpływają na podejmowane decyzje terapeutyczne. W przypadku planowanej metastazektomii metoda ta pozwala precyzyjnie niż inne ocenić stopień zaawansowania wznowy, zlokalizować wszystkie ogniska nawrotu, a co za tym idzie, pozwala uniknąć niepotrzebnych zabiegów.

Standardowo wykonywane badanie ^{18}F -FDG PET/CT, polegające na wykonaniu badania tomografii komputerowej tzw. *low dose* bez podania dożylnego środka kontrastującego, a następnie rejestracji PET i wykonaniu fuzji obu obrazów, nie dostarcza jednak wystarczających informacji dotyczących oceny stosunku guza bądź nacieku do narządów sąsiednich oraz naczyń, niezbędnych do pełnej oceny operacyjności wznowy, dostępnych w badaniu tomografii komputerowej z zastosowaniem dożylnego środka kontrastującego.

Wykonanie badania ^{18}F -FDG PET/CT wg schematu *low dose* CT, PET, a następnie CT z dożylnym podaniem środka kontrastującego umożliwia uzyskanie na podstawie jednego badania wszystkich niezbędnych informacji dotyczących operacyjności zmiany i może w przyszłości stać się badaniem z wyboru w diagnostyce wznowy raka jelita grubego.

The role of ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer

Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide, including Poland.

PET/CT is a relatively new diagnostic imaging method which has gained wide acceptance in oncology. The combination of anatomical imaging (CT) and metabolic imaging (PET) enables early identification of proliferative changes and thus an accurate staging of cancer. In the diagnosis of recurrent colorectal cancer, PET/CT with fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) has proven to be of high clinical value. The information obtained in this study has a significant impact on patient management. When there is suspicion of relapse, it is important to use an effective restaging tool to accurately define the extent of the recurrence and to plan the proper therapy.

In the standard protocol for the ^{18}F -FDG PET/CT study, fused images of low dose CT (without intravenous contrast agent) and PET are performed. This approach does not provide sufficient information of local tumor or invasion to adjacent organs and vessels to enable assessment of the suitability for resectability. This information is, however, available from computed tomography when intravenous contrast agent is used.

Implementation of the PET/CT protocol consisting of low dose CT, with PET followed by CT with intravenous contrast agent in the corresponding region, provides in a single study all the necessary information required to qualify patients for surgery. It may in the future become the modality of choice in the diagnosis of colorectal cancer recurrence.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 5: 408–414

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, ¹⁸F-FDG PET/CT, wznowa

Key words: colorectal cancer, ¹⁸F-FDG PET/CT, recurrence

Wprowadzenie

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie. W krajach rozwiniętych stanowi istotny problem epidemiologiczny. W Polsce w 2008 roku odnotowano ok. 15 000 nowych zachorowań oraz około 10 500 zgonów z powodu raka jelita grubego.

Średni wskaźnik 5-letnich przeżyć na nowotwory jelita grubego w latach 2000–2002 wynosił w Polsce u mężczyzn i kobiet odpowiednio: 43,3% oraz 44,1% w porównaniu z 53,93% w Europie (w latach 1995–1999) i 63,6% w Stanach Zjednoczonych (lata 1996–2000) [1].

Na poprawę rokowania u chorych na raka jelita grubego wpłynęło w ostatnich latach zastosowanie chemioterapii adiuwantowej, rozwój chirurgii wątroby w leczeniu zmian przerzutowych, wprowadzenie całkowitego wycięcia mezorektum jako standardu postępowania chirurgicznego w raku odbytnicy, zastosowanie u chorych na raka odbytnicy radioterapii przedoperacyjnej oraz wprowadzenie do leczenia nowych, skutecznych chemioterapeutyków.

Mimo tych osiągnięć wznowa miejscowa lub przerzuty odległe, po radykalnym leczeniu operacyjnym, występują u 50–70% pacjentów. Mimo iż u większości pacjentów choroba przerzutowa nie może być wyleczona, zastosowanie leczenia chirurgicznego (resekcja zmian przerzutowych) u wybranych pacjentów w połączeniu z chemioterapią może skutkować wskaźnikiem 5-letniego przeżycia na poziomie 30–40%.

Opcje terapeutyczne jak również rokowanie w głównej mierze zależą od wczesnej identyfikacji i lokalizacji nawrotu. Wzrasta znaczenie właściwego monitorowania i różnicowania stanu choroby. Metaanalizy wskazują, że dzięki wprowadzeniu badań kontrolnych u pacjentów po operacji radykalnej raka okrężnicy zmniejszono śmiertelność o 9–13% [2, 3].

Miejsce ¹⁸F-FDG PET/CT w monitorowaniu pacjenta po leczeniu radykalnym

W obserwacji pacjenta po radykalnym leczeniu raka jelita grubego stosowanych jest głównie kilka narzędzi: badanie kliniczne, badanie poziomu CEA, kolonoskopia, CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.

Stosowanie wyłącznie badania poziomu markera CEA nie jest wystarczające ze względu na stosunkowo niską czułość metody — jedynie u ok. 2/3 pacjentów ze wznową

procesu obserwowany jest podwyższony poziom markera. Tylko 50% pacjentów z przerzutami do wątroby ma podwyższony poziom CEA. Konieczne jest więc wykonywanie regularnych badań obrazowych.

Według wytycznych ESMO i NCCN badaniem obrazowym z wyboru powinno być badanie CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Czułość badania CT w diagnostyce wznowy raka jelita grubego według metaanalizy dokonanej przez Maas i współpracowników [4] wynosi od 69% do 91% (mediana 74%), specyficzność od 50% do 93%, PPV od 77% do 93%, NPV od 53% do 87%, dokładność od 72–82%. Mediana czułości badania na poziomie 74% oznacza, że ponad 1/4 przypadków wznowy nie zostaje wykryta w badaniu CT. W analizowanych badaniach obrazowanie CT obejmowało najczęściej jamę brzuszną i miednicę, w przypadku jednej z prac — całe ciało; obrazowanie wątroby było dwu- lub wielofazowe.

Stosunkowo niska czułość CT przy monitoringu wznowy wynika z kilku faktów. Po pierwsze, ocena struktur anatomicznych po przebytych leczeniu operacyjnym, radioterapii czy ablacji jest często utrudniona i niejednoznaczna, gdyż cechy morfologiczne tych tkanek oraz tkanki nowotworowej są trudne do odróżnienia. Po drugie, pomimo iż zmiany przerzutowe w raku jelita grubego najczęściej występują w wątrobie i płucach, wystąpić mogą w całym ciele.

Badanie ¹⁸F-FDG PET/CT, które dopiero w ostatniej dekadzie zaczęło szeroko wchodzić do pełnego instrumentarium diagnostycznego, nie jest obecnie wykonywane standardowo w ramach badań kontrolnych. W europejskich zaleceniach ESMO brak jest jednoznacznego wskazania, kiedy należy przeprowadzać badania. Najdalej precyzyjne są wskazania NCCN, chociaż i tu ze względu na brak wspólnego stanowiska panelu ekspertów brak jest jednoznacznego zalecenia (tab. I i II). W praktyce klinicznej badanie ¹⁸F-FDG PET/CT jest zlecane zazwyczaj w przypadku niejednoznacznego wyniku innych badań obrazowych lub celem różnicowania dalszego postępowania leczniczego.

Przewaga badania ¹⁸F-FDG PET/CT nad CT wynika z faktu, że poza informacjami morfologicznymi/anatomicznymi dostarcza informacji metabolicznych, które w przypadku zmian anatomicznych po leczeniu są kluczowe dla rozpoznania nawrotu. Istotne jest także, że badanie ¹⁸F-FDG PET/CT często wykrywa zmiany przerzutowe, zanim staną się one

Tabela I. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu raka okrężnicy

Badanie	ESMO	NCCN v. 3.2012
Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczanie poziomu CEA	Co 3–6 miesięcy przez 3 lata, a następnie co 6–12 miesięcy w 4 i 5. roku po leczeniu	Co 3–6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata
Kolonoskopia	W 1. roku po leczeniu, a następnie co 3–5 lat	W 1. roku po leczeniu, a następnie po 3 latach i kolejne co 5 lat
CT	Klatki piersiowej i jamy brzusznej co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy	Klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 12 miesięcy przez pierwsze 3 do 5 lat u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy stopnia II oraz ze stopniem III
PET (PET/CT)	Brak zaleceń	Nie jest rekomendowane do rutynowego wykonywania (zarówno do oceny przedoperacyjnej, jak i kontroli); dopuszczone przy podwyższonym CEA i negatywnym CT (brak wspólnego stanowiska panelu opracowującego zalecenia — opinie podzielone)

Tabela II. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu raka odbytnicy

Badanie	ESMO	NCCN v. 3.2012
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	Co 6 miesięcy przez 2 lata	Co 3–6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy przez kolejne 5 lat
Oznaczenie poziomu markerów	Brak zaleceń	Co 3–6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy przez 5 lat
Rekto(sigmoido)skopia	Co 6 miesięcy przez 2 lata (o ile możliwa)	Co 6 miesięcy przez 5 lat
Kolonoskopia	O ile nie była wykonana przed leczeniem w ciągu 1 roku po leczeniu, a następnie co 5 lat	1 rok po resekcji lub 3–6 miesięcy po resekcji, o ile nie była wykonana wyjściowo; następnie po 3 latach oraz kolejne co 5 lat
CT	Obrazowe badania pooperacyjne wątroby i płuc po 1. i 3. roku po leczeniu	Klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 12 miesięcy przez pierwsze 3–5 lat u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy (stopień II i III)
PET (PET/CT)	Brak zaleceń	Nie jest zalecane rutynowo jako badanie kontrolne

widoczne w badaniu CT. Zaletą badania ^{18}F -FDG PET/CT jest również to, że badanie obejmuje całe ciało, co umożliwia wykrycie nieprzewidzianych przerzutów odległych. Wiele publikacji potwierdza przewagę diagnostyczną badania ^{18}F -FDG PET i ^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce wznowy raka jelita grubego nad badaniem CT [4], to jest jego wyższą czułość, specyficzność i dokładność (tab. III) [5–12].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Pracowni PET/CT Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie na grupie 158 pacjentów po leczeniu radykalnym z powodu raka jelita grubego w celu diagnostyki oraz oceny stopnia zaawansowania wznowy. Stwierdzono statystycznie istotną, wyższą dokładność diagnostyczną badania ^{18}F -FDG PET/CT nad wykonanym badaniem CT. Badania CT z dożylnym środkiem kontrastującym wykonane były w różnych ośrodkach, najczęściej obejmowały jamę brzuszną i miednicę, część z badań także klatkę piersiową (wyniki w tabeli III).

Praktyką kliniczną jest wykonywanie badania ^{18}F -FDG PET/CT w monitorowaniu pacjentów po leczeniu radykalnym, w przypadku podwyższonego poziomu markerów CEA u asymptomatycznych pacjentów, przy braku zmian ujawnionych w badaniu CT. Pacjenci, u których stwierdzono

podwyższony poziom CEA bez stwierdzonych zmian chorobowych w dostępnych badaniach, stanowią istotne wyzwanie diagnostyczne, gdyż często sytuacja ta prowadzi do wzmożenia intensywności nierzadko inwazyjnych badań diagnostycznych. Podwyższony poziom CEA występuje w wielu sytuacjach niezwiązanych z procesem rozrostowym, takich jak: łagodne schorzenia wątroby, łagodne schorzenia jelit, palenie papierosów, niewydolność nerek.

U asymptomatycznych pacjentów z podwyższonym poziomem CEA bez zmian w konwencjonalnych badaniach diagnostycznych ^{18}F -FDG PET/CT charakteryzuje się zarówno bardzo dobrą czułością 79–99%, a co równie istotne, wysoką negatywną wartością predykcyjną NPV 85–100% [5, 13–18], co pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie procesu rozrostowego przy pomocy badania ^{18}F -FDG PET/CT, przy zachowaniu oczywiście konieczności dalszej obserwacji klinicznej pacjenta.

Kwestią dyskusyjną jest, jaki poziom markera CEA u asymptomatycznych pacjentów powinien być wskazaniem do przeprowadzenia badania PET/CT. Flecher i współpracownicy twierdzą, że poziom > 10 ng/ml rzadko jest wynikiem schorzeń łagodnych, a Liu i współpracownicy zwracają uwagę na gorsze rokowanie u pacjentów z niewyjaśnionym wzrostem CEA > 25 ng/ml. Wyżej wymienieni

Tabela III. Zestawienie badań

	Charakterystyka statystyczna				
	Czułość (sensitivity)	Specyficzność (specificity)	Dokładność (accuracy)	Dodatnia wartość predykcyjna (PPV)	Ujemna wartość predykcyjna (NPV)
Badanie CT					
Wyniki własne	70%	42%	62%	74%	37%
Valk (1999) [5]	78%	50%	75%	92%	24%
Arulampalam (2001) [6]	73%	75%	88%	53%	74%
Imbriaco (2000) [7]	74%	70%	72%	77%	67%
Staib (2000) [8]	91%	72%	82%	80%	87%
Nakamoto (2007) [9]	69%	93%	79%	93%	69%
Mediana	74%	71%	77%	79%	68%
Badanie PET/CT					
Wyniki własne	93%	81%	90%	93%	81%
Nakamoto (2007) [9]	75%	96%	96%	74%	84%
Chen (2007) [10]	95%	83%	93%	96%	77%
Kim (2005) [11]	89%	98%	96%	94%	96%
Schmidt (2009) [12]	86%	98%	96%	94%	96%
Mediana	89%	96%	96%	94%	84%

autorzy uważają, że poziom CEA > 10 ng/ml powinien być wskazaniem do rozszerzenia badań diagnostycznych o FDG PET. Doświadczenia własne autorów niniejszego artykułu wskazują na konieczność przyjęcia niższego poziomu, tj. 5 ng/ml. Przy przyjęciu wartości progowej markera CEA od poziomu 10 ng/ml czułość badania markera CEA wynosi jedynie 37%, przy specyficzności 88% (analiza na grupie 149 przypadków). Przy przyjęciu wartości progowej CEA 5 ng/ml czułość badania rosła do 66% (przy spadku specyficzności do 66%). Tak znaczna różnica w czułości (tzn. o 29 punktów procentowych) sugeruje przyjęcie wartości 5 ng/ml jako wartości progowej, powyżej której u pacjenta należy rozszerzyć badania diagnostyczne.

Różnicowanie postępowania leczniczego

Praktyka kliniczna wskazuje na bardzo wysoką przydatność zastosowania badania PET/CT do różnicowania postępowania klinicznego wobec pacjentów, u których wykryto wznowę. Wiele badań wskazuje na dodatkowe informacje, często kluczowe dla doboru optymalnej formy terapii, dostarczane przez badanie ¹⁸F-FDG PET w porównaniu z obrazowaniem anatomicznym. Oceniano wpływ wyników badania ¹⁸F-FDG PET na postępowanie terapeutyczne u pacjentów z podwyższonym poziomem CEA po przebytych leczeniu radykalnym z powodu raka jelita grubego. W pracy Simó, w przebadanej grupie 58 pacjentów u 34 (59%) wynik badania FDG PET miał wpływ na podjęte decyzje terapeutyczne, w tym 18 (31%) zostało zakwalifikowanych do metastazektomii, a 16 (28%) — do chemioterapii [19]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Flamera i współpra-

cowników [20]. W badaniu Liu wpływ wyników badania PET/CT na decyzje terapeutyczne był nawet wyższy, wyniósł bowiem 68% [13].

FDG-PET jako komplementarna metoda diagnostyczna w sposób istotny wpływa na podejmowane decyzje terapeutyczne u 14-65% pacjentów, głównie z uwagi na identyfikację nieprzewidzianych przerzutów odległych u 13-36% badanych [16, 21–28]. Prospektywne badanie Ruersa i współpracowników wskazuje na zmianę postępowania medycznego w oparciu o wyniki badania PET/CT u 20% pacjentów, u których wykonano badanie FDG PET w ramach kwalifikacji do badania operacyjnego wątroby [21]. W innym prospektywnym badaniu na grupie 102 pacjentów z potwierdzoną lub podejrzaną wznową raka jelita grubego wynik badania ¹⁸F-FDG PET wpłynął na decyzje terapeutyczne w 59% przypadków [22].

Wznowa miejscowa

W większości przypadków po przebytych leczeniu operacyjnym u pacjentów w okolicy łoża pooperacyjnej tworzą się zmiany włókniste oraz, w wyniku zastosowanej radioterapii, odczyn zapalny w tkankach miednicy. Zmiany te powodują trudności w ocenie skuteczności leczenia i w poszukiwaniu ewentualnej wznowy miednicznej w standardowych badaniach obrazowych takich jak USG, CT i MRI, ponieważ często rozróżnienie tych tkanek od aktywnego procesu nowotworowego jest niemożliwe.

W przypadku wznowy miejscowej badanie Stucklego i współpracowników wskazuje na niską czułość badania CT (38–82%) [29]. Badanie ¹⁸F-FDG PET umożliwia odróżnienie

tkanki zmienionej (zarówno pooperacyjnie jak i po radioterapii) od aktywnego procesu nowotworowego.

Pierwsze doniesienia dotyczące zastosowania badania ^{18}F -FDG PET w nowotworach jelita grubego skupiały się właśnie na różnicowaniu zmian po przebytych leczeniu od zmian nowotworowych w raku odbytnicy. Przeprowadzone badania udowodniły znaczącą przewagę ^{18}F -FDG PET nad CT w ocenie wznowy miejscowej procesu nowotworowego.

Właściwa ocena wznowy miejscowej u pacjentów z rakiem odbytnicy jest często utrudniona z uwagi na zmianę warunków anatomicznych w obrębie miednicy po przebytych leczeniu. Zmienione warunki anatomiczne często są przyczyną błędnych interpretacji badań CT (ale także ^{18}F -FDG PET). Zastosowanie aparatów hybrydowych PET/CT, w których wykonuje się badania CT oraz PET, a następnie fuzyję obrazów, poprawiło czułość i specyficzność obu metod.

W badaniu Evena-Sapira [30] w ocenie wznowy procesu rozrostowego w obrębie zmian po leczeniu okolicy przedkrzyżowej w badaniu ^{18}F -FDG PET/CT czułość, specyficzność, PPV i NPV wyniosły odpowiednio 100%, 96%, 88% i 100%.

Przerzuty do wątroby

U pacjentów ze stwierdzonymi przerzutami ograniczonymi do wątroby leczeniem z wyboru jest resekcja (z/bez chemioterapii przedoperacyjnej) zmian przerzutowych. U chorych tych mimo stwierdzenia przerzutów odległych współczynnik 5-letniego przeżycia może wynosić powyżej 40%. Obecność wznowy poza wątrobą (wyjątkiem jest współobecność przerzutów do płuc), podobnie jak masywne zajęcie obu pól wątroby oraz zajęcie dużych naczyń wątroby, stanowi zwykle czynnik dyskwalifikujący do leczenia chirurgicznego. U dużej grupy pacjentów (10–25%) wstępnie zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego wątroby zmiany podczas laparotomii okazują się nieresekcyjne [31]. W ciągu 3 lat od zabiegu u 60% pacjentów rozwija się wznowa procesu nowotworowego w wątrobie, co może sugerować obecność niezidentyfikowanych ognisk choroby już w trakcie wcześniejszego zabiegu resekcji przerzutów [21, 31, 32]. W związku z powyższym istotna jest, celem właściwej kwalifikacji do leczenia operacyjnego wątroby, zarówno dokładna ocena zajęcia struktur anatomicznych wątroby, jak i ocena zaawansowania procesu rozrostowego poza wątrobą.

Czułość badania CT z kontrastem dożylnym w diagnostyce zmian przerzutowych do wątroby wynosi od 65 do 97% [31].

Reurs i współpracownicy porównali wyniki badania ^{18}F -FDG PET i CT u 51 chorych z podejrzeniem przerzutów do wątroby raka jelita grubego. W badaniu ^{18}F -FDG PET uwidoczniono zmiany pozawątrobowe w 22% przypadków, w których zmiany te nie były zauważone w badaniu CT przez opisującego lekarza radiologa. Natomiast czułość badania CT z dożylnym środkiem kontrastującym była wyższa (od-

powiednio — 80%) w ocenie przerzutowych zmian nowotworowych do wątroby w porównaniu z samym ^{18}F -FDG PET (tutaj — 65%) [21].

W przypadku oceny zmian w wątrobie po przebytych zabiegu operacyjnym wątroby lub termoablacji czułość i specyficzność metody CT spada z powodu niespecyficznych zmian pooperacyjnych/poterapeutycznych utrudniających interpretację.

Wprowadzenie do diagnostyki obrazowej metody ^{18}F -FDG PET, a następnie ^{18}F -FDG PET/CT pozwoliło, dzięki ocenie aktywności metabolicznej zmian, na rozróżnienie aktywnych metabolicznie zmian rozrostowych od nieaktywnych zmian po leczeniu.

Badanie ^{18}F -FDG PET/CT jest najbardziej czułą metodą diagnostyczną w kwalifikacji do operacyjnego leczenia przerzutów do wątroby. Dodatkowe informacje uzyskane w obrazie PET często pozwalają na wykrycie zmian łatwych do przeoczenia w obrazie CT. Istniejące opracowania wskazują na ekonomiczne korzyści (w warunkach amerykańskich) wykonywania badania ^{18}F -FDG PET/CT, wynikające z oszczędności związanych z odpowiednią kwalifikacją do leczenia. Zubeldia i współpracownicy wyliczyli średni koszt leczenia operacyjnego wątroby na \$16,278 (gdy wykonywane jest w ramach kwalifikacji do leczenia badanie ^{18}F -FDG PET) w porównaniu z \$21,547 (gdy przed operacją wykonywane są jedynie badania konwencjonalne) [33]. W badaniu prospektywnym obejmującym leczenie operacyjne płuc (\$15,508) i miednicy (\$12,916) oszczędności w leczeniu jednego pacjenta wyniosły \$3,003 [5]. Brak jest analogicznych opracowań dla warunków polskich.

Przerzuty pozawątrobowe

Obrazowanie całego ciała w badaniu ^{18}F -FDG PET/CT jest istotną zaletą badania umożliwiającą wykrycie nieprzewidzianych przerzutów odległych u 13–36% pacjentów. Wykrycie takich przerzutów ma kluczowy wpływ na postępowanie terapeutyczne. W pracy Lai i współpracowników u 29% chorych z przerzutami do wątroby wykazano w badaniu ^{18}F -FDG PET także zmiany przerzutowe poza wątrobą [34]. Najczęstszą lokalizacją zmian przerzutowych poza wątrobą są płuca. Identyfikacja tych przerzutów jest szczególnie istotna, gdyż interwencja chirurgiczna polegająca na usunięciu przerzutów może dotyczyć zarówno wątroby, jak i płuc. Mimo że CT wykazuje wysoką czułość w detekcji zmian ogniskowych w płucach, istotną rolę badania ^{18}F -FDG PET w takim przypadku jest różnicowanie zmian łagodnych od złośliwych. Badanie ^{18}F -FDG PET/CT, oprócz tego, że dostarcza informacji o lokalizacji przerzutów w przebiegu obserwacji chorych po radykalnym leczeniu miejscowym na raka jelita grubego, umożliwia wykrycie drugiego pierwotnego nowotworu (około 1% przypadków) [35].

Ograniczenia metody

Badanie ^{18}F -FDG PET/CT ma ograniczenia. Głównym ograniczeniem jest rozdzielczość przestrzenna. Zmiany poniżej 5–10 mm mogą nie zostać uwidocznione w badaniu PET ze względu na rozdzielczość urządzenia. Problemem jest również precyzyjna lokalizacja zmian oraz ocena zmian zlokalizowanych w miejscu fizjologicznego wysokiego gromadzenia znacznika (np. mózg, układ kielichowo-miedniczkowy, moczowody, pęcherz moczowy). Czułość oraz ujemna wartość predykcyjna badania ^{18}F -FDG PET/CT w przypadku przerzutów do mózgu są niskie.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano zmienność wychwytu znacznika w miednicy w zależności od czasu, jaki upłynął od przebytej radioterapii. Badania przeprowadzone w latach 90-tych wskazują, że krótkotrwałe zmniejszenie wychwytu znacznika krótko po radioterapii może być efektem tzw. zamrożenia komórek nowotworowych (*stunning tumor cells*). Objaw ten może sugerować cytotoksyczny efekt terapii, jednak efekt ten jest krótkotrwały. Obserwowano wzmożone gromadzenie znacznika mimo dobrej odpowiedzi na leczenie, wynikające głównie z odczynu zapalnego po radioterapii. Stąd też nie zaleca się wykonywania badania ^{18}F -FDG PET/CT wcześniej niż 3 miesiące po zakończeniu radioterapii.

Nie tylko radioterapia, ale i chemioterapia oraz czas który upłynął od jej zakończenia do wykonania badania ^{18}F -FDG PET/CT mają wpływ na czułość tego badania. Czas od zakończenia chemioterapii do wykonania badania ^{18}F -FDG PET/CT krótszy niż 1 miesiąc ma wpływ na wyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych. W tych przypadkach obraz CT może dostarczyć dodatkowych informacji oraz zwiększyć dokładność metody PET/CT.

Whiteford i współpracownicy w badaniu grupy 109 pacjentów stwierdzili, że w przypadku pacjentów z rozpoznany rakiem śluzowym (*mucinous adenocarcinoma*) czułość badania ^{18}F -FDG PET istotnie maleje — wynosiła ona 58%, w porównaniu z 92% dla raków niesluzowych (*non-mucinous adenocarcinoma*) [36].

We wspomnianym badaniu własnym na grupie 158 badań stwierdzono 8 przypadków wyników fałszywie ujemnych oraz 8 przypadków wyników fałszywie dodatnich. Wyniki fałszywie ujemne najczęściej obserwowano w przypadku przerzutów do wątroby. Wynikały one przeważnie z istnienia małych zmian, poniżej rozdzielczości aparatu. Problem dotyczył także przerzutów do wątroby w przypadku raków śluzowych. Wyniki fałszywie ujemne, w przypadku przerzutów poza wątrobą, dotyczyły lokalizacji zmian w miejscu fizjologicznego, wzmożonego gromadzenia znacznika, utrudniającego interpretację badania (OUN, okolica zespolenia moczowodowo-pęcherzowego).

Wyniki fałszywie dodatnie najczęściej stwierdzano w przypadku zmian zapalnych które, podobnie jak zmiany rozrostowe, mogą wykazywać wzmożony metabolizm

glukozy. W tym wypadku poziom wychwytu znacznika nie różnicuje charakteru zmiany. Wyniki fałszywie dodatnie stwierdzano najczęściej w przypadku przerzutów odległych pozawątrobowych. Dotyczyły one głównie zmian w płucach, gdzie stwierdzano zmiany zapalne w mięszu płuc oraz aktywne metabolicznie, odczynowe węzły chłonne śródpiersia. W przypadku wznowy miejscowej wyniki fałszywie dodatnie wynikały z odczynów zapalnych w miejscu zespolenia, specyficzność badania ^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce wznowy miejscowej wyniosła 93%. W przypadku przerzutów do wątroby nie obserwowano wyników fałszywie dodatnich (specyficzność 100%).

Podsumowanie

Badanie ^{18}F -FDG PET/CT jest bardzo dobrym narzędziem w poszukiwaniu i ocenie wznowy procesu nowotworowego chorych po przebytych leczeniu radykalnym raka jelita grubego. Badanie ^{18}F -FDG PET/CT cechuje się wyższą dokładnością diagnostyczną w ocenie wznowy raka jelita grubego niż stosowane dotychczas, jako obrazowe badanie z wyboru, badanie CT z zastosowaniem dożylnego środka kontrastującego. Wysoka dokładność diagnostyczna badania nie zależy od umiejscowienia wznowy (wznowa miejscowa, przerzut do wątroby, przerzut pozawątrobowy).

Należy się jednak spodziewać, że badanie CT, ze względu na jego dostępność i koszty, pozostanie w najbliższych latach podstawowym badaniem obrazowym w monitorowaniu pacjentów po leczeniu radykalnym. Jednakże przegląd literatury, a także wyniki własne wskazują, że badanie ^{18}F -FDG PET/CT powinno być badaniem z wyboru, każdorazowo wykonywanym w przypadku podejrzenia wznowy, a co najmniej w następujących przypadkach:

- podwyższony > 5 ng/ml poziom markerów CEA u asymptomatycznych pacjentów, przy braku zmian ujawnionych w badaniu CT,
- objawy kliniczne przy braku ujawnionych zmian w badaniu CT,
- każdorazowo przy niejednoznacznym obrazie w badaniu CT,
- każdorazowo przy niejednoznacznym wyniku innych badań obrazowych.

Badanie ^{18}F -FDG PET/CT powinno być także wykonywane każdorazowo przy różnicowaniu dalszego sposobu postępowania leczniczego, tj. przy kwalifikacji do leczenia operacyjnego i istotnie wpływa na podejmowane decyzje terapeutyczne.

Dr n. med. Agnieszka Fijolek-Warszewska

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: agnieszka@warszewska.org

Otrzymano: 19 lutego 2013 r.

Przyjęto do druku: 29 maja 2013 r.

Písmiennictwo

1. Online. Available: www.seer.cancer.gov.
2. A. Renehan, M. Egger, M. Saunders, Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
3. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr i wsp. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–1126.
4. Maas M, Rutten I, Nelemans P i wsp.. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1560–1571.
5. Valk PE, Abella-Columa E, Haseman MK i wsp. Whole-body PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134: 503–511; discussion 511–513–503–511; discussion 511–513.
6. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D i wsp. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1758–1765.
7. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU i wsp. Whole-body FDG-PET in patients with recurrent colorectal carcinoma. a comparative study with CT. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 107–114.
8. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN i wsp. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg* 2000; 180: 1–5.
9. Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T i wsp. Clinical value of manual fusion of PET and CT images in patients with suspected recurrent colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 257–267.
10. Chen LB, Tong JL, Song HZ i wsp. (18)F-DG PET/CT in detection of recurrence and metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5025–5029.
11. Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS i wsp. Comparison between 18F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46: 587–595.
12. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A i wsp. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 1366–1378.
13. Liu FY, Chen JS, Changchien CR i wsp. Utility of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in managing patients of colorectal cancer with unexplained carcinoembryonic antigen elevation at different levels. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1900–1912.
14. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA i wsp. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 319–323.
15. Maldonado A, Sancho F, Cerdan J i wsp. 16. FDG-PET in the detection of recurrence in colorectal cancer based on rising CEA level. Experience in 72 patients. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 170.
16. Flamen P. Positron emission tomography in colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 237–251.
17. Libutti SK, Choyke JA, Bartlett DL i wsp. A prospective study of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 779–786.
18. Zervos EE, Badgwell BD, Arnold MW i wsp. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an adjunct to carcinoembryonic antigen in the management of patients with presumed recurrent colorectal cancer and nondiagnostic radiologic workup. *Surgery* 2001; 130: 636–643; discussion 643–644–636–643; discussion 643–644.
19. Simó M, Lomeña F, Setoain J i wsp. FDG-PET improves the management of patients with suspected recurrence of colorectal cancer. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 975–982.
20. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F i wsp. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37: 862–869.
21. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman NT i wsp. Value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 388–395.
22. Kalf V, Hicks RJ, Ware RE i wsp. The clinical impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2002; 43: 492–499.
23. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA i wsp. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001; 233: 293–299.
24. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP i wsp. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998; 133: 510–515; discussion 515–516–510–515; discussion 515–516.
25. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T i wsp. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 178: 282–287.
26. Meta J, Seltzer M, Schiepers C i wsp. Czernin, Impact of 18F-FDG PET on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001; 42: 586–590.
27. Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R i wsp. Fong, Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 229–235.
28. Miller E, Lerman H, Gutman M i wsp. The clinical impact of camera-based positron emission tomography imaging in patients with recurrent colorectal cancer. *Invest Radiol* 2004; 39: 8–12.
29. Stücker CA, Haegele KF, Jendreck M i wsp. Improvements in detection of rectal cancer recurrence by multiplanar reconstruction. *Radiology* 2005; 45: 930–934.
30. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H i wsp. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232: 815–822.
31. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF i wsp. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 818–826.
32. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A i wsp. Gall, Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13–29.
33. Zubeldia JM, Bednarczyk EM, Baker JG i wsp. The economic impact of 18FDG positron emission tomography in the surgical management of colorectal cancer with hepatic metastases. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 450–456.
34. Lai DT, Fulham M, Stephen MS i wsp. The role of whole-body positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996; 131: 703–707.
35. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46: 752–757.
36. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF i wsp. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 759–767; discussion 767–770–759–767; discussion 767–770.