

Ésik Olga—Trón Lajos

A PET alkalmazása az onkológiában

Hazai tapasztalatok *

Napjaink orvostudományában kiemelt jelentősége van az onkológiának. Még számos lezáratlan kérdést kell tisztázni, hogy ismertnek tekinthessük a daganatok keletkezésének, lefolyásának részleteit, illetve a hatékony terápiás modalitások kialakításának meghatározó szempontjait. A megállapítás alól nem kivétel a nukleáris medicina sem, amit szemléletesen tükröz az a tény, hogy a szakterület legutóbbi berlini világtalálkozóján (1998) az előadások témakör szerinti megoszlásában onkológia (22,3%), kardiológia (13,8%) és agyvizsgálatok (9,8%) sorrend alakult ki (2).

A PET-módszer bevezetésének nagyon jelentős hatása volt az onkológiai indikációval végzett képalkotási gyakorlatra. Ez azzal magyarázható, hogy a PET fiziológiás nyomjelző anyagokat alkalmaz, és így módon alkalmas az életképes daganatszövet megjelenítésére; minden eddigi képalkotó módszernél pontosabb információt szolgáltat a primer daganatról, nyirokcsomó- és szervi áttéteiről, illetve a tumoros gócnak a különböző kezelési (sebészet, sugárterápia, kemo/hormon/immunterápia) eljárásokra adott válaszáról. A PET azonban véges érzékenységű, nem képes a mikroszkopikus méretű daganatsejtek kimutatására.

Rövidítések:

cc. = carcinoma, CT = computer tomograph, DOTE = Debreceni Orvostudományi Egyetem, FDG = fluoro dezoxi glukóz, HMB45 = monoclonal mouse antihuman melanosome antibody, LCA = leukocyte common antigen, MRI = magnetic resonance imaging, NHL = non-Hodgkin limfóma, OOI = Országos Onkológiai Intézet, PET = pozitron emission tomography

A PET előzőekben vázolt kivételes sajátágaival magyarázható, hogy napjainkban az ilyen vizsgálatok 70—80%-át világszerte onkológiai indikációk miatt végzik. Ezzel a hazai gyakorlat is összhangban van: az elmúlt öt évben a DOTE PET Centrumában végzett vizsgálatok indikáció szerinti megoszlásában 77%-kal szerepelt az onkológia (16, 17). Az onkológiai javallattal végzett vizsgálatok

*A tanulmány az OTKA T-16149 és T-25827, valamint az ETT 12/1996 és 349/1996 támogatásával készült.

jelentős hányadát az OOI-ben kezelt, illetve konzultált betegeken végeztük: az elmúlt öt évben 399 betegben indikáltunk PET-vizsgálatot (1. táblázat). A vizsgálatok meghatározó hányada [^{18}F]-fluoro dezoxi glükóz (FDG), illetve ^{11}C -metionin nyomjelző anyagokkal történt, melyek lehetővé tették a glükózanyagcsere, illetve a fehérjetranszport és -metabolizmus tanulmányozását. Csak néhány esetben került sor (bizonyos, az onkológiával kapcsolatos, differenciál-diagnosztikai kérdések megválaszolása céljából) perfúziós tracerrel, ^{15}O -butanolal végzett vizsgálatra (8).

Ismert primer tumorok PET-vizsgálata

Az FDG és a ^{11}C -metionin radiofarmakonok közötti választás a már azonosított daganatok esetében a leképezni kívánt régió méretén (és ezen keresztül a radioaktív izotóp felezési idején) kívül egyéb szempontoktól is függött. Ezek közül a leglényegesebb faktor a daganat proliferációs aktivitása, melyet előzőleg patológiai/molekuláris patológiai módszerekkel határoztunk meg vagy a körfolyásra vonatkozó korábbi adatok alapján becsültünk. Alacsony proliferatív aktivitású daganatok esetében előnyben részesítettük a ^{11}C -metionin vizsgálatot az FDG-vel szemben, mivel ezeknek a tumoroknak viszonylag alacsony a glükózanyagcseréje (6), míg a fokozott fehérjeszintézis ilyenkor is kimutatható. A két nyomjelző anyag közötti választásnál számításba kell venni a várható da-

1. táblázat

Az Országos Onkológiai Intézetből 1994—1998 között indikált PET-vizsgálatok megoszlása a nyomjelző anyagok és az indikációk szerint.*

Nyomjelző anyag/indikáció	Vizsgálatok száma (%)		Konkluzív eredmények száma (%)	
FDG				
Ismert primer tumor				
— staging/restaging	156	(49)	128	(77)
— a terápia eredményének lemérése	112	(36)	92	(82)
Primer diagnosztika	48	(15)	29	(60)
(— ebből occult tumor keresése: 27)				
Összes FDG vizsgálat	316	(100)	249	(79)
^{11}C-metionin				
Ismert primer tumor				
— staging/restaging	33	(42)	27	(82)
— a terápia eredményének lemérése	21	(26)	17	(81)
Primer diagnosztika	25	(32)	13	(52)
(— ebből occult tumor keresése: 5)				
Összes ^{11}C-metionin vizsgálat	79	(100)	57	(72)
^{15}O-butanol				
Onkológiával kapcsolatos indikáció 4				
Összes PET vizsgálat	399			

*A táblázatban feltüntetettük, hogy a vizsgálatok milyen hányada eredményezett egyértelmű választ az indikációban megfogalmazott kérdésre (konkluzív eredmények).

gatos gócek környezetének fiziológiás radiofarmakon-felvételét is annak érdekében, hogy a beadott nyomjelző anyaggal lehetőség szerint jelentős tumorhátter kontrasztot tudjunk elérni.

Azonosított primer tumorok esetében az FDG és ^{11}C -metionin nyomjelző anyagokkal a staging/restaging érdekében, illetve a terápiára adott válasz lemerése céljából végzett klinikai vizsgálatokkal az esetek 77–82%-ában értünk el konkluzív, a terápia szempontjából meghatározó eredményt (1. táblázat).

Az életképes daganatszövet jelenlétére utaló PET-vizsgálat különösen fontos morfológiai metszetképkalkító eljárásokkal (CT, MRI) normális méretű (tehát e vizsgálatok alapján tumormentesnek tartott) nyirokcsomók tényleges állapotának felmérésére (1, 4, 5, 12, 15, 18). Az 1. ábrán olyan betegek képeit mutatjuk be, akiknek nyirokcsomóáttéteit csak a PET-vizsgálat tudta igazolni. A nyirokcsomó-staging diagnosztikai pontossága PET-vizsgálattal csak 90% körül van, és minden terápiás döntést ennek tudatában kell meghozni. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, hogy az FDG halmozódik a gyulladásokban, reaktív nyirokcsomókban, műtéti és posztirradiációs hegekben, ugyanakkor a tumorok cisztikus részleteiben, a nekrozisokban, az alacsony proliferatív kapacitású daganatokban nem, illetve minimálisan halmozódik. A ^{11}C -metionin kórosan halmozódik a reaktív nyirokcsomókban. Mindkét nyomjelző anyag esetében a kiértékelésnél nehézséget okozhat a daganatok környezetében a fiziológiásan jelentős radiofarmakon-felvétel (pl. a máj és a mirigyek fokozott FDG, illetve ^{11}C -metionin felvétele).

A csak áttéteiről ismert, occult primer daganat keresése

A primér tumordiagnosztikához szokás sorolni az occult, csak áttétek alapján ismert daganatok felkutatását, a szoliter (tüdő/hasnyálmirigy) gócek differenciáldiagnosztikáját és a potenciálisan meglévő daganat lokalizálását bizonyítottan „cancer family” szindróma génhordozó személyekben. Ebben a csoportban a csak áttéteiről ismert, occult primér daganatok felkutatása jelenti a PET-vizsgálatok leggyakoribb indikációját (1. táblázat). Ezek a nyilvánvaló metasztatikus potenciállal rendelkező tumorok a daganatfejlődés és -terjedés egyelőre megmagyarázhatatlan rejtélyének számítanak, ugyanis a meglévő áttétek mellett a nehezen azonosítható primer gócek regressziót, involúciót vagy éppen lassú proliferációt is mutathatnak. A korábbi évtizedekben kórismézett occult tumoros betegek további átlagos élettartama mindössze 3–4 hónap volt (10), ami jelenleg, bizonyos szövettani típusok mellett akár években mérhető időtartamot is elérhet (9, 10). Az occult daganatok mintegy 40%-a eredményesen kezelhető, s ez indokolja a hisztogenezis meghatározására és a primer góc azonosítására irányuló erőfeszítéseket (9).

A közlemények és a kézikönyvek (9–11) az occult daganatok előfordulási arányát az összes daganat 5%-a körül adják meg. A kivizsgálás eredményessége szempontjából meghatározó tényező a patológiai lelet megbízhatósága. Általánosságban elmondható, hogy a megbízható patológiai vélemény kialakításához a citológiai mintavétel nem elégséges, és a helyes kórisme megállapítása immunfenotipizálást, esetleg (ritkán) elektronmikroszkópos vagy (egyre gyakrabban) molekuláris biológiai vizsgálatokat is igényelhet. Az áttét eltávolítása után a patológus mindenképpen nyilatkozik arról, hogy mely szövettani alaptípusba

2. táblázat

Az occult primer tumoros betegcsoport klinikai jellemzői

Az áttétek szövettani megoszlása (n=27)

- adenoccc.	15
- rosszul differenciált cc.	5
- laphámcc.	4
- kissejtes tumor	3

PET-vizsgálattal lokalizált

primer daganatok megoszlása (n=10)

- tüdőrák	3
- emlőrák	3
- hypopharynxrák	2
- vastagbélrák	1
- NHL	1

Az áttétek klinikai és patológiai jellemzői (n=27)

Citológiai/patológiai igazolás

- patológia	24
- citológia	3

Betegenkénti független patológiai leletek száma

- három vagy több	6
- kettő	13
- egy	8

Immunfenotipizálás

- történt	19
- nem történt	8

A vezető klinikai tünetet okozó áttét típusa

- szoliter góc (szervi, nyirokcsomó)	12
- egyetlen nyirokrégió érintettsége	10
- több daganatos góc	5

tartja besorolhatónak a daganatot. Mivel a limfoid tumorok, a melanóma és a szarkómák immunfenotipizálása viszonylag könnyen megoldható az LCA-, HMB45-, illetve vimentin-pozitivitás alapján, a tisztázatlan hisztogenezisű esetek között a cc. vezet. A publikált adatok összesítése alapján (9, 10) a leggyakoribb ilyen cc.-kategóriák az adenoccc. (65—70%), a rosszul differenciált cc. (15—20%), a laphámcc. (5%), a kissejtes, többnyire neurogén fenotípust expresszáló tumor (általában cc., 5%), illetve a rosszul differenciált daganat (5%). Ez utóbbi típusnál a vizsgálat idején nem állapítható meg a tumor hisztogenezise, de a patológia várható fejlődésének következtében ezzel a körismével egyre ritkábban találkozunk majd.

A patológus csak akkor képes pontos körismét adni, ha az onkológus a klinikai kép alapján a legvalószínűbb diagnózis(ok)ra rákérdez. Ez lehetséges, és megkockáztatható az a kijelentés, hogy az occult tumor keresése is algoritmizálható. Mít kell az onkológusnak ehhez tudnia?

1. Ismernie kell valamennyi daganattípus anamnézisében szereplő tényezőket, illetve a daganatok természetes kórlefolyását.

2. Részletes ismeretanyaggal kell rendelkeznie a nyirokrendszeri áttétképződés dinamikájáról (3, 14). A nyirokcsomók jellemző módon egymást követően,

a nyirokáramlás aktuális irányának megfelelően, és a daganat szövettani típusától többnyire függetlenül, azonos terjedési módra utalóan válnak érintetté (1. ábra). A PET-módszer hatékonyan elősegítheti a nyirokrendszer kutatását, különösen a PET-CT-MRI fúziós technika felhasználásával, ami már hazánkban is elérhető (7).

3. Az onkológusnak ismernie kell a hematogén áttétképződés dinamikáját is, aminek a szervek vérellátása képezi az alapját. Különösen fontos a kettős vérellátású szervek keringésének részletes átgondolása. Az áttétképződést ugyanakkor bizonyos „homing”-tényezők is befolyásolják, melyek ismerete bizonyos áttétlokalizációk esetén elősegíti a primer daganat valószínűsítését.

A fentebb említett ismeretek birtokában a klinikus megfogalmazhatja a patológus számára a primer daganat lokalizációjával kapcsolatos, és az eset egyedi sajátosságain alapuló konkrét kérdését. Ezt követően a patológiai és a klinikai adatok birtokában elindíthatja a tumorkeresésre irányuló klinikai vizsgálatokat. Csak azokat a lokalizációkat kell végigkutatni, amelyekre a patológiai lelet utal, illetve amelyek a nyirok- és a véráramlás dinamikája alapján szóba jönnek. A lokalizálást számos konvencionális diagnosztikai eljárás (CT, MRI, UH, endoszkópia stb.) támogatja. Ezen vizsgálatok eredménytelensége esetén az occult tumor keresésére célszerű PET-vizsgálatot indikálni.

Az OOI-ben kezelt betegek közül az elmúlt években 27 alkalommal indikáltunk egésztet FDG PET-vizsgálatot az occult primer tumor felkutatására olyan esetekben, amikor a konvencionális kivizsgálás nem vezetett eredményre. A betegcsoportot jellemző klinikai adatokat a 2. táblázat foglalja össze. Az elsődleges daganatot az esetek 37%-ában (10 esetben) az FDG PET-vizsgálat alapján találtuk meg (közülük 2 beteget a 2–3. ábrán mutatunk be). A 37%-os lokalizálási hatékonyság magasabb, mint az irodalomból ismert, hasonló körülmények között folytatott tanulmányban nyert 24%-os adat (11). A jelentősnek mondható hazai eredményességet részben a patológiai diagnosztika megalapozottságában látjuk (a betegek meghatározó hányadának körisméjét patológiai és nem citológiai vizsgálat támasztotta alá, a specimenek jelentős részét legalább 2 független patológus vizsgálta és magas volt az immunfenotipizálás aránya is), ami sok esetben már a klinikai adatok alapján valószínűsítette a lokalizációt. A betegcsoport előnyös összetételű volt abból a szempontból is, hogy csak kevés számú esetben tapasztaltunk többszörös tumoros góccokat (ezek megléte nehézséget jelentett volna a PET-kepeken megjelenő, fokozott radiofarmakon-akkumulációt mutató góccok primer vagy áttétes voltának elkülönítésekor).

A primer tumorok felkutatása lehetővé tette a megfelelő és hatékony kezelési eljárások megválasztását, így szervmegtartó sebészi és/vagy sugárkezelést (2 hypopharynx-tumor); szervmegtartó műtétet, posztoperatív sugárkezelést és kemoterápiát (3 emlőrák); palliatív sebészi beavatkozást (1 colontumor); megfelelő kemoterápiás protokoll választását (1 NHL, 3 tüdőtumor). A PET-tel körismézett NHL-re külön ki kell térni. A PET-kép alapján vált kétségesse a korábban cc.-nek véleményezett áttét limfómás eredete, ugyanis a nyirokcsomók érintettsége mellett a lépben is kimutatható volt egy daganatos góc. Ez utóbbi nem jellemző cc.-re, s ugyanakkor patognomikus a malignus limfómákra. Az utánvizsgálat kiderítette, hogy a beteg metszeteit csak egyetlen patológus látta és nem történt immunfenotipizálás. A PET-lelet alapján végzett szövettani revízió helyes körismére vezetett. A 27 fős betegcsoport átlagos túlélése 28 hónap

(szélső értékek 4, illetve 114 hónap), ami disszeminált betegség esetén kedvező érték, különösen annak figyelembevételével, hogy ez nem a végleges túlélés, hiszen a 27 betegből ma még 19 él.

Összegezve: vizsgálatainkban a PET-módszer eredményességét 37%-nak találtuk az occult primer tumor keresése során. Ez jelentősnek mondható, hiszen ezekben a betegekben a megelőző konvencionális diagnosztika együttes hatékonysága 0%-nak bizonyult. Saját tapasztalatunk alapján úgy foglalnunk állást, hogy a hagyományos diagnosztikai eljárások eredménytelensége esetén érdemes PET-módszerrel is megkísérelni a primer daganat felkutatását, hogy a betegek kezelését a helyes kórisme alapján lehessen végezni.

A PET olyan metszetképképző eljárás, amely nemcsak a daganatról, hanem az egész emberi szervezetről is átfogó metabolikus információt nyújt. Ez páratlan lehetőséget jelent a klinikum számára, hiszen a vizsgálatok „melléktermékeként” gyakran választ lehet kapni olyan klinikai kérdésekre is, amelyeket az indikáció során meg sem fogalmaztak. Az említett óriási lehetőségekkel nincs összhangban, hogy viszonylag lassan nő az onkológiai felhasználók részéről a vizsgálatok iránti igény (13). Ennek ellenére nem lehet kétséges, hogy a nyomjelző anyagok számának korlátlan növelésének elvi lehetősége, valamint a gyors instrumentális fejlesztés és nem utolsósorban az egyre szélesebb körben történő felhasználás miatti költségcsökkenés a PET-vizsgálatok számának igen jelentős emelkedéséhez fog vezetni.

IRODALOM:

- Adams, S., Baum, R.P., Stuckensen, T. és mtsai: Prospective comparison of ^{18}F -FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, 25, 1255—1260.
- Britton, K.E.: Highlights lecture of the European Association of Nuclear Medicine and World Federation of Nuclear Medicine and Biology Congress, Berlin 1998. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, 25, 1671—1684.
- Clouse, M.E., Wallace, S.: Lymphatic imaging. Lymphography, computed tomography and scintigraphy (In: Golden's Diagnostic Radiology. Ed.: Harris, J.H. Jr.) 2nd ed., Williams and Wilkins, Baltimore — London — Los Angeles — Sydney, 1985.
- Cremerius, U., Effert, P.J., Adam, G. és mtsai: FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *J. Nucl. Med.*, 1998, 39, 815—822.
- Crippa, F., Agresti, R., Seregni, E. és mtsai: Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J. Nucl. Med.*, 1998, 39, 4—8.
- Di Chiro, G., DeLaPlaz, R.L., Brooks, R.A. és mtsai: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [^{18}F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*, 1982, 32, 1323—1329.
- Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai: A metszetképképző eljárások (PET/CT/MRI) képi fűzőja hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2919—2924.
- Ésik O., Emri M., Csornai M. és mtsai: Radiation myelopathy with partial functional recovery: PET evidence of long-term increased metabolic activity of the spinal cord. *J. Neurol. Sci.*, 1999, 163, 39—43.
- Greco, F.A., Hainsworth, J.D.: Cancer of unknown primary site (In: Principles and practice of oncology. Eds.: DeVita, V.T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A.) 5th ed., Lippincott—Raven Publ., Philadelphia, 1997, pp 2423—2443.
- Hainsworth, J.D., Greco, F.A.: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *New Eng. J. Med.*, 1993, 329, 257—263.
- Kole, A.C., Nieweg, O.E., Pruim, J. és mtsai: Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer*, 1998, 82, 1160—1166.
- Nettelbladt, O.S., Sundin, A.E., Valind, S.O. és mtsai: Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. *J. Nucl. Med.*, 1998, 39, 640—647.
- Price, P.: Is there a future for PET in oncology? *Eur. J. Nucl. Med.*, 1997, 24, 587—589.
- Rusznayk I., Földi M., Szabó G.: Lymphatics and lymph circulation. Pergamon Press Ltd., New York — Oxford — London Paris, 1960.

- 15 Stumpe, K.D.M., Urbinelli, M., Stenert, H.C. és mtsai: Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 721—728.
- 16 Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai: Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfias (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, 138, 259—269.
- 17 Trón L., Ésik O., Kovács Z. és mtsai: ^{11}C -metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású daganatok PET-vizsgálatához. Orv. Hetil., 1997, 138, 2107—2112.
- 18 Vansteenkiste, J.F., Stroobants, S.G., Dupont, P.J. és mtsai: FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 1495—1510.

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

1. ábra: Hasonló nyirokterjedést mutató daganatok nyirokcsomó-manifesztációi egésztet FDG PET-vizsgálattal: jobb oldali nyelvgyök laphámcc. (a) jobb oldali medullaris pajzsmirigy cc. (b), valamint jobb nyakfélről kiinduló Hodgkin-kór (c). Érintett a jobb nyaki (a), a jobb supraclavicularis (a, c), a jobb deltoideopectoralis-axillaris (a, c), a felső mediastinalis (a,b,c), valamint a jobb tüdőhilusi nyirokrégió (a). A képeken fiziológiás aktivitással rajzolódnak ki a vesék, a máj, az izmok, a bőr, illetve a belek.

2. ábra: A bal oldali, adenoc.-ként kórismézett axillaris nyirokcsomóáttétet adó, 1 cm-es primer tumort az FDG PET-vizsgálat a bal emlő mediális alsó negyedébe, a mellkasfal közelébe lokalizálta. Az emlőműtét igazolta a kórismét. A képen fiziológiás aktivitással rajzolódik ki a szívizom.

3. ábra: A hát bőréről részlegesen eltávolított, adenoc.-ként kórismézett áttétet adó primer tumort az FDG PET-vizsgálat a jobb tüdőhilusra lokalizálta. (A CT érzékenysége ebben a régióban csak 60% körüli érték, ezzel van összhangban, hogy a korábban készített mellkasi CT-felvétel utólagos megtekintésekor sem volt nyilvánvaló a daganat.) A primer tumor lokalizációját a bronchoszkópia és a szövettani mintavétel megerősítette.