

Ο ΝΕΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΣ, ΜΑΓΙΚΟΣ ΚΟΣΜΟΣ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

# Η Συμβολή της Ποζιτρονιακής Αξονικής Τομογραφίας (PET/CT) στις παθήσεις του θώρακα

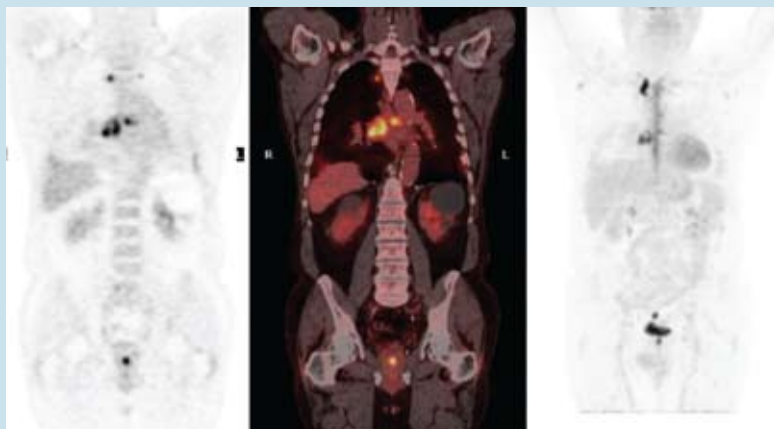
Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ<sup>1</sup>, Ε. ΣΚΟΥΡΑ<sup>2</sup>, Ι. ΔΑΤΣΕΡΗΣ<sup>3</sup><sup>1</sup>Επιμελητής Α, Ακτινολόγος Τμήματος CT-MRI & PET/CT, <sup>2</sup>Ειδικευόμενη Ιατρός, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής & PET/CT, <sup>3</sup>Δ/ντής Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής & PET/CT, Τμήμα PET/CT, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

**Ο**ι κλασικές απεικονιστικές μέθοδοι, η αξονική και μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, σταδιοποίηση, και επανασταδιοποίηση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Υπάρχει ωστόσο μία αυξητική τάση στην απαίτηση νέων λειτουργικών απεικονιστικών τεχνικών στη διάγνωση και διαχείριση των ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η PET/CT είναι μία λειτουργική τομογραφική μέθοδος εκπομπής ποζιτρονίων και βασίζεται στην ανίχνευση των δύο αντιδιαμετρικών κινουμένων φωτονίων ενέργειας 511KeV έκαστο από τα οποία προέρχονται από την εξαΰλωση του ποζιτρονίου στη συνάντησή του με ένα αντίστοιχο ηλεκτρόνιο. Ποζιτρόνια εκπέμπονται από βραχύβια ισότοπα στοιχείων που περιέχονται στην οργανική ύλη όπως το οξυγόνο, ο άνθρακας και το άζωτο. Εκτός από τα στοιχεία αυτά, ποζιτρόνια εκπέμπει και το Φθόριο-18 το οποίο χρησιμοποιείται για την επισήμανση της γλυκόζης. Η 18-FDG είναι το ραδιοφάρμακο που έχει επικρατήσει μέχρι σήμερα στην απεικόνιση με PET λόγω του ικανοποιητικού χρόνου υποδιπλασιασμού του φθορίου, δύο ώρες, και της έντονης πρόσληψης της γλυκόζης από τα νεοπλασματικά κύτταρα.

Ο συνδυασμός της PET σαν λειτουργική μέθοδος με την αξονική τομογραφία ως ανατομική έτυχαν ευρείας εφαρμογής στην ογκολογία. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της υβριδικής αυτής μεθόδου απεικόνισης στη διαχείριση ασθενών με νεοπλασίες στο θώρακα. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί δίνονται οι νεότερες πληροφορίες για τις σύγχρονες δυνατότητες που μπορούν να βελτιώσουν την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πρώτη αιτία καρκινικών θανάτων με περισσότερες από 173,000 αναφερόμενες νέες περιπτώσεις ετησίως στις ΗΠΑ. Η πλειοψηφία των καρκίνων του πνεύμονα, 80%, είναι μη-μικροκυτταρικού τύπου. Σε ασθενείς με υποψία καρκίνου του πνεύμονα, η αρχική εκτίμηση περιλαμβάνει τη διάγνωση του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και την έκταση της νόσου σε παρακείμενους ή απομακρυσμένους λεμφαδένες και άλλα όργανα.

Ο μέσος ασθενής με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα έχει χρόνο πενταετούς επιβίωσης, μεταξύ 12-15%, ωστόσο η επιβίωση κυμαίνεται γύρω στο 50% για ασθενείς σταδίου I και ελάχιστη για ασθενείς σταδίου IV. Η ακριβής σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα είναι απαραίτητη για να υπολογιστεί η πρόγνωση του ασθενή και να καθοριστεί η απαραίτητη θεραπεία βάσει του σταδίου της νόσου. Η αξιολόγηση του σταδίου της νόσου αρχικά, και η επανασταδιοποίηση στην αρχή της θε-



**Εικόνα 1.** SCLC:Αυξημένη πρόσληψη 18FDG σε υπερκλειδίου(5χιη), μασχαλιαίους και λεμφαδένες μεσοθωρακίου(7-20χιη).

ραπείας ή στο τέλος της, είναι καθοριστική για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Ο καρκίνος του πνεύμονα προσλαμβάνει έντονα το ραδιοφάρμακο (18F-FDG) που χρησιμοποιείται στην απεικονιστική μέθοδο της ποζιτρονιακής αξονικής τομογραφίας (PET/CT) ενώ ταυτόχρονα στο παρακείμενο πνευμονικό παρέγχυμα υπάρχει μικρή μόνο πρόσληψη λόγω του ότι τα δύο τρίτα του πνευμονικού όγκου είναι αέρας. Μία ατελεκτατική περιοχή ή ένας όζος που προσλαμβάνει όσο ο πνευμονικός ιστός θα προσλάβει περισσότερο από το παρακείμενο παρέγχυμα όταν αυτό υπολογίζεται με βάση τον όγκο, δηλαδή ο όζος δεν πρέπει να συγκριθεί με τον παρακείμενο εκπτυγμένο πνευμονικό ιστό αλλά με άλλο συμπαγή ιστό και συνήθως αυτό αφορά στα αγγεία του μεσοθωρακίου<sup>1</sup>.

Η PET/CT είναι σημαντική στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα διότι η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου είναι ένας προγνωστικός παράγοντας. Όσο μεγαλύτερη είναι η πρόσληψη τόσο πιο κακή είναι η πρόγνωση<sup>1,2</sup>.

Μία από τις ενδείξεις παραπομπής για την μέθοδο PET/CT είναι η ανεύρεση σε ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία θώρακος, μονήρους πνευμονικού όζου. Ορισμένοι όζοι απεικονίζονται σε τυχαίο έλεγχο, ορισμένοι σε έλεγχο πρόληψης, screening, και ορισμένοι μετά από κλινική συμπτωματολογία που αναφέρει ο ασθενής. Το επόμενο βήμα είναι ο χαρακτηρισμός του όζου σε καλοήγη ή κακοήγη.

Το μέγεθος του όζου είναι σημαντικός παράγοντας για τη πρόληψη του ραδιοφαρμάκου. Συγκριτικά, ένας όζος με μισή διάμετρο από έναν άλλο, χρειάζεται 8 φορές παραπάνω μεταβολική δραστηριότητα για να απεικονιστεί, και ένας όζος με το

⇒ ένα τέταρτο της διαμέτρου, χρειάζεται 64 φορές τη δραστηριότητα λόγω του ότι ο όγκος του όζου ισούται με τον κύβο της διαμέτρου του<sup>3,4</sup>.

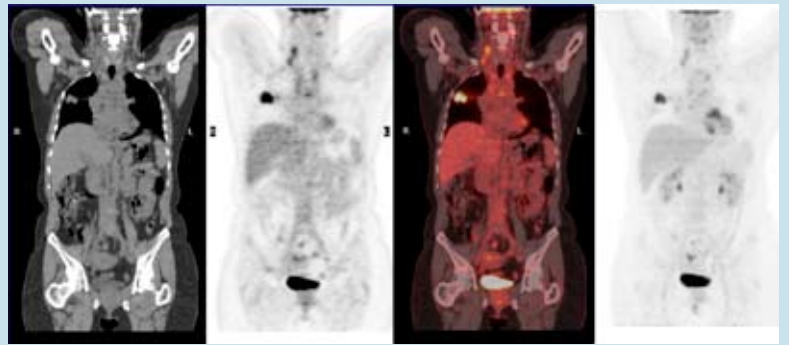
Ο δείκτης απορρόφησης του ραδιοφαρμάκου, standardized uptake value, (SUV), έχει χρησιμοποιηθεί πιο συχνά στον καρκίνο του πνεύμονα από ότι σε άλλα νεοπλασμάτα. Το σημείο διαχωρισμού, (cut-off value), μεταξύ καλοήθους και κακοήθους μονήρους πνευμονικού όζου είναι μεταξύ 2.0 και 2.5 (SUV max). Μικρότεροι του ενός εκατοστού όζοι θα έχουν μικρότερο SUV λόγω του φαινομένου του μερικού όγκου, (partial voluming). Ο καλύτερος τρόπος αξιολόγησης του όζου όταν αυτός είναι μικρός και με χαμηλό δείκτη πρόσληψης, είναι να συγκριθεί η πρόσληψή του με τις δομές του μεσοθωρακίου. Αυτός ο τρόπος αξιολόγησης δεν επιτρέπει λανθασμένους υπολογισμούς του δείκτη πρόσληψης ο οποίος εξαρτάται και από το σωματικό βάρος και μάζα του ασθενή<sup>2</sup>.

Δύο πνευμονικοί όγκοι, ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος και το καρκινοειδές δεν προσλαμβάνουν 18F-FDG και είναι συχνά αίτια ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με την PET/CT. Οι κοκκιωματώδεις νόσοι είναι συχνά αίτια ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε παρουσία μονήρους πνευμονικού όζου. Η κοκκιοειδομύκωση, η ιστοπλάσωση, και η ασεργίληση είναι συχνά αίτια ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, όπως και τα φυματιώδη κοκκιώματα τα οποία αποτελούνται από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα γιατί αυτά, χρησιμοποιούν το ραδιοφάρμακο ως πηγή ενέργειας. Στη σαρκοειδωση παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στους πυλαίους λεμφαδένες. Οι πνευμονικές λοιμώξεις είναι επίσης αίτια ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων καθώς και τα πνευμονικά αποστήματα που εμφανίζονται με άτυπους απεικονιστικούς χαρακτήρες. Οι πνευμονικές λοιμώξεις παρουσιάζουν μεγάλη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου και έτσι θα πρέπει να εξετάζονται οι ασθενείς μετά το πέρας της κατάλληλης θεραπείας. Τα πνευμονικά αποστήματα έχουν αυξημένη πρόσληψη στον παρακείμενο φλεγμονώδη ιστό με ελάχιστη ή και καθόλου στο νεκρωτικό κέντρο.

Καλοήθεις όγκοι του πνεύμονα όπως το σκλήρυντικό αιμαγγείωμα, το λειομύωμα και ο φλεγμονώδης ψευδο-όγκος μπορεί επίσης να εμφανίσουν αυξημένη πρόσληψη. Υπάρχουν και οι περιπτώσεις κακοήθων νεοπλασμάτων του πνεύμονα με ελαττωμένη πρόσληψη μιμούμενα καλοήθεια, όπως το βλεννώδες και μη-βλεννώδες βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα του πνεύμονα, αδενοκαρκινώματα με στοιχεία βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος, τα καρκινοειδή, και τα βλεννοεπιδερμοειδή καρκινώματα.

Έχουν γίνει μελέτες μετά-ανάλυσης για τον καθορισμό της ακρίβειας του ραδιοφαρμάκου στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων με την ανάλυση Receiving Operating Curve (ROC analysis). Με αυτή τη μεθοδολογία βρέθηκε ότι μία ευαισθησία της τάξης του 96.8% αντιστοιχούσε σε ειδικότητα της τάξης του 77.8%, σε οζίδια διαστάσεων μεταξύ 5-7χιλ, η ευαισθησία είναι μικρότερη. Η ειδικότητα έχει διακυμάνσεις στις διάφορες μελέτες λόγω των διαφορετικών πληθυσμών που μελετώνται, όπως για παράδειγμα, σε περιοχές με υψηλά ποσοστά μυκητιασικών κοκκιωμάτων, η ειδικότητα αναμένεται χαμηλή ενώ το αντίθετο συμβαίνει σε άλλες περιοχές<sup>5</sup>.

Η υψηλή ευαισθησία της PET/CT έχει μεγάλη κλινική σημασία διότι η αρνητική πρόσληψη ελαττώνει την πιθανότητα κακοήθειας. Αυτή η πληροφορία είναι συνήθως αρκετή για τον τερματισμό ελέγχου του ασθενή. Πρέπει όμως να ληφθούν υπόψη ορισμένα στοιχεία. Σε ασθενή με όζο οριακών διαστάσεων ή σε ασθενή με ισχυρή υποψία καρκίνου, είναι σωστό να παρακολουθηθεί ο ασθενής με αξονική τομογραφία τα επόμε-



**Εικόνα 2.** NSCLC ΔΑΛ, με μεταστάσεις σε LNs μεσοθωρακίου, υπερκλείδιους, σφαγιτιδικούς και στον A4 σπόνδυλο.

να δύο χρόνια. Εάν υπάρχουν και άλλα μικρά οζίδια, πρέπει να ελεγχθούν και αυτά. Όταν υπάρχει ισχυρή υποψία παρουσίας βρογχοκυψελιδικού καρκίνου του πνεύμονα, η δήλωση της χαμηλής ευαισθησίας της μεθόδου είναι απαραίτητη και καθοριστική όπως είναι ο περαιτέρω έλεγχος ή η παρακολούθηση της βλάβης.

Υπάρχουν αρκετοί γνωστοί τρόποι αξιολόγησης ενός μονήρους πνευμονικού όζου, η παρακέντηση με λεπτή βελόνα υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου, η βρογχοσκόπηση, η διαβρογχική παρακέντηση και η χειρουργική βιοψία. Τα προαναφερθέντα έχουν το πλεονέκτημα της λήψης ιστοτεμαχιδίου. Η κάθε μέθοδος έχει και επιπλοκές όπως πνευμοθώρακα, αιμόπτυση, ριόμωξη, καθώς και πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων λόγω απουσίας καρκινικών κυττάρων στο ληφθέν υλικό. Οι χειρουργικές επιπλοκές εξαρτώνται από την τεχνική, VATS (video-assisted thoracoscopic surgery), ή θωρακοτομή. Η PET/CT συνεχώς κερδίζει έδαφος λόγω του ότι είναι μία μη επεμβατική μέθοδος και προτιμάται συνήθως από τους ίδιους τους ασθενείς, τουλάχιστον ως η πρώτη μέθοδος αξιολόγησης του όζου. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η έκθεση του ασθενούς στην ακτινοβολία και το ότι το ραδιοφάρμακο (18F-FDG) είναι μη ειδικό<sup>6</sup>.

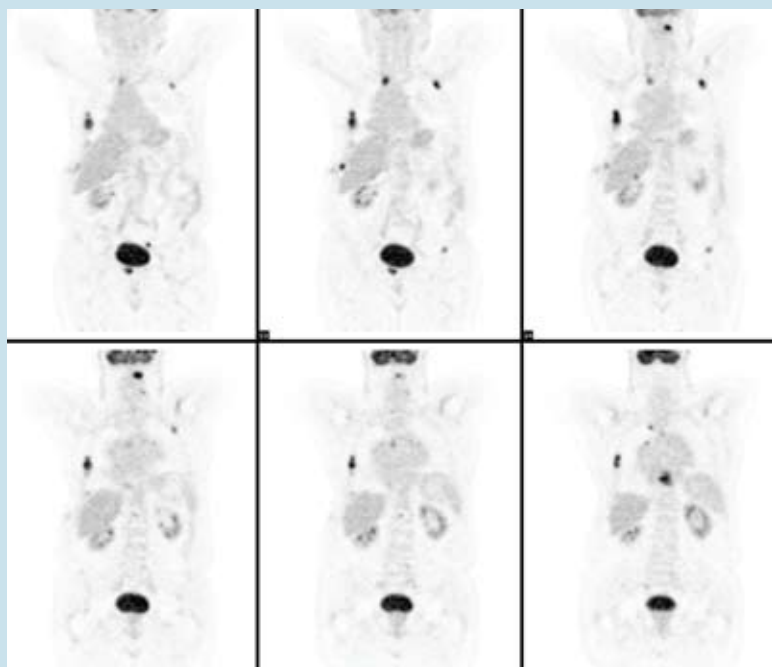
## Οι Λεμφαδενικές Διογκώσεις

Η ακριβής σταδιοποίηση (TNM) επιβάλλεται επειδή έχει μεγάλη επίπτωση και στη θεραπεία και στην πρόγνωση. Ο ρόλος της PET/CT είναι σημαντικός για τον καθορισμό του σταδίου της νόσου που αφορά σε λεμφαδένες. Στην αξονική τομογραφία τα κριτήρια θετικού λεμφαδένα μεσοθωρακίου είναι η μικρότερη εγκάρσια διάμετρος να ξεπερνάει το ένα εκατοστό. Το κριτήριο αυτό ως γνωστό, είναι ανακριβές. Η PET/CT μπορεί να αναγνωρίσει λεμφαδένες μικρότερους του ενός εκατοστού οι οποίοι είναι θετικοί και μεγαλύτερους του ενός εκατοστού οι οποίοι είναι αρνητικοί κακοήθειας. Μελέτες έχουν δείξει ότι η PET/CT έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από την αξονική τομογραφία στην αξιολόγηση λεμφαδένων (85% και 90% και αντίστοιχα 61% και 79%)<sup>5</sup>.

Η PET/CT είχε μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα σε μεγάλους λεμφαδένες, 100% και 78% αντίστοιχα συγκριτικά με λεμφαδένες φυσιολογικών διαστάσεων, 82% και 93% αντίστοιχα. Οι καμπύλες ROC γι' αυτές τις δύο περιπτώσεις είναι παρόμοιες, οι διαστάσεις των αδένων αλληλάζουν το σημείο operating, αλλά όχι την ακρίβεια του τεστ<sup>6,7</sup>.

Η PET/CT απεικονίζει και χαρακτηρίζει απομακρυσμένες μεταστάσεις με μεγάλη ακρίβεια, όπως τις επινεφριδιακές ή οστικές, πληροφορίες που αλληλάζουν τον τρόπο προσέγγισης και τους θεραπευτικούς χειρισμούς.





**Εικόνα 3.** NSCLC: Αυξημένη πρόσληψη 18FDG σε πολλούς λεμφαδένες μεσοθωρακίου, στο ήπαρ και σε οστά.

### Οι Οστικές Μεταστάσεις

Είναι γνωστό ότι ο NSCLC μεθίσταται συχνά στα οστά. Ο συμβατικός ακτινολογικός απεικονιστικός έλεγχος δεν έχει καλά αποτελέσματα στην εύρεση των οστικών μεταστάσεων, ενώ μέχρι σήμερα μέθοδος επιλογής θεωρείται το σπινθηρογράφημα οστών με διφωσφονικά επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ). Τα τελευταία χρόνια όμως έχει αποδειχθεί ότι η 18FDG-PET μπορεί να συμβάλει στη σωστή εκτίμηση των οστικών αυτών μεταστάσεων<sup>8</sup>.

Το σπινθηρογράφημα οστών δείχνει την οστεοβλαστική ανταπόκριση στην καταστροφή του οστού, ενώ η 18FDG-PET απεικονίζει κυρίως τη μεταβολική δραστηριότητα των καρκινικών κυττάρων. Επομένως, η 18FDG-PET είναι ανώτερη στην ανίχνευση οστεολυτικών μεταστάσεων, ενώ το σπινθηρογράφημα οστών στις οστεοβλαστικές<sup>8</sup>. Καθώς οι εστίες στο NSCLC είναι κυρίως οστεολυτικές, η 18FDG-PET έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και μεγαλύτερη ειδικότητα ενώ ψευδώς θετικά ευρήματα έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις καταγμάτων<sup>8-10</sup>.

Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες σύγκρισης της 18FDG-PET με το σπινθηρογράφημα οστών, όσον αφορά στην ανίχνευση της οστικής συμμετοχής. Σε αυτές η αναφερόμενη ακρίβεια της 18FDG-PET και του σπινθηρογραφήματος οστών ( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ) είναι 94%-96% και 66%-85% αντίστοιχα, η ευαισθησία 91%-92% και 50%-75% αντίστοιχα, και η ειδικότητα 96%-99% και 92%-95% αντίστοιχα<sup>8,11-12</sup>.

Μια μεγάλη έρευνα ασθενών με NSCLC έδειξε ότι ασθενείς που σταδιοποιήθηκαν προεγχειρητικά με συμβατικό απεικονιστικό έλεγχο (συμπεριλαμβανομένης της CT) υπεβλήθησαν σε ανώφελη θωρακοτομή σε ποσοστό 41% ενώ σε εκείνους που προστέθηκε και η απεικόνιση με 18FDG-PET το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 21%, δηλαδή παρατηρήθηκε μείωση κατά 51%<sup>13</sup>.

Όσον αφορά στην 18FDG PET/CT, η οποία προσθέτει τις ανατομικές πληροφορίες της CT στις μεταβολικές της PET, φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει ακόμα περισσότερο την ακρίβεια στην ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων<sup>14</sup>.

Σε περιπτώσεις βιοψίας μίας πνευμονικής αλλοίωσης, η μέθοδος παρέχει πληροφορίες όσον αφορά στην περιοχή εντός της αλλοίωσης με την υψηλότερη μεταβολική δραστηριότητα ώστε να χαρτογραφηθεί καλύτερα η αλλοίωση και να καθοδηγήσει

ο ιατρός τη βελόνα βιοψίας στη συγκεκριμένη εστία με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη επιτυχία της<sup>14-16</sup>.

### Μικροκυτταρικός καρκίνος

Η σταδιοποίηση παίζει μικρότερο ρόλο στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από ότι στο μη-μικροκυτταρικό. Επίσης, η σταδιοποίησή του έχει μικρότερη προγνωστική αξία από το μη-μικροκυτταρικό. Ο κύριος ρόλος της σταδιοποίησης είναι να καθοριστεί εάν θα υποβληθεί ο ασθενής σε ακτινοθεραπεία ως συμπληρωματική της χημειοθεραπείας<sup>17</sup>.

Ο ρόλος της PET/CT στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ακόμα ερευνάται. Η πρόσληψη είναι μεγάλη και φαίνεται ότι η μέθοδος ανεβάζει το στάδιο της νόσου, upstaging, σε αρκετούς ασθενείς. Η καλύτερη χαρτογράφηση της νόσου και οι πληροφορίες που αφορούν στην υψηλότερη μεταβολική δραστηριότητα, επιτρέπουν τον καλύτερο σχεδιασμό ακτινοβολήσης με αποτέλεσμα λιγότερες παρενέργειες στον ασθενή.

### Παρακολούθηση

Η PET/CT όλο και περισσότερο χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του καρκίνου του πνεύμονα και την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία. Μία ελάττωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου μετά τη θεραπεία είναι ενθαρρυντική, αν και δεν πρέπει από μόνο του να καθορίζει την περαιτέρω αγωγή. Το επίπεδο του ραδιοφαρμάκου που υπολογίζεται με το SUV είναι προγνωστικός παράγοντας πριν και μετά από τη θεραπεία. Ορισμένοι ασθενείς με διαγνωσμένο στάδιο IIIA νόσου βρίσκονται οριακά στο να χειρουργηθούν ή όχι. Ασθενείς σταδίου IIIB, ωστόσο, γενικά δε χειρουργούνται, ορισμένοι όμως από αυτούς πιθανά να υποβληθούν σε επιθετικά χειρουργικά πρωτόκολλα. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε βοηθητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και αργότερα να επαναξιολογηθούν με PET/CT. Η βελτιωμένη εικόνα της PET/CT συνηγορεί υπέρ της καλής ανταπόκρισης στη θεραπεία με αποτέλεσμα να είναι το κριτήριο για το αν θα υποβληθεί ο ασθενής σε χειρουργική επέμβαση<sup>18</sup>.

Έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με στάδιο IIIB ή IV, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βάση την πλatina. Η πτώση του SUV κατά 20% ή παραπάνω μετά από θεραπεία συνηγορεί υπέρ της καλής μεταβολικής ανταπόκρισης. Υπήρξε καλός συσχετισμός μεταξύ της μεταβολικής ανταπόκρισης μετά από μία συνεδρία χημειοθεραπείας και της γενικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επίσης υπήρξε συσχετισμός της μεταβολικής δραστηριότητας και του χρόνου επιβίωσης<sup>19</sup>.

Όταν παρακολουθείται η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία με τη μέθοδο PET/CT πρέπει να υπάρχει γνώση του χρόνου ακτινοβολήθηκε έχει μειωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου. Ορισμένες βέβαια φορές πιθανά να υπάρχει παρακείμενη αύξηση της πρόσληψης λόγω μετακινικής πνευμονίτιδας. Η πρόσληψη 18F-FDG επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από έξι εβδομάδες αλλά τα μετακινικά ευρήματα μπορεί να παραμείνουν για μεγαλύτερο διάστημα. Μία εστιακή περιοχή εντός της ακτινοβολημένης ζώνης με αρκετά αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ή μία περιοχή η οποία εμφανίζει αυξητική πορεία σε συνεχόμενες εξετάσεις, ειδικά όταν αφορά σε συμπαγή ιστό, θα πρέπει να θεωρηθεί ύποπτη υποτροπής. Η ήπια πρόσληψη 18F-FDG σε μία περιοχή η οποία αντιστοιχεί σε μετακινικές αλλοιώσεις δεν είναι συμβατή με υποτροπή<sup>14,18</sup>.

Ο κύριος λόγος της σταδιοποίησης, είναι η επιλογή των ασθενών που θα επωφεληθούν από τους διαφορετικούς θεραπευτι- ➔

⇒ κούς χειρισμούς. Λόγω του ότι η PET/CT επιτρέπει την πιο ακριβή σταδιοποίηση, η TNM σταδιοποίηση γίνεται ακόμα πιο ακριβής όσον αφορά στην πρόγνωση της νόσου. Επιπλέον, η 18F-FDG πρόσληψη είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας διότι έρευνες έχουν δείξει ότι η πρόσληψή της συσχετίζεται με το ρυθμό ανάπτυξης του όγκου, ειδικά όταν η μέτρησή της ξεπερνά το SUVmax 7. Σε ασθενείς με SUVmax <5, βρέθηκε ότι είχαν μεγαλύτερη διάρκεια ελεύθερης νόσου. Η ακριβής επανασταδιοποίηση περιορίζει τις περιπτώσεις παρατεταμένων μη αποτελεσματικών θεραπευτικών σχημάτων<sup>7,19</sup>.

Οι μετεγχειρητικές και μετακινικές αλληλοιώσεις προκαλούν διάφορες ανατομικές αλλαγές με αποτέλεσμα τη δυσκολία αναγνώρισης υποτροπής της νόσου στις αξονικές τομογραφίες ειδικά όταν αφορά στην ανατομική θέση του κοιλοβώματος μετά από πνευμονεκτομή, σε λεμφαδένα ή μικρομεταστάσεις<sup>20</sup>.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας είναι υψηλή όταν χρησιμοποιείται η PET/CT ειδικά όταν αφορά σε μονήρη πνευμονικό όζο. Αποτελέσματα έχουν δείξει αυξημένη επιβίωση και μειωμένο κόστος όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος. Το μειωμένο κόστος αφορούσε στην ελάττωση του αριθμού των χειρουργικών επεμβάσεων. Υπάρχουν διάφορες διαβαθμίσεις των αποτελεσμάτων από διαφορετικές μελέτες σε ό,τι αφορά τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, γενικά όμως η PET/CT έχει χαμηλό κόστος ανά ποιότητα ζωής, quality-adjusted life-year (QALY) για την εκτίμηση του μονήρους πνευμονικού όζου. Η μέθοδος έχει αποδείξει ότι αλληλάζει τη θεραπευτική προσέγγιση και το σχεδιασμό θεραπείας αρκετών ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μεταξύ 27-67%. Το ποσοστό ελαττώνεται όταν αφορά σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε περίπου 29%<sup>17,21</sup>.

## Κακόνθηες Μεσοθηλίωμα

Το κακόνθηες μεσοθηλίωμα (KM) είναι ένας πολύ επιθετικός καρκίνος, που συνήθως έχει άσχημη πρόγνωση<sup>22</sup>. Αναπτύσσεται στα κύτταρα του μεσοθηλίου των ορογόνων χιτώνων του υπεζωκότα, του περικαρδίου, του περιτοναίου και του ίδιου ελυτροειδή χιτώνα. Περισσότερο από το 80% των μεσοθηλιωμάτων προέρχονται από τον υπεζωκότα.

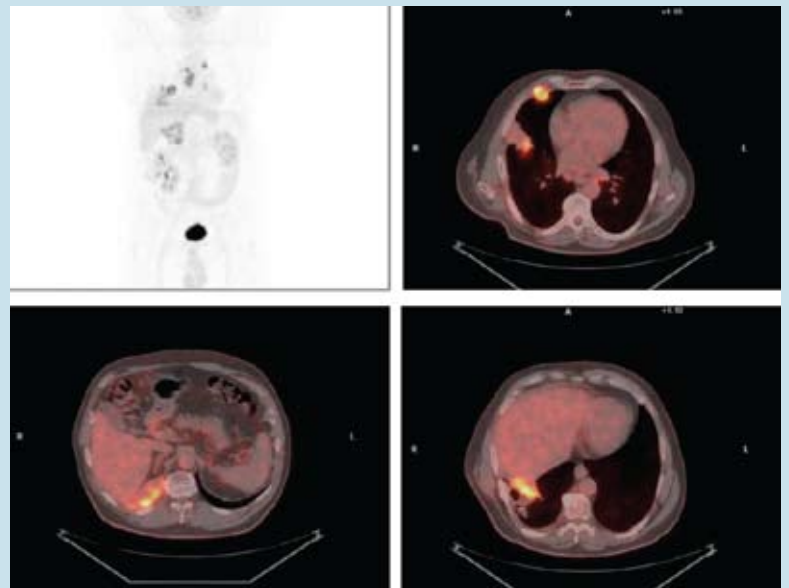
Τα περισσότερα από τα KM στο δυτικό κόσμο εμφανίζονται σε άτομα με ιστορικό έκθεσης σε αμίαντο, όμως περίπου το 20% δεν έχουν τέτοιο ιστορικό, όπου είναι πιθανό να σχετίζονται γενετικοί παράγοντες<sup>22</sup>.

Παλαιότερα αναφερόταν ως σπάνια νόσος, όμως σήμερα η συχνότητά της έχει αυξηθεί στον περισσότερο κόσμο και αναμένεται να αυξηθεί κι άλλο στα επόμενα 10-20 έτη λόγω της ευρείας έκθεσης στον αμίαντο τις προηγούμενες δεκαετίες<sup>23</sup>.

Οι απόψεις για τη διαχείριση ασθενών με KM είναι αντικρουόμενες καθώς είναι ετερογενής νόσος και σχετίζεται με διαφορετικές κλινικές πορείες<sup>23</sup>. Υπάρχουν δυσκολίες τόσο στη διάγνωση όσο και στη σταδιοποίηση, ενώ για τη θεραπεία δεν υπάρχει σταθερή πρακτική. Δοκιμάζονται διάφορες θεραπευτικές τακτικές (χειρουργική, ΧΜΘ, ΑΚΘ, στοχευμένες μοριακές θεραπείες) χωρίς όμως ουσιαστική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, ο μέσος όρος της οποίας παραμένει μικρότερος από ένα έτος<sup>24</sup>.

Η 18FDG-PET (ή PET/CT) χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια για την αρχική διάγνωση, τη σταδιοποίηση και τον έλεγχο του θεραπευτικού αποτελέσματος με καλά αποτελέσματα.

Οι ασθενείς με KM συχνά παρουσιάζονται με προχωρημένη τοποπεριοχική νόσο καθώς τα συμπτώματα της νόσου είναι μη ειδικά. Για την τελική διάγνωση συνήθως απαιτείται βιοψία του υπεζωκότα που λαμβάνεται χειρουργικά ή διαδερμικά. Οι



Εικόνα 4. Υποτροπή μεσοθηλιώματος.

μη επεμβατικές μέθοδοι απεικόνισης που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται είναι η ακτινογραφία θώρακος, η CT και η MRI. Η CT έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως αρχική απεικονιστική μέθοδος, όμως υποεκτιμά την πρώιμη διήθηση του θωρακικού τοιχώματος και έχει περιορισμούς στην απεικόνιση των λεμφαδικών μεταστάσεων ενώ η MRI μπορεί να παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες<sup>25</sup>.

Μελέτες μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι η 18FDG-PET είναι χρήσιμη στο χαρακτηρισμό των υπεζωκοτικών βλαβών, δηλαδή στη διαφοροδιάγνωση της καλοήθους από την κακοήθη νόσο του KM<sup>25</sup>. Σε παλαιότερη αναφορά φάνηκε ότι η πρόσληψη της 18FDG ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην κακοήθη νόσο, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε το SUV=2 ως όριο (cutoff) για το χαρακτηρισμό ως κακοήθεια, η ευαισθησία και η ειδικότητα της PET ήταν 91% και 100% αντίστοιχα<sup>26</sup>. Σε παρόμοιες μελέτες με 18FDG-PET<sup>25,27,28</sup> είχαμε ανάλογα ευρήματα με υψηλή ευαισθησία (91%-97%) και ικανοποιητική ειδικότητα (75%-100%) στη διαφοροδιάγνωση καλοήθους-κακοήθους νόσου του υπεζωκότα. Όμως, η 18FDG-PET δεν μπορεί να διακρίνει το KM από τη μεταστατική νόσο του υπεζωκότα από άλλο καρκίνο κι επομένως, τα θετικά ευρήματα εγείρουν την υποψία και μπορούν να κατευθύνουν τη λήψη βιοψιών αλλά δεν αποτρέπουν την ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωση<sup>22</sup>.

Φαίνεται ότι η αυξημένη πρόσληψη της 18FDG στο KM, η οποία εκφράζεται ποσοτικά με το δείκτη πρόσληψης SUV (Standardised Uptake Value) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κακής έκβασης της νόσου<sup>22,29</sup>. Αναδρομική μελέτη έδειξε ότι τιμές SUV άνω του 10 σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση καθώς όγκοι με υψηλό SUV έχουν μεγαλύτερο (x 1.9 φορές) ποσοστό θνησιμότητας<sup>29</sup>.

Η χειρουργική επέμβαση (extrapleural pneumonectomy) αποτελεί τη θεραπευτική μέθοδο επιλογής στο 10%-15% των ασθενών που παρουσιάζονται με εξαιρετική νόσο<sup>10</sup>. Η ακριβής σταδιοποίηση είναι σημαντική για τη διάκριση των χειρουργήσιμων ασθενών από αυτούς με πολύ προχωρημένη νόσο, που θα υποβληθούν σε παρηγορητική αγωγή<sup>30</sup>.

Έχει παρατηρηθεί ότι ακόμα και με εκτεταμένο προεγχειρητικό έλεγχο με CT και MRI, πάνω από 24% των ασθενών με KM που υποβλήθηκαν σε ερευνητική θωρακοτομή θεωρούνται εκ των υστέρων ανεγχείρητοι ενώ η ακρίβεια της σταδιοποίησης αναφέρεται στο 55%-75%<sup>22,31</sup>. Υπάρχει πτωχή συσχέτιση μετα-



ξύ προ και διεγχειρητικής σταδιοποίησης λόγω της δυσκολίας της CT και MRI να καθορίσουν ακριβώς το βαθμό συμμετοχής του θωρακικού τοιχώματος, του σπληνικού υπεζωκότα και τη λεμφαδενική διήθηση<sup>31</sup>.

Τα τελευταία χρόνια γίνονται μελέτες για την ακρίβεια της 18FDG-PET στη σταδιοποίηση ασθενών με ΚΜ. Σε μια από αυτές<sup>32</sup> ο πρωτοπαθής όγκος ανιχνεύθηκε με μεγάλη ευαισθησία (62 στους 63), όπως και οι εξωθωρακικές μεταστάσεις. Όμως η ευαισθησία στην ανίχνευση λεμφαδενικής νόσου ήταν μόνο 11% ενώ στην ανίχνευση της τοπικά προχωρημένης νόσου (T4) μόνο 19%<sup>32</sup>.

Σε αυτό μπορεί να βοηθήσει η PET/CT με το συνδυασμό των ανατομικών και λειτουργικών πληροφοριών που παρέχει. Φαίνεται ότι η 18FDG-PET/CT υπερτερεί, με την ευαισθησία και την ειδικότητα στην εκτίμηση της T4 νόσου να υπολογίζονται στο 67% και 93% αντίστοιχα, ενώ είναι ανώτερη και στην ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων<sup>33</sup>. Σε μελέτη ασθενών με ΚΜ υποψηφίων για χειρουργική εξαίρεση του όγκου η προσθήκη της 18FDG-PET/CT παρείχε επιπρόσθετες πληροφορίες στο 38% των περιπτώσεων και απέτρεψε άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις<sup>33</sup>.

Όμως στην N σταδιοποίηση με 18FDG-PET (ή PET/CT) παραμένει ο υψηλός αριθμός ψευδώς αρνητικών ευρημάτων, λόγω της αδυναμίας ανίχνευσης μικρομεταστατικής νόσου ενώ ψευδώς θετικά ευρήματα είναι σαφώς λιγότερα και συνήθως οφείλονται σε φλεγμονή<sup>34</sup>.

Αφού δεν υπάρχει σταθερή τακτική για τη θεραπεία του ΚΜ, έχουν δοκιμασθεί πολλοί διαφορετικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Στόχος της ΧΜΘ είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα και η βελτίωση της επιβίωσης. Η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με χρήση CT δεν είναι ικανοποιητική<sup>35</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη, ασθενείς με ΚΜ υποβλήθηκαν σε 18FDG-PET και σε συμβατικό ακτινολογικό απεικονιστικό έλεγχο πριν και μετά από ένα κύκλο ΧΜΘ<sup>14</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η απεικόνιση του μεταβολισμού με 18FDG-PET μπορεί να οδηγήσει στην πρώιμη αναγνώριση των ασθενών που ανταποκρίνονται στην αγωγή μετά από ένα κύκλο ΧΜΘ, χρησιμοποιώντας έναν ημιποσοτικό δείκτη, τον ολικό γλυκολυτικό όγκο (total glycolytic volume, TGV)<sup>34</sup>. Σε άλλη μελέτη, ασθενείς με ΚΜ εκτιμήθηκαν πριν και μετά από 2 κύκλους ΧΜ. Ως μεταβολική ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε η μείωση στην πρόσληψη της 18FDG τουλάχιστον κατά 25% και βρέθηκε ότι σχετίζεται με επιμήκυνση του χρόνου πριν την εξέλιξη της νόσου (Time to Tumor Progression) και με τάση για αύξηση της συνολικής επιβίωσης<sup>36</sup>.

## Ειδικές Εισηγήσεις

- Η εξέταση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κλειστοφοβικούς ασθενείς, σε ασθενείς με αρρυθμιστικό διαβήτη, και σε ασθενείς με σοβαρή αντένδειξη να λάβουν ήπιο αγχολυτικό per os.
- Συνιστάται η εξέταση να πραγματοποιείται 1 μήνα μετά από χειρουργική επέμβαση.
- Συνιστάται η εξέταση να πραγματοποιείται τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία ακτινοθεραπείας.
- Εάν η παραπομπή γίνεται για έλεγχο αποτελεσματικότητας της θεραπείας είναι απαραίτητη η βασική μελέτη πριν την έναρξη της θεραπείας και η συνεννόηση για την επιλογή του χρόνου της εξέτασης.
- Εάν η παραπομπή γίνεται για έλεγχο υπολειπόμενης νόσου μετά το τέλος της χημειοθεραπείας, συνιστάται η πραγματο-

ποίηση 20 ημέρες μετά το τελευταίο σχήμα.

## Βιβλιογραφία

1. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with non-small lung carcinoma. *Cancer* 1998; 83(5):918-24.
2. Boisselle PM, Ernst A, Karp DD. Lung cancer detection in the 21st century: potential contributions and challenges of emerging technologies. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(5):1215-21.
3. Buck AK, Halter G, Schirmer H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: (18) F-FLT versus (18) F-FDG *J Nucl Med* 2003; 44(9):1426-31.
4. Dizendorf EV, Baumert BG, von Schulthess GK, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients for radiation therapy. *J Nucl Med* 2003; 44(1):24-9.
5. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *Jama* 2001; 285(7):914-24.
6. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138(9):724-35.
7. Hicks RJ, Kalf V, MacManus MP, et al. The utility of (18) F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001; 42(11):1605-13.
8. Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, et al. Positron Emission Tomography: PET and PET/CT Imaging in Lung Cancer. Editions Springer, 2006; 89-106.
9. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1244-1247.
10. Schirmer H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 1999; 40:1623-1629.
11. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212:803-809.
12. Cheran SK, Herndon JE II, 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; 44:317-325.
13. Lardinis D, Weder W, Hany, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:2500-2507.
14. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; 44:1200-1209.
15. Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, 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.
16. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, et al. Whole-body (18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(12):1911-7.
17. Nestle U, Hellwig D, Fleckenstein J, et al. Comparison of early pulmonary changes in 18F-FDG-PET and CT after combined radiochemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a study in 15 patients. *Front Radiat Ther Oncol* 2002; 37:26-33.
18. Patz EF Jr, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(3):769-74.
19. Marchevsky AM, Qiao JH, Krajsnik S, et al. The prognostic significance of intranodal isolated tumor cells and micrometastasis in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:555-557.
20. Halpern B, Schiepers C, Weber W, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: Positron Emission Tomography, Integrated Positron Emission Tomography/CT, and Software Image Fusion. *Chest* 2005; 128:2289-2297.
21. Shim SS, Lee K, Kim B, et al. Focal Parenchymal Lung Lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:639-648.
22. Syrigos KN, Nutting CM, Roussos C. Tumors of the Chest: Mesothelioma. Editions Springer, Germany, 2006:474-524.
23. Robinson BWS, Musk AW, Lake AR. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366:397-408.
24. Ceresoli GL and Santoro A. Multidisciplinary treatment of malignant Pleural Mesothelioma. *The Oncologist* 2007; 12:850-863
25. Ceresoli GL, Locati LD, Ferreri AJM et al. Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2001; 34:279-287.
26. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, et al. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2007; 64:356-366.
27. Benard F, Stermann D, Smith RJ, et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114:713-722.
28. Carretta A, Landoni C, Melloni G et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases – a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:377-383.
29. Buchmann I, Guhlmann C, Elsner K, et al. F-18 FDG PET for the primary diagnosis of pleural process. *Nuklearmedizin* 1999; 38:319-322.
30. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:763-768.
31. Truong MT, Marom EM, Erasmus JJ. Preoperative evaluation of patients with malignant pleural mesothelioma: Role of integrated CT-PET imaging. *J Thorac Imaging* 2006; 21:146-153.
32. Heelan R, Rusch V, Begg C, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999; 172:1039-1047.
33. Flores RM, Akhurst T, Gonen M et al. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:11-16.
34. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1364-1370.
35. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med*. 2007; 48:1449-1458.
36. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Assessment of tumor response in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33:533-541.