

Η συμβολή της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων του εγκεφάλου, των λεμφωμάτων και του καρκίνου του μαστού, στη θεραπευτική αγωγή

Περίληψη

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων – PET με τη χρήση του αναλόγου της γλυκόζης φθοριο-18-δεσοξυγλυκόζης (^{18}F -FDG), χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την παρακολούθηση της απόκρισης των όγκων στη θεραπεία, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή υποβάλλονται σε πλέον σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα, όπως θεραπεία με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες ή σε μοριακά στοχευμένες θεραπείες. Η PET ως λειτουργική απεικονιστική μέθοδος προσφέρει έγκαιρη, ποσοτικοποιημένη, τομογραφική, μη-επεμβατική εκτίμηση πολλών βιολογικών διεργασιών που επηρεάζονται από τις ως άνω θεραπείες. Η PET μπορεί να διακρίνει το νεκρωμένο ή ουλοποιημένο ιστό από το βιώσιμο υπολειμματικό όγκο. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από την τεχνική αυτή είναι πλέον ευαίσθητες και ειδικές από αυτές που λαμβάνονται από τις συμβατικές ανατομικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως την αξονική τομογραφία - CT, τη μαγνητική τομογραφική απεικόνιση ή την υπερηχοτομογραφία και είναι σαφώς υπέρτερη αυτών στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων πολύ έγκαιρα - ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας - ή μετά την ολοκλήρωσή της. Με τις πληροφορίες από την PET, οι ιατροί μπορούν να τροποποιήσουν τις αναποτελεσματικές θεραπείες με συνέπεια τόσο τη βελτίωση της έκβασης της νόσου, όσο και την αποφυγή άσκοπων εξόδων. Στο παρόν άρθρο ανασκοπείσας συζητείται η συμβολή της PET κυρίως με τη χρήση της ^{18}F -FDG ως ιχνήτη, στη μελέτη της ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου, λεμφώματα και καρκίνο του μαστού.

Hell J Nucl Med 2006; 9(2): 117-125

Εισαγωγή

Στη σύγχρονη Ογκολογία η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση του κάθε ασθενούς, έχει ως προϋπόθεση την έγκαιρη και ακριβή παρακολούθηση της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία. Μέχρι τώρα, η εκτίμηση της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία γινόταν με κλινικά κριτήρια, με βιοχημικές, ιστολογικές και ακτινολογικές μεθόδους. Οι τελευταίες αυτές, δηλαδή η υπερηχοτομογραφία – ultrasound (US), η υπολογιστική τομογραφία – computerized tomography (CT) και η μαγνητική απεικόνιση συντονισμού – magnetic resonance imaging (MRI) εκτιμούν μεταβολές στο μέγεθος και άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά του όγκου ή των λεμφαδένων. Οι παραπάνω ανατομικές μεταβολές του όγκου είναι μη ειδικές, συνήθως εμφανίζονται αργότερα από τις βιολογικές μεταβολές, που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας της θεραπευτικής αγωγής, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την έγκαιρη και ακριβή αξιολόγηση της ανταπόκρισης των όγκων στη θεραπεία. Συγκεκριμένα, το κλασσικό ανατομικό κριτήριο της ανταπόκρισης του όγκου στα κυτταροτοξικά φάρμακα, που είναι η συρρίκνωσή του, δεν ισχύει στον ίδιο βαθμό στην περίπτωση των νεότερων κυτταροστατικών φαρμάκων τα οποία, όπως π.χ. τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα, στοχεύουν κυρίως στη σταθεροποίηση της πάθησης, ενώ για τη σμίκρυνση και την εξαφάνιση των μεταστάσεων απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία. Οι μελέτες της αποτελεσματικότητας των κυτταροστατικών φαρμάκων εστιάζονται περισσότερο στην επιβίωση των ασθενών, στο χρόνο προόδου της πάθησης και στην ποιότητα ζωής και μπορούν να γίνουν καλύτερα με τη λειτουργική απεικόνιση των καρκινικών βλαβών που προσφέρει η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων – positron emission tomography (PET).

Η PET είναι μια ποσοτική, απεικονιστική μέθοδος που με τη χρήση μιας πλειάδας ραδιοφαρμάκων μπορεί να ανιχνεύσει βιολογικές μεταβολές στους φυσιολογικούς και στους νεο-

**Χαρίκλεια Γιαννοπούλου¹,
Χριστίνα Φραγκάκη²**

1. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα
2. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής «EUROMEDICA», Αθήνα

★ ★ ★

Λέξεις ευρετηρίου: Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων – Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία – Ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία – Τεχνική SUV – Τεχνική Patlak

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Χαρίκλεια Γιαννοπούλου,
Πυρηνικός Ιατρός,
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»,
Υψηλάντου 45-47,
106 76 Αθήνα,
E-mail: harisg@otenet.gr

Υποβλήθηκε:

21 Ιανουαρίου 2006

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:

20 Μαρτίου 2006

πλασματικούς ιστούς. Ως κύριο ραδιοφάρμακο προς το σκοπό αυτό έχει χρησιμοποιηθεί η φθοριο-18-δεσοξυγλυκόζη (^{18}F -FDG), με την οποία μελετάται ο μεταβολισμός των κυττάρων. Για τη μελέτη του βαθμού της υποξίας και της αιμάτωσης των όγκων, χρησιμοποιούνται η φθοριο-18-μισεοξυδασόλη (^{18}F -MISO) και το ραδιενεργό Ο-15-νερό (^{15}O - H_2O) αντίστοιχα. Άλλα ραδιοφάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση διαφόρων υποδοχέων, όπως η φθοριο-18-οιστραδιόλη (^{18}F -ES) που απεικονίζει υποδοχείς της 16α-οιστραδιόλης, ενώ για τη μελέτη του πολλαπλασιασμού των κυττάρων χρησιμοποιείται η φθοριο-18-φθοριοθυμιδίνη (^{18}F -FLT). Τέλος, η μελέτη της ανταπόκρισης των κυττάρων στη χημειοθεραπεία μπορεί να γίνει με τη φθοριο-18-5φθοριουρακίλη (^{18}F -FU).

Η λειτουργική απεικόνιση με την PET έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της πρώιμης υποκλινικής ανταπόκρισης των όγκων στη θεραπεία, για την εκτίμηση της θεραπείας μετά το πέρας αυτής και για την ανίχνευση των υποτροπών ή της υπολειπόμενης νόσου.

Η ελάττωση ή η εξαφάνιση της εκλεκτικής συγκέντρωσης των διαφόρων ραδιοφαρμάκων που ανιχνεύονται με την PET στην περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου ή των μεταστάσεων αυτού και όχι υποχρεωτικά η μεταβολή των διαστάσεων του όγκου, αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και οδηγούν ενδεχόμενα στη μεταβολή του σχεδιασμού αυτής. Η έγκαιρη εκτίμηση της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία μπορεί να προσφέρει και προγνωστικές πληροφορίες για την τελική έκβαση, διότι εκφράζει μεταβολές όχι μόνο στο καρκινικό φορτίο, αλλά και στην επιθετικότητα της πάθησης [1].

Η φθοριο-18 -δεσοξυγλυκόζη

Ο ικνυθής της PET που χρησιμοποιείται συχνότερα στην κλινική πράξη είναι ένα ανάλογο της γλυκόζης, η ^{18}F -FDG. Ο λόγος που χρησιμοποιείται το ανάλογο αυτό της γλυκόζης είναι ο εξής. Είναι γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν ένα γλυκολυτικό φαινότυπο. Ένας από τους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εμφάνιση του γλυκολυτικού αυτού φαινότυπου των καρκινικών κυττάρων είναι η υπερέκφραση των μεταφορέων της γλυκόζης και κυρίως των μεταφορέων glut-1 και glut-2. Τα παραπάνω μόρια-μεταφορείς ανήκουν στην οικογένεια των μεταφορέων σακκάρων που αριθμεί συνολικά 133 μόρια [2]. Η αυξημένη πρόσληψη της ^{18}F -FDG από τους όγκους οφείλεται στο μεγάλο αριθμό των παραπάνω μορίων-μεταφορέων και στην αυξημένη δραστηριότητα των ισοενζύμων της εξοκινάσης που χαρακτηρίζουν τα καρκινικά κύτταρα. Μέσα στα κύτταρα του όγκου η γλυκόζη φωσφορυλιούται σε ^{18}F -FDG-6-phosphate, παγιδεύεται και δε μεταβολίζεται περαιτέρω. Η πρόσληψη της ^{18}F -FDG από τους όγκους αντανakλά τόσο το ρυθμό αύξησής τους, όσο και τη βιωσιμότητά τους [3,4]. Κατά συνέπεια, η μείωση της πρόσληψης της ^{18}F -FDG από τους όγκους μετά τη θεραπεία είναι ανάλογη με τη βλάβη που υπέστησαν τα καρκινικά κύτταρα. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα οι Sraeren και συν (2003) έδειξαν ότι οι μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης συμβαίνουν πολύ σύντομα μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας και μάλιστα πολύ πριν παρατηρηθούν μεταβολές στο μέγεθος του

όγκου. Η πρόσληψη της ^{18}F -FDG ήταν ανάλογη με τον αριθμό των μεταβολικά ενεργών καρκινικών κυττάρων και σε πολύ μικρότερο βαθμό με τον αριθμό των μακροφάγων κυττάρων του αίματος, γεγονός που κάνει τη μέθοδο αυτή κατάλληλη για παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων στα αντι-καρκινικά φάρμακα σε κλινικό ή υποκλινικό επίπεδο [4].

Μέθοδοι για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων στη θεραπεία

Η ιδανική απεικονιστική μέθοδος για την ορθή παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων στη θεραπεία πρέπει να έχει τη δυνατότητα να συγκρίνει με ακρίβεια, κατά προτίμηση ποσοτικά, μια εικόνα πριν από τη θεραπεία με εικόνες που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας της θεραπείας. Στην PET έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά πρωτόκολλα που προσεγγίζουν απλοποιημένα τη φυσιολογία του όγκου, αλλά δεν έχουν παρόμοια ευαισθησία για την παρακολούθηση της ανταπόκρισής του στη θεραπεία. Υπάρχουν τεχνικές με τις οποίες υπολογίζεται με ποιοτικό ή ημιποσοτικό τρόπο η συγκέντρωση του ικνυθής τη στιγμή της μέτρησης και άλλες με τις οποίες εκτιμάται ο ρυθμός πρόσληψης του ικνυθής κατά τη διάρκεια της εξέτασης, με την εφαρμογή ενός κινητικού μοντέλου.

Η ποιοτική εκτίμηση των τομογραφικών εικόνων, κατά την οποία συγκρίνεται οπτικά η συγκέντρωση ενός ραδιοφαρμάκου στον όγκο σε σχέση με τους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς, είναι υποκειμενική και δεν επιτρέπει την ανάδειξη των ελάχιστων μεταβολών. Απλοί ημιποσοτικοί δείκτες, όπως ο λόγος του όγκου (tumor-T) προς το φυσιολογικό ιστό (normal tissue-N) που παρίσταται ως T/N, εξαρτώνται πολύ από το χειριστή και επηρεάζονται από το χρόνο απεικόνισης, τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος του ασθενούς και το φαινόμενο του μερικού όγκου (partial volume effect). Συγκεκριμένα, υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα ψευδώς αρνητικές μελέτες PET. Ο υπολογισμός διαφόρων δεικτών πρόσληψης της ^{18}F -FDG δεν είναι δύσκολος. Τέτοιοι δείκτες είναι: ο δείκτης σύγκρισης της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από τον όγκο, προς κάποιο συγκεκριμένο πρότυπο (standardised uptake value - SUV) ή ο δείκτης της σχέσης της πρόσληψης πριν και μετά τη θεραπεία (differential uptake ratio - DUR). Ο SUV υπολογίζεται από τη συγκέντρωση της ^{18}F -FDG στον όγκο κατά τη 15λεπτη διάρκεια της εξέτασης και συγκρίνεται προς τη χορηγηθείσα δόση του ραδιοφαρμάκου, ενώ λαμβάνεται υπόψη το βάρος ή η επιφάνεια του σώματος του ασθενούς [5].

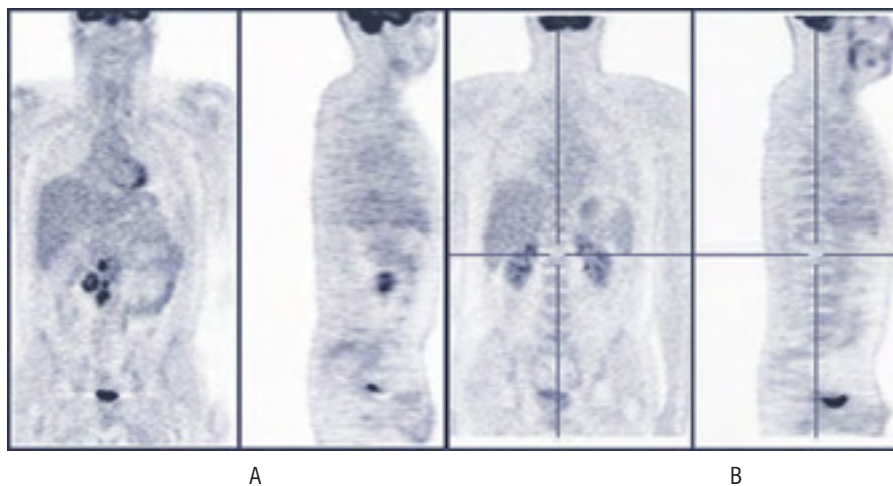
Η ποσοτική εκτίμηση της εξέτασης που αφορά τον προσδιορισμό της συνάρτησης εισόδου του σήματος του ραδιοφαρμάκου που μελετάται (input function) γίνεται με μελέτες κινητικής της ραδιενεργού γλυκόζης και προϋποθέτει τη δυναμική καταγραφή των τομογραφικών εικόνων, διαδοχικές λήψεις αρτηριακού αίματος κ.α., ώστε οι σχετικές μελέτες είναι χρονοβόρες, σχετικά δυσάρεστες για τον ασθενή και παρόλον ότι είναι πολύ αξιόπιστες, δεν είναι κατάλληλες για την καθημερινή κλινική πράξη. Τελευταία, ο υπολογισμός αυτός γίνεται αναίμακτα από την ενεργότητα της καρδιάς ή των μεγάλων αγγείων, χωρίς αρτηριακές αιμοληψίες [6]. Από αυτές τις μελέτες

μπορεί να προσδιοριστούν και διάφορες μεταβολικές παράμετροι, όπως είναι ο ρυθμός του μεταβολισμού της γλυκόζης - metabolic rate of glucose (MRGLU). Η εν γένει κινητική της γλυκόζης μπορεί να υπολογιστεί με διαμερισματική ανάλυση, με μη γραμμική συσχέτιση - non linear regression (NLR), αλλά και με γραφική ανάλυση κατά Patlak [7]. Σε μια μελέτη οι Hoekstra και συν (2000) επιβεβαίωσαν την αξιοπιστία της μεθόδου NLR προσδιορίζοντας τη συνάρτηση της εισόδου του σήματος από τις εικόνες της καρδιάς. Επίσης συνέκριναν τη NLR με άλλες 34 απλοποιημένες αναλυτικές μεθόδους, από τις οποίες μόνο τέσσερις είχαν πολύ καλή συσχέτιση με τη NLR ($r > 0,95$) [8].

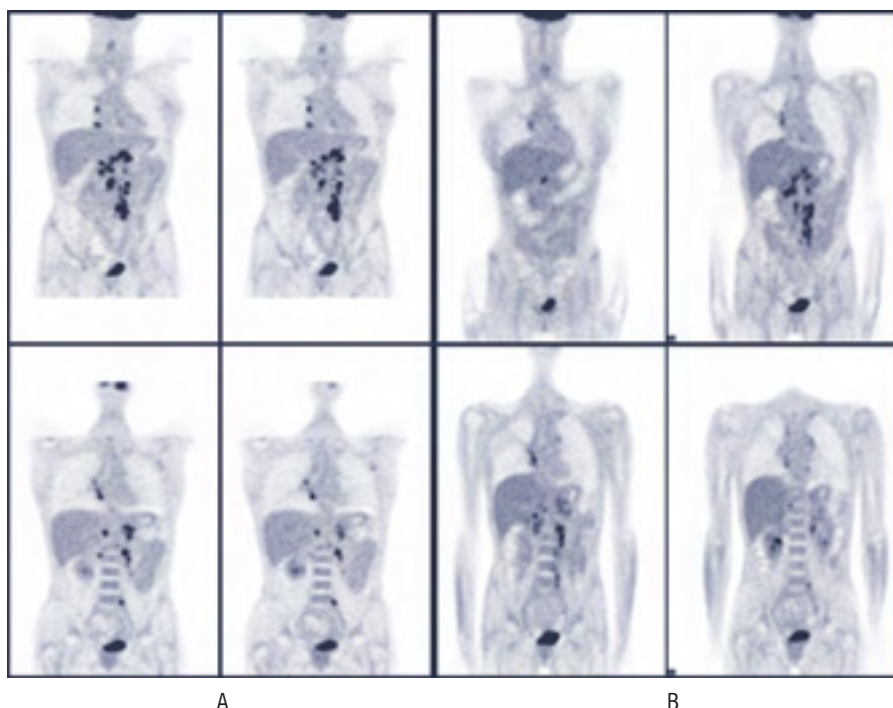
Η Ευρωπαϊκή Οργάνωση για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου -European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) συνέστησε για τις αναλύσεις που αφορούν την κινητική των ραδιοφαρμάκων το 1999, τόσο τη χρήση του ημιοποσοτικού δείκτη SUV, ανηγμένου για την επιφάνεια σώματος, όσο και τη μέθοδο Patlak [9].

Ποιος είναι ο κατάλληλος χρόνος για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων στη θεραπεία

Η ομάδα μελέτης PET του EORTC συιστά μια βασική μελέτη, που θα γίνεται μέσα στις δύο εβδομάδες που προηγούνται της θεραπείας και στη συνέχεια μια μετά-θεραπευτική τομογραφία σε χρόνο που να εξυπηρετεί τον τελικό στόχο της μελέτης, δηλαδή την υποκλινική ή κλινική ανταπόκριση, λαμβάνοντας υπόψη τη χημειοευαισθησία του συγκεκριμένου όγκου. Παροδικές αυξομειώσεις της πρόσληψης της ^{18}F -FDG, που δυσκολεύουν την εκτίμηση της ανταπόκρισης αποφεύγονται, αν η PET γίνει μετά παρέλευση 1-2 εβδομάδων από το πέρας της θεραπείας [9]. Για την αξιολόγηση της υποκλινικής ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, οι μελέτες με την κάμερα PET μπορούν να γίνουν πρώιμα, μετά από ένα ή δύο μόνο κύκλους χημειοθεραπείας (Εικ. 1). Όταν η ανταπόκριση ελέγχεται μετά το πέρας της θεραπείας, ο άριστος χρόνος κυμαίνεται σημαντικά ανάλογα με το είδος του όγκου και το είδος της θεραπείας (Εικ. 2). Μετά από ακτινοθεραπεία απαιτείται πάροδος



Εικόνα 1. Πρώιμη ανταπόκριση στη θεραπεία. Άνδρας 51 ετών με NHL υπερβλήθη σε μελέτη με ^{18}F -FDG-PET: Α. Πριν από την έναρξη της θεραπείας παρατηρείται παθολογική καθήλωση ^{18}F -FDG στους παραορτικούς λεμφαδένες Β. Μετά από έναν κύκλο χημειοθεραπείας, σημειώνεται απουσία παθολογικής πρόσληψης ^{18}F -FDG, δηλαδή πλήρης μεταβολική ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία



Εικόνα 2. Γυναίκα 45 ετών με λέμφωμα Hodgkin's. Μελέτη με ^{18}F -FDG-PET. Α. Πριν από την έναρξη της θεραπείας παρατηρείται παθολογική καθήλωση του ^{18}F -FDG σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, του επιγαστρίου, του μεσεντέριου, τους παραορτικούς και τους λαγόνιους λεμφαδένες. Β. Μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας δεν παρατηρείται μεταβολή της εικόνας, που δηλώνει απουσία μεταβολικής ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία

Πίνακας 1. Ενδείξεις της εξέτασης με την κάμερα PET και διάφορα ραδιοφάρμακα στους όγκους του εγκεφάλου, τα λεμφώματα και τον καρκίνο του μαστού. Ραδιοφάρμακα και μηχανισμοί δράσης τους

	Ενδείξεις	Ελεγχόμενες λειτουργίες	Ραδιοφάρμακα
Όγκοι εγκεφάλου	Διαφορική διάγνωση της υποτροπής των όγκων του εγκεφάλου από μετακτινική βλάβη	Μεταβολισμός Γλυκόλυση	¹⁸ F-FDG
	Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην ακτινοθεραπεία ή και στη χημειοθεραπεία	Πρωτεϊνσύνθεση Πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων Σύνθεση του DNA Πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων	¹¹ C-μεθειονίνη ¹¹ C-L-τυροσίνη
Λεμφώματα	Πρώιμη εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία ΔΔ της ενεργού νόσου από νέκρωση ή ίνωση σε υπολειπόμενες μάζες, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας Εκτίμηση της έκτασης της υποτροπής	Μεταβολισμός Γλυκόλυση	¹⁸ F-FDG
Καρκίνος μαστού	Πρώιμη εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία	Μεταβολισμός Γλυκόλυση	¹⁸ F-FDG
	Εκτίμηση της έκτασης της υποτροπής Εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου στην ορμονοθεραπεία	Πυκνότητα των υποδοχέων των οιστρογόνων	Φθοριο-18-οιστραδιόλη

μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος, συνήθως 2-3 μηνών, από ό,τι μετά από χημειοθεραπεία για να αποφευχθούν τα ψευδώς αρνητικά ευρήματα που προκύπτουν από την πρόσκαιρη μετακτινική μεταβολική αποπληξία (stunning) των ιστών.

Η σημασία των μεταβολών της πρόσληψης των ραδιοφαρμάκων ή άλλων μεταβολικών παραμέτρων έχει εξετασθεί σε πολλές μελέτες. Σύμφωνα με τα κριτήρια του EORTC αύξηση του SUV μεγαλύτερη από 25%, εμφανής αύξηση της έκτασης της πρόσληψης της ¹⁸F-FDG και η εμφάνιση νέας εστίας πρόσληψης συνηγορούν υπέρ της μεταβολικής προόδου της νόσου. Αύξηση του SUV μικρότερη από 25% ή ελάττωση μικρότερη από 15% συνιστούν μεταβολικά σταθερή νόσο. Ελάττωση του SUV κατά 15%-25% μετά από έναν κύκλο χημειοθεραπείας και μεγαλύτερη από 25% μετά από περισσότερους του ενός κύκλους, είναι ενδεικτική μερικής μεταβολικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Τέλος, εξαφάνιση της προσλήψεως στην περιοχή του όγκου εις τρόπον ώστε να μην ξεχωρίζει από τους παρακείμενους υγιείς ιστούς, δηλώνει πλήρη μεταβολική ανταπόκριση [9].

Μετά από την ανάπτυξη των αρχών που διέπουν την PET στον τομέα της παρακολούθησης της ανταπόκρισης των όγκων στη θεραπεία, θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα των μελετών σε μερικούς επιλεγμένους τύπους όγκων και συγκεκριμένα στους όγκους του εγκεφάλου, στα λεμφώματα και στον καρκίνο του μαστού (Πίν. 1).

Οι όγκοι του εγκεφάλου

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου είναι η τρίτη συνηθέστερη αιτία θανάτου στις ηλικίες μεταξύ 15 και 35 ετών και η δεύτερη συνηθέστερη νεοπλασία μετά τη λευχαιμία σε παιδιά κάτω των 15 ετών [10]. Τα γλοιώματα αποτελούν το 90% των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου σε άτομα άνω των 20 ετών και περισσότερο από το 60% όλων των όγκων του εγκεφάλου. Οι μονήρεις και οι περιορισμένες καρκινικές βλάβες του εγκε-

φάλου θεραπεύονται κατ' αρχάς χειρουργικά, στη συνέχεια με ακτινοθεραπεία που μπορεί να συνοδεύεται από χημειοθεραπεία ή τέλος με ακτινοχειρουργική [11].

Η διαφορική διάγνωση της υποτροπής των όγκων του εγκεφάλου από τη μετακτινική βλάβη

Οι ανατομικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η CT και η MRI, δεν μπορούν να διακρίνουν με ακρίβεια την τοπική υποτροπή από την όψιμη ή καθυστερημένη μετακτινική βλάβη [12]. Η βιοψία της βλάβης υπόκειται σε σφάλματα που οφείλονται στη λήψη λίγου ιστού από μια μεγάλη μάζα. Ο μετακτινικά νεκρωμένος ιστός χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο μεταβολισμό γλυκόζης και κατά συνέπεια από χαμηλή πρόσληψη ¹⁸F-FDG, ενώ κατά την υποτροπή του, ο όγκος προσλαμβάνει έντονα την ¹⁸F-FDG. Τα υψηλής διαφοροποίησης γλοιώματα εμφανίζουν έντονη πρόσληψη της ¹⁸F-FDG σε σχέση με τα χαμηλής διαφοροποίησης γλοιώματα που προσλαμβάνουν τη γλυκόζη λιγότερο και από το φυσιολογικό φλοιό. Σε μελέτες με ¹⁸F-FDG-PET που έγιναν την τελευταία δεκαετία, βρέθηκαν τιμές ευαισθησίας μεγαλύτερες από 80% και ειδικότητας από 40% μέχρι 94% [13,14]. Τα ψευδώς θετικά ευρήματα αποδόθηκαν σε τοπική φλεγμονή [10] ή στον τοπικά αυξημένο μεταβολισμό που σχετίζεται με τον μηχανισμό επανόρθωσης του νεκρωμένου ιστού [15]. Τα ψευδώς αρνητικά ευρήματα αποδόθηκαν στο μικρό όγκο του υπολειπόμενου βιώσιμου ιστού, στην πρόσκαιρη ελάττωση της μεταβολικής δραστηριότητας (stunning) που παρατηρείται, όπως ήδη αναφέρθηκε, αμέσως μετά την ακτινοβολήση ή στη μεγάλη δόση ακτινοβολίας που χορηγήθηκε σε βραχύ χρονικό διάστημα. Οι Ricci και συν (1998) ανακοίνωσαν πως η μελέτη του αντίθετου προς τη βλάβη ημισφαιρίου για σύγκριση, είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της ειδικότητας στο 56% με ταυτόχρονη όμως μείωση της ευαισθησίας από 86% σε 73% [16].

Η επιπροβολή των εικόνων του MRI επί των εικόνων της PET σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή

έχουν χειρουργηθεί, αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια της ^{18}F -FDG-PET. Οι Chao και συν (2001) παρατήρησαν αύξηση της ευαισθησίας της ^{18}F -FDG-PET από 65% σε 86% μετά την επιβολή των παραπάνω εικόνων [17].

Η ^{18}F -FDG-PET μπορεί επίσης να προβλέψει την εξέλιξη του βαθμού κακοήθειας των γλοιομάτων με την ανίχνευση περιοχών αυξημένης πρόσληψης του ^{18}F -FDG σε ιστολογικά διαπιστωμένα γλοιώματα χαμηλής κακοήθειας [18].

Η παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων του εγκεφάλου στην ακτινοθεραπεία

Σε μια μελέτη 19 ασθενών με μηνιγγίωμα, νευροκύττωμα ή εγκεφαλικές μεταστάσεις, η αύξηση της πρόσληψης του ^{18}F -FDG τέσσερις ώρες μετά την ακτινοθεραπεία, συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση του μεγέθους του όγκου, όπως αυτή εκτιμήθηκε αργότερα, δηλαδή πέντε ως έξι μήνες μετά την ακτινοθεραπεία με την CT και τη MRI [19].

Αμινοξέα ραδιοεπισημασμένα με άνθρακα-11 (^{11}C), όπως η ^{11}C -μεθειονίνη (^{11}C -MET), η ^{11}C -L-τυροσίνη ή και νουκλεοτίδια, όπως η ^{11}C -θυμιδίνη, έχουν καλύτερο λόγο πρόσληψης T/N σε σχέση με την ^{18}F -FDG, διότι δεν καθιλώνονται φυσιολογικά στη φαιά ουσία και η πρόσληψή τους από τα μακροφάγα είναι χαμηλή. Έτσι και η πρόσληψή τους από το πéricυ του όγκου υποστρώμα είναι χαμηλή [20]. Παρά τη θεωρητική υπεροχή των αμινοξέων έναντι της ^{18}F -FDG, στην κλινική πράξη υπάρχουν λίγες σχετικές μελέτες, όπως η μελέτη των Voges και συν (1997) που αναφέρει πως με την κάμερα PET και την ^{11}C -MET ο καθορισμός του περιγράμματος του όγκου μετά από βραχυθεραπεία με κόκκους ραδιοενεργού ιωδίου – 125 σε σύγκριση με την εξέταση με την ^{18}F -FDG είναι περισσότερο ακριβής [21].

Η παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων του εγκεφάλου στη χημειοθεραπεία

Οι πρώτες μελέτες με την ^{18}F -FDG-PET για την εκτίμηση της πρώιμης ανταπόκρισης των όγκων του εγκεφάλου στη χημειοθεραπεία, έδωσαν αμφίβολα ευρήματα. Πιο πρόσφατες μελέτες εξέτασαν τη δράση της καρμουςτίνης πριν και 24 ώρες μετά την αρχική της χορήγηση σε 10 ασθενείς με υποτροπή γλοιοβλαστώματος. Βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στο λόγο της προθεραπευτικής προς τη μεταθεραπευτική απόλυτη πρόσληψη της γλυκόζης ($P < 0,002$). Η μεταθεραπευτική ελάττωση του μεταβολισμού της γλυκόζης συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με την μακρότερη επιβίωση των ασθενών [22]. Ανάλογα ευρήματα είχαν και οι Brock και συν (2000) σε εννέα ασθενείς με γλοίωμα υψηλού βαθμού διαφοροποίησης. Σε ασθενείς με γλοιώματα υψηλού βαθμού διαφοροποίησης μείωση κατά 25% του μεταθεραπευτικού MRGLU σε σχέση με το προθεραπευτικό MRGLU δύο εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας, μπορούσε να διακρίνει τους ανταποκρινόμενους, από τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς καλύτερα από την ανάλυση του SUV [23].

Τα λεμφώματα

Η νόσος του Hodgkin (HD) και λιγότερο το non-Hodgkin's λέμφωμα (NHL) είναι δυνητικά θεραπεύσιμες νεοπλασίες. Η

πρώιμη εκτίμηση της ανταπόκρισης των όγκων αυτών στη θεραπεία, η έγκαιρη διάγνωση της υπολειπόμενης νόσου μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και η ανίχνευση των υποτροπών είναι υψίστης σημασίας για την αντιμετώπιση των ασθενών. Η CT έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση των λεμφωμάτων, εντούτοις μπορεί να ελέγξει μόνο την ελάττωση του μεγέθους του όγκου, που αποτελεί καθυστερημένο και μη ευαίσθητο κριτήριο για την παρακολούθηση της θεραπείας. Επιπλέον, η CT δε διαχωρίζει με ακρίβεια το βιώσιμο όγκο από νεκρωμένους ή ουλοποιημένους ιστούς. Οι λειτουργικές απεικονιστικές τεχνικές, όπως είναι η ^{18}F -FDG-PET και η μελέτη με το ραδιοενεργό κιτρικό γάλλιο-67 και την τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου – single photon emission tomography (^{67}Ga -citrate-SPET), έχουν σαφές πλεονέκτημα έναντι της ανατομικής απεικόνισης κατά τη μελέτη των λεμφωμάτων. Τόσο οι ασθενείς με εμμένουσα HD, όσο και αυτοί με NHL ωφελούνται από την πρώιμη αξιολόγηση της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία, διότι με τον τρόπο αυτό διαχωρίζονται όσοι χρειάζονται πιο εντατική χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση μυελού των οστών, από εκείνους που επιδέχονται ηπιότερη θεραπευτική αγωγή.

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης των λεμφωμάτων NHL και HD μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και ο χαρακτηρισμός των υπολειπόμενων μαζών

Μετά το πέρας της θεραπείας αποκαλύπτονται υπολειπόμενες μάζες σε μεγάλο αριθμό ασθενών, όμως μόνο ένα μικρό ποσοστό από αυτές περιέχει βιώσιμο όγκο.

Οι Zinzani και συν (1999) διερεύνησαν τη δυνατότητα της εξέτασης με τη ^{18}F -FDG-PET να διαφοροδιαγιγνώσκει το βιώσιμο όγκο από τον ουλοποιημένο ή νεκρωμένο ιστό και διαπίστωσαν πλήρη διαγνωστική ακρίβεια σε όλους τους 11 ασθενείς που εξέτασαν [24]. Όλοι οι ασθενείς με παθολογική την PET υποτροπίασαν. Αντίθετα μόνο ένας ασθενής από τους 24 με θετική CT, αλλά αρνητική την PET υποτροπίασε [18]. Ανάλογα ευρήματα ανακοινώθηκαν από τους Neuman και συν (2001) σε 58 ασθενείς με HD αλλά και με NHL και υπολειπόμενες μάζες [25].

Η αξία της ^{18}F -FDG-PET για την πρόβλεψη της υποτροπής των λεμφωμάτων τεκμηριώθηκε με τη μελέτη των Jerusalem και συν (1999) σε ομάδα 54 ασθενών. Η ανίχνευση βιώσιμου όγκου με την ^{18}F -FDG-PET μετά το πέρας της θεραπείας, έχει μεγαλύτερη θετική προγνωστική αξία – positive prognostic value (PPV) για την πρόβλεψη της υποτροπής, παρά η ανίχνευση υπολειπόμενης μάζας με την CT, 100% και 42% αντίστοιχα. Εντούτοις η αρνητική ^{18}F -FDG-PET δεν μπορεί να αποκλείσει την παρουσία ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου [26].

Σε ασθενείς με επιθετικό NHL, που αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων και μεταμόσχευση αρχέγονων βλαστικών κυττάρων, η εξέταση ^{18}F -FDG-PET, όταν γίνεται προ της μεταμόσχευσης, δίνει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες. Σε δύο πρόσφατες μελέτες (2003) τα ευρήματα της ^{18}F -FDG-PET προσφέρουν αξιόλογες προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με την αναφερόμενη ελεύθερη προόδου της νόσου επιβίωση αλλά και με τη συνολική επιβίωση [27,28].

Η πρώτη εκτίμηση της ανταπόκρισης των λεμφωμάτων HD και NHL στη θεραπεία

Η πρώτη εκτίμηση της ανταπόκρισης του όγκου των λεμφωμάτων στη θεραπεία όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει ιδιαίτερη σημασία. Η εξέταση με την ^{18}F -FDG-PET μπορεί να γίνεται κατά την έβδομη μέρα μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Σε μελέτη της Kostakoglou και συν. (2002) σε 30 ασθενείς πριν και μετά από ένα κύκλο χημειοθεραπείας βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελεύθερη προόδου της νόσου επιβίωση, σε ασθενείς που είχαν αρνητική την PET μόλις μία εβδομάδα μετά τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας, σε σχέση με αυτούς που συνέχισαν να έχουν παθολογική πρόσληψη ^{18}F -FDG ($P < 0,001$) [29].

Παρόμοια ευρήματα είχαν και οι Hutchins και συν (2006) σε ομάδα 77 ασθενών με HL που έδειξαν ότι τα αποτελέσματα της ^{18}F -FDG-PET μετά από δύο κύκλους χημειοθεραπείας αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης [30].

Οι Romer και συν (1998) μελέτησαν 11 ασθενείς με NHL με την ^{18}F -FDG-PET, στην αρχή και σε μία και έξι εβδομάδες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Τα αποτελέσματα της εξέτασης ήταν ικανοποιητικά την έβδομη ημέρα αλλά ήταν πολύ καλύτερα την 42^η μέρα από την έναρξη της θεραπείας. Η ανάλυση της κινητικής της ^{18}F -FDG κατά Patlak στην εργασία αυτή παρείχε καλύτερες πληροφορίες από τον υπολογισμό του SUV [31].

Οι Sraepen και συν (2002) μελέτησαν με ^{18}F -FDG-PET στο μέσο της θεραπείας, 70 ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο NHL. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα αποτελέσματα της ^{18}F -FDG-PET ήταν καλύτερα ως προς την πρόγνωση της πάθησης και τη συνολική επιβίωση των ασθενών σε σχέση με το Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη (IPI) που με βάση την ηλικία, τα επίπεδα LDH, το στάδιο και τον αριθμό των εξωλεμφαδικών εσπιών κατατάσσει τους ασθενείς σε ομάδες κινδύνου [32]. Σύμφωνα με άλλη εργασία, σε 28 ασθενείς με NHL η ^{18}F -FDG-PET μετά από τρεις κύκλους χημειοθεραπείας, παρουσίασε PPV 100% και αρνητική προγνωστική αξία – negative predictive value (NPV) 67% για την παρουσία υποτροπής [33]. Ανάλογα είναι και τα ευρήματα των Mikhael και συν (2005) [34].

Ο έλεγχος της ανταπόκρισης των λεμφωμάτων στη ραδιοανοσοθεραπεία

Δεκατέσσερις ασθενείς με NHL χαμηλού βαθμού κακοήθειας, που είχαν υποβληθεί σε ραδιοανοσοθεραπεία – radioimmunotherapy (RIT) με ^{131}I -tositumomab (anti CD-20), μελετήθηκαν με ^{18}F -FDG-PET μετά πέντε ως επτά ημέρες από την RIT και καθυστερημένα μετά από 33-70 ημέρες. Τα αποτελέσματα της καθυστερημένης ^{18}F -FDG-PET συσχετίζονταν σημαντικά καλύτερα με την τελική ανταπόκριση του NHL στη RIT [35]. Παρόμοια ευρήματα είχαν και οι Hart και συν (2005) σε ομάδα 55 ασθενών με NHL και HL [36].

Σφάλματα στην ερμηνεία των εικόνων της κάμερα PET σε ασθενείς με λεμφώματα

Σε ασθενείς μεγαλύτερους από τη μέση ηλικία που έλαβαν χημειοθεραπεία μπορεί να παρατηρηθεί έντονη πρόσληψη της

^{18}F -FDG από το μυελό των οστών και το θύμο αδένα λόγω του ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υπερπλασία του θύμου αδένα. Τα ευρήματα αυτά δεν πρέπει να παρερμηνευτούν σαν διήθηση του μυελού των οστών ή του θύμου αδένα. Αυξημένη πρόσληψη της ^{18}F -FDG παρατηρείται και σε πληθώρα καλοήθων παθήσεων, όπως σε φλεγμονές, μετά από χορήγηση αυξητικών παραγόντων, σε χειρουργικές τομές, σε ουλές, σε θέσεις βιοψίας, ή τέλος σε βαριές εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις μπορούν να έχουν σαν αποτέλεσμα την παρερμηνεία των ευρημάτων και να αποτελούν πηγή ψευδώς θετικών ευρημάτων [37].

Ο καρκίνος του μαστού

Η πρώτη εκτίμηση της θεραπευτικής αγωγής

Ο καρκίνος του μαστού (KM) είναι μια από τις συχνότερες κακοήθειες στον αναπτυγμένο κόσμο. Περίπου ένας στους τέσσερις ασθενείς με KM, όταν προσέρχεται για πρώτη εξέταση στον ιατρό, παρουσιάζει όγκο μεγαλύτερο από 3 cm ή αλλιώς τοπικά προχωρημένο KM – locally advanced breast cancer (LABC). Η θεραπεία αυτής της μορφής του KM συνίσταται σε εισαγωγική χημειοθεραπεία που χορηγείται πριν από τη χειρουργική θεραπεία. Η πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση στην εισαγωγική αυτή χημειοθεραπεία είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης για την ελεύθερη νόσου επιβίωση, αλλά και για τη συνολική επιβίωση του ασθενούς. Τόσο η κλινική εκτίμηση, όσο και ο έλεγχος με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους είναι ανεπαρκείς δείκτες της τελικής έκβασης της πάθησης. Οι ασθενείς με LABC που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική χημειοθεραπεία μπορούν να ωφεληθούν από μια εναλλακτική ή πιο μακροχρόνια θεραπεία [38].

Η πρώτη εκτίμηση της ανταπόκρισης του KM στη θεραπεία, γίνεται με τη σύγκριση μιας προθεραπευτικής με μια σειρά διαδοχικών μεταθεραπευτικών μελετών και μπορεί να διακρίνει τους ανταποκρινόμενους από τους μη-ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς [39]. Οι Smith και συν (2000) μελέτησαν μια ομάδα από 30 ασθενείς με πρωτοπαθή και με μεταστατικό KM. Στους ασθενείς με μερική ή πλήρη ιστολογική ύφεση παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της πρόσληψης της ^{18}F -FDG, σε σχέση με εκείνους που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία ($P < 0,003$ και $P < 0,001$ αντίστοιχα). Ελάττωση της πρόσληψης της ^{18}F -FDG κατά 20% μετά τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας ήταν ενδεικτική των όγκων εκείνων που τελικά θα παρουσίαζαν πλήρη ιστολογική ανταπόκριση. Η εξέταση παρουσίασε ευαισθησία 90% και ειδικότητα 74% [40]. Για τη διαπίστωση υπολειπόμενου KM, οι Bassa και συν (1996) μελέτησαν με ^{18}F -FDG-PET 16 ασθενείς με LABC στην έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αναφέρουν ευαισθησία 75% έναντι 71% της μαστογραφίας και 87,5% των υπερήχων [41]. Σε άλλη μελέτη ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της ^{18}F -FDG-PET παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών [42]. Ο μεγάλος αριθμός ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι τα κύτταρα που προσλαμβάνουν έντονα την FDG, καταστράφηκαν πρώτα από τη χημειοθεραπεία, ενώ υπολειπόμενοι κλώνοι χημειοάντοχων (chemoresistant) κυττάρων, που βρίσκονται εγκατεστημένα

σε ιστούς με μικροσκοπική υπολειμματική νόσο, δεν μπόρεσαν να ανιχνευτούν μετά τη θεραπεία. Μεγάλο ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων είχαν και άλλοι συγγραφείς σε μελέτη 16 ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού [43].

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης του καρκίνου του μαστού στη θεραπευτική αγωγή μετά την ολοκλήρωσή της

Οι Vranjesevic και συν (2002) διερεύνουν την δυνατότητα της ^{18}F -FDG-PET να προβλέπει την έκβαση ασθενών με ΚΜ, που επανεκτιμώνται μετά από την αρχική θεραπεία και συνέκριναν την ^{18}F -FDG-PET με τη συμβατική απεικόνιση (ΣΑ), δηλαδή την ακτινογραφία θώρακος, την CT θώρακος και κοιλίας, την εξέταση US, τη μαγνητική τομογραφία, τη μαστογραφία και το σπινθηρογράφημα των οστών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση μεταξύ των ασθενών με θετικές και αυτών με αρνητικές ^{18}F -FDG-PET μελέτες. Ενδεικτικά στον 30^ο μήνα της παρακολούθησης το 82% των ασθενών με αρνητική μελέτη ^{18}F -FDG-PET επιβίωσαν ελεύθεροι νόσου, έναντι του 21% των ασθενών με θετική ^{18}F -FDG-PET. Η συνολική προγνωστική ακρίβεια της PET ήταν 90% έναντι 75% για τις διάφορες συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους [39]. Παρόμοια ευρήματα είχαν και οι Kim και συν (2004) που μελέτησαν 50 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και συνέκριναν τα ευρήματα της ^{18}F -FDG-PET με την ιστολογική ανταπόκριση του όγκου. Η μείωση της πρόσληψης της γλυκόζης κατά 88% μπορούσε να διαχωρίσει τους ανταποκρινόμενους από τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 56,5%, ενώ μείωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου κατά 79% είχε αντίστοιχα ευαισθησία 85,2% και ειδικότητα 82,6% [44].

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης του καρκίνου του μαστού στην ορμονοθεραπεία

Τα αντιοιστρογόνα, όπως είναι γνωστό, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ΚΜ. Η πυκνότητα των υποδοχέων των οιστρογόνων, η δέσμευσή τους και η πρόωπη ανταπόκριση του όγκου στην ορμονοθεραπεία, μπορούν να εκτιμηθούν με την PET και με τη χρήση διαφόρων ιχνηθετών, όπως η ^{18}F -FDG ή η ^{18}F -FES. Οι Mortimer και συν (1996) χρησιμοποίησαν ^{18}F -FDG-PET, αλλά και ^{18}F -FES-PET για να μελετήσουν μια ομάδα 43 ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΚΜ, πριν από τη θεραπεία. Η ^{18}F -FES-PET αξιολόγησε ορθά την κατάσταση των υποδοχέων των οιστρογόνων (ΥΟ) σε όλους τους ασθενείς που δεν είχαν ΥΟ και σε 16/21 ασθενείς που είχαν ΥΟ [45]. Σε άλλη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας που περιελάμβανε 40 ασθενείς με LABC που έχουν ΥΟ, παρατηρήθηκε την 7^η-10^η ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας με ταμοξιφαίνη, αύξηση της καθήλωσης της ^{18}F -FDG κατά 28,4% στους ασθενείς που ανταποκρίνονταν στη θεραπευτική αγωγή, ενώ στους μη ανταποκρινόμενους, η πρόσληψη δε μεταβλήθηκε σημαντικά. Η PPV και η NPV ως προς την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή ήταν 91% και 94% αντίστοιχα [46].

Συμπερασματικά σχόλια

Η PET είναι μια τομογραφική μοριακή απεικονιστική μέθοδος που, με τη χρήση μιας πλειάδας ραδιοφαρμάκων, μπορεί να ανιχνεύσει έγκαιρα βιολογικές μεταβολές στους φυσιολογικούς και στους νεοπλασματικούς ιστούς. Οι δυνατότητες ποσοτικοποίησης των τιμών πρόσληψης των χρησιμοποιούμενων ραδιοφαρμάκων [47] καθιστά την PET κατάλληλη για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης των όγκων στην εκάστοτε εφαρμοζόμενη θεραπεία.

α) Η ^{18}F -FDG-PET προσφέρει συμπληρωματικές πληροφορίες στην ανατομική απεικόνιση, κατά την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας *πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου*. Με δεδομένη την ετερογένεια των γλοιομάτων, η επιλογή της απεικονιστικής μεθόδου πρέπει κάθε φορά να ερμηνευτεί το κλινικό ερώτημα που τίθεται. Η ^{18}F -FDG-PET είναι χρήσιμη για τη διαφοροποίηση των μετακινικών βλαβών από την υποτροπή υψηλόβαθμων γλοιομάτων. Η επιπροβολή της εικόνας της MRI στην εικόνα της κάμερα PET αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου. Η ^{18}F -FDG-PET φαίνεται πως συμβάλλει στον προσδιορισμό του βαθμού κακοήθειας και στην πρόγνωση των γλοιομάτων.

β) Τόσο στα *NHL*, όσο και στην *HD*, η ^{18}F -FDG-PET είναι ακριβέστερη της CT στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, στο χαρακτηρισμό των υπολειπόμενων μαζών και στην εκτίμηση των υποτροπών. Μία παθολογική ^{18}F -FDG-PET μελέτη κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία για την εμφάνιση υποτροπής ή υπολειπόμενης νόσου και συσχετίζεται με κακή επιβίωση. Μια αρνητική μελέτη με ^{18}F -FDG-PET δεν μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη ελάχιστης νόσου, αν και συσχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση.

γ) Η ^{18}F -FDG-PET συμβάλλει επίσης στην έγκαιρη και ακριβή πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με *τοπικά προχωρημένο ΚΜ*. Σημαντική ελάττωση ή απουσία πρόσληψης της ^{18}F -FDG κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας συσχετίζεται με καλή πρόγνωση, αλλά δεν αποκλείει την ύπαρξη υπολειπόμενης μικροσκοπικής νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Carde P, Koscielny S, Franklin J, et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1: 86-91.
2. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.
3. Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J Neurosurg* 1993; 79: 853-858.
4. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [^{18}F] FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [^{18}F] FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 682-688.
5. Wu H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Heichel TO, et al. Quantitative evaluation of skeletal tumors with dynamic Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: SUV in comparison to Patlak analysis. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 704-710.
6. Keiding S, Munk OL, Schiott KM, et al. Dynamic 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of liver tumours without blood

- sampling. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 407-412.
7. Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, et al. Monitoring response to therapy in cancer using [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 731-743.
 8. Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Stroobants SG, et al. Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med* 2002; 43: 1304-1309.
 9. Young H, Baum R, Cremerius J, et al. Measurement of clinical and sub-clinical tumour response using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1773-1782.
 10. Robinson LL. General principles of epidemiology in childhood cancer. In *Principles and Practice of Paediatric Oncology* Pizzo PA, Poplack DG, editors. Philadelphia USA, Lippincott, 1993, pp. 3-10.
 11. Kourtopoulos H. Stereotactic radiosurgery in neurosurgery. *Hell J Nucl Med* 2005; 8: 184-186.
 12. Nelson SJ, Huhn S, Vigneron DB, et al. Volume MRI and MRSI techniques for the quantitation of treatment response in brain tumors: presentation of a detailed case study. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 1146-1152.
 13. Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, et al. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of ²⁰¹Tl SPECT vs ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 1459-1465.
 14. Borgwardt L, Hojgaard L, Carstensen H, et al. Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with ¹⁸FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3030-3037.
 15. Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Alavi A. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 35-47.
 16. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 407-413.
 17. Chao ST, Suh JH, Raja S, et al. The sensitivity and specificity of ¹⁸FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001 20; 96: 191-197.
 18. De Witte O, Levivier M, Violon P, et al. Prognostic value positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 1996; 39: 470-477.
 19. Maruyama I, Sadato N, Waki A, et al. Hyperacute changes in glucose metabolism of brain tumors after stereotactic radiosurgery: a PET study. *J Nucl Med* 1999; 40: 1085-1090.
 20. Chung JK, Kim YK, Kim SK, et al. Usefulness of ¹¹C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on ¹⁸F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 176-182.
 21. Voges J, Herholz K, Holzer T, et al. ¹¹C-methionine and ¹⁸F-2-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a tool for diagnosis of cerebral glioma and monitoring after brachytherapy with ¹²⁵I seeds. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69: 129-135.
 22. De Witte O, Hildebrand J, Luxen A, et al. Acute effect of carmustine on glucose metabolism in brain and glioblastoma. *Cancer* 1994 15; 74: 2836-2842.
 23. Brock CS, Young H, O'Reilly SM, et al. Early evaluation of tumour metabolic response using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: a pilot study following the phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high-grade gliomas. *Br J Cancer* 2000; 82: 608-615.
 24. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999; 10: 1181-1184.
 25. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 793-800.
 26. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose for post treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94: 429-433.
 27. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 53-59.
 28. Filmont JE, Czernin J, Yap C, et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation. *Chest* 2003; 124: 608-613.
 29. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. Goldsmith PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-1027.
 30. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. ¹⁸FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-59.
 31. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91: 4464-4471.
 32. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1356-1363.
 33. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumour ¹⁸F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 613-618.
 34. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. ¹⁸FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Onc* 2005; 16: 1514-1523.
 35. Torizuka T, Zasadny KR, Kison PV, et al. Metabolic response of non-Hodgkin's lymphoma to ¹³¹I-anti-B1 radioimmunotherapy: evaluation with ¹⁸FDG PET. *J Nucl Med* 2000; 41: 999-1005.
 36. Hart DP, Avivi I, Thomson KJ. Use of ¹⁸F-FDG positron emission tomography following allogeneic transplantation to guide adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions. *Br J Haematol* 2005; 128: 824-829.
 37. Kazama, SC, Faria V, Varavithya J, et al. ¹⁸FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *RadioGraphics* 2005; 25: 191-207.
 38. Heys SD, Eremin JM, Sarkar TK, et al. Role of multimodality therapy in the management of locally advanced carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 493-504.
 39. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, et al. Whole-body ¹⁸F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med* 2002; 43: 325-329.
 40. Gennari A, Donati S, Salvadori B, et al. Role of 2-[¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 156-163.
 41. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. Positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1676-1688.
 42. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using ¹⁸F Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1689-1695.
 43. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 931-938.
 44. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, et al. Predictive value of [¹⁸F] FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 1352-1357.

45. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Positron emission tomography with 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16alpha-[¹⁸F]fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: correlation with oestrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 933-939.
46. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2797-2803.
47. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss L. Quantitative studies using positron emission tomography (PET) for the diagnosis and therapy planning of oncological patients. *Hell J Nucl Med* 2006; 9: 10-21.



Review Article

Positron emission tomography in evaluating the response to treatment of brain tumors, lymphomas and breast cancer

Chariklia Giannopoulou, Christina Fragaki

Abstract

Positron emission tomography (PET) with the glucose analogue ¹⁸F-FDG is increasingly used to monitor tumour response in patients undergoing chemotherapy, radiotherapy or new therapeutic schemes including antiangiogenesis and molecular targeted cancer treatment. PET as a functional imaging technology provides timely, quantitative, cross-sectional, non invasive assessment of several biologic processes targeted by the above-mentioned therapies. Tests by the camera PET can be useful in distinguishing between radiation

necrosis or scarring and tumour recurrence, thus evaluating response to therapy. The information provided by this technique is more sensitive and specific than that provided by conventional anatomic imaging modalities such as computerised tomography, magnetic resonance imaging or ultrasound and superior in evaluating the effectiveness of various treatment regimens early during therapy or after the completion of therapy. With this information in hand, physicians can modify ineffective therapy and consequently improve patient's outcome and reduce the cost of treatment. In the present review article we discuss the contribution of tests performed by the PET camera, mainly using ¹⁸F-FDG as a radiotracer, in the evaluation of treatment response in patients with brain tumours, lymphomas and breast cancer.

Hell J Nucl Med 2006; 9(2): 117-125

Keywords: Positron emission tomography – Response to radiotherapy – Response to chemotherapy – SUV technique – Patlak technique

Correspondence address:

Dr Chariklia Giannopoulou, Nuclear Medicine Physician, Nuclear Medicine Department, Evangelismos Hospital, Ipsilantou 45-47, P.C. 106 76 Athens, Greece, E-mail: harisg@otenet.gr

Received:

21 January 2006

Accepted revised:

20 March 2006

