

Połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) z tomografią komputerową (*computed tomography* – CT) (PET/CT) z użyciem F-18-fluorodeoksyglukozy (FDG) należy do najnowszych metod obrazowania całego ciała lub wybranego narządu. W pracy przedstawiono przypadek 51-letniej kobiety z guzem podścieliskowym przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST). Rozpoznanie ustalono na podstawie badań immunohistochemicznych materiału pooperacyjnego. Chora była 2-krotnie leczona operacyjnie z powodu wznowy miejscowej guza. Nawrót choroby nowotworowej 2-krotnie rozpoznano na podstawie badania PET/CT. Z powodu rozsiewu choroby leczona imatinibem w dawce 400 mg dziennie. Kontrolne badanie PET/CT po 8 tyg. leczenia wykazało częściową odpowiedź na zastosowane leczenie. Przedstawiony przypadek potwierdza przydatność badania PET/CT w diagnostyce wznowy guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego po leczeniu operacyjnym oraz w monitorowaniu leczenia imatinibem.

**Słowa kluczowe:** guz podścieliskowy przewodu pokarmowego, pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa, imatinib.

## Zastosowanie połączenia pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową w rozpoznaniu wznowy i ocenie leczenia imatinibem nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego – opis przypadku

*Application of combined positron emission tomography and computed tomography in the diagnosis of recurrent gastrointestinal stromal tumor and assessment of the efficacy of imatinib therapy – a case report*

Zbigniew Kula<sup>1</sup>, Jarosław Szefer<sup>2</sup>, Bogdan Małkowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Endoskopii, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

### Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST) są rzadkimi nowotworami mezenchymalnymi, stanowiącymi mniej niż 1% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Najczęściej występują w żołądku (ok. 70 proc.), rzadziej w jelicie cienkim (20–30 proc.) oraz sporadycznie w jelicie grubym i przytyku. Wyjątkowo rzadko pierwotnie umiejscowione są w krezce, jamie otrzewnowej i przestrzeni zaotrzewnowej [1–4]. Przyjmuje się, że nowotwory te wywodzą się z komórek śródściennych Cajala lub linii komórek macierzystych dla komórki mięśniowej i komórki Cajala. Większość guzów stromalnych przebiega bezobjawowo i są one wykrywane przypadkowo. Pozostałe dają niecharakterystyczne dolegliwości bólowe i dyspeptyczne lub manifestują się krwawieniem do przewodu pokarmowego. Zaawansowane przypadki mogą przebiegać z objawami niedrożności lub przedziurawienia ściany przewodu pokarmowego. W obrazie mikroskopowym są to guzy z komórek wrzecionowatych, epitelioidalnych lub mają budowę mieszaną. Z powodu dużego podobieństwa do innych guzów mezenchymalnych decydujące znacznie w rozpoznaniu GIST mają badania immunohistochemiczne. Charakterystyczną cechą GIST jest obecność wyraźnej, dodatniej reakcji z antygenem CD117, będącym determinantą antygenową kinazy tyrozynowej receptora Kit. Większość guzów wykazuje również dodatni odczyn z przeciwciałem CD34 (antygen komórek macierzystych). W GIST CD117-ujemnych zalecane jest badanie mutacji w genie *c-Kit*. Głównymi kryteriami złośliwości nowotworu są jego wielkość i liczba figur podziału wg kryteriów Fletchera [5]. Przedoperacyjna diagnostyka guzów często jest mało skuteczna i opiera się na badaniach endoskopowych przewodu pokarmowego z biopsją, ultrasonografii jamy brzusznej oraz ultrasonografii endoskopowej z biopsją aspiracyjną cienkoigłową, tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) i rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance imaging* – MRI). Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne wycięcie guza. W przypadkach rozsiewu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego CD117-dodatniego satysfakcyjnie

Combined positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) with the use of F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) is one of the most modern imaging methods producing images of the entire body or selected human organs. This article presents the case of a 51-year-old woman with gastrointestinal stromal tumors (GIST). The clinical diagnosis was confirmed by the immunohistological examination of postoperative specimens. The patient underwent an operation because of recurrence. The diagnosis of disease recurrence was confirmed by a PET/CT examination. The patient was treated with imatinib in doses of 400 mg because of inoperable/metastatic GIST. The control PET/CT examination after 8 weeks showed a partial response of the imatinib therapy. The presented case confirmed the usefulness of the PET/CT diagnostics in the assessment of the recurrent gastrointestinal stromal tumors after surgery and the efficacy of imatinib therapy.

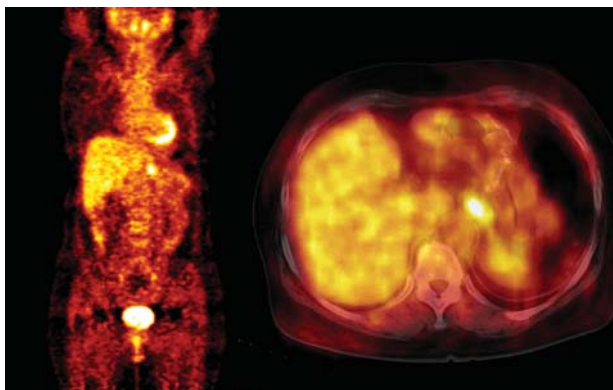
**Key words:** gastrointestinal stromal tumor, positron emission tomography/computed tomography, imatinib.

nujące klinicznie wyniki można uzyskać za pomocą imatinibu, nowoczesnej terapii celowanej molekularnie [6]. Skuteczność leczenia monitoruje się na podstawie wyników badań CT lub RMI. Nową metodą oceny odpowiedzi na leczenie imatinibem jest pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) z użyciem radioizotopu F-18-fluorodeoksyglukozy (FDG) i połączenie PET z CT (PET/CT). U chorych z GIST badania te pozwalają również na ocenę stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, rozpoznanie nawrotu miejscowego i/lub przerzutów po leczeniu operacyjnym oraz na prognozowanie przebiegu choroby [7–11].

Przedstawiono przypadek chorej z GIST, u której za pomocą badania PET/CT 2-krotnie rozpoznano nawrót nowotworu po leczeniu operacyjnym oraz oceniono skuteczność leczenia imatinibem.

### Własne spostrzeżenia

Chora, lat 51, w grudniu 2001 r. leczona operacyjnie w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Toruniu z powodu przypadkowo rozpoznanego w gastrokopii guza dna żołądka o średnicy ok. 30 mm z trzema owrzodzeniami na jego powierzchni. Badanie histopatologiczne wycinków wykazało przewlekłe zapalenie żołądka. Wykonano częściowe wycięcie ściany dna żołądka z guzem. W badaniu histopatologicznym pooperacyjnym rozpoznano: *neoplasma malignum typus fusocellularis G-II probabiliter schwannoma malignum ventriculi*. Preparat konsultowano w innym ośrodku, w którym rozpoznano *leyomyosarcoma*. Po zabiegu operacyjnym chora bez dolegliwości. W badaniach laboratoryjnych z odchyłeń od stanu prawidłowego stwierdzono przyspieszone OB do 78 mm/godz. W maju 2003 r. w badaniu ultrasonograficznym i CT jamy brzusznej w okolicy wpustu żołądka stwierdzono obszar o średnicy ok. 25 mm. W Klinice Chirurgii Transplantologicznej i Ogólnej CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu wycięto wznowę miejscową nowotworu z fragmentem ściany żołądka i śledzionę. W badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego rozpoznano *leyomyoma*. Następnie chora znajdowała się w nadzorze po leczeniu nowotworu w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. W maju 2004 r. wykonano badanie CT jamy brzusznej, stwierdzając w okolicy dna żołądka ponownie owalny obszar średnicy 7 mm sugerujący węzeł chłonny. W gastrokopii nie stwierdzono guza. Wykonano badanie PET/CT tułowia aparatem Biograph firmy Siemens 60 min po dożylnym podaniu 400 MBq FDG. Obliczono wystandaryzowaną wartość wychwytu FDG (*standardized uptake value* – SUV). SUV = aktywność promieniowania w badanym obszarze w Bq/g podzielona przez iloraz dawki radioizotopu otrzymanego przez badanego w Bq i masy ciała badanej osoby w gramach [12]. W badaniu PET/CT tułowia tuż poniżej wpustu, do przodu od aorty, stwierdzono ognisko patologicznego metabolizmu glukozy (SUV do 5,2) (ryc. 1). W grudniu 2004 r. w Klinice Chirurgii Transplantologicznej i Ogólnej CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu usunięto guza o średnicy ok. 2,0 cm, umiejscowionego za tylną ścianą żołądka. W badaniu histopatologicznym pooperacyjnym rozpoznano *neurofibroma*. Weryfikacja preparatów pooperacyjnych w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii w Bydgoszczy z przebytych przez chorą wszystkich 3 operacji wykazała: GIST, liczba figur podziatu od 5 do 10, CD 117 i CD 34 dodatnie, wimentyna (+), desmina (-), S 100 protein (-). Po 3. zabiegu operacyjnym chora bez dolegliwości. W badaniach laboratoryjnych z odchyłeń od stanu prawidłowego stwierdzono przyspieszone OB do 40/godz. We wrześniu 2005 r. ponownie wykonano badanie PET/CT (ryc. 2.). W jamie brzusznej na wysokości wpustu stwierdzono policykliczną masę o wymiarach ok. 33x48x22 mm wykazującą wzmocniony wychwyty FDG (SUV do 5,3). Zmiana ta łączy się z guzem naciekającym trzustkę o wymiarach ok. 56x77x59 mm (SUV do 8,2). Pod powłokami jamy brzusznej, na wysokości XI żebra, po stronie lewej masa 33x18x20 mm naciekającą tkankę mięśniową (SUV 5,4). W badaniu MRI do tyłu od trzonu żołądka stwierdzono

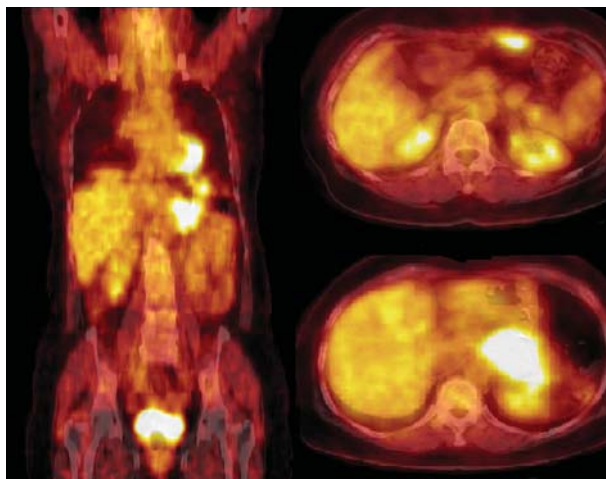


**Ryc. 1.** Obraz PET/CT tułowia w projekcji czołowej (lewa strona) i jamy brzusznej w przekroju poprzecznym (prawa strona). Wzmóżony wychwyty FDG w lewym nadbrzuszu  
**Fig. 1.** Coronal PET/CT images of the trunk (left) and transaxial PET/CT images of the abdominal cavity (right). Presence of diffuse FDG uptake in the left upper abdomen

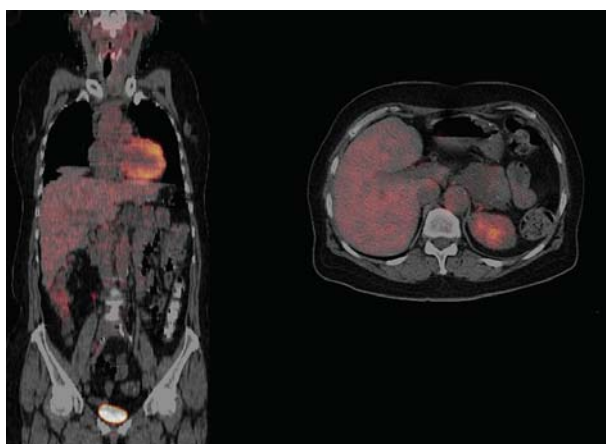
policykliczną masę o wymiarach 76x59x58 mm od góry dochodzącą do przepony, od dołu do trzustki. Podprzeponowo, po lewej stronie widoczne 3 okrągłe ogniska o średnicy od 16 do 22 mm oraz pojedyncze ognisko w obrębie krezki o średnicy 15 mm. Z wynikami badań chora zgłosiła się do Instytutu Onkologii w Warszawie, gdzie potwierdzono rozpoznanie wznowy GIST i rozpoczęto leczenie imatinibem 400 mg doustnie raz dziennie. Po 8 tyg. w badaniu PET/CT stwierdzono znaczny spadek metabolizmu glukozy w guzie zlokalizowanym w nadbrzuszu (SUV do 2,8). Nie uwidoczniono pozostałych zmian stwierdzanych przed leczeniem imatinibem (ryc. 3.).

## Omówienie

Badanie FDG-PET jest nową metodą czynnościowego obrazowania całego ciała, tułowia lub wybranego narządu, wykorzystującą zjawisko znacznie wzmożonej utylizacji glukozy w niektórych komórkach i tkankach. W nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego badanie FDG-PET znajduje zastosowanie głównie w ocenie odpowiedzi na leczenie imatinibem. Dotychczas stosowane metody, opierające się na porównaniu w badaniu CT lub MRI wymiarów i gęstości wszystkich znalezionych zmian nowotworowych przed leczeniem oraz po 2 i 4 mies. terapii (*response evaluation criteria in solid tumors – RECIST*), mają ograniczenia. W badaniach tych nie można jednoznacznie zróżnicować zmian złośliwych od zmian łagodnych, martwiczych i bliznowatych, a stwierdzana wielkość guza nie zawsze jest zgodna z rzeczywistym obszarem nacieków nowotworowych. Również pomiar gęstości badanych tkanek zależy od rodzaju i ilości użytego środka kontrastowego. Wartość badania FDG-PET u chorych z GIST polega na ocenie procesów metabolicznych w guzie. Zmiany wychwyty FDG po 2 mies. leczenia lepiej korelują z odpowiedzią na imatinib niż wyniki badania CT [7, 8]. Połączenie obrazów FDG-PET i CT (fuzja PET/CT) znacznie poprawia wartość diagnostyczną badania w monitorowaniu leczenia guzów podścieliskowych, gdyż dostarcza informacji dotyczących zarówno czynności, jak i stosunków anatomicz-



**Ryc. 2.** Obraz PET/CT tułowia w projekcji czołowej (lewa strona) i jamy brzusznej w przekroju poprzecznym (prawa strona). Wzmóżony wychwyty FDG w lewym nadbrzuszu i powłokach jamy brzusznej  
**Fig. 2.** Coronal PET/CT images of the trunk (left) and transaxial PET/CT images of the abdominal cavity (right). Presence of diffuse FDG uptake in the left upper abdomen and the abdomen wall



**Ryc. 3.** Obraz PET/CT tułowia w projekcji czołowej (lewa strona) i jamy brzusznej w przekroju poprzecznym (prawa strona) po 8 tyg. leczenia imatinibem  
**Fig. 3.** Coronal PET/CT images of the trunk (left) and transaxial PET/CT images of the abdominal cavity (right) after 8 weeks of imatinib therapy

nych guza. Antoch i wsp. [9] wykazali więcej ognisk nowotworowych w badaniach PET/CT (282) niż w badaniach KT (249) i PET (135). Odpowiedź guza na leczenie w badaniu PET/CT była trafnie oceniona u 95 proc. chorych po miesiącu i u 100 proc. chorych po 3–6 mies. terapii. W badaniu CT poprawność oceny dotyczyła odpowiednio 44 proc. i 57–60 proc. chorych. Również Goerres i wsp. [10] wykazali, że badanie PET/CT precyzyjniej określa cechy guza przed i w trakcie leczenia imatinibem oraz ma większą wartość prognostyczną niż badanie PET oraz spiralna CT. Autorzy uważają, że wynik badania PET/CT ma większy wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne niż inne badania obrazowe. Zławsza wczesne określenie chorych nieodpowiadających na leczenie imatinibem może mieć dużą wartość kli-



niczną. Jager i wsp. [11] wykazali, że w badaniu PET u chorych z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym guzem podścieliskowym zmiany wychwytu FDG po tygodniu stosowania imatinibu korelowały z odpowiedzią kliniczną i radiologiczną oraz miały większą wartość kliniczną od oceny wielkości guza w CT po 8 tyg. Czas wolny od progresji był znacznie dłuższy u chorych *PET responders*.

Przedstawiony przypadek GIST potwierdza przydatność badania PET/CT w ocenie skuteczności leczenia imatinibem. Dodatkową zaletą badania jest ocena i porównanie wartości SUV przed leczeniem i po leczeniu. W naszym przypadku wartości te uległy zmniejszeniu z 8,2 do 2,8 (66 proc.). Wraz ze zmniejszeniem wymiarów masy guza w nadbrzuszu oraz całkowitą remisją pozostałych zmian wynik badania PET/CT wskazuje na częściową odpowiedź na leczenie. Analizując wartości SUV, należy jednak pamiętać, że charakteryzują się one dużą zmiennością w zależności od czasu badania, wielkości i budowy histopatologicznej guza oraz stężenia glukozy i insuliny we krwi.

Aktualnie wymieniane są następujące czynniki prognostyczne mięsaków typu GIST: wielkość guza, liczba mitoz, umiejscowienie guza, płeć, wiek, typy mutacji i rodzaj zabiegu chirurgicznego (3–6). Sądzymy, że wynik badania PET/CT z ilościową oceną wartości SUV w trakcie monitorowania leczenia może być dodatkowym, ważnym czynnikiem prognostycznym.

Okresowe badania kontrolne u chorych po leczeniu nowotworów należą do powszechnie przyjętych zasad postępowania. Kontrowersje mogą dotyczyć rodzaju badań kontrolnych, częstości ich wykonywania, a także skuteczności w rozpoznawaniu wznowy w aspekcie ekonomicznym. Uważamy, że badanie PET/CT u chorych z GIST może poprawić skuteczność rozpoznawania nawrotu nowotworu po leczeniu operacyjnym. Prawdopodobnie w części przypadków ogniska zwiększonego wychwytu FDG mogą być zobrazone wcześniej niż wystąpienie uchwytanych zmian strukturalnych w badaniach CT i MRI. Opisany przez nas przypadek potwierdza przydatność badań kontrolnych u chorych bezobjawowych po leczeniu nowotworu.

Zwracamy również uwagę, że ocena doszczętności zabiegu chirurgicznego guzów podścieliskowych jest bardzo trudna, a częstość nawrotów miejscowych stosunkowo duża. W opisanym przypadku aż 3-krotnie rozpoznano wznowę choroby. Przyjmuje się, że rozległość resekcji żołądka nie ma wpływu na pojawienie się nawrotu nowotworu. U naszej chorej kolejne reoperacje guza nie prowadziły do wyleczenia. Potwierdza to opinię, że w przypadku nawrotów GIST kwalifikacja do ponownego zabiegu operacyjnego powinna być podejmowana bardzo rozważnie. W wybranych przypadkach przed leczeniem chirurgicznym należy rozważyć leczenie imatinibem. U naszej chorej być może zastosowanie leczenia uzupełniającego imatinibem po zabiegu operacyjnym zapobiegłoby rozsiewowi choroby. Dotychczas nie ustalono jednak, czy leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe może przynieść wymierne korzyści u chorych z GIST.

Chociaż GIST był rozpoznawany klinicznie prawie od 20 lat, to jednak precyzyjne kryteria rozpoznawania zostały określone w ostatnich latach. Wcześniej większość guzów typu GIST była uznawana za nowotwory wywodzące się

z komórek mięśniowych (*leiomyoma*, *leiomyosarcoma*, *leiomyoblastoma*). Potwierdzeniem tego jest opisywany przypadek, w którym dopiero rozszerzenie diagnostyki o badania immunohistochemiczne pozwoliło na ustalenie prawidłowego rozpoznania. W diagnostyce guzów stromalnych zaleca się użycie panelu przeciwciał, takich jak CD117, CD34, wimentyna (marker komórek mezenchymalnych), aktywna mięśni gładkich (SMA), desmina (marker komórek mięśniowych), białka S100 i HMB45. Zwracamy uwagę na potrzebę dużej podejrzliwości klinicysty i patomorfologa w diagnostyce różnicowej guzów pochodzenia mezenchymalnego. Zaniechanie badań immunohistochemicznych w przypadku guzów podścieliskowych pozbawia wielu chorych szansy skutecznego leczenia.

Należy podkreślić, że postępowanie w diagnostyce i terapii chorych z GIST w naszym kraju jest związane z Rejestrem Klinicznym GIST i ścisłą interdyscyplinarną współpracą wielu specjalistów z różnych ośrodków. W Polsce 3-letnie przeżycie całkowite i wolne od progresji w przypadku nieoperacyjnych/rozsianych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego leczonych imatinibem wynosi odpowiednio 75 i 64,5 proc. [5].

Podsumowując, zwracamy uwagę na konieczność wnikliwej oceny guzów mezenchymalnych oraz na decydującą rolę badań immunohistochemicznych w ustaleniu ostatecznego rozpoznania. W wybranych przypadkach konieczna jest weryfikacja preparatów histopatologicznych. W ocenie klinicznego stopnia zaawansowania, rozpoznawaniu wznowy miejscowej i/lub przerzutów, monitorowaniu leczenia i prognozowaniu przebiegu mięsaków podścieliskowych przewodu pokarmowego badanie PET/CT powinno stać się nową wartościową metodą diagnostyczną, uzupełniającą dotychczas stosowane badania.

## Piśmiennictwo

1. Ruka W, Rutkowski P, Szawłowski A, Nowacki Z, Nasierowska-Guttmejer A, Grzesiakowska U. Współczesne postępowanie u chorych na mięsaki podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST-gastrointestinal stromal tumors). *Nowotwory J Oncol* 2003; 53: 537-42.
2. Stachura J, Limon J, Ruka W, Karcz D. GIST. Nowotwory podścieliskowe (stromalne) przewodu pokarmowego. *Via Medica*, Gdańsk 2002.
3. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 5): S39-51.
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
5. Fletcher G, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-67.
6. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z, et al. The outcomes of patients with metastatic/inoperable gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib – an interim multicenter analysis of Polish Clinical GIST Registry. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 195-9.
7. Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 5): S60-5.
8. Gayed I, Vu T, Iyer R, Johnson M, Macapinlac H, Swanston N, Podoloff D. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction

- of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 45: 17-31.
9. Antoch G, Kanja J, Bauer S, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 45: 357-65.
  10. Goerres GW, Stupp R, Barghouth G et al. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 153-62.
  11. Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 433-8.
  12. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991; 32: 623-48.

#### **Adres do korespondencji**

dr n. med. **Zbigniew Kula**  
Zakład Endoskopii  
Centrum Onkologii im F. Łukaszczyka  
ul. dr I. Romanowskiej 2  
85-796 Bydgoszcz  
tel. +48 52 374 32 74  
e-mail: z.kula@abas.pl, zbigniew.kula@neostrada.pl