

Cel pracy: Ocena przydatności badania FDG-PET/CT w diagnostyce i kwalifikacji do leczenia operacyjnego zaawansowanego raka żołądka.

Materiał i metody: W grupie 16 chorych z rozpoznaniem rakiem żołądka w stadium zaawansowania T2–4, N0–3, M0–1 wykonano badanie FDG-PET/CT, a następnie przeprowadzono operacje. Analizie retrospektywnej poddano wyniki chorych, u których wykonano zabiegi resekcyjne. Oceniono prawdopodobieństwo wykrycia procesu nowotworowego w zależności od rozmiarów i lokalizacji zmiany pierwotnej, głębokości nacieku, typu histologicznego i typu nowotworu wg klasyfikacji Laurena. Oceniono zgodność oceny cechy N w badaniu FDG-PET/CT z jej oceną w badaniu histopatologicznym.

Wyniki: Zidentyfikowano 60% guzów o średnicy powyżej 4 cm, 77% raków o typie rozlanym wg Laurena, 75% nowotworów z cechami pT2 i pT3, 60% raków śluzowokomórkowych oraz 75% raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych. Nie wykryto guzów o średnicy poniżej 4 cm, 75% guzów zlokalizowanych w 1/3 środkowej żołądka oraz przerzutów w węzłach chłonnych u żadnego pacjenta z grupy chorych, u których można było wykonać zabieg resekcyjny.

Wnioski: 1. Rozmiar i lokalizacja guza pierwotnego mogą mieć wpływ na wynik badania FDG-PET/CT. 2. Badanie PET-KT/CT nie jest wiarygodną metodą umożliwiającą wykrycie wszystkich histopatologicznych typów raka żołądka. 3. Badanie FDG-PET/CT nie jest wystarczająco precyzyjną metodą przedoperacyjnej oceny regionalnych węzłów chłonnych i nie stwarza możliwości prawidłowej kwalifikacji chorych do radykalnego leczenia operacyjnego w zaawansowanym raku żołądka (T2–, N0–3, M0–1). 4. Obecność wzrostu metabolizmu FDG w regionalnych węzłach chłonnych może świadczyć o nieresekcyjności zaawansowanego raka żołądka.

Słowa kluczowe: rak żołądka, ocena stopnia zaawansowania, FDG-PET/CT.

Ocena przydatności badania FDG-PET/CT w diagnostyce i kwalifikacji do leczenia operacyjnego zaawansowanego raka żołądka

Evaluation of the usefulness of FDG-PET/CT in diagnosis and qualification for surgical treatment of advanced gastric cancer

Tomasz Staniuk¹, Michał Jankowski¹, Wojciech Zegarski¹,
Bogdan Małkowski², Zbigniew Kula³

¹Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

³Zakład Endoskopii, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Wstęp

W ciągu ostatnich 40 lat obserwuje się stałe zmniejszanie się liczby zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka. W skali globalnej nowotwór ten nadal pozostaje jednak jednym z najczęstszych nowotworów przewodu pokarmowego, a średnia zapadalność określana jest na 21,5 przypadku/100 tys. mieszkańców/rok wśród mężczyzn i nieco ponad 8,5 zachorowania/100 tys. mieszkańców/rok wśród kobiet. Rak ten stosunkowo rzadko jest rozpoznawany w Stanach Zjednoczonych, największą zachorowalność odnotowuje się w krajach Dalekiego Wschodu, Japonii i Chinach, oraz w krajach Ameryki Łacińskiej (współczynniki zachorowalności dla tych krajów wynoszą 49,1–77,9 przypadku/100 tys. mieszkańców). Polska, podobnie jak pozostałe kraje Europy, stanowi rejon o średniej zachorowalności – rocznie stwierdza się ok. 6,5 tys. nowych zachorowań. Prawie dwa razy częściej chorują mężczyźni. Na tle zapadalności na inne nowotwory złośliwe, rak żołądka zajmuje 2. miejsce u mężczyzn i 8. miejsce u kobiet [1, 2].

Metodą z wyboru rozpoznawania raka żołądka jest badanie endoskopowe z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Do podstawowych badań określających zaawansowanie procesu nowotworowego należą: badanie kliniczne, endoscopia górnego odcinka przewodu pokarmowego, radiogram klatki piersiowej i ultrasonografia jamy brzusznej. W ośrodkach referencyjnych wykorzystuje się również badania umożliwiające bardziej precyzyjną diagnostykę, takie jak: tomografia komputerowa jamy brzusznej (oraz klatki piersiowej w celu oceny raków wpustu), endoskopowa ultrasonografia, a w sytuacjach wątpliwych laparoscopia diagnostyczna.

Stopień zaawansowania raka żołądka określa się na podstawie klasyfikacji wg TNM-UICC/AJCC. Prawidłowa ocena w czasie ustalania rozpoznania jest niezbędna w celu podjęcia właściwego leczenia. Lokalizację i rozległość guza pierwotnego ocenia się na podstawie badania endoskopowego, tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) jamy brzusznej i endoskopowej ultrasonografii (*endoscopic ultrasound* – EUS). Oceny zaawansowania węzłowego dokonuje się na podstawie CT jamy brzusznej, rzadziej EUS. Badania te mają ograniczony wskaźnik czułości i specyficzności wykrywania przerzutów węzłowych (stopień wykrycia w przypadku EUS wynosi: dla cechy T 86–92%, dla cechy N 78–90%, w przypadku tomografii komputerowej: dla cechy T 42–76%, dla cechy N 48–70%) [3–7]. Tomografia kom-

Aims: Evaluation of FDG-PET usefulness in diagnosis and qualification for surgical treatment of advanced gastric cancer.

Material and methods: Sixteen advanced gastric cancer patients (T2,N0-3,M0-1) who underwent FDG-PET/CT imaging and surgical treatment were evaluated retrospectively. Detailed data influencing cancer detection such as primary tumour size, depth of invasion, histological and Lauren classification type as well as tumour location were analysed. Correspondence between FDG-PET/CT and postoperative histopathological evaluation of nodal involvement was assessed.

Results: 60% of tumours larger than 4 cm, 75% of pT2 and pT3 tumours, 60% of mucocellular type and 75% of poorly or undifferentiated type tumours, and 77% of non-intestinal Lauren type tumours were detected. No tumour smaller than 4 cm was identified. 75% of tumours located in the middle one-third of the stomach were not detected. Also no resectable gastric cancer patient with nodal involvement was N(+) with FDG-PET/CT.

Conclusions: 1. Primary tumour size and location may influence FDG-PET/CT results. 2. FDG-PET/CT is not a sufficient method of detection of all histological types of gastric cancer. 3. FDG-PET/CT is not a sufficient method of preoperative assessment of perigastric lymph nodes; thus this examination does not enable proper qualification for radical operative treatment in advanced gastric cancer (T2-4,N0-3,M0-1). 5. Detection of increased FDG uptake in perigastric lymph nodes may support unresectability of gastric cancer.

Key words: gastric cancer, staging, FDG-PET/CT.

puterowa ma ograniczoną czułość wykrywania niepowiększonych, przerzutowych węzłów chłonnych, a także ograniczoną specyficzność oceny powiększonych, zmienionych zapalnie węzłów chłonnych. Aż u do 23% pacjentów klinicznie i radiologicznie wolnych od zmian przerzutowych, zmiany takie stwierdza się następnie w trakcie operacji [8]. Powoduje to konieczność poszukiwania lepszych technik stopniowania przedoperacyjnego.

Jedną z metod wykorzystywanych w diagnostyce nowotworów jest pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) z zastosowaniem radioznacznika – 18F-fluoro-2-dezoksy-d-glukozy (FDG). Technika ta wykorzystuje zmieniony (zwiększony) metabolizm glukozy w komórkach nowotworowych. W opublikowanych pracach badanie to przewyższa CT pod względem dokładności w ocenie regionalnych węzłów chłonnych m.in. w raku płuca i raku przełyku.

Cel pracy

Celem badania było określenie przydatności FDG-PET/CT w ocenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego i określenie wartości tego badania w kwalifikacji do leczenia operacyjnego u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka.

Materiał i metody

Badania FDG-PET/CT wykonano w okresie od maja do grudnia 2005 r. w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w grupie 16 chorych z rozpoznaniem rakiem żołądka w stadium zaawansowania T2–4,N0–3,M0–1. U pacjentów z tej grupy (po wyrażeniu świadomej zgody) wykonano badanie FDG-PET/CT, a następnie przeprowadzono operacje. W 8 przypadkach wykonano zabieg resekcyjny, u pozostałych chorych laparotomię (6 chorych) i zabiegi paliatywne (ileostomię i gastrostomię; 2 chorych). Szczegółowej retrospektywnej analizie poddano wyniki chorych, u których wykonano zabieg resekcyjny. Oceniono korelacje pozytywne dodatnich wyników badania FDG-PET/CT z wielkością guza, głębokością naciekania, jego lokalizacją, typem histopatologicznym oraz typem według klasyfikacji Laurena. Porównano również zgodność oceny stopnia zaawansowania uzyskanego za pomocą badania FDG-PET/CT z oceną śródoperacyjną stopnia zaawansowania w przypadkach nieresekcyjnych lub ze stopniem zaawansowania w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym.

Wyniki

Charakterystykę pacjentów poddanych zabiegom resekcyjnym i nieresekcyjnym przedstawiono w tabelach 1. i 2. Dane dotyczące identyfikacji procesu nowotworowego w badaniu FDG-PET/CT w zależności od rozmiarów zmiany pierwotnej (pacjenci poddani resekcji) znajdują się w tabeli 3., w zależności od głębokości nacieku zmiany pierwotnej (chorzy poddani resekcji) w tabeli 4., w zależności od typu histologicznego zmiany pierwotnej (u 11 chorych, u których udało się ustalić typ histopatologiczny guza) w tabeli 5., w zależności od typu nowotworu wg klasyfikacji Laurena w tabeli 6., w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej w tab. 7. Identyfikację przerzutów węzłowych (u chorych poddanych resekcji) przedstawia tabela 8.

Zmiany przerzutowe wykryto u 4 chorych (na 16 badanych), u 3 były to zmiany zlokalizowane w wątrobie, u 1 chorego stwierdzono podejrzenie przerzutu do nadnercza.

U żadnego z badanych chorych nie rozpoznano kolejnego nowotworu, innego niż rak żołądka. Wzrost metabolizmu glukozy w obrębie węzłów chłonnych opisano (w wynikach badań FDG-PET/CT) u 5 z 16 badanych chorych – u żadnego z nich nie udało się wykonać zabiegu resekcyjnego. W grupie 8 operowanych chorych, u których wykonano resekcję żołądka (u wszystkich pacjentów z tej grupy cecha N w badaniu FDG-PET/CT była fałszywie negatywna), przerzuty w węzłach chłonnych w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono w 5 przypadkach.

Dyskusja

Pozytonowa emisyjna tomografia z zastosowaniem 18F-fluoro-2-dezoksy-d-glukozy (FDG) jest badaniem umożliwiającym wykrywanie nowotworów złośliwych mających

zmieniony metabolizm glukozy [9]. Obrazowanie w badaniu FDG-PET opiera się na zjawisku zwiększonego wychwytu glukozy przez komórki nowotworowe. 18F-fluoro-2-dezoksy-d-glukoza jest radioizotopowo znakowanym

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów poddanych zabiegom resekcyjnym

Table 1. Data of patients who underwent resection surgery

Lp.	Stan węzłów chłonnych w obrazie PET/CT	Opis PET/CT	Hp	Przerzuty w węzłach chłonnych	pTNM	Ocena zabiegu
1	N0	bez ognisk wzrostu metabolizmu	<i>carcinoma non differentiatum ventriculi</i>	10/22	pT2N2	resekcja radykalna
2	N0	podejrzanie procesu rozrostowego w obrębie żołądka, bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych	<i>carcinoma mucocellulare exulcerans ventriculi</i> , typ rozlany wg Laurena	10/11	pT3N2	resekcja paliatywna
3	N0	bez ognisk wzrostu metabolizmu	<i>adenocarcinoma ventriculi exulcerans</i>	28/28 16/16	pT3N3	resekcja radykalna
4	N0	proces rozrostowy w części przedodźwiernikowej, bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych	<i>carcinoma mucocellulare ventriculi</i> , typ rozlany wg Laurena	6/13 7/12	pT3N2	resekcja radykalna
5	N0	czynny proces w ścianie żołądka, bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych	<i>carcinoma mucocellulare</i>	5/10	pT3N1	resekcja paliatywna
6	N0	bez ognisk wzrostu metabolizmu	<i>adenocarcinoma tubulare ventriculi</i>	0/16 0/4	pT2N0	resekcja radykalna
7	N0	wzrost metabolizmu w żołądku, niewielki wzrost w płucach	<i>adenocarcinoma tubulare ventriculi</i>	0/5	pT2N0	resekcja paliatywna
8	N0	bez ognisk wzrostu metabolizmu	<i>carcinoma mucocellulare ventriculi</i>	0/8	pT2N0	resekcja paliatywna

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów poddanych zabiegom nieresekcyjnym

Table 2. Data of patients who underwent non-resection surgery

Lp.	Stan węzłów chłonnych w obrazie PET/CT	Opis PET/CT	Ocena zabiegu
1	0	czynny proces nowotworowy bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych	paliatywny – guz nieresekcyjny
2	0	czynny proces nowotworowy, podejrzanie przerzutu do nadnercza, przerzuty do otrzewnej	paliatywny – śródoperacyjnie guz dużych rozmiarów
3	obecne przerzuty	czynny proces nowotworowy + przerzuty do węzłów chłonnych oraz do wątroby	paliatywny
4	obecne przerzuty	czynny proces nowotworowy + przerzuty do węzłów chłonnych okołożołądkowych	paliatywny
5	0	czynny proces nowotworowy, bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych	paliatywny
6	obecne przerzuty	czynny proces nowotworowy + przerzuty do węzłów chłonnych okołożołądkowych, przerzuty do wątroby	paliatywny
7	obecne przerzuty	czynny proces nowotworowy, przerzuty do węzłów chłonnych krzyżowiny mniejszej, ogona trzustki	paliatywny
8	0	czynny proces nowotworowy, bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych	paliatywny

Tabela 3. Identyfikacja procesu nowotworowego w badaniu FDG-PET/CT w zależności od rozmiarów zmiany pierwotnej (pacjenci poddani resekcji)**Table 3.** Correlation of FDG-PET/CT sensitivity and tumour size

Wielkość zmiany pierwotnej	Liczba chorych	Chorzy PET(+) liczba (%)	Chorzy PET(-) liczba (%)
guzy mniejsze niż 4 cm	2	0 (0)	2 (100)
guzy większe niż 4 cm	6	4 (67)	2 (33)

Tabela 4. Identyfikacja procesu nowotworowego w badaniu FDG-PET/CT w zależności od głębokości nacieku zmiany pierwotnej (chorzy poddani resekcji)**Table 4.** Correlation of FDG-PET/CT sensitivity and T-stage

Głębokość nacieku (pT)	Liczba chorych	Chorzy PET(+) liczba (%)	Chorzy PET(-) liczba (%)
pT2	4	1 (25)	3 (75)
pT3	4	3 (75)	1 (25)

Tabela 5. Identyfikacja procesu nowotworowego w badaniu FDG-PET/CT w zależności od typu histologicznego zmiany pierwotnej (11 chorych, u których udało się ustalić typ histopatologiczny guza)**Table 5.** Correlation of FDG-PET/CT sensitivity and histological type of primary tumour

Typ histologiczny guza	Liczba chorych	Chorzy PET(+) liczba (%)	Chorzy PET(-) liczba (%)
adenoca mucocellulare	5	3 (60)	2 (40)
adenoca male- et non-differentiatum	4	3 (75)	1 (25)
adenoca tubulare	2	1 (50)	1 (50)

Tabela 6. Identyfikacja procesu nowotworowego w zależności od typu nowotworu wg klasyfikacji Laurena**Table 6.** Correlation of FDG-PET/CT sensitivity and Lauren type of tumour

Typ guza wg Laurena	Liczba chorych	Chorzy PET(+) liczba (%)	Chorzy PET(-) liczba (%)
jelitowy	2	1 (50)	1 (50)
rozlany	9	7 (77)	2 (23)

Tabela 7. Identyfikacja procesu nowotworowego badania FDG-PET/CT w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej**Table 7.** Correlation of FDG-PET/CT sensitivity and location of tumour

Lokalizacja guza	Liczba chorych	Chorzy PET(-) liczba (%)	Chorzy PET(+) liczba (%)
1/3 bliższa	3	0 (0)	3 (100)
1/3 środkowa	4	3 (75)	1 (25)
1/3 dalsza	2	0 (0)	2 (100)
część bliższa i środkowa	4	1 (25)	3 (75)
całość żołądka	2	0 (0)	2 (100)

Tabela 8. Identyfikacja przerzutów węzłowych (u chorych poddanych resekcji)**Table 8.** FDG-PET/CT identification of lymph node involvement

Zaawansowanie węzłowe	Liczba chorych	Chorzy PET(-) liczba (%)	Chorzy PET(+) liczba (%)
pN0	3	3 (100)	0 (0)
pN(+)	5	5 (100) wyniki fałszywie ujemne	0 (0)

analogiem glukozy, który gromadzi się w komórkach głównie za pomocą transporterów glukozy zlokalizowanych w błonach komórkowych. Wewnątrzkomórkowo ulega on następnie fosforylacji przez heksokinazy. Głównym białkiem błon komórkowych umożliwiającym aktywny transport FDG jest GLUT-1 (transporter glukozy 1).

W błonach komórek nowotworowych obserwuje się nadekspresję GLUT-1 powodującą zwiększony wychwyty glukozy. Zwiększona ekspresja białka GLUT-1 koreluje z agresywnością guza i śmiertelnością związaną z nowotworem [10]. Kawamura i wsp. wykazali, że ekspresja transportera glukozy typu GLUT-1 w raku żołądka związana jest z takimi parametrami agresywności guza, jak głębokość nacieku, obecność inwazji naczyń limfatycznych i naczyń żylnych, obecność przerzutów węzłowych oraz przerzutów do wątroby [10].

Standardową oceną wychwyty FDG w obrębie guza jest analiza obrazowa oraz metoda oceny półilościowej (SUV), będąca miarą wychwyty FDG w guzie, znormalizowaną na bazie objętości dystrybucji. Wynik SUV zależy od wielu czynników, m.in. czasu od podania FDG, rozmiaru guza, stężenia glukozy w surowicy, a także przestrzennej rozdzielczości rekonstruowanych obrazów [11, 12].

Chociaż przydatność badania FDG-PET została potwierdzona w diagnostyce różnych guzów złośliwych, np. w nowotworach głowy i szyi [13], płuca [14], jelita grubego [15] i przetyku [16], jego użyteczność w przypadku raka żołądka pozostaje niejasna. Opublikowano kilka doniesień na temat stosowania badania PET w diagnostyce raka żołądka [17, 18]. Wykrywalność za pomocą badania FDG-PET oceniono jako niższą niż wykrywalność innych rodzajów nowotworów przy zastosowaniu tego badania [9]. Szansę na zwiększenie wykrywalności raka żołądka daje połączenie informacji uzyskiwanych uprzednio osobno w badaniu FDG-PET oraz w CT. Badanie tego typu, zwane FDG-PET/CT, umożliwia precyzyjną identyfikację morfologicznych struktur, w których zarejestrowano wzmożony wychwyty FDG dzięki jednoczesnemu nałożeniu na siebie obrazów uzyskiwanych w obu tych badaniach. Badania FDG-PET/CT wykonywane są od 2001 r.

Guz pierwotny

Badania wykazują, że FGD-PET nie jest dokładną techniką obrazowania guza pierwotnego – łączy wysoką specyficzność z niską czułością. Rak żołądka nie może być zidentyfikowany za pomocą tego badania u ok. 20% pacjentów. Poziom czułości w wykrywaniu guza pierwotnego mieści się w przedziale 58–94% (mediana 81,5%), specyficzność osiąga 78–100% (mediana 90%) [7, 19–22].

Wykrywanie raka żołądka przez FDG-PET zależy od kilku czynników. Jednym z nich jest sygnał tła, częściowo zależny od fizjologicznego wychwyty FGD w prawidłowej ścianie żołądka [23]. Wychwyty ten jest rezultatem znacznego przepływu krwi w ścianie żołądka. Zróżnicowany i czasami wysoki wychwyty fizjologiczny obserwowany w prawidłowej ścianie żołądka może naśladować wychwyty patologiczny, dając w rezultacie wynik fałszywie dodatni [23, 24]. Można zapobiec temu zjawisku, podając przed badaniem wodę do światła żołądka, co powoduje rozciągnięcie jego ścian i poprzez

to zmniejszenie aktywności tła. Takie postępowanie może zwiększyć specyficzność FDG-PET [25, 26]. Na czułość identyfikacji guza pierwotnego w badaniu FGD-PET może również wpływać lokalizacja guza pierwotnego (bliższa, środkowa lub dalsza część żołądka) [19, 20, 24, 26]. W prawidłowej ścianie żołądka stwierdza się różny SUV pomiędzy częścią bliższą a dalszą żołądka. Dwa opublikowane badania stwierdziły wyższą wykrywalność raka żołądka w badaniu FGD-PET w części bliższej w stosunku do części dalszej żołądka [23].

Innym czynnikiem determinującym wykrywalność jest wielkość guza (cecha T). Wychwyty FDG w komórkach nowotworów złośliwych jest skorelowany z rozmiarem guza [27] oraz liczbą żywych komórek [28]. Czułość FDG-PET waha się w zakresie 26–63% dla wczesnych raków żołądka (mediana 43,5%, SUV 2,1–2,8), osiągając 93–98% w rakach lokalnie zaawansowanych (średnio 94%, SUV 4,3–7,9) [9]. Objętość guza może być przyczyną wyższej wykrywalności w zaawansowanym raku żołądka, jako że zwiększa się wówczas różnica pomiędzy fizjologicznym i patologicznym wychwytem FDG [29]. Zwiększone zapotrzebowanie na glukozę w zaawansowanym raku żołądka (związane z przyspieszeniem metabolizmu komórkowego oraz wzrostem podziałów komórkowych) jest prawdopodobnie powodem nadekspresji GLUT-1, co znajduje swoje odbicie w zwiększonym wychwyty FDG. W jednym z opublikowanych badań poziom wykrywalności guzów o średnicy mniejszej niż 30 mm (16,8%) był znacząco niższy niż guzów o średnicy większej niż 30 mm (76,7%) [9].

W przeciwieństwie do raka jelita grubego, rak żołądka występuje często w różnych typach histologicznych. Stahl i wsp. [24] oceniali czułość badania FDG-PET w wykrywaniu miejscowo zaawansowanego raka żołądka i stwierdzili, że poziom identyfikacji raka typu rozlanego wg Laurena (41%) był znacząco niższy niż raka typu jelitowego (83%). Wskazywali, że fakt ten może być zależny od zawartości śluzu w typie rozlanym raka żołądka. Ich wyniki potwierdzono w innym badaniu wykazującym niską ekspresję transportera glukozy (GLUT-1) w komórkach sygnetowatych oraz w śluzowym raku żołądka [19]. Natomiast Mochiki i wsp. donieśli o braku różnicy w poziomie wykrycia raków typu jelitowego (72%) i raków typu rozlanego (78%). Jednocześnie stwierdzili, że badanie FDG-PET dostarczyło ważnych dodatkowych informacji umożliwiających określenie stopnia agresywności guza oraz ustalenie rokowania u chorych z rakiem żołądka w zależności od wartości SUV (rokowanie gorsze u chorych z SUV > 4). W badaniu tym wystąpiła znacząca korelacja pomiędzy wychwytem FDG a głębokością nacieku, rozmiarem guza i przerzutami do węzłów chłonnych [20].

Przerzuty węzłowe

W 5 badaniach oceniano wartość FDG-PET w wykrywaniu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych [18–20]. Czułość dla przerzutów do węzłów N1 była bardzo niska, w zakresie 17,6–46,4% (mediana 27,5%), w porównaniu z badaniem CT (czułość 58,0–89,3%, mediana 68%). Można to wytłumaczyć relatywnie niską jednostkową rozdzielczością badania PET (5–7 mm). Dlatego okołożołądkowe

węzły chłonne nie mogą być zobrazowane w stosunku do guza pierwotnego lub prawidłowej ściany żołądka. Jednoczesne zastosowanie badań FDG-PET i CT również nie umożliwia osiągnięcia wysokiej czułości wykrycia przerzutów do węzłów chłonnych stacji N2 i N3 (odpowiednio 33–46,2% i 44–63,1%). Specyficzność badania jest natomiast wysoka i dla stacji N1 i N2 mieści się w zakresie 91–100% (mediana 96%). W porównaniu z CT, badanie FDG-PET ma lepszą dodatnią wartość predykcyjną w identyfikacji przerzutów zmienionych węzłów chłonnych. Może to mieć wpływ na planowanie terapii, jako że strategia leczenia zmienia się po rozpoznaniu przerzutów węzłowych (zwłaszcza w węzłach stacji N3) z chirurgii leczącej na chirurgię paliatywną. Chen i wsp. [18] donieśli, że badanie FDG-PET podwyższyło stopień zaawansowania u 6% chorych z fałszywie ujemnymi wynikami badania CT i obniżyło stopień zaawansowania u 9% chorych z fałszywie dodatnimi wynikami badania CT. Korzyścią dla pacjentów, u których obniżono stopień zaawansowania, było wykonanie resekcji w założeniu leczącej, bez potrzeby zastosowania chemioterapii neoadiuwantowej. Kombinacja obu badań – opartego na anatomii badania CT i opartego na ocenie metabolizmu badania PET – może zwiększyć wykrywalność przerzutów węzłowych lub umożliwić wykluczenie obecności takich przerzutów.

Przerzuty do otrzewnej

W 3 badaniach oceniano rolę FDG-PET w identyfikacji przerzutów do otrzewnej [18, 22, 30]. Wykazaty one niską wartość PET w wykrywaniu rozsiewu otrzewnowego. Przy niskiej czułości (9–50%, mediana 32,5%) badanie to cechowało się relatywnie wysoką specyficznością wykrywania rozsiewu otrzewnowego (63–99%, mediana 88,5%). W 2 kolejnych badaniach, wykonanych u chorych z rozsiewem do otrzewnej, uzyskano czułość badania wynoszącą odpowiednio 0% (dla 4 chorych) i 20% (dla 5 chorych) [6, 21]. Histopatologiczne badanie zmian przerzutowych stwierdzanych w otrzewnej (u wszystkich chorych guzki przerzutowe były mniejsze niż 5 mm) wykazało znacznie nasilone włóknienie wokół stosunkowo nielicznych komórek nowotworowych. Mała liczba komórek nowotworowych, ich rzadkie rozmieszczenie w obrębie przerzutowych guzków, a także niewielki rozmiar tych guzków może być wytłumaczeniem niskiej czułości badania FDG-PET [6]. Obecnie wykonywane CT ma wyższą czułość (76,5% vs 35,3%) i nieznacznie niższą specyficzność niż badanie FDG-PET (91,6% vs 98,9%) [30].

Diagnostyczna laparoscopia nadal odgrywa nieokreśloną rolę w stopniowaniu raka żołądka. Jest wysoce czuła w wykrywaniu rozsiewu dootrzewnowego, jednakże ma małą wartość w przewidywaniu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [4, 5]. Uzyskane w czasie laparoskopii informacje dotyczące procesu nowotworowego nie równoważą ryzyka i chorobowości związanych z tą metodą. Oceniając retrospektywnie, tylko niewielka część chorych odnieść korzyść z zastosowania tej metody diagnostycznej [31]. Biorąc pod uwagę wyższą czułość badania CT oraz wyższą specyficzność badania FDG-PET, połączenie tych badań może być bardziej użyteczne niż wykonanie każdego z nich

osobno (w identyfikacji rozsiewu wewnątrzotrzewnowego) [9, 27]. W przypadku podejrzenia rozsiewu do otrzewnej, rozpoznanego na podstawie badania PET i/lub CT, laparoscopia diagnostyczna może być metodą pozwalającą na postawienie ostatecznej diagnozy bez wykonywania zbędnej laparotomii.

Przerzuty odległe

Opublikowano niewielką liczbę doniesień dotyczących roli badania FDG-PET w wykrywaniu przerzutów odległych. W jednym z przeprowadzonych badań stwierdzono czułość i specyficzność wykrywania przerzutów do wątroby rzędu 85% i 74%, odpowiednio 67% i 88% dla przerzutów do płuc, 24% i 76% dla wodobrzusza, 30% i 82% dla przerzutów do kości oraz 4% i 100% dla rozsiewu do opłucnej [22]. Podobnie jak w przypadku rozsiewu do otrzewnej, gdzie stwierdza się niewielką liczbę komórek w płynie uzyskiwanym z punkcji wodobrzusza, mała liczba komórek w przerzutach do opłucnej i kości może tłumaczyć niską czułość badania FDG-PET [27].

FLT-PET

Nowym osiągnięciem w diagnostyce raka żołądka jest badanie PET z zastosowaniem znakowanej izotopowo tymidyny (FLT). 3-dezoksy-3-18-fluorotymidyna to analog pirymidyny. Okazała się stabilnym znacznikiem, który akumuluje się w proliferujących tkankach i guzach złośliwych [32]. FLT stanowi substrat dla kinazy tymidynowej 1, enzymu uczestniczącego w produkcji monofosforanu tymidyny. Pilotażowe badanie porównujące FLT-PET z FDG-PET/CT w diagnostyce zaawansowanego raka żołądka przeprowadzili Hermann i wsp. [33]. Badaniem objęli 45 chorych. Nowotwory typu jelitowego rozpoznali u 15 (33%), u pozostałych 30 chorych (67%) stwierdzili nowotwory typu rozlanego; 78% badanych nowotworów było typu nisko zróżnicowanego. Czułość identyfikacji pierwotnego raka żołądka w badaniu FLT-PET wyniosła 100% (w badanej grupie aż 60% guzów zawierało komórki sygnetowate, a 40% miało cechy raka śluzowego). Obrazy proliferacji w badaniu wykazały wysoki stopień kontrastu zarówno dla guzów pierwotnych, jak i dla proliferacji w obrębie szpiku kostnego. U 45/45 chorych z ogniskowym wychwytem FLT w lokalizacji guza pierwotnego, ognisko pierwotne zostało potwierdzone za pomocą rutynowych badań diagnostycznych. W przeciwieństwie do wyników badań z FLT, tylko 31/45 guzów zostało wykrytych z użyciem FDG. Średni wychwytem FLT (SUV) w lokalizacjach guza pierwotnego wyniósł $5,7 \pm 2,9$ (zakres 2,0–12,9), a średni wychwytem FDG $6,7 \pm 4,6$ (zakres 1,7–19,0; $p = 0,09$). Porównanie średniego wychwytem FLT i FDG u chorych z niskim wychwytem FDG (SUV < 5) wykazało statystycznie istotnie wyższy wychwytem FLT (SUV $4,1 \pm 1,3$ vs $3,0 \pm 0,8$; $p = 0,01$). W pierwszym badaniu porównującym ocenę lokalnie zaawansowanego raka żołądka za pomocą FLT-PET i FDG-PET/CT (nisko dawkowego CT) metoda FLT-PET cechowała się większą czułością niż badanie FDG-PET/CT (45/45 vs 31/45 zidentyfikowanych raków żołądka). W podgrupie chorych z niskim wychwytem FDG średni wychwytem FLT był znacząco wyższy niż średni wychwytem FDG. Ze względu na wysoką czułość rozpoznawania zaawansowanego raka

żołądka badanie FLT-PET może okazać się użyteczne w wizualizacji i ocenie ilościowej proliferacji guza. Badanie FLT-PET wydaje się umożliwiać bardziej precyzyjne stopniowanie raka żołądka, zwłaszcza dla podtypów histologicznych z niskim wychwytem FDG (*ca mucocellulare ventriculi*) [33].

Podsumowanie

1. Badanie FDG-PET/CT w ocenie przedoperacyjnej stopnia zaawansowania raka żołądka nie we wszystkich przypadkach pozwala na dokładną ocenę cechy T i cechy N, tym samym nie umożliwia precyzyjnej kwalifikacji do radykalnego leczenia operacyjnego wszystkich chorych z zaawansowanym rakiem żołądka (T2–4, N0–3, M0–1).
2. Badanie PET/CT nie jest metodą umożliwiającą uzyskanie wyników prawdziwie pozytywnych we wszystkich najczęściej występujących typach histologicznych raka żołądka (w szczególności raka śluzowokomórkowego – *ca mucocellulare*), dlatego wskazane są dalsze badania nad przydatnością PET/CT w ocenie przedoperacyjnego stopnia zaawansowania raka żołądka z wykorzystaniem innych radioznaczników, takich jak fluorotymidyna.
3. Badanie FDG-PET/CT w ocenie przedoperacyjnej pozwala na rozpoznanie przerzutów odległych (cecha M), a tym samym na zmianę postępowania leczniczego – odstąpienie od leczenia operacyjnego lub rezygnację z wykonania operacji w założeniu radykalnej.
4. Obecność cechy N(+) w przedoperacyjnym badaniu FDG-PET/CT może świadczyć o nieresekcyjności raka żołądka.
5. Badanie FDG-PET/CT jest przydatną metodą przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania raka żołądka i stwarza szansę na poprawienie jakości kwalifikacji do leczenia operacyjnego chorych, u których podejrzewa się nieresekcyjność guza na podstawie badania klinicznego lub wyników konwencjonalnych badań obrazowych.

Piśmiennictwo

1. Schmidt J (red.). Podstawy chirurgii. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004; 691-714.
2. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk J, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk 2007; 108-19.
3. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1853-9.
4. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 19: 611-4.
5. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997; 225: 262-7.
6. Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 148-55.
7. Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, Cho A, Lee JD. Lymph node staging of gastric cancer using (18) F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46: 1582-8.
8. Sarella AI, Miner TJ, Karpeh MS, Coit DG, Jaques DP, Brennan MF. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 189-95.
9. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 192-6.
10. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, Honma K, Suzuki T. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001; 92: 634-41.
11. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004; 45: 1519-27.
12. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45: 1431-4.
13. Stokkel MP, Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000; 231: 229-34.
14. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of nonsmall-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
15. Flamen P. Positron emission tomography in colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 237-51.
16. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3202-10.
17. Yeung HW, Macapinlac H, Karpeh M, Finn RD, Larson SM. Accuracy of FDG-PET in gastric cancer. Preliminary experience. *Clin Positron Imaging* 1998; 1: 213-21.
18. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103: 2383-90.
19. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 192-6.
20. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 2004; 28: 247-53.
21. Yeung HW, Macapinlac H, Karpeh M, Finn RD, Larson SM. Accuracy of FDG-PET in gastric cancer. Preliminary experience. *Clin Positron Imaging* 1998; 4: 213-21.
22. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 690-9.
23. Koga H, Sasaki M, Kuwabara Y, et al. An analysis of the physiological FDG uptake pattern in the stomach. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 733-8.
24. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 288-95.
25. Yun M, Choi HS, Yoo E, Bong JK, Ryu YH, Lee JD. The role of gastric distention in differentiating recurrent tumor from physiologic uptake in the remnant stomach on 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 953-7.
26. Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4604-10.
27. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JF, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 449-55.
28. Shoda H, Kakugawa Y, Saito D, et al. Evaluation of 18F-2-Deoxy-2-Fluoro-Glucose positron emission tomography for gastric cancer screening in asymptomatic individuals undergoing endoscopy. *Br J Cancer* 2007; 97: 1493-8.
29. Yamada A, Oguchi K, Fukushima M, Imai Y, Kadoya M. Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 597-604.
30. Lehnert T, Rudek B, Kienle P, Buhl K, Herfarth C. Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 471-5.
31. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, et al. Comparison of CT and 18F-FDG PET for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean J Radiol* 2006; 7: 249-56.

32. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998; 4: 1334-6.
33. Herrmann K, Ott K, Buck AK, et al. Imaging gastric cancer with PET and the radiotracers 18F-FLT and 18F-FDG: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1945-50.

Adres do korespondencji:

Tomasz Staniuk

ul. ks. Piotra Ściegiennego 6/13

85-621 Bydgoszcz

e-mail: tomasz_staniuk@tlen.pl