

Zastosowanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej w diagnostyce wznów miejscowych i przerzutów raka jelita grubego

A study on the use of positron emission computed tomography analysis in recurrent colorectal cancer

Wojciech Zegarski¹, Bogdan Małkowski², Ewa Śrutek², Michał Klag¹, Iwona Głowacka¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

²Zakład Patologii Nowotworów i Patomorfologii Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Prz Gastroenterol 2012; 7 (4): 203–208

DOI: 10.5114/pg.2012.30503

Słowa kluczowe: jelito grube, przerzuty, pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa.

Key words: colorectal cancer, recurrent, positron emission tomography/computed tomography analysis.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Wojciech Zegarski, prof. UMK, Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: +48 88 022 53 18, e-mail: zegarskiw@co.bydgoszcz.pl

Streszczenie

Wstęp: Rak jelita grubego jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Europie i Stanach Zjednoczonych. Nawet po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego wznowa choroby nowotworowej pojawia się u około 30% pacjentów.

Cel: Ocena przydatności pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (*positron emission tomography/computed tomography* – PET/CT) z wykorzystaniem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG) w diagnostyce wznów miejscowych i przerzutów raka jelita grubego oraz odniesienie się do zależności pomiędzy wielkością wychwytu FDG a wynikami histopatologicznymi.

Materiał i metody: Retrospektywnej analizie poddano 75 guzów pochodzących od 59 chorych ze wznową lub przerzutem raka jelita grubego. Przed operacją u pacjentów wykonano badanie PET/CT. Wyniki tego badania określono za pomocą maksymalnej standardowej wartości wychwytu glukozy (SUV_{max}) w guzie.

Wyniki: Czulość metody PET/CT w przypadku raka jelita grubego obliczono statystycznie i wyniosła ona 92%. Ujemne wyniki tego badania zależą od występowania zmian martwiczych ($p < 0,01$). Wartość SUV_{max} w guzach bez zmian martwiczych była istotnie statystycznie większa niż w guzach ze zmianami martwiczymi ($p < 0,01$). W przypadku guzów usuniętych u pacjentów z pierwotną lokalizacją choroby nowotworowej w odbytnicy SUV_{max} była istotnie statystycznie mniejsza niż u pacjentów z pierwotną lokalizacją guza w okrężnicy ($p < 0,05$). Wartość SUV_{max} w guzach zlokalizowanych w wątrobie jest istotnie statystycznie większa niż w guzach zlokalizowanych w płucach ($p < 0,05$). Nie stwierdzono w badanej grupie korela-

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is a common neoplasm in Europe and the United States. Even after apparently curative resection, recurrences occur in one-third of patients, usually within the first 2 to 3 years after the surgery.

Aim: Investigation the role of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18-FDG PET/CT) in detection of recurrent colorectal cancer.

Material and methods: A retrospective analysis of 75 tumours from 59 patients with recurrent colorectal carcinoma was made.

Results: Detecting recurrent colorectal cancer FDG PET/CT revealed 92% sensitivity. PET/CT correctly identified 69 of 75 tumours. Negative PET/CT results of the examination depend on necrotic changes occurring in them ($p < 0.01$). SUV_{max} in tumours without necrotic changes was indeed statistically higher than in tumours with necrotic changes ($p < 0.01$). SUV_{max} in tumours located in the liver is indeed statistically higher than in tumours located in lungs ($p < 0.05$). A correlation between SUV_{max} of the tumour and age of the patients and the maximum dimension of the tumour was not found ($p < 0.05$).

Conclusions: This study demonstrates that PET/CT is of high sensitivity. We conclude that FDG PET/CT is a powerful diagnostic imaging method, which has ability to improve accurate detection of recurrent colorectal cancer. The limitations of PET/CT are related to cellularity of the tumours. It is necessary to continue the study on correlation between SUV and molecular factors of tumours.

cji pomiędzy SUV_{max} guza a wiekiem pacjentów oraz maksymalnym wymiarem guza ($p < 0,05$).

Wnioski: W badaniach wykazano dużą czułość PET/CT w diagnostyce obrazowej wznów miejscowych i przerzutów raka jelita grubego. Jest to metoda medycyny nuklearnej, która w znacznym stopniu może wspomóc szybkie wykrycie nawrotu choroby. Ograniczenia metody PET/CT wiążą się ze zmniejszoną komórkowością guzów. Konieczne są jednak dalsze badania nad korelacją między SUV a molekularnymi czynnikami określającymi biologiczny charakter guzów nowotworowych.

Wstęp

Rak jelita grubego jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie. U ponad 30% pacjentów w ciągu 2 lat po operacji guza pierwotnego pojawia się wznowa lub przerzut raka. Spośród tych chorych tylko 20–40% może być poddanych dalszemu leczeniu operacyjnemu. Nawrót choroby ma bardzo złe rokowanie. Średnia przeżycia bez operacji wynosi 7–10 miesięcy [1]. Przyczyny i uwarunkowania procesu nowotworowego oraz możliwości obrony lub walki z nim stanowią przedmiot powszechnego zainteresowania naukowego i społecznego. Duże znaczenie ma rozwój metod diagnostycznych pozwalających na wcześniejsze wykrycie choroby, a także na lepszą ocenę stanu jej zaawansowania i wybór sposobu terapii. We wczesnej diagnozie pomaga jedna z najnowocześniejszych metod obrazowania medycyny nuklearnej – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (*positron emission tomography/computed tomography* – PET/CT) [9]. Wyniki tego badania są oceniane w sposób jakościowy i ilościowy. Ocena jakościowa polega na lokalizacji ognisk wzrostu gromadzenia 18-fluorodeoksyglukozy (FDG), natomiast analiza ilościowa na określeniu wielkości zaburzeń metabolizmu za pomocą standardowej wartości wychwyty glukozy (*standard*

uptake value – SUV) [1, 2]. Wartość ta informuje o maksymalnym poziomie metabolizmu glukozy, który występuje w guzie, i jest najczęściej stosowana w interpretacji klinicznej [3]. Również w ośrodku bydgoskim używa się jej w praktyce. Należy pamiętać, że guzy zwykle mają strukturę niehomogenną. Wynika z tego zróżnicowany poziom wychwyty glukozy w obszarze tkanki nowotworowej. Wartość średnia SUV nie odzwierciedla w pełni biologii nowotworu. SUVmax najlepiej ukazuje charakter i potencjał guza [4, 5].

Cel

Celem pracy była ocena przydatności FDG PET/CT w diagnostyce wznów miejscowych i przerzutów raka jelita grubego.

Materiał i metody

Materiał badawczy pochodził od 59 chorych operowanych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2002–2008, u których przedoperacyjnie wykonano badanie PET/CT. W badanej grupie było 29 kobiet (49,2%) i 30 mężczyzn (50,8%) w wieku 28–80 lat. Średni wiek pacjentów w momencie zabiegu chirurgicznego z powodu wznowy lub przerzutu wynosił $59,2 \pm 10,7$ roku. Średni wiek mężczyzn i kobiet nie różnił się statystycznie. Charakterystykę badanej grupy pod względem cechy TNM przedstawiono w tabeli I.

Zgoda na przeprowadzenie badania została wydana przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy (KB/46/2008). Dane dotyczące wieku, obrazu klinicznego, wyniki badania PET/CT uzyskano z historii chorób zawartych w skomputeryzowanym systemie Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Ocenę badania PET/CT wykonano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Badanie PET/CT przeprowadzono przy użyciu 18-FDG. Badanie wykonano na skanerze PET/CT Biograph 6 LSO produkcji firmy Siemens. Ocenę uzyskanych obrazów przeprowadzono w Zakładzie

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy pod względem cechy TNM

Table I. Characteristics of the examined group in TNM feature

Cecha	Stopień	N	%
T – guz pierwotny	T1	1	1,7
	T2	10	16,9
	T3	41	69,5
	T4	7	11,9
N – okoliczne węzły chłonne	N0	28	47,5
	N1	10	16,9
	N2	21	35,6
M – przerzuty odległe	M0	54	91,5
	M1	5	8,5

Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Opis zawierał umiejscowienie anatomiczne patologii w obrazie metabolicznym organizmu – ocena jakościowa wizualna, a także ocenę ilościową wychwyty glukozy za pomocą SUV – standardowej wartości absorpcji glukozy, którą obliczono z następującego wzoru:

$$\text{SUV} = (\text{aktywność promieniowania w badanym obszarze/dawka izotopu}) \times \text{masa ciała.}$$

Wartość SUV_{max} informuje o maksymalnym wychwyty FDG w obszarze guza. Za wyniki pozytywne przyjęto wartość $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,5$ [2].

Analiza statystyczna

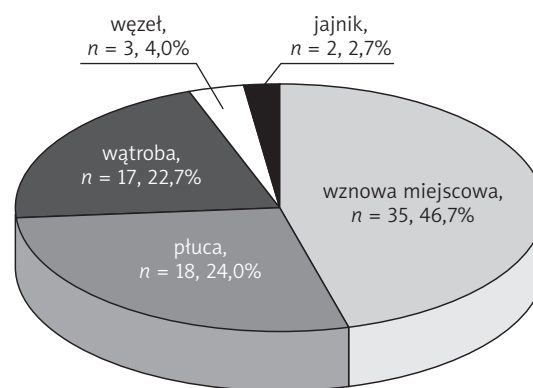
Otrzymane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Do sprawdzenia zgodności rozkładu zmierzonych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku prób o rozkładzie zbliżonym do normalnego do porównania średnich wykorzystano test *t*-Studenta dla zmiennych niezależnych oraz jednoczynnikową analizę wariancji. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto poziom $p = 0,05$. Obliczeń dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica.

Wyniki

Analiza dotyczyła 75 ognisk nowotworowych, które wystąpiły u 59 badanych pacjentów. Guzy pojedyncze usunięto u 45 osób (76%), dwa guzy u 12 pacjentów (20%), a trzy guzy u 2 chorych (3%). Wznowa miejscowa pojawiła się u 35 chorych, tj. u 46,7% badanej grupy pacjentów, z tego u 4 (6,7%) stwierdzono także przerzuty odległe. Wszystkie zmiany usunięto i przebadano histopatologicznie. Liczbę guzów (75) z podziałem na miejsce wznowy choroby nowotworowej przedstawiono na rycinie 1.

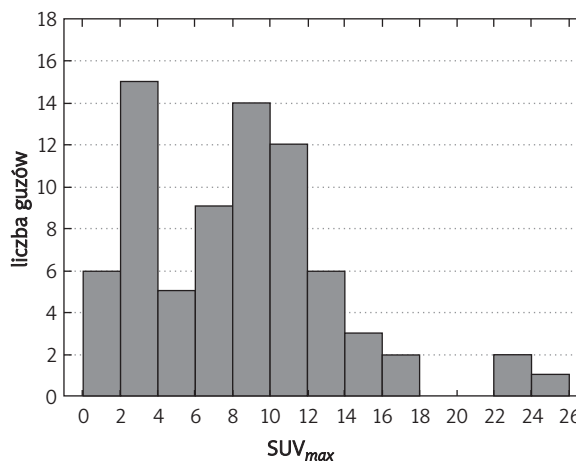
Pierwsza wznowa choroby nowotworowej wystąpiła u 48 osób, co stanowi 81,4% badanej grupy. U pozostałych był to drugi lub trzeci nawrót choroby. Spośród 75 przebadanych guzów 69 (92%) zmian było prawdziwie pozytywnych, w 6 przypadkach wynik badania PET/CT okazał się fałszywie ujemny. Czułość tej metody diagnozowania wznowy choroby nowotworowej w przypadku raka jelita grubego została obliczona statystycznie i wyniosła 92%. Wartość SUV_{max} w guzie w badaniu PET wynosiła 0,8–25,2, a mediana była równa 8. Rozkład liczby guzów względem SUV_{max} przedstawiono na rycinie 2.

Ujemne wyniki badania PET/CT zależą od występowania w nich zmian martwiczych ($p < 0,01$). Na 6 ujemnych wyników badania PET w 5 przypadkach w guzach występowały zmiany martwicze ($p < 0,01$) (tab. II).



Ryc. 1. Liczba guzów z podziałem na miejsce wznowy choroby nowotworowej

Fig. 1. Number of tumours with the division in place of recurrent cancer

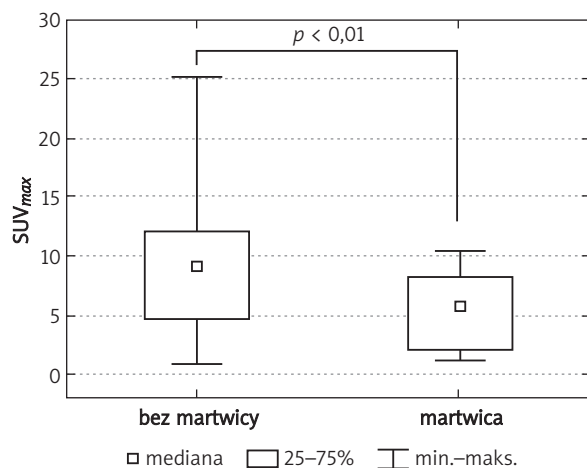


Ryc. 2. Rozkład liczby pacjentów względem SUV_{max} w guzie

Fig. 2. Disintegration of the number of patients with SUV_{max} account in tumour

Tabela II. Wynik badania PET w zależności od występowania zmian martwiczych w guzach
Table II. Result of the examination PET depending on appearance of necrotic changes in tumours

Guzy	Badanie PET				Razem	
	ujemne		dodatnie		n	%
	n	%	n	%		
bez zmian martwiczych	1	1,8	55	98,2	56	100
ze zmianami martwiczymi	5	26,3	14	73,7	19	100



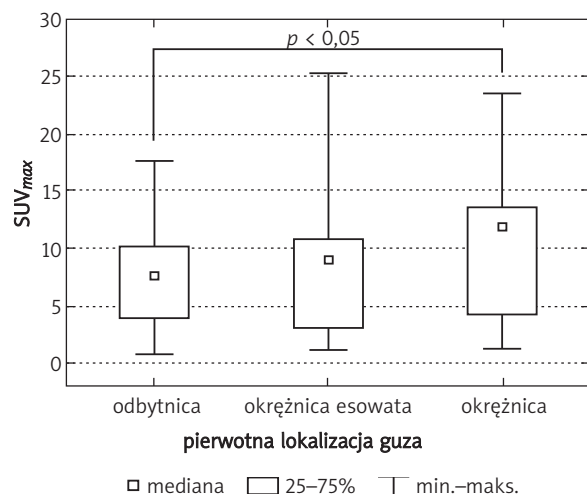
Ryc. 3. SUV_{max} w guzach bez zmian martwiczych i ze zmianami martwiczymi

Fig. 3. SUV_{max} in tumours without necrotic changes and with necrotic changes

Wartość SUV_{max} w guzach bez zmian martwiczych wynosiła 0,8–25,2 (mediana: 9,2) i była istotnie statystycznie większa niż w guzach ze zmianami martwiczymi, w których wynosiła 1,1–10,5 (mediana: 5,9) ($p < 0,01$) (ryc. 3).

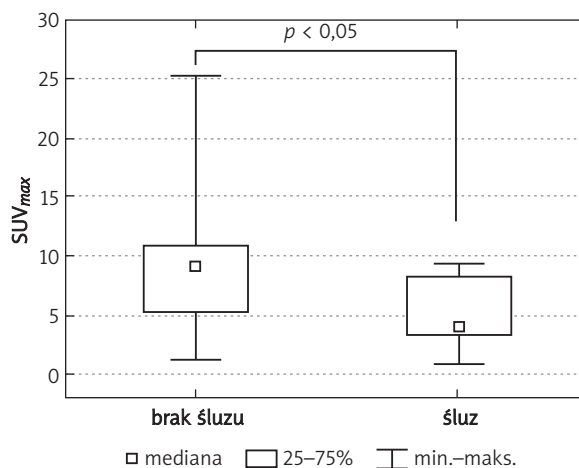
Wartość SUV_{max} w guzach bez obecności śluzu wynosiła 1,1–25,2 (mediana: 9,0), a z obecnością śluzu 0,8–9,3 (mediana: 4,1). Różnica jest istotna statystycznie – $p < 0,05$ (ryc. 4).

Obecność śluzu stanowiącego część tkanki guza stwierdzono w 10 przypadkach, czyli w 13,3% analizowanych ognisk nowotworowych. Obecność śluzu nie



Ryc. 5. SUV_{max} w guzach w zależności od lokalizacji pierwotnych zmian nowotworowych

Fig. 5. SUV_{max} in tumours depending on the location of primitive cancerous changes



Ryc. 4. Wartość SUV_{max} w guzach bez obecności i z obecnością śluzu

Fig. 4. SUV_{max} in tubers without the presence of mucus and with the presence of mucus

zależy od miejsca pobrania guza. Zmiany martwicze w guzie stwierdzono w 19 przypadkach, co stanowi 25,3% badanych zmian. Martwicę znaleziono w 41,2% guzów wątroby, 22,2% guzów zlokalizowanych w płucach i 17,1% guzów będących wznową miejscową.

Na rycinie 5. przedstawiono SUV_{max} w guzach w zależności od lokalizacji pierwotnych zmian nowotworowych. Wartość SUV_{max} w guzach usuniętych pacjentom z pierwotną lokalizacją choroby nowotworowej w odbytnicy jest istotnie statystycznie mniejsza niż w guzach usuniętych pacjentom z pierwotną lokalizacją guza w okrężnicy ($p < 0,05$).

W badanej grupie nie stwierdzono korelacji pomiędzy SUV_{max} guza a wiekiem pacjentów oraz maksymalnym wymiarem guza ($p > 0,05$).

Omówienie

Nowotwory złośliwe, w tym rak jelita grubego, są jednym z największych problemów zdrowotnych, nadal nierozwiązanym pomimo poświęcania na ten cel ogromnych nakładów materialnych i intelektualnych. Wciąż u znaczącego odsetka pacjentów choroba nowotworowa jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium, co wyklucza radykalne leczenie. Tylko 75% pacjentów z diagnozą pierwotnego raka jelita grubego może być poddanych radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu. Wśród chorych ze wznową lub przerzutem 20–30% ma zmiany resekcyjne [6, 7]. Dlatego duże znaczenie ma rozwój metod diagnostycznych pozwalających na wcześniejsze wykrycie choroby, a także na lepszą ocenę jej zaawansowania. Zwiększony metabolizm glukozy w guzach złośliwych leży u podstaw wykorzystania FDG jako radiofarmaceutyku w metodzie PET. Przeprowadzono wiele

badan *in vitro* i *in vivo*, w których udowodniono, że w komórkach raka jelita grubego zwiększa się glikoliza beztlenowa i wzrasta poziom aktywności enzymów glikolitycznych [8]. Pierwszy artykuł na temat użyteczności PET w diagnostyce wznowy raka jelita grubego przedstawili w 1989 roku Strauss i wsp. Badanie udowodniło, że w komórkach raka jelita grubego jest obecny wzrost utylizacji glukozy i dzięki temu można różnicować wznowę z tkanką bliznowatą [9].

Badanie PET jest bardzo czułą metodą wspomagającą diagnostykę raka jelita grubego, czulszą niż tradycyjne metody obrazowania, takie jak ultrasonografia (USG) i tomografia komputerowa (CT) [10]. Johnson i wsp. porównali czułość CT i PET w diagnostyce nawrotu raka jelita grubego. U 41 pacjentów przed operacją wykonano CT i PET – ich czułość wynosiła odpowiednio 61% i 87% [11].

W analizie grupy 109 chorych z podejrzeniem wznowy lub przerzutu raka jelita grubego dokonanej przez zespół Whiteforda czułość PET wynosiła 87%, a CT – 60%. Libutti i wsp., badając podobną grupę 28 pacjentów, uzyskali czułość PET 89% [12]. Wyniki badań z ośrodka bydgoskiego przedstawione w niniejszej pracy są podobne do wyników innych autorów. Czułość metody PET/CT w diagnostyce wznów i przerzutów raka jelita grubego w Centrum Onkologii w Bydgoszczy wyniosła 92%. Spośród 75 przebadanych guzów 69 było prawdziwie dodatnich, a w 6 przypadkach wynik PET/CT okazał się fałszywie ujemny. Analizy własne przyniosły ciekawe spostrzeżenie: SUV_{max} w guzach usuniętych pacjentom z pierwotną lokalizacją raka w odbytnicy jest statystycznie mniejsza niż w guzach usuniętych pacjentom z pierwotną lokalizacją nowotworu w okrężnicy. Ma to znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Wiele przeprowadzonych badań wskazuje, że 5-letnie przeżycia pacjentów z operowanymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby wynosiło 30% [13, 14]. Po wprowadzeniu badania PET do oceny stopnia zaawansowania choroby przed operacją okazało się, że przeżywalność w tej grupie chorych wzrosła do 58%. Technika ta jest również bardziej czuła od CT i USG w diagnostyce zmian poza wątrobą, co pozwala na właściwy wybór pacjentów do operacji. W materiale własnym z Centrum Onkologii w Bydgoszczy wznowa miejscowa wystąpiła u 35 na 59 pacjentów, tj. u 59,3% osób z analizowanej grupy. W 4 przypadkach PET/CT wykazała istnienie przerzutów odległych do wątroby. Wynik PET/CT zmienił u tych pacjentów rozległość zabiegu chirurgicznego.

Połączenie obrazów PET i CT pozwala dokładnie lokalizować miejsca zaburzeń gromadzenia FDG i eliminować ogniska wynikające z przemian fizjologicznych [15]. Wyniki własne i doniesienia z piśmiennictwa

wskazują, że poruszone w niniejszej pracy zagadnienia wymagają dalszych badań [16]. Konieczny jest rozwój technik PET/CT z wykorzystaniem bardziej czułych i kompetentnych narządowo znaczników, co będzie miało znaczenie dla lepszego poznania biologii guza nowotworowego. Pozwoli to na wybór skutecznej i właściwej terapii oraz poprawi wyniki leczenia w aspekcie czasu przeżycia i jakości życia, co jest najistotniejszym celem terapii choroby nowotworowej.

Wnioski

Czułość metody PET/CT w przypadku raka jelita grubego została obliczona statystycznie i wyniosła 92%. Ujemne wyniki tego badania zależą od występowania zmian martwiczych ($p < 0,01$). Wartość SUV_{max} w guzach bez zmian martwiczych była istotnie statystycznie większa niż w guzach ze zmianami martwiczymi ($p < 0,01$). W guzach usuniętych pacjentom z pierwotną lokalizacją choroby nowotworowej w odbytnicy SUV_{max} jest istotnie statystycznie mniejsza niż w guzach usuniętych pacjentom z pierwotną lokalizacją guza w okrężnicy ($p < 0,05$). W guzach zlokalizowanych w wątrobie SUV_{max} jest istotnie statystycznie większa niż w guzach zlokalizowanych w płucach ($p < 0,05$). Nie stwierdzono w badanej grupie korelacji pomiędzy SUV_{max} guza a wiekiem pacjentów oraz maksymalnym wymiarem guza ($p < 0,05$).

Piśmiennictwo

1. Kula Z, Małkowski B, Pietrzak T i wsp. Wstępna ocena badania PET/CT u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. *Prz Gastroenterol* 2008; 3: 255-61.
2. Capirci C, Rampin L, Erba PA, et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1583-93.
3. Zhang Z, Cheng J, Meng L, et al. 18F-FDG uptake as a biologic factor predicting outcome in patients with resected non-small-cell lung cancer. *Chin Med J* 2007; 120: 125-31
4. Berny W, Weiser A, Markowska-Woyciechowska A i wsp. Analiza ekspresji antygenów proliferacyjnych (PCNA, Ki67), regionów organizatorów jąderkowych (AgNOR) i białka p53 w nowotworach glejowych mózgu. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 457-63.
5. Anthony T, Simmang C, Hyman N, et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 807-17.
6. Titu LV, Breen DJ, Nicholson AA, et al. Is routine magnetic resonance imaging justified for early detection of resectable liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 810-5.
7. van Diest PJ, Brutal G, Baak JP, et al. Proliferation markers in tumours: interpretation and clinical value. *J Clin Pathol* 1998; 51: 716-24.

8. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2006.
9. Kattlove H, Winn RJ. Dalsza opieka nad chorymi po zakończeniu leczenia nowotworu. *Onkologia po Dyplomie* 2003; 1: 46-69.
10. Johnson K, Bakhsh A, Young D, et al. Correlating computed tomography and positron emission tomography scan with operative findings in metastatic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 354-7.
11. John T, Greig JD, Crosbie JL, et al. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Surg* 1994; 220: 711-9.
12. Libutti SK, Alexander HR, Choyke P, et al. A prospective study of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, Tc-labeled arcitumomab (CEA-Scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 779-86.
13. Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, et al. FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 64.
14. Shields AF. Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: its expanding role in oncology. *Mol Imaging Biol* 2006; 8: 141-50.
15. Małkowski B. Stan obecny i perspektywy rozwoju pozytonowej emisyjnej tomografii w Polsce. *Nowotwory* 2007; 57: 249-60.
16. Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, et al. Imaging of thoracic tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003; 44: 1426-31.