



Praca poglądowa/Review paper

Rola techniki PET/CT w ocenie czerniaka złośliwego

*The role of PET/CT in malignant melanoma diagnosis*Paulina Kukla¹, Agata Pietrzak²¹Katedra i Zakład Elektroradiologii Uniwersytetu Medycznego im. K.Marcinkowskiego w Poznaniu²Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Zakład Medycyny Nuklearnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań**Wstęp**

Czerniak złośliwy jest przyczyną 75% zgonów wśród chorych z rozpoznanym nowotworem złośliwym skóry [1]. Wywodzi się z komórek barwnikowych, melanocytów, których zadaniem jest produkowanie grupy barwników - melanin. Histologicznie, wyróżnia się cztery główne typy czerniaka złośliwego: z plamy soczewicowatej, guzkowaty, akralny, szerzący się powierzchownie [2]. Czerniak złośliwy rozwija się przeważnie w okolicy tułowia oraz kończyn dolnych [3] jako zmiana skórna lub patologia błon śluzowych (szczególnie: jelita czczego lub krętego). Rzadziej spotykane są ogniska w żołądku, okrężnicy, dwunastnicy, odbytnicy, czy też w żeńskim układzie rozrodczym [4-5]. Wśród czynników predysponujących do zachorowania na czerniak złośliwy wyróżniamy: środowiskowe (ekspozycja na promieniowanie UV), genetyczne oraz jasna, podatna na oparzenia, karnacja [6]. Wybór metody terapeutycznej zależy od typu, lokalizacji, stopnia zaawansowania choroby oraz ogólnego stanu zdrowia chorego. Leczeniem z wyboru czerniaka złośliwego jest resekcja zmiany z marginesem tkanki zdrowej oraz chemioterapia [7].

Diagnostyka czerniaka złośliwego obejmuje przede wszystkim ocenę dermatoskopową i histologiczną wycinka zmiany, których interpretacja opiera się o wybraną klasyfikację, m.in. Stoltza ABCD, Glasgow, CASH, Menziesa, lub inną. Przedmiotem oceny są przede wszystkim: kształt, granice i barwa obserwowanej zmiany [8-9]. Techniki obrazowe wykorzystywane są w planowaniu i ewaluacji skuteczności leczenia, a także ocenie wznowy nowotworowej w oparciu o klasyfikację określającą ognisko pierwotne, stopień zaawansowania węzłowego i obecność przerzutów odległych (z ang. Tumor-Node-Metastases, TNM).

Wśród metod obrazowych, wykorzystywanych w ocenie stopnia zaawansowania czerniaka złośliwego wyróżniamy: tomografię komputerową (z ang. computed tomography, CT), ultrasonografię (USG) węzłów chłonnych i badanie pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (z ang. positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) z użyciem radiofarmaceutyku ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy (z ang.

Adres do korespondencji

Paulina Kukla

Katedra i Zakład Elektroradiologii,

Uniwersytetu Medycznego im. K.Marcinkowskiego w Poznaniu

Telefon. +48 61 88 50 789

e-mail: pau.kukla@gmail.com

fluorine-¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG). Metoda ¹⁸F-FDG PET/CT wykorzystywana jest przede wszystkim w ewaluacji stopnia zaawansowania czerniaka złośliwego przed rozpoczęciem leczenia, a także – oceny skuteczności terapii, wznowy nowotworowej [10].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka użyteczności metody PET/CT w ocenie czerniaka złośliwego w oparciu o analizę piśmiennictwa ze szczególnym uwzględnieniem roli techniki ¹⁸F-FDG PET/CT.

Materiał i metoda

Niniejsza praca powstała w oparciu o piśmiennictwo odnoszące się do roli metody PET/CT w ocenie czerniaka złośliwego z lat 2005-2021. Źródła piśmiennicze, wykorzystane w pracy pochodzą z bazy National Center for Biotechnology Information (NCBI; Stany Zjednoczone Ameryki, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA).

Omówienie

Badanie PET/CT jest jedną z najczęściej wykorzystywanych metod obrazowych w onkologii. Połączenie protokołów akwizycyjnych PET i CT pozwala na ocenę czasowo-przestrzennego rozkładu radioznacznika w precyzyjnie określonym położeniu anatomicznym. Wśród radiofarmaceutyków, znajdujących najszerze zastosowanie w diagnostyce schorzeń onkologicznych, wymienić należy radioznacznik ¹⁸F-FDG. Analog glukozy, znakowany radioizotopem fluoru ¹⁸F pozwala na monitorowanie przebiegu szeregu schorzeń, jednakże ogranicza możliwość precyzyjnej oceny różnicowej zmian łagodnych i złośliwych. Wysoki wychwyty radioznacznika ¹⁸F-FDG obserwowany jest zarówno w obszarze ognisk zapalnych, jak i wielu zmian złośliwych, co utrudnia interpretację badania. Mimo ww. ograniczeń, technika ¹⁸F-FDG PET/CT pozostaje jedną z najczęściej rekomendowanych metod oceny stopnia zaawansowania czerniaka złośliwego. Zastosowanie badania obejmuje zarówno staging (ocenę stopnia zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia), planowanie terapii, jak i restaging (ponowne stopniowanie w trakcie lub po zakończeniu leczenia). Użyteczność badania PET/CT zwiększa możliwość zastosowania protokołu akwizycyjnego, obejmującego całe ciało chorego, co pozwala na ocenę ognisk odległych zlokalizowanych we wszystkich regionach anatomicznych. Podstawowym parametrem oceny w technice PET/CT jest określenie maksymalnej standaryzowanej wartości wychwyty (z ang. maximal standardized uptake value, SUVmax) w badanym obszarze, czyli wskaźnika dedykowanego metodzie.

Ocena stopnia zaawansowania choroby pełni istotną rolę w procesie kwalifikacji do leczenia. Obejmuje ona zarówno wskazanie ogniska pierwotnego, jak i określenie liczby i lokalizacji zmian przerzutowych (stopień zaawansowania węzłowego, obecność ognisk odległych w tkankach miękkich, układzie kostnym). Zdaniem autorów [11], badanie metodą PET/CT z wykorzystaniem ¹⁸F-FDG we wczesnej ocenie zaawansowania węzłowego czerniaka złośliwego charakteryzuje się czułością na poziomie 30%-47% i swoistością w zakresie 73-88%. Najwyższą czułość (95%>) w ocenie węzłów chłonnych wykazuje natomiast biopsja węzła wartownika [12]. Oznacza to, że wczesna ocena stopnia zaawansowania czerniaka złośliwego z użyciem techniki ¹⁸F-FDG jest nieprecyzyjna i wymaga uzupełnienia z zastosowaniem innych metod obrazowych, m.in. z uwagi na ograniczoną rozdzielczość przestrzenną skanowania PET/CT (5mm).

Zdaniem autorów [13-15], badanie ¹⁸F-FDG PET/CT znajduje zastosowanie w ocenie przerzutów odległych czerniaka złośliwego zarówno w procesie kwalifikacji do leczenia, jak i ewaluacji skuteczności terapii. Czułość i swoistość metody ¹⁸F-FDG PE/CT w ocenie ognisk odległych wynosi, odpowiednio, 86%, 91% [13], a ocenie skuteczności leczenia - 89%, 92% [14]. Czułość i swoistość badania zależą nie tylko od typu schorzenia onkologicznego, ale także od regionu poddawanego skanowaniu. Jednym z częstych obszarów przerzutowania czerniaka złośliwego jest region klatki piersiowej, a metodą z wyboru w ewaluacji guzów płuc jest skanowanie CT z użyciem środka cieniującego. Wybrani autorzy [16] wskazują względnie

niską przydatność metody PET/CT w diagnostyce guzów płuc z uwagi na typ protokołu skanowania CT, wykorzystywanego w badaniu PET/CT (tzw. akwizycja niskodawkowa, ograniczająca narażenie na promieniowanie jonizujące, przeprowadzana bez wzmocnienia kontrastowego). Inne źródła piśmiennicze [15] wskazują jednak, że użycie standardowego protokołu PET/CT bez zastosowania środka cieniującego jest wystarczająco czułym i swoistym narzędziem oceny stopnia zaawansowania czerniaka złośliwego bez względu na lokalizację ognisk wtórnych.

Potencjalnie, czułość i swoistość techniki PET/CT w ocenie mięszu płuc zwiększa zastosowanie radiofarmaceutyków wskazujących obszary wzmożonej proliferacji komórkowej (np. ^{18}F -flurotymidyna, ^{18}F -FLT). Zdaniem autorów [17] jednak, wyższa użyteczność ^{18}F -FLT w stosunku do ^{18}F -FDG dotyczy głównie oceny odpowiedzi na leczenie.

Czerniak złośliwy, obok guzów płuc i sutka, jest nowotworem najczęściej przerzutującym do mózgowia. Przeciętnie, aż 50-60% chorych z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym objętych jest ryzykiem wystąpienia przerzutów do mózgu [18]. Metodą z wyboru w ocenie guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pozostaje magnetyczny rezonans jądrowy [19] (z ang. magnetic resonance imaging, MRI), choć badacze [20] nie wykluczają możliwości zastosowania metody ^{18}F -FDG PET/CT w ocenie OUN. Ograniczeniem użycia radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG jest fakt podwyższonej utylizacji radioznacznika w istocie szarej, co jednocześnie nie wyklucza zastosowania go w ocenie OUN, a jedynie obniża swoistość metody PET/CT w diagnostyce wtórnych guzów mózgu.

Ocena skuteczności zastosowanego leczenia stanowi jedno z najczęstszych wskazań do wykonania badania ^{18}F -FDG PET/CT w grupie chorych z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym. Warunkiem precyzji metody jest jednak zachowanie odstępu od 4. do 8. tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia a akwizycją z uwagi na możliwość otrzymania wyniku fałszywie dodatniego lub fałszywie ujemnego. Kudura i wsp. [21] wskazuje, że wdrożenie ^{18}F -FDG PET/CT w postępowanie diagnostyczne wobec chorych z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym może istotnie wpłynąć na dalszą terapię. Zdaniem autorów [21], zastosowanie techniki ^{18}F -FDG PET/CT skutkować może modyfikacją lub przerwaniem leczenia w 25% badanych przypadków. Dodatkowo, autorzy [22] wskazują użyteczność metody ^{18}F -FDG PET/CT w ocenie skuteczności immunoterapii czerniaka złośliwego, m.in. z użyciem Ipilimumabu - ludzkiego przeciwciała monoklonalnego [23]. Podstawą ewaluacji jest wykrycie ognisk o podwyższonej wartości SUVmax jako konsekwencji wysokiej utylizacji radioznacznika w obszarze zainteresowania. Zwiększony wychwyty radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG, pozwalający na ocenę zmian wyniku, zdaniem autorów [24], z towarzyszącego leczeniu zjawiska pseudoprogresji guza (wzrost wartości SUVmax w obszarze zapalenia).

W wybranych przypadkach, użycie metody ^{18}F -FDG PET/CT może być nieprecyzyjne lub nieskuteczne, np. fałszywie ujemne wyniki badania ^{18}F -FDG PET/CT obserwowane w grupie chorych poddanych terapii systemowej czerniaka złośliwego z zastosowaniem inhibitorów genu BRAF (odpowiedzialnego za kodowanie białka kinazy seroninowo-treoninowej; leczenie z użyciem preparatów Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib). Mutacja BRAF powoduje zniesienie funkcji regulacyjnej białek BRAF, skutkujące niekontrolowaną proliferacją komórkową [25]. Wyniki fałszywie ujemne są następstwem spadku utylizacji radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG, wywołanego obniżoną liczbą proliferujących komórek guza (szczególnie w przypadku włączenia preparatu Vemurafenib w schemat terapeutyczny) [25].

Dyskusja

Metoda PET/CT jest jedną z najczęściej wykorzystywanych technik obrazowania w onkologii, znajdującą zastosowanie w diagnostyce czerniaka złośliwego. Możliwość oceny zmian aktywności metabolizmu użytego radiofarmaceutyku w precyzyjnie określonej lokalizacji, a także ewaluacji znacznej powierzchni ciała chorego w trakcie jednej akwizycji, znacząco zwiększa użyteczność badania w ocenie stopnia zaawansowania choroby. Według autorów [26], najczęściej stosowany w onkologii radioznacznik ^{18}F -FDG wykazuje najwyższą użyteczność w ocenie czerniaka złośliwego mimo, że jest to radiofarmaceutyk nieswoisty. Oznacza to, że

nie jest on dedykowany monitorowaniu wybranej jednostki chorobowej, a jego użycie może skutkować ograniczeniem czułości i swoistości metody PET/CT m.in. w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych.

Wskazaniem do przeprowadzenia skanowania 18F-FDG PET/CT u chorych z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym, jest przede wszystkim ocena zaawansowania węzłowego i wykrycie ognisk odległych, będących podstawą stopniowania TNM. Metoda 18F-FDG PET/CT może być stosowana na każdym etapie rozwoju choroby, jednakże najbardziej użyteczna jest w zaawansowanym stadium czerniaka złośliwego z uwagi na ograniczenia wynikające z rozdzielczości techniki akwizycyjnej, utrudniającej ocenę zmian o średnicy nieprzekraczającej 5mm, dominujących zwykle w początkowym okresie choroby. Zdaniem autorów [11], badanie PET/CT z wykorzystaniem 18F-FDG w ocenie zaawansowania węzłowego we wczesnym etapie choroby charakteryzuje się czułością na poziomie 30%-47% i swoistością w zakresie 73-88%. Zarówno czułość, jak i swoistość metody w ocenie ognisk odległych sięga natomiast 90% [14]. Ocena skuteczności leczenia czerniaka złośliwego jest także jednym z częstych wskazań do wykonania badania 18F-FDG PET/CT. Użyteczność metody warunkuje m.in. zastosowanie odpowiedniego odstępu pomiędzy ostatnim cyklem terapeutycznym a akwizycją PET/CT.

Głównym ograniczeniem metody 18F-FDG PET/CT w ocenie czerniaka złośliwego jest niska czułość i swoistość w ocenie stopnia zaawansowania węzłowego we wczesnym etapie choroby. W wybranych przypadkach ponadto, ocena PET/CT wymagać może weryfikacji z użyciem innych technik obrazowych (np. ocena miąższu płuc z użyciem CT ze wzmocnieniem kontrastowym lub OUN z zastosowaniem MRI). Niemniej, metoda PET/CT z użyciem radioznacznika 18F-FDG pozostaje szeroko stosowanym narzędziem obrazowania, wykorzystywanym zarówno we wczesnym etapie zaawansowania czerniaka złośliwego celem kwalifikacji do leczenia, jak i monitorowania przebiegu terapii.

Wnioski

Badanie PET/CT z zastosowaniem radiofarmaceutyku 18F-FDG stanowi wartościowe narzędzie diagnostyki czerniaka złośliwego, zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak i w trakcie lub po zakończeniu leczenia.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje/None

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo

- [1] Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, Gershenwald JE. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: The time is now. *CA Cancer J Clin* 2016;66:460-80.
- [2] Scatena C, Murtas D, Tomei S. Cutaneous Melanoma Classification: The Importance of High-Throughput Genomic Technologies. *Front Oncol* 2021;11:635488.
- [3] Zhou C, Louwman M, Wakkee M, van der Veldt A, Grünhagen D, Verhoef C, et al. Primary Melanoma Characteristics of Metastatic Disease: A Nationwide Cancer Registry Study. *Cancers (Basel)* 2021;13:4431.
- [4] Escribano-Pons MÁ, Segura-Sampedro JJ, Pineño-Flores C, Rodríguez Pino JC, González-Argenté FX, Morales-Soriano R. Abdominal metastatic melanoma invading transverse colon and stomach. *Rev Esp Enferm Dig* 2021. DOI: 10.17235/reed.2021.8052/2021 [Online ahead of print].
- [5] Min KJ, Kim YS, Hong JH, Lee JK, Yang DS. Primary malignant melanoma of uterine cervix: a suggestion

- of new scheme of treatment combination. *Chin J Cancer Res* 2014;26:351-4.
- [6] Spillane J, Henderson M, McArthur GA. Melanoma in: PET/CT in Melanoma. 1st Edt. Hoffman MS, Hicsk RJ (Cham): Springer; 2017.
- [7] M. Skórzewska, E. Stępak, Polkowski WP. Stan obecny oraz perspektywy leczenia czerniaka uogólnionego. Nowotwory. *Journal of Oncology* 2011;61:367-7.
- [8] Mikołajczyk A, Kwasigroch A, Grochowski M. System wspomagający diagnostykę czerniaka złośliwego przy pomocy metod przetwarzania obrazu i algorytmów inteligencji obliczeniowej. *Zeszyty Naukowe Wydziału Elektrotechniki i Automatyki Politechniki Gdańskiej* 2016;51:119-22.
- [9] Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:45-52.
- [10] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-54.
- [11] Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Cheung ST, Nathan P, Matin RN, et al. Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD012806.
- [12] Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ 3rd, Hutchins G, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005;104:570-9.
- [13] El-Shourbagy KH, Mashaly EM, Khodair SA, Houseni MM, Abou Khadrah RS. PET/CT in restaging, prognosis, and recurrence in patients with malignant melanoma. *Egypt J Radiol Nucl* 2020;51:167.
- [14] Vensby PH, Schmidt G, Kjær A, Fischer BM. The value of FDG PET/CT for follow-up of patients with melanoma: a retrospective analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2017;7:255-62.
- [15] Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, La Fougere C, Coppenrath E, Berking C, et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:822-31.
- [16] Le Goubey JB, Lasnon C, Nakouri I, Césaire L, de Pontville M, Nganoa C, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT versus Diagnostic Contrast-Enhanced CT for Follow-Up of Stage IV Melanoma Patients Treated by Immune Checkpoint Inhibitors: Frequency and Management of Discordances over a 3-Year Period in a University Hospital. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1198.
- [17] Yeh R, Trager MH, Rizk EM, Finkel GG, Barker LW, Carvajal RD, et al. PET At 6 Weeks Predicts Response Assessed by CT at 12 Weeks in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *Clin Nucl Med* 2020;45:267-75.
- [18] Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, Świtaj T, Michalik R, Spalek M, et al. Management of melanoma metastases in the brain. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2019;69:86-6.
- [19] Parameswaran BK, Eddie Lau WF. Radiological Imaging in Melanoma In: PET/CT in Melanoma. 1st Edt. Hoffman MS, Hicsk RJ (Cham): Springer; 2017.
- [20] Medak A, Wojtowicz J, Pietrasz K, Cholewiński W, Pisarska B, Heydrych A, et al. Użyteczność badania ¹⁸F-FDG PET/CT w diagnostyce guzów pierwotnych i przerzutów nowotworowych do mózgu. *Letters in Oncology Science* 2020;17:1-7.
- [21] Kudura K, Dimitriou F, Mihic-Probst D, Muehlematter UJ, Kutzker T, Basler L, et al. Malignancy Rate of Indeterminate Findings on FDG-PET/CT in Cutaneous Melanoma Patients. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:883.
- [22] Kosmou A, Sachpekidis C, Pan L, Matsopoulos GK, Hassel JC, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Fractal and Multifractal Analysis of PET-CT Images for Therapy Assessment of Metastatic Melanoma Patients under PD-1 Inhibitors: A Feasibility Study. *Cancers (Basel)* 2021;13:5170.
- [23] Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:6958-62.
- [24] Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *J Nucl Med* 2017;58:1421-28.

- [25] Theodosakis N, Held MA, Marzuka-Alcala A, Meeth KM, Micevic G, Long GV, et al. BRAF Inhibition Decreases Cellular Glucose Uptake in Melanoma in Association with Reduction in Cell Volume. *Mol Cancer Ther* 2015;14:1680-92.
- [26] Pietrzak A, Marszałek A, Kunikowska J, Piotrowski T, Medak A, Pietrasz K, et al. Detection of clinically silent brain lesions in [18F]FDG PET/CT study in oncological patients: analysis of over 10,000 studies. *Sci Rep* 2021;11:18293.