



Praca poglądowa/Review paper

Ocena stopnia zaawansowania raka jelita grubego metodą PET-CT z użyciem radiofarmaceutyku ^{18}F – fluorodeoksyglukozy

Fluorine- ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET-CT in colorectal cancer staging

Agata Zboralska¹, Agata Pietrzak¹¹Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej - tomografii komputerowej z użyciem radiofarmaceutyku ^{18}F -fluorodeoksyglukozy (z ang. *positron emission tomography/computer tomography using fluorine- ^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG PET-CT*) znajduje szerokie zastosowanie w wykrywaniu, ocenie stopnia zaawansowania, planowaniu leczenia i ocenie wznowy raka jelita grubego. Metoda ta wydaje się być szczególnie użyteczna w ocenie stopnia zaawansowania przed leczeniem i określeniu skuteczności zastosowanej terapii z uwagi na możliwość ewaluacji całego ciała w trakcie jednej akwizycji. Metodą z wyboru w ocenie raka jelita grubego jest MRI, jednakże technika PET-CT stosowana jest w przypadku niejednoznaczności uzyskanych wyników lub konieczności wykluczenia obecności przerzutów odległych do układu kostnego lub odległych narządów.

Abstract

Positron emission tomography/computed tomography using the radiopharmaceutical fluorine- ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG PET-CT) has been recognized as useful method of colorectal cancer staging, restaging, and therapy planning. The ^{18}F -FDG PET-CT technique seems to be particularly helpful in colorectal cancer staging considering the possibility of a whole-body imaging during one acquisition. The method of choice in the evaluation of colorectal cancer is MRI, however, the PET-CT technique is used in case of ambiguity of the obtained results or the necessity to exclude the presence of distant metastases to the skeletal system or distant organs.

Słowa kluczowe: *^{18}F -fluorodeoksyglukoza, pozytonowa tomografia emisyjna, rak jelita grubego*

Keywords: *colorectal cancer, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, positron emission tomography*

Adres do korespondencji

Agata Zboralska

Katedra i Zakład Elektroradiologii,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Telefon. +48 61 88 50 789

e-mail: agata_zboralska@wp.pl

Wstęp

Rak jelita grubego (z ang. *colorectal cancer* – CRC) jest jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań i zgonów na świecie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) wskazuje, że w Polsce, rak jelita zajmuje trzecie miejsce pod względem zachorowań i zgonów z przyczyn onkologicznych zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Wśród czynników predysponujących do zachorowania na nowotwór złośliwy jelita grubego wyróżnia się m.in. podłoże genetyczne i środowiskowe. Najczęściej wykrywanym CRC jest rak okrężnicy [1]. Mimo dostępności szeregu metod diagnostycznych i terapeutycznych, CRC pozostaje niezwykle istotnym problemem klinicznym. Zdaniem autorów [2,3], konieczna jest poprawa czułości, swoistości i dokładności diagnostycznej dostępnych metod przesiewowych, uniemożliwiających wykrycie choroby u aż 25% badanych. Poza podłożem genetycznym, istotny wpływ na rozwój CRC ma styl życia. Stres, nieprawidłowa dieta i niski poziom aktywności fizycznej predysponują do wystąpienia CRC [4].

CRC uznawany jest za silnie dietozależny. Zdaniem autorów [4], ryzyko zachorowalności na CRC wiąże się ze zwiększonym spożyciem tłuszczu oraz zmniejszonym ziaren zbóż i błonnika pokarmowego, a także – niską aktywnością fizyczną. Profilaktyka CRC opiera się zatem o dietę bogatą w błonnik, ograniczenie zawartości tłuszczu w diecie, jak również – uprawianie sportu [5]. Przestrzeganie zasad zdrowego trybu życia stanowi istotny element profilaktyki, jednakże równie istotna jest wczesna diagnostyka choroby z użyciem odpowiednich badań diagnostycznych, wśród których wyróżnić należy, m.in., badanie endoskopowe jelita grubego – kolonoskopię.

Na rozwój CRC wpływać może wiele czynników. Poza stylem życia, za szczególnie istotne uważa się podłoże genetyczne i wybrane schorzenia jelit. Dodatni wywiad rodzinny (CRC rozpoznane u krewnych chorego), mutacje genów kodujących białka RAS i BRAF, czy w końcu - wspomniana przez autorów [6,7] „niestabilność chromosomalna” i warunkowana genetycznie gruczolakowa polipowatość jelit (z ang. *adenomatous polyposis coli*, APC), silnie predysponują do rozwoju CRC. Według autorów [6], CRC wystąpić może także w grupie chorych z rozpoznaniem zapaleniem jelit (z ang. *inflammatory bowel disease*, IBD), w szczególności – nawracającym lub przewlekłym. Do rozwoju CRC przyczyniają się także, m.in., zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (z ang. *human papilloma virus*, HPV), choroby nowotworowe leczone w przeszłości (np. rak szyjki macicy u chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym kanału odbytu), a także - radioterapia narządów jamy brzusznej (czynnikiem karcinogennym jest tu promieniowanie jonizujące).

Wczesne stadium CRC przebiega najczęściej bezobjawowo, co utrudnia wykrycie choroby [8]. Rozwojowi CRC towarzyszą m.in. zmiana w porze wypróżniania, śluz i krew w stolcu, a następnie – niedokrwistość [9]. Diagnostyka CRC opiera się o badania przesiewowe, skринingowe (z ang. *screening tests*). Metody te mają na celu wykrycie zmian nowotworowych w stadium bezobjawowym choroby i są zaliczane do profilaktyki wtórnej – wczesnego wykrywania nowotworów. Wśród badań skринingowych w kierunku CRC wyróżniamy m.in. *per rectum* (z ang. *DRE - digital rectal examination*) i kolonoskopię (z ang. *colonoscopy*) [10]. Podstawową metodą leczenia CRC jest terapia systemowa. Inne dostępne techniki to postępowanie chirurgiczne i radioterapia [11].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka użyteczności metody ¹⁸F-FDG PET-CT w ocenie raka jelita grubego ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania techniki w ewaluacji stopnia zaawansowania raka jelita grubego.

Material i metoda

Treść niniejszej pracy powstała w oparciu o piśmiennictwo naukowe odnoszące się do roli techniki ¹⁸F-FDG PET-CT w ocenie raka jelita grubego. Źródła literaturowe wykorzystane w pracy pochodzą z zasobów *National Center of Biotechnology Information* (NCBI; Stany Zjednoczone Ameryki, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA) z lat 2000-2022.

Omówienie

• Diagnostyka CRC – przegląd metod

Wśród szeroko stosowanych metod wykrywania CRC wyróżnić należy badania obrazowe i laboratoryjne krwi lub kału: oznaczanie antygenu rakowo- płodowego (marker nowotworowy karcinoembryonalny; z ang. *antigen carcinoembryonic*, CEA), czy też kinazy pirogronianowej (z ang. *pyruvate kinase*, tzw. PKM2) [6,7]. W przypadku CRC, istotną rolę pełnią badania przesiewowe. Bardzo ważnym elementem określenia prawdopodobieństwa wystąpienia CRC jest dodatni wywiad rodzinny (rozpoznanie CRC u krewnych) [6]. Podstawowym laboratoryjnym badaniem skrinigowym jest test na obecność krwi utajonej w kale (z ang. *faecal occult blood test*, FOBT), umożliwiającym wczesne wykrycie CRC. Obecnie, za szczególnie cenną metodę diagnostyczną uważa się ocenę immunochemiczną (ICH) kału (z ang. *faecal immunochemical test*, FIT) [6].

Metodą z wyboru w ocenie CRC jest magnetyczny rezonans jądrowy (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), cechujący się najwyższą czułością i swoistością badania w ewaluacji CRC (szczególnie w ocenie miejscowej i określeniu skuteczności chemioterapii) spośród wszystkich dostępnych technik zaawansowanej diagnostyki obrazowej [12]. Wśród licznych badań obrazowych, wykorzystywanych w diagnostyce CRC wyróżnić należy także obrazowanie endoskopowe z pobraniem wycinka obserwowanej zmiany (biopsji), np. sigmoidoskopię, badanie CT z zastosowaniem środka cieniującego (endoskopia wirtualna CT), badanie PET-CT z użyciem radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG, a także technikę pozytonowej tomografii emisyjnej – rezonansu magnetycznego (z ang. *positron emission tomography – magnetic resonance imaging*, PET-MRI) [13]. Według autorów [13], metoda PET-MRI może być przydatnym narzędziem oceny choroby oligometastatycznej, czyli charakteryzującej się ograniczoną liczbą i lokalizacją przerzutów odległych (w przypadku CRC to np., nieliczne przerzuty do wątroby).

Użyteczność metody PET-CT w diagnostyce onkologicznej zwiększa możliwość oceny znacznej powierzchni ciała w trakcie jednej akwizycji trwającej 20-30 min, a także możliwość uzupełnienia podstawowego protokołu obrazowania dodatkowymi sekwencjami. W przypadku skanowania ^{18}F -FDG PET-CT, za szczególnie przydatne uważane są protokoły opóźnione, nazywane także wielofazowymi (z ang. *dual – time – points*, DTP) [14]. Pozwalają one na określenie zmian stopnia utylizacji radiofarmaceutyku w czasie. Najczęściej stosowane opóźnienie to 90, 100, 120 minut po iniekcji (protokół podstawowy: 60 minut po iniekcji). Zastosowanie protokołu opóźnionego (szczególnie z użyciem podwyższonej rozdzielczości przestrzennej, czyli zmniejszeniem grubości skanowanej warstwy CT) zwiększa czułość, swoistość metody w ocenie choroby. Zdaniem autorów [14], DTP ^{18}F -FDG PET-CT stanowi wartościowe uzupełnienie diagnostyki przerzutów CRC do wątroby.

• Rola metody ^{18}F -FDG PET-CT w wykrywaniu CRC

Badanie ^{18}F -FDG PET-CT znajduje szerokie zastosowanie w ocenie CRC. Technikę tę wykorzystuje się celem określenia stopnia zaawansowania choroby przed planowanym leczeniem (w tym: oceny przedoperacyjnej), wykrycia wznowy nowotworowej, a także - w przypadku niejednoznacznego rozpoznania z użyciem innych metod obrazowych. Metoda ^{18}F -FDG PET-CT znajduje także zastosowanie w wykrywaniu ogniska pierwotnego CRC u chorych, u których inne metody obrazowe nie wykryły zaburzeń morfologicznych mimo wzrostu markerów nowotworowych [15]. Według autorów [15], badanie ^{18}F -FDG PET-CT jest szczególnie użyteczne w ocenie guzów okrężnicy.

• Zastosowanie techniki ^{18}F -FDG PET-CT w ocenie stopnia zaawansowania CRC

Badanie PET-CT to przydatne narzędzie oceny stopnia zaawansowania CRC i diagnostyki zmian łagodnych jelita (np. polipów) [16]. Metoda PET-CT stosowana jest w ocenie wstępnej (stopień zaawansowania miejscowego choroby), ocenie stopnia zaawansowania przed zastosowaniem leczenia (planowanie terapii;

ocena przedoperacyjna), ewaluacji nawrotu choroby. Użycie techniki ^{18}F -FDG PET-CT pozwala ponadto na detekcję pierwotnych guzów okrężnicy (szczególnie ważne z uwagi na trudno dostępną lokalizację ognisk) [17,18]. Zdaniem autorów [19], metoda ^{18}F -FDG PET-CT wykazuje szczególną użyteczność w ocenie wznowy CRC, a także w przypadku, gdy inne dostępne metody obrazowe nie pozwoliły na precyzyjne ustalenie rozpoznania.

- **Ograniczenia badania ^{18}F -FDG PET-CT w diagnostyce CRC**

Badanie ^{18}F -FDG PET-CT cechuje ograniczona użyteczność w ocenie bardzo małych zmian (ogniska o średnicy mniejszej niż rozdzielczość metody: 3 – 4mm), a także – w diagnostyce różnicowej ognisk zapalnych i złośliwych z uwagi na wysoki wychwyty radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG w obszarze zmian zapalnych (wyniki fałszywie dodatnie, fałszywie ujemne) [19]. Ograniczeniem metody jest także względnie niska dostępność skanerów PET-CT, co częstokroć opóźnia lub uniemożliwia jego wykonanie.

Dyskusja

Metodą z wyboru w ocenie CRC jest MRI, jednakże za użyteczne uznaje się także: kolonoskopię wirtualną z użyciem badania CT, czy też test na obecność krwi utajonej w kale. Czułość tych technik w wykrywaniu CRC wynosi, odpowiednio, 82-92%, 73,8%, 70% [20]. Metoda PET-CT znalazła zastosowanie zarówno w wykrywaniu, jak i ocenie stopnia zaawansowania CRC, jednakże za szczególnie przydatną uważa się ją w momencie, gdy inne metody obrazowe nie pozwoliły na precyzyjne stopniowanie nowotworu [8]. Radiofarmaceutykiem z wyboru w ocenie CRC techniką PET-CT jest ^{18}F -FDG. Większość guzów jelita grubego należy do grupy *FDG-avid*, czyli utylizujących radioznacznik, co ułatwia ich wykrycie. Czułość i swoistość badania ^{18}F -FDG PET-CT w ocenie CRC zwiększa przede wszystkim użycie protokołów wielofazowych, opóźnionych, umożliwiających ocenę zmian utylizacji radiofarmaceutyku w czasie. Spadek lub utrzymanie aktywności metabolizmu glukozy sugeruje brak patologii lub obecność zmiany łagodnej, wzrost - prawdopodobny proces złośliwy.

Ograniczeniem użycia techniki ^{18}F -FDG PET-CT jest względnie niska dostępność skanerów zarówno w Polsce, jak i na świecie, a także fakt, że radiofarmaceutyk ^{18}F -FDG należy do grupy preparatów nieswoistych, utylizowanych zarówno przez tkanki chorobowo zmienione, jak i prawidłowe, czy w końcu – obszary zapalne [21].

Istotną cechą badania ^{18}F -FDG PET-CT jest możliwość jednoczesnej oceny znacznej powierzchni ciała w trakcie jednej akwizycji trwającej przeciętnie 20-30 minut, a także możliwość zastosowania szeregu dodatkowych protokołów akwizycyjnych zwiększających czułość i swoistość metody. Pozwala to na wskazanie stopnia zaawansowania miejscowego CRC, jak również: ocenę nacieku tkanek sąsiadujących z guzem, stopnia zaawansowania węzłowego choroby, obecności przerzutów odległych w tkankach miękkich i ognisk wtórnych w układzie kostnym [22].

Wnioski

Badanie ^{18}F -FDG PET-CT stanowi użyteczne uzupełnienie oceny stopnia zaawansowania raka jelita grubego, szczególnie w przypadku niejednoznacznej oceny stopnia zaawansowania CRC z użyciem innych metod obrazowych.

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.

Bibliografia:

- [1] Rebecca L Siegel , Kimberly D Miller, Ann Goding Sauer, Stacey A Fedewa , Lynn F Butterly, Joseph C Anderson, Andrea Cercek, Robert A Smith, Ahmedin Jemal. Colorectal cancer statistics, 2020. 2020 maj;70(3):145-164. doi: 10.3322/caac.21601. PMID: 32133645.
- [2] Yue Xi, Pengfei Xu. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. 2021 październik;14(10):101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174. PMID: 34243011 PMCID: PMC8273208.
- [3] Alessandro Repici, Matteo Badalamenti, Roberta Maselli, Loredana Correale, Franco Radaelli, Emanuele Rondonotti, Elisa Ferrara, Marco Spadaccini, Asma Alkandari, Alessandro Fugazza, Andrea Anderloni, Piera Alessia Galtieri, Gaia Pellegatta, Silvia Carrara, Milena Di Leo, Vincenzo Craviotto, Laura Lamonaca, Roberto Lorenzetti, AlidaAndrealli, Giulio Antonelli, Michael Wallace, Prateek Sharma, Thomas Rosch, Cesare Hassan. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. 2020 sierpień;159(2):512-520.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.062. PMID: 32371116.
- [4] Alberto Farinetti, Valeria Zurlo, Antonio Manenti, Francesca Coppi, Anna Vittoria Mattioli. Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review.2017 lipiec; 43-44:83-88. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.008.
- [5] SoerenOcvirk, Stephen J D O’Keefe. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer. 2020 październik;73:347-355. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.10.003. PMID: 33069873
- [6] Vishal Das, Jatin Kalita, Mintu Pal. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: A systematic review of recent advances and challenges. 2016 grudzień;doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.064.
- [7] Vishal Das, Jatin Kalita, Mintu Pal. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: A systematic review of recent advances and challenges. 2017 marzec; doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.064 10.21037/jgo.2016.06.12.
- [8] Karen Simon. Colorectal cancer development and advances in screening. 2016 lipiec;11:967-76. doi: 10.2147/CIA.S109285. PMID: 27486317
- [9] Kristin K. Alexiusdottir, Pall Helgi Möller, Petur Snaebjornsson, Larus Jonasson, Elinborg J. Olafsdottir, Einar Stefan Björnsson, Laufey Tryggvadottir, Jon G. Jonasson. Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage; doi:10.3109/00365521.2012.672589
- [10] Rafał Stec. Badania przesiewowe w raku jelita grubego. Klinika Onkologii, CSK MON, WIM w Warszawie. wyd. Współczesna Onkologia 96–102; 2006.
- [11] Haraldsdottir S., Einarsdottir H.M., Smaradottir A., Gunnlaugsson A., Halfdanarson T.R. Colorectal cancer – review. 2014 luty; doi: 10.17992/lbl.2014.02.531 PMID: 24639430
- [12] Bengi Gürses, Medine Böge, Emre Altınmakas, Emre Balık. Multiparametric MRI in rectal cancer. 2018 marzec; doi: 10.5152/dir.2019.18189.
- [13] Felipe S. Furtado, Krista E. Suarez-Weiss, Mark Vangel, Jeffrey W. Clark, James C. Cusack, Theodore Hong, Lawrence Blaszkowsky, Jennifer Wo, Robin Striar, Lale Umutlu, Heike E. Daldrup-Link, David Groshar, Ricciardi Rocco, Liliana Bordeianou, Mark A. Anderson, Amirkasra Mojtahed, Motaz Qadan, Cristina Ferrone & Onofrio A. Catalano. Clinical impact of PET/MRI in oligometastatic colorectal cancer. 2021 lipiec; doi: 10.1038/s41416-021-01494-8.
- [14] Wujian Mao, Jun Zhou, Lin Qiu, Hongyan Yin, Hui Tan & Hongcheng Shi. The added value of dual-time-point 18F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis of colorectal cancer liver metastases. 2020 styczeń; doi: 10.1007/s00261-019-02396-3.
- [15] Fahmid U Chowdhury, Nehal Shah, Andrew F Scarsbrook, Kevin M Bradley. [1FDG PET/CT imaging of colorectal cancer: a pictorial review. 2010 marzec;86(1013):174-82. doi: 10.1136/pgmj.2009.079087. PMID: 20237012.
- [16] Nuria Sánchez-Izquierdo, Mario Pagès, Maria Mayoral, Domenico Rubello, Patrick M Colletti, Francisco

Campos, Inmaculada Romero, Sebastián Casanueva, Andrea Fritsch, David Fuster. PET/CT Integrated With CT Colonography in Preoperative Obstructive Colorectal Cancer by Incomplete Optical Colonoscopy: A Prospective Study. 2020 grudzień;45(12):943-947. doi: 10.1097/RLU.0000000000003252. PMID: 32910057.

- [17] Fahmid U Chowdhury, Nehal Shah, Andrew F Scarsbrook, Kevin M Bradley. [1FDG PET/CT imaging of colorectal cancer: a pictorial review. 2010 marzec;86(1013):174-82. doi: 10.1136/pgmj.2009.079087. PMID: 20237012
- [18] Pier Paolo Mainenti, Barbara Salvatore, Dario D'Antonio, Teresa De Falco, Giovanni Domenico De Palma, Francesco Paolo D'Armiento, Luigi Bucci, Leonardo Pace, Marco Salvatore. PET/CT colonography in patients with colorectal polyps: a feasibility study. 2007 wrzesień;34(10):1594-603. doi: 10.1007/s00259-007-0422-5. PMID: 17492447.
- [19] Shamim Ahmed Shamim, Rakesh Kumar, Dhanapathi Halanaik, Varun Shandal, Rama Mohan Reddy, Chandra Shekhar Bal, Arun Malhotra. Role of FDG-PET/CT in detection of recurrent disease in colorectal cancer. 2010 czerwiec;31(6):590-6. doi: 10.1097/MNM.ob013e328338a120. PMID: 20300042.
- [20] Agnieszka Fijołek-Warszewska, Zbigniew I. Nowecki, Grażyna Łapińska, Małgorzata Bryszewska, Izabella Kozłowicz-Gudzińska. Zastosowanie badania 18F-FDG PET/CT w diagnostyce wznowy raka jelita grubego. 2013;408-414 DOI: 10.5603/NJO.2013.0038.
- [21] N Khan, M M Islam, S Mahmood, G A Hossain, R K Chakraborty. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in tumor. 2011 kwiecień;20(2):332-42. PMID: 21522112.
- [22] Todd M. Blodgett, Carolyn C. Meltzer, David W. Townsend. PET/CT: Form and Function. 2007 luty; <https://doi.org/10.1148/radiol.2422051113>.