

Национальный институт рака, Киев

# ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПЭТ-СКАНИРОВАНИЯ В ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО (состояние проблемы)



О.Ю. Столярова

Адрес:  
Столярова Оксана Юрьевна  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака

**Ключевые слова:** позитронно-эмиссионная томография, планирование лучевой терапии, рак легкого.

Проанализированы данные литературы об использовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в планировании лучевой терапии, в частности, рака легкого. Представлены возможности и ограничения ПЭТ-технологии в определении объемов облучения опухоли с целью создания эскалационной лечебной дозы и защиты окружающих тканей.

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из ключевых методов нехирургического лечения больных с немелкоклеточным (НМРЛ) и мелкоклеточным (МРЛ) раком легкого. Прогресс в комбинированной радиохимиотерапии с или без хирургического вмешательства, а также технические достижения в создании большой дозы излучения в опухоли способствовали значительному улучшению результатов лечения с приемлемыми побочными эффектами.

Наиболее важным в достижении эффективности лучевого воздействия на опухолевый очаг является точное определение целевых объемов, а именно макроскопического (gross tumour volume — GTV) и клинического (clinical target volume — CTV) объема опухоли. Нарушения в определении этих объемов являются источником систематических ошибок, которые могут привести к недостаточному дозовому лечению и снизить вероятность контроля опухоли.

В отличие от применения технологий позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для решения диагностических вопросов, в ЛТ должны использоваться специальные унифицированные протоколы, так как влияние фактора измерения стандартизованного показателя уровня накопления радиофармпрепарата (РФП; «Uptake», США) не может быть переоценено [1].

## НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

Во многих исследованиях проводили сравнительное изучение чувствительности и специфичности компьютерной томографии (КТ) и ПЭТ, совмещенной с КТ с применением фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ/КТ). Установлено, что для оценки неопределенных участков поражения легких показатели чувствительности и специ-

фичности колебались от 79 до 96% для КТ-сканирования и от 40 до 83% — для ФДГ-ПЭТ/КТ [2]. Основные ограничения ФДГ-ПЭТ/КТ в оценке легочных узелков обусловлены повышенным поглощением РФП воспалительными участками, что приводит к снижению специфичности. Чувствительность (около 90%) является достаточно высокой.

При необходимости планировать облучение лимфатических узлов средостения ФДГ-ПЭТ/КТ может быть эффективно использована, так как чувствительность рентгеновской КТ составляет 56%, а ФДГ-ПЭТ/КТ — 83% для всех стадий. Соответственно, специфичность КТ достигает 81%, ФДГ-ПЭТ/КТ — 89% для всех стадий [2].

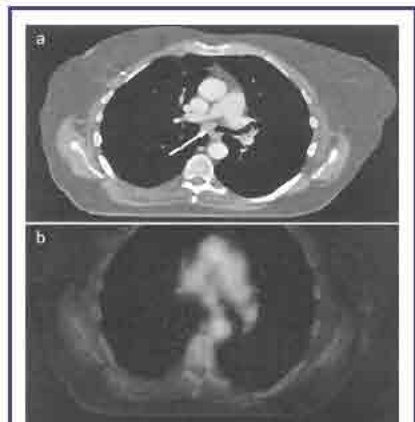
Эти результаты следует рассматривать в сочетании с золотым стандартом — медиастиноскопией, специфичность которой составляет 100%, а чувствительность — 82% для всех стадий.

Установлено также, что ФДГ-ПЭТ/КТ имеет высокую прогностическую информативность (>90%) для выявления лимфатических узлов средостения. Однако эти результаты более достоверны в случаях, когда одновременно не применяли химиотерапию, так как, по данным некоторых авторов, химиотерапия существенно снижает точность сканирования ФДГ-ПЭТ/КТ [3].

Точная идентификация метастазов в лимфоузлах имеет факультативное значение для планирования радиотерапии при узловых формах НМРЛ [4].

В нескольких исследованиях показано, что планирование с помощью ПЭТ/КТ существенно уточняет определение GTV [5, 6]. В большинстве случаев объемы GTV по ПЭТ/КТ в целом были меньше, чем при КТ, что обеспечивало уменьшение радиационного облучения легких и пищевода в сочетании с достаточной эскалацией лечебной дозы [7, 8].

По результатам проспективного клинического исследования с использованием этого подхода выявлен только 1 отрицательный случай в группе из 44 пациентов [9] (рис. 1).



**Рис. 1.** ФДГ-ПЭТ/КТ (а) и КТ (б) у пациента с НМРЛ. Выявлен увеличенный субкаринальный узел (VII сегмент, диаметр 1,9 см по данным КТ). В то время как по данным ФДГ-ПЭТ/КТ не выявлено поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в этом сегменте

Следовательно, полученные сопоставительные данные определили более точные границы целевого объема облучения. Аналогичные подтверждения получены в другом проспективном исследовании Нидерландского онкологического института [10].

В ретроспективном исследовании, проведенном в США, достигнуты не столь убедительные результаты, что может быть связано с отсутствием четко определенного протокола этапа ПЭТ-оконтуривания [11]. В заключение отмечается, что абсолютно необходимым является введение в клиническую практику обновляющегося на регулярной основе протокола определения объема опухоли по данным ПЭТ/КТ [6, 12].

Таким образом, если ФДГ-ПЭТ/КТ используется на протяжении всего радиотерапевтического лечения, то он является методом выбора для планирования, так как характеризуется более высокой воспроизводимостью по сравнению с КТ. С целью уменьшения количества неудач при планировании ЛТ необходимо учитывать и данные других методов исследования, таких как медиастиноскопия, эндоскопическое ультразвуковое исследование.

Определение целевого объема облучения является одним из важнейших этапов планирования ЛТ. Так, в некоторых исследованиях предлагается по данным ФДГ-ПЭТ/КТ при установлении стадии первичной опухоли и уточнении ее анатомической локализации использовать преимущества метаболической визуализации по сравнению с КТ и магнитно-

резонансной томографией. Несмотря на то что ПЭТ-сканирование не всегда решает проблему разграничения опухоли, определения окружающего ателектаза и гетерогенных участков внутри опухоли, ПЭТ/КТ характеризуется значительным снижением интрамодальной вариабельности по сравнению с КТ в покое [12–15] (рис. 2).

Кроме того, комплексная ПЭТ/КТ позволяет использовать сигнал для автоматического разграничения опухоли, что дополнительно редактирует оконтуривание объема облучения [16].

Следующим преимуществом использования ФДГ-ПЭТ/КТ в планировании ЛТ является тот факт, что ПЭТ-сканирование длится несколько минут, за счет чего уменьшается движение опухоли вследствие дыхания или застойной сердечной недостаточности. В настоящее время селекцию влияния фаз дыхания на определение объема облучения с помощью ФДГ-ПЭТ/КТ изучают в клинических исследованиях [17, 18].

В некоторых работах оценивали распределение дозы излучения на основе КТ и ФДГ-ПЭТ/КТ [4]. Показано существенное уменьшение облучаемых объемов при использовании ФДГ-ПЭТ/КТ для планирования ЛТ. Это, прежде всего, касается случаев ателектаза, когда ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет дифференцировать опухоль и коллапс легкого. Более чем у 80% пациентов отмечали уменьшение объемов, что позволяло обеспечивать эскалацию дозы при той же токсичности и уменьшение воздействия на нормальные ткани [19].

В настоящее время нет ни одного клинического рандомизированного исследования III фазы, в котором бы сравнивали клинические результаты использования в планировании ЛТ ФДГ-ПЭТ/КТ и КТ. Тем не менее показано, что ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет выявить отдаленные метастазы у 30% пациентов с НМРЛ III стадии, у которых они отсутствовали по данным КТ, что определило ведение пациента и его последующее лечение [19, 20].

В клинических исследованиях последних лет изучаются несколько направлений использования ФДГ-ПЭТ/КТ в планировании ЛТ. Прежде всего, это возможность уменьшения размеров радиационных полей и, следовательно, уменьшения выраженности побочных эффектов ЛТ [7, 8]. Является ли увеличение дозы таргетного облучения фактором повышения эффективности лечения — в настоящее время изучают в текущих клинических исследованиях [21].

В экспериментальных работах показано, что ПЭТ-сканирование может идентифицировать гетерогенные и более устойчивые к терапии области опухоли, к которым необходимо подвести более высокие дозы излучения для достижения лечебного эффекта [22–24]. В связи с этим исследовали изменения накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ во время курса ЛТ [16]. В среднем отмечали повышение поглощения РФП на 15%, что позволило авторам сделать вывод о включении ПЭТ-сканирования на ранних стадиях лечения для адаптации терапии [25].

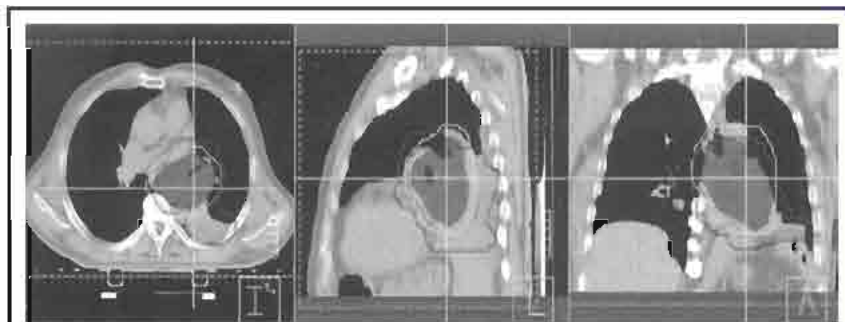
#### МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

Несмотря на то что многие исследователи изучали специфичность и чувствительность КТ по сравнению с ПЭТ-сканированием для выявления МРЛ, роль ПЭТ не была четко установлена [26–31]. Однако точность определения для медиастинальных лимфатических узлов выше у ФДГ-ПЭТ/КТ в сравнении с КТ [32].

Исследований, посвященных определению целевого объема по данным ФДГ-ПЭТ/КТ при планировании ЛТ у пациентов с МРЛ в доступной литературе мы не нашли.

В одной научной работе в результате использования ФДГ-ПЭТ/КТ у 25% пациентов с МРЛ были изменены размеры радиационных полей — как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения [33].

В единственном проспективном исследовании, в котором объемы об-



**Рис. 2.** Планирование радиотерапии с использованием КТ и ФДГ-ПЭТ/КТ с получением 3D-информации: светлая линия показывает GTV по данным ПЭТ + расширение 8 мм; темная линия представляет собой объем, полученный по КТ (GTV + 8 мм)

лучения определяли на основе ФДГ-ПЭТ/КТ и КТ, изучали частоту поражения пищевода [32].

Невзирая на то что <sup>18</sup>F-ФДГ максимально используется для планирования ЛТ при раке легкого, исследуются возможности новых РФП для получения более специфичных опухолевых характеристик, таких как пролиферация и гипоксия. Эти индикаторы находятся в настоящее время в стадии клинических исследований.

Таким образом, ФДГ-ПЭТ/КТ у больных НМРЛ позволяет сократить процесс планирования ЛТ за счет более автоматизированного контурирования объемов облучения и экономии ресурсов. Это создает перспективы для планирования ЛТ малых карцином легкого. Тем не менее существуют ограничения, связанные с уровнем поглощения индикаторного РФП эффектами индукции системной терапии на поглощение <sup>18</sup>F-ФДГ, различиями и мобилизацией пациента при диагностических и терапевтических процедурах, влиянием дыхательных экскурсий. Эти и многие другие вопросы могут быть решены при использовании новой ФДГ-ПЭТ/КТ-технологии, специально предназначенной для планирования ЛТ.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Boellaard R., Oyen W.J., Hoekstra C.J. et al. (2008) The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multicentre trials. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35: 2320–2333.  
 2. Helwig D., Baum R.P., Kirsch C. (2009) FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin*, 48: 59–69.  
 3. Dooms C., Verbeke E., Stroobants S. et al. (2008) Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.*, 26: 1128–1134.  
 4. Senan S., De Ruyscher D., Giraud P. et al. (2004) Literature-based recommendations for treatment planning and execution for high-precision radiotherapy in lung cancer. *Radiother. Oncol.*, 71: 139–146.  
 5. Nestle U., Kremp S., Grosu A.L. (2006) Practical integration of [<sup>18</sup>F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC):

the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother. Oncol.*, 81: 209–225.  
 6. Nestle U., Schaefer-Schuler A., Kremp S. et al. (2007) Target volume definition for <sup>18</sup>F-FDG PET-positive lymph nodes in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 34: 453–462.  
 7. van Der Wel A., Nijsten S., Flochstenbag M. et al. (2005) Increased therapeutic ratio by <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT planning in patients with clinical CT stage N2/N3 M0 non-small cell lung cancer (NSCLC): a modelling study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 61: 648–654.  
 8. De Ruyscher D., Wanders S., Minken A. et al. (2005) Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: results of a prospective study. *Radiother. Oncol.*, 77: 6–10.  
 9. De Ruyscher D., Wanders S., van Flaren E. et al. (2005) Selective mediastinal node irradiation on basis of the FDG-PET scan in patients with non-small cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 62: 988–994.  
 10. Belderbos J.S., Heemsbergen W.D., De Jaeger K. et al. (2006) Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 66: 126–134.  
 11. Sura S., Greco C., Gelbino D. et al. (2008) <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based assessment of local failure patterns in non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 70: 1397–1402.  
 12. Nestle U., Kremp S., Schaefer-Schuler A. et al. (2005) Comparison of different methods for delineation of <sup>18</sup>F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.*, 46: 1342–1348.  
 13. van Baardwijk A., Bosmans G., Boersma L. et al. (2007) PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 68: 771–778.  
 14. Stroom J., Blaauwgeers H., van Baardwijk A. et al. (2007) Feasibility of pathology-correlated lung imaging for accurate target definition of lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 69: 267–275.  
 15. Schaefer A., Kremp S., Hellwig D. et al. (2008) A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35: 1989–1999.  
 16. MacManus M., Nestle U., Rosenzweig K.E. et al. (2009) Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother. Oncol.*, 91: 85–94.  
 17. Neimeh S.A., Erdi Y.E., Rosenzweig K.E. et al. (2003) Reduction of respiratory motion artifacts in PET imaging of lung cancer by respiratory correlated dynamic PET: methodology and comparison with respiratory gated PET. *J. Nucl. Med.*, 44: 1644–1648.  
 18. Grgic A., Nestle U., Schaefer-Schuler A. et al. (2009) FDG-PET-based radiotherapy planning in lung cancer: optimum breathing protocol and patient positioning — an intraindividual comparison. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 73: 103–111.

19. Hicks R.J., Kalff V., MacManus M.P. et al. (2001) <sup>18</sup>F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.*, 42: 1596–1604.  
 20. MacManus M.P., Hicks R.J., Matthews J.P. et al. (2001) High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: Implications for radical radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 50: 287–293.  
 21. van Baardwijk A., Wanders S., Boersma L. et al. (2010) Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stage I–III non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28: 1380–1386.  
 22. Aerts H.J., Bosmans G., van Baardwijk A.A. et al. (2008) Stability of <sup>18</sup>F-deoxyglucose uptake locations within tumor during radiotherapy for NSCLC: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 71: 1402–1407.  
 23. Aerts H.J., van Baardwijk A.A., Petit S.F. et al. (2009) Identification of residual metabolic active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (<sup>18</sup>F) fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. *Radiother. Oncol.*, 91: 388–392.  
 24. van Baardwijk A., Bosmans G., Dekker A. et al. (2007) Time trends in the maximal uptake of FDG on PET scan during thoracic radiotherapy in relation to metabolic response. A prospective study in locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Radiother. Oncol.*, 82: 145–152.  
 25. Brink I., Schumacher T., Mix M. et al. (2004) Impact of [<sup>18</sup>F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 31: 1614–1620.  
 26. Fischer B.M., Mortensen J., Langer S.W. et al. (2007) A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann. Oncol.*, 18: 338–345.  
 27. Niho S., Fujii H., Murakami K. et al. (2007) Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 57: 328–333.  
 28. Pandit N., Gonen M., Krug L. et al. (2003) Prognostic value of [<sup>18</sup>F]FDG-PET imaging in small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 30: 78–84.  
 29. Shen Y.Y., Shiao Y.C., Wang J.J. et al. (2002) Whole-body <sup>18</sup>F-2-deoxyglucose positron emission tomography in primary staging small cell lung cancer. *Anticancer Res.*, 22: 1257–1264.  
 30. Kamel E.M., Zwahlen D., Wyss M.T. et al. (2003) Whole-body (<sup>18</sup>F)-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.*, 44: 1911–1917.  
 31. van Loon J., De Ruyscher D., Wanders R. et al. (2010) Selective nodal irradiation on basis of <sup>18</sup>F-FDG-PET scans in limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 77: 329–336.  
 32. van Loon J., Offermann C., Bosmans G. et al. (2008) (<sup>18</sup>F)FDG-PET based radiation planning of mediastinal lymph nodes in limited disease small cell lung cancer changes radiotherapy fields: a planning study. *Radiother. Oncol.*, 87: 49–54.  
 33. Mees G., Oerckx R., Vangestel C. et al. (2009) Molecular imaging of hypoxia with radiolabeled agents. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 36: 1674–1686.  
 34. Christian N., Lee J.A., Bol A. et al. (2009) The limitation of PET imaging for biological adaptive-MRT assessed in animal models. *Radiother. Oncol.*, 91: 101–106.

**Можливості та обмеження ПЕТ-сканування в плануванні променевої терапії при раку легені (стан проблеми)**

*О. Ю. Столярова*

*Національний інститут раку, Київ*

**Резюме.** Проаналізовано дані літератури про використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) в плануванні променевої терапії, зокрема, раку легені. Наведено можливості й обмеження ПЕТ-технології у визначенні обсягів опромінення пухлини з метою створення ескаляційної лікувальної дози і захисту навколишніх тканин.

**Ключові слова:** позитронно-емісійна томографія, планування променевої терапії, рак легені.

**Possibilities and limitations of PET scan in planning of radiation therapy of patients with lung cancer (state of problem)**

*O. Y. Stolyarova*

*National Cancer Institute, Kyiv*

**Summary.** The literature data about the use of positron-emission tomography (PET) in planning of radiation therapy, in particular, lung cancer are analysed. Possibilities and limitations of PET-technology in determination of tumour volumes of irradiation with the purpose of creation of escalation curative dose and defence of surrounding tissues are presented.

**Key words:** positron-emission tomography, planning of radiation therapy, lung cancer.