
Uporaba 18F - FDG PET/CT pri bolnikih z malignim melanomom

The Use of 18F - FDG PET/CT in Patients with Malignant Melanoma

Katarina Zevnik^{1,2}

¹Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Povzetek

Z odkritjem zaviralcev imunskih kontrolnih točk in z razvojem tarčno specifičnega zdravljenja so bili postavljeni novi mejniki v zdravljenju bolnikov z melanomom, ki predstavlja najbolj agresivno različico kožnega raka. Pomembno je zgodnje prepoznavanje metastatske bolezni zaradi hitre uvedbe ustreznega sistemskega zdravljenja. 18F - FDG PET/CT preiskava predstavlja uporabno slikovno metodo v diagnostiki melanoma, predvsem pri višjih izhodiščnih stadijih bolezni. Z uporabo določenih PET - parametrov (SUV max, MTV, TLG) lahko uspešno spremljamo odgovor na zdravljenje pri bolnikih na tarčni terapiji in imunoterapiji, v več študijah je je potrjena tudi prognostična napovedna vrednost določenih metaboličnih slikovnih biomarkerjev. PET/CT preiskava omogoča zgodnje prepoznavanje imunsko pogojenih neželenih učinkov pri bolnikih na zdravljenju z imunoterapijo, kar je pomembno za hitro ukinitvev terapije in morebitno uvedbo ustrezne imunosupresivne terapije. Z razvojem molekularnih raziskav se odpirajo možnosti tudi v iskanju novih tarčno specifičnih PET - radiofarmakov za diagnostiko in terapijo malignega melanoma.

Ključne besede: 18F – FDG, fluorodeoksiglukoza, PET/CT, imunoterapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, imunsko pogojeni neželeni učinki.

Abstract

The discovery of immune checkpoint inhibitors and the development of targeted therapy have set new milestones in the treatment of patients with melanoma, which represents the most aggressive form of skin cancer. Early detection of metastatic disease is important for the prompt introduction of appropriate systemic treatment. 18F-FDG PET/CT is a useful imaging method in the diagnosis of melanoma, especially in advanced stages of the disease. Using certain PET parameters (SUV max, MTV, TLG), we can successfully monitor treatment response in patients receiving targeted and immunotherapy. In several studies, the prognostic predictive value of certain metabolic imaging biomarkers has also been confirmed. PET/CT imaging enables early detection of immune-related adverse effects in patients receiving immunotherapy, which is important for the prompt discontinuation of therapy and potential introduction of appropriate immunosuppressive therapy. The development of molecular research also opens up new possibilities for the search for new targeted PET radiopharmaceuticals for the diagnosis and therapy of malignant melanoma.

Keywords: 18F – FDG, fluorodeoxyglucose, PET/CT, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy-related adverse effects.

1. Uvod

Maligni melanom predstavlja cca. 5% vseh kožnih rakov, pri čemer se incidenca povečuje. Smrtnost je še vedno relativno visoka in predstavlja 90% vseh smrti zaradi kožnih rakov. V zadnjih letih prišlo do izrazitega razvoja pri zdravljenju bolnikov z melanomom. Z uporabo tarčne terapije in imunoterapije smo priča dobrim odgovorom na zdravljenje, včasih tudi dolgotrajnim remisijam. Pomembno je ustrezno določanje začetnega stadija bolezni in uporaba ustreznih slikovnih diagnostičnih preiskav za ugotavljanje razvoja bolezni ter za spremljanje učinkov zdravljenja. V zadnjih dvajsetih letih se je preiskava 18 - FDG PET/CT izkazala za zelo uporabno neinvazivno metodo v diagnostiki rakavih bolezni, vedno več študij dokazuje uporabnost PET/CT tudi pri diagnostiki melanoma.

Pri 18F-FDG PET/CT preiskavi pacientu intravensko vbrizgamo s pozitronskim sevalcem F-18 označeno molekulo FDG (fluorodeoksiglukoza), ki ima specifično biodistribucijo. Izsevani pozitroni izotopa F-18 se

v tkivih anihilirajo, pri čemer nastaneta dva koincidenčna gama fotona, ki se izsevata v nasprotni smeri (180°). Koincidenčna fotona cirkularno razporejeni detektorji PET – kamere zaznajo kot en dogodek, ki se locira v točno določen predel telesa. Pred zajemanjem podatkov s PET kamero, na isti napravi opravimo še nizkodozni CT za korekcijo atenuacije gama žarkov in zaradi ustrezne anatomske korelacije. Računalniška programska obdelava podatkov omogoča fuzijo PET/CT slik, z dokaj natančno lokalizacijo radioaktivnih lezij v telesu.

¹⁸F - FDG je analog glukoze. V celico vstopa preko glukoznih membranskih transporterjev (GLUT1, GLUT3) s facilitirano difuzijo, čemur sledi proces fosforilacije s heksokinazo. Za razliko od glukoze, FDG nima hidroksilne skupine na 2-C poziciji in ne more vstopati v procese glikolize. Posledično se fosforilirana radioizotopsko označena molekula FDG kopiči v celici, oz. v določenih tkivih, kar lahko na PET - slikah vidimo kot področje povišane radioaktivnosti.

Povišano kopičenje FDG odraža povišan metabolizem glukoze, kar je fiziološko prisotno v možganih, rjavih adipocitih in v srčni mišici ter v nekaterih drugih tkivih. Večina tumorskih celic ima povišan metabolizem in zato povišan privzem FDG. Tumorske celice imajo tudi povišano ekspresijo GLUT transporterjev, heksokinaz, ter povišano stopnjo glikolize, kar se odraža v visokem intracelularnem privzemu in kopičenju FDG. Za izplavljanje FDG iz celice potrebna predhodna defosforilacija s pomočjo encima glukoza-6-fosfataze, ki pa je v rakavih celicah prisotna le v manjših količinah. FDG za razliko od glukoze ne vstopa v procese glikolize. Posledično ostaja 'ujeta' v rakavi celici, tako da so na PET - slikah rakave lezije običajno močno radioaktivne.

2. Uporaba ¹⁸F - FDG PET/CT preiskave pri bolnikih z malignim melanomom v fazi določanja stadija

Z namenom ustreznih priporočil glede diagnostike in zdravljenja malignega melanoma ter poenotenja različnih evropskih zdravstvenih centrov, so bile pod okriljem evropskih zdravniških združenj (EDF, EADO, EORTC) izdane združene evropske interdisciplinarne smernice (2022), ki podajajo naslednja priporočila o uporabnosti diagnostičnih preiskav, vključno s PET/CT, glede na začetne stadije bolezni.

2.1. Stadij IA

Uporaba PET/CT preiskave pri bolnikih s stadijem IA ni priporočljiva in ne prinaša posebnih koristi ter nima dodatne napovedne vrednosti. Poveča se možnost lažno pozitivnih najdb. Po primarnem kirurškem posegu oz. široki reeksciziji ležišča tumorja, se bolnike spremlja.

2.2. Stadij IB

Pri bolnikih s stadijem IB, se svetuje uporaba ultrazvoka lokoregionalnih bezgavčnih lož s citološko punkcijo v primeru sumljivih bezgavk. V primeru klinično in ultrazvočno negativnih patoloških bezgavk se opravi biopsija varovalne bezgavke (SNB). Druga slikovna diagnostika v tej fazi ni potrebna.

2.3. Stadij II (pT2b - pT4)

Pri bolnikih stadija II je število pozitivnih izvidov (prisotni oddaljeni zasevki), ugotovljenih s pomočjo slikovne diagnostike (PET/CT, CT s KS + MR glave s KS), dokaj nizko. Poročajo o nizki in variabilni senzitivnosti PET/CT preiskave v razponu od 0 - 67%, z nekoliko boljšo specifičnostjo od 77% - 100%, tako da se na tem mestu PET/CT odsvetuje.

Več študij je potrdilo, da PET/CT pri bolnikih stadija II ne prinaša dodane vrednosti. S. Ravichandran in sod. so v monocentrični retrospektivni študiji, opravljeni na 258 pacientih stadija II (113 pacientov) in stadija III (145 pacientov), ugotavljali prisotnost oddaljenih metastaz pri 3 bolnikih stadija II (2,7%) in pri 7 bolnikih stadija III (4,8%).

Dodatna slikovna diagnostika prihaja v poštev pri bolnikih stadija IIC (pT4b), pri katerih je prognoza nekoliko slabša. Zaradi prisotnosti ulceracij v primarnem tumorju je večja možnost oddaljenih metastaz. Priporočeno je opraviti CT s KS prsnega koša in trebuha. Pri bolnikih s primarnim MM na glavi ali na vratu, se opravi tudi CT - vratu pred SNB operacijo. V poštev prihaja tudi PET/CT preiskava celega telesa, kot izhodišče za ev. prihodnja slikanja.

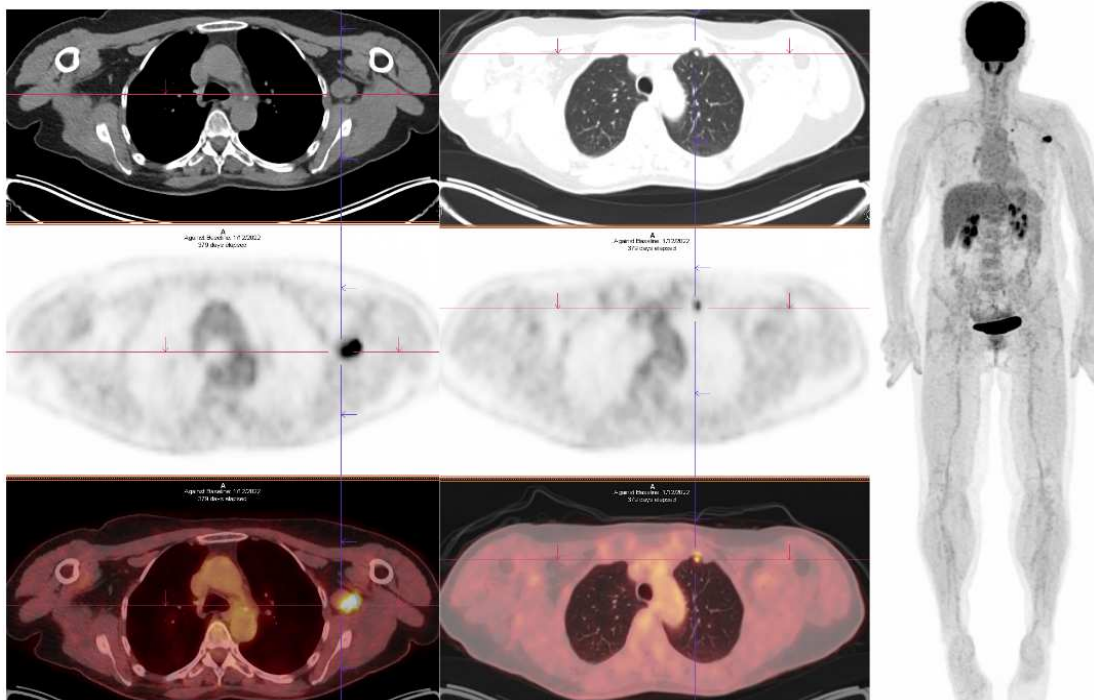
2.4. Stadij III

Pri bolnikih s klinično sumljivimi bezgavkami ali ob nedoločenih bezgavkah je potrebno opraviti UZ z ev. UZ vodeno punkcijo, pred SNB operacijo. V primeru pozitivnega izvida - bolniki stadija III ($\geq N1$) - se svetuje dodatna slikovna diagnostika bodisi s CT vratu, toraksa in abdomna s KS ali s PET/CT preiskavo ter MR glave za ugotavljanje možganskih zasevkov. V to skupino spadajo tudi bolniki z metastazami v lokoregionalnih bezgavkah ali z 'in-transit', satelitskimi in/ali mikosatelitskimi zasevki.

Izjemo predstavljajo bolniki s stadijem III z mikrometastazami v bezgavkah (N1a in N2a), pri katerih naj bi bila pojavnost oddaljenih zasevkov nizka ($< 2\%$), tako da ostaja potreba po dodatni diagnostiki pri slednjih vprašljiva.

Pri bolnikih s klinično evidentnimi patološkimi bezgavkami ali z in-transit/satelitskimi zasevki je priporočljivo opraviti PET/CT celega telesa pred nadaljnjo evalvacijo regionalnih bezgavk. Posebno pri bolnikih z MM v področju okončin so lahko na PET/CT preiskavi vidni nodularni metastatski mehko tkivni depoziti, ki bi jih s CT preiskavo ali s kliničnim pregledom lahko spregledali. Pri ostalih bolnikih z malignim melanomom glave, trupa, hrbta se lahko opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha. V primeru nevroloških simptomov, je potrebno v fazi določanja stadija opraviti še MR glave.

Podatki iz različnih observacijskih študij in meta-analiz potrjujejo točnost PET/CT preiskave pri ugotavljanju prisotnosti metastaz v fazi določanja stadija pri bolnikih z obsežno prizadetostjo regionalnih bezgavk. V večji meta-analizi (Rodriguez Rivera in sod., 2014) so analizirali uporabnost FDG PET/CT preiskave pri bolnikih z melanomom stadija III. Celokupna senzitivnost za ugotavljanje sistemskih metastaz je bila 89,42%, specifičnost 88,78%. Pri 22% pacientov (126/573) so po opravljeni PET/CT preiskavi ugotavljali spremembo stadija in/ali spremembo načrta zdravljenja.



Slika 1: Prikaz PET/CT preiskave pri melanomskem bolniku z metastatsko bezgavko levo aksilarno. Ugotovljen hipermetaboličen nodule v pljučih, sumljiv za zasevek. (iz arhiva OI)

2.5. Stadij IV in simptomatska bolezen

Pri bolnikih z ugotovljenimi metastazami ali s sumom na sistemske zasevke že v fazi primarne diagnostike, je potrebno natančno zamejiti bolezen ter opredeliti obseg bolezni in velikost tumorskega bremena. Svetovana je dodatna slikovna diagnostika s CT s KS ali s PET/CT celega telesa ter ev. MR glave. Pri teh bolnikih priporočajo analizo vrednosti serumske LDH zaradi prognostične napovedne vrednosti slednjega parametra.

Nekateri avtoriji priporočajo izhodiščno CT preiskavo zaradi lažjega spremljanja učinka zdravljenja v prihodnje, posebno pri uporabi imunoterapije.

Preiskava PET/CT je uporabna predvsem za izključevanje drugih oddaljenih zasevkov, v primeru potencialno resektabilne bolezni. S pomočjo PET/CT preiskave je možna opredelitev za zasevke najbolj sumljivih hipermetaboličnih žarišč za ev. ciljno biopsijo.

PET/CT preiskava se je izkazala za visoko senzitivno predvsem pri napredovali bolezni in za manj senzitivno pri nižjih stadijih bolezni, 100% vs. 84% (Dinnes in sod., 2019).

3. Uporaba 18F - FDG PET/CT preiskave pri bolnikih z napredovalim metastatskim malignim melanomom za oceno učinkov zdravljenja in prognostifikacijo

Uporaba FDG PET/CT preiskave pri bolnikih z metastatskim melanomom je v porastu. Veča se potreba po zgodnejših napovednih dejavnikih. V slikovni diagnostiki so v študijah v fazi testiranja uporabnosti ter napovedne vrednosti t. i. slikovni biomarkerji, pri katerih se ugotavlja možna prognostična vrednost posameznih parametrov. Pri PET/CT preiskavi opravljamo semikvantitativne meritve radioaktivnosti v tumorskem tkivu (SUV - Standardized Uptake Value), s pomočjo specializirane programske opreme se lahko izračuna metaboličen volumen tumorja in analizira nekatere druge slikovne biomarkerje, ki lahko bolj celovito prikažejo obseg bolezni (MTV - metabolic tumor value, TLG - total lesion glycolysis).

Pri oceni odgovora na zdravljenje s PET/CT preiskavo se za neštudijske namene pogosto poslužujemo vizualne ocene. V pomoč so nam validirane vizualne skale (Deuille score lestvica), kjer ocenjujemo metabolično aktivnost patoloških lezij glede na fiziološko aktivnost v krvnem prostoru. Za študijske namene je bilo predlaganih več metaboličnih PET – kriterijev, ki pa niso še ustrezno validirani (EORTC, PERCIST).

Raziskav o uporabnosti PET/CT preiskave pri starejši konvencionalni kemoterapiji je malo, zaradi slabše učinkovitosti tedanjega zdravljenja, ki je bila omejeno na kemoterapijo (npr. dakarbazin) in interleukin (IL-2).

Več je študij o uporabnosti PET/CT preiskave za oceno odgovora na zdravljenje s tarčnimi zdravili (BRAF/MEK zaviralci) pri melanomskih bolnikih z BRAF mutacijo. Pri zdravljenju z zaviralci malih molekul onkogenih poti ugotavljajo podaljšanje preživetja tudi pri bolnikih, ki se jim tumorske lezije znatno ne zmanjšajo in je odgovor na zdravljenje po RECIST kriterijih ocenjen kot stagnacija bolezni. Pri uporabi RECIST kriterijev se ocenjuje le pet tarčnih lezij, kar pogosto ne zagotavlja vpogleda v celotno breme bolezni, prav tako ni možno upoštevati heterogenosti odgovora na zdravljenje posameznih lezij. Funkcionalna slikovna diagnostika te omejitve presega, možno je ugotavljanje zgodnjega biološkega odgovora posameznih lezij, ki so po velikosti nespremenjene, hkrati je možna tudi kvantifikacija celotnega tumorskega bremena.

FDG PET/CT preiskava izkorišča lastnost rakavih celic, da presnavljajo glukozo preferenčno preko glikolize, ne glede na stanje oksigenacije v tumorskem tkivu (Warburgov efekt). Pri zdravljenju z BRAF zaviralci se pri dobrem odzivu na terapijo metastatske lezije sčasoma zmanjšajo, kar je vidno na klasičnih morfoloških slikanjih (CT, MR). Na PET/CT preiskavi pri bolnikih, ki so odzivni na zdravljenje, pogosto vidimo znižan privzem FDG že mnogo pred morfološkimi spremembami, kar je posledica zavrte glikolize preko MAPK signalnih poti. Preiskava ima pomembno vlogo pri stratifikaciji bolnikov na odzivne in neodzivne na zdravljenje oz. pri prognostifikaciji. Visoka metabolična aktivnost v metastatskih lezijah na zgodnjih kontrolnih PET/CT preiskavah govori v prid bolezni refraktrani na zdravljenje.

McArthur in sod. (2012) so v svoji študiji opravili kvantifikacijo tumorskega bremena pri melanomskih bolnikih na zdravljenju z BRAF/MEK zaviralci ter ugotavljali statistično pomembno korelacijo znižanja metaboličnega tumorskega bremena na PET/CT preiskavi z daljšim celokupnim preživetjem.

Pri cca. 26% bolnikov na tarčni terapiji ugotavljajo heterogen odgovor posameznih lezij. Pri slednjih je čas do progressa krajši, ne ugotavljajo pa vpliva na celokupno preživetje. S PET/CT preiskavo je možna analiza posameznih lezij na konsekventnih preiskavah ter ugotavljanje prisotnosti posameznih lezij refraktarnih na zdravljenje. Analize progresivnih lezij bodo v prihodnje v pomoč pri raziskovanju rezistence rakavih celic in pri iskanju alternativnih metaboličnih poti, ki omogočajo rezistentnim klonom melanomskih celic, da zaobidejo BRAF zavoro. Ob tem se odpirajo možnosti za ugotavljanje novih terapevtskih tarč v metabolizmu rakavih celic.

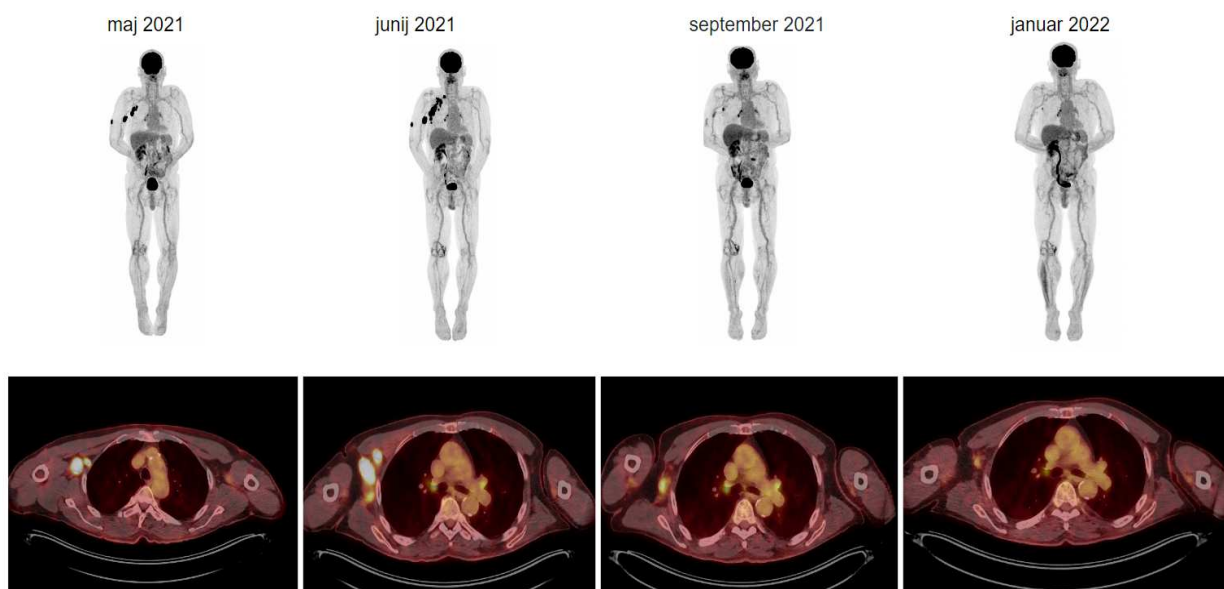
4. Uporaba 18F - FDG PET/CT preiskave pri melanomskih bolnikih na zdravljenju z imunoterapijo

Z odkritjem inhibitorjev imunskih kontrolnih točk (ICI) je v zadnjem desetletju prišlo do pomembnih premikov v zdravljenju raka. Z inhibicijo signalnih poti preko imunskih nadzornih točk (vezava specifičnih protiteles na membranske proteine PD-1, PDL-1, CTLA4 na določenih imunskih celicah), je omogočena aktivacija T - limfocitov, ključnih za prepoznavanje in uničenje rakavih celic.

Pri zdravljenju z imunoterapijo se srečujemo z novimi izzivi v slikovni diagnostiki pri oceni odgovora na zdravljenje. Opažamo pojav novih entitet, različnih vzorcev odgovora na zdravljenje, ki niso bili značilni pri zdravljenju z drugimi klasičnimi kemoterapevtiki. Posledično se je pojavila potreba po novih evalvacijskih radioloških in nuklearno-medicinskih kriterijih za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja z imunoterapijo.

4.1. Pseudoprogres

Pri bolnikih zdravljenih z imunoterapijo lahko pride do lažnega progressa bolezni, ti. pseudoprogresa. Pojav ugotavljamo pri do cca. 10% melanomskih bolnikov. Tumorske lezije se prehodno povečajo zaradi intenzivne limfocitne infiltracije. Vnetne celice imajo povišan metabolizem in posledično povišan privzem 18F - FDG, kar na PET/CT slikah lahko zaznamo kot povečanje lezije in povišano metabolično aktivnost v tumorskih lezijah. Ob nadaljevanju zdravljenja se pri pseudoprogresu rakave lezije sčasoma zmanjšajo, zniža se metabolična aktivnost. Nadaljevanje zdravljenja z IT v teh primerih pogosto korelira s podaljšanim preživetjem, tako da je ob sumu na pseudoprogres slikovno preiskavo potrebno ponoviti čez cca. 2 meseca, da ne bi po nepotrebnem prezgodaj ukinjali učinkovite terapije. Vse več je priporočil, glede nadaljevanja zdravljenja pri ti. klinični koristi ('clinical benefit'), če pri bolniku ni prisotnih večjih stranskih učinkov zdravljenja. Zaradi pojava pseudoprogresa je prišlo pri zdravljenju z imunoterapijo prišlo redefinicije standardnih evalvacijskih kriterijev za oceno učinka zdravljenja. Za spremljanje bolnikov na IT s PET/CT preiskavo so predlagani različni kriteriji, ki upoštevajo možnost pseudoprogresa (imPERCIMT, imPERCIST, iPERCIST, PECRIT). Vsi omenjeni kriteriji so bili predlagani na podlagi manjših študij, potrebne so dodatne večje kohortne raziskave in ustrezna validacija.



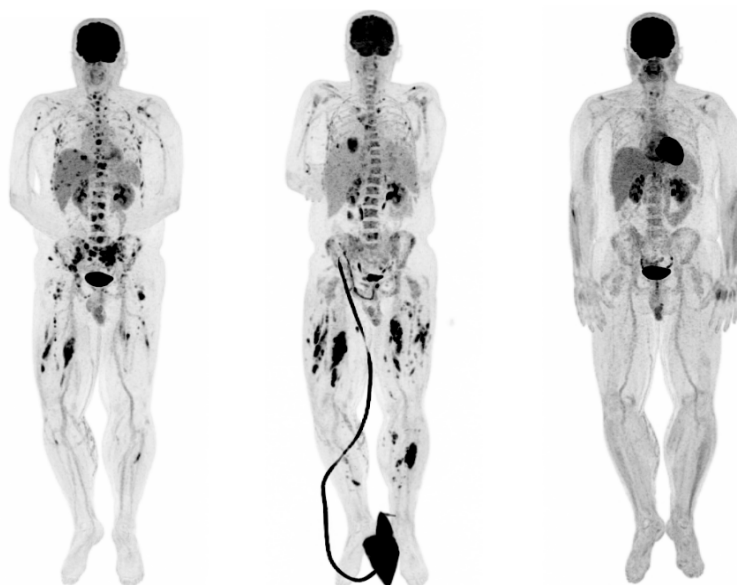
Slika 2: Pseudoprogres pri bolniku z metastatskim melanomom (iz arhiva OI)

4.2. Hiperprogres

Pri 4% - 29% bolnikov s solidnimi tumorji na zdravljenju z ICI ugotavljamo izrazit progres bolezni, kjer se tumorsko breme v kratkem času podvoji. Bolniki imajo zelo slabo prognozo, tako da je potrebna hitra menjava terapije.

4.3. Dolgotrajen odgovor na zdravljenje

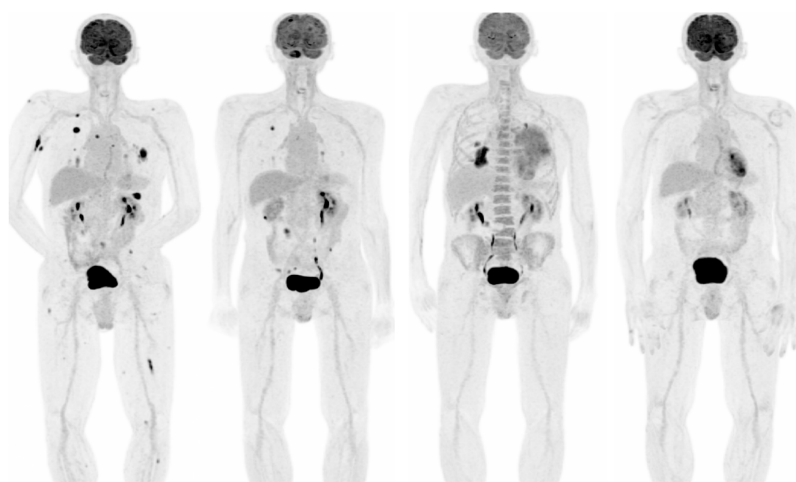
Po nekaterih študijah (KEYNOTE - 006), so ugotavljali daljša obdobja brez bolezni pri večjem številu bolnikov na imunoterapiji, s celokupnim štiriletnim preživetjem do 44%.



Slika 3: MIP prikazi melanomskega bolnika (3D prikaz razporeditve radioaktivnosti v telesu) z dolgotrajnim odgovorom na zdravljenje z imunoterapijo. Na levi sliki pred zdravljenjem, na srednji sliki 1 mesec po pričetku zdravljenja in na desni sliki 6 mesecev po pričetku zdravljenja (iz arhiva OI)

4.4. Disociiran (mešan) odgovor na zdravljenje

Pri do 10% bolnikov na zdravljenju z ICI ugotavljamo disociiran, tj. mešan odgovor na zdravljenje. Določene tumorske lezije se povečajo in imajo povišan metabolizem, nekatere se zmanjšajo in so metabolično manj aktivne, določene lahko tudi povsem izginejo, kar je lahko posledica tumorske heterogenosti in heterogenosti tumorskega mikrookolja. V določenih retrospektivnih kohortnih študijah so ugotavljali korist nadaljevanja zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih z mešanim odgovorom na zdravljenje, četudi so bili bolniki po standardnih kriterijih klasificirani v kategorijo progresivne bolezni (PD, PMD). Prednost PET/CT preiskave na tem mestu je njena visoka senzitivnost in možnost ocene odgovora na zdravljenje pri posameznih lezijah. Možno je tudi kombinirano zdravljenje z imunoterapijo in obsevanjem ali lokalnim kirurškim zdravljenjem posameznih oligoprogresivnih lezij.

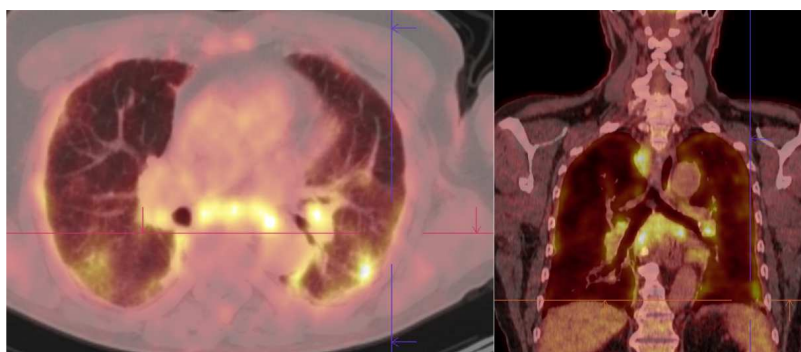


Slika 4: MIP prikazi bolnika z melanomom z disociiranim odgovorom na zdravljenje. Na skrajni levi sliki pred pričetkom zdravljenja z imunoterapijo, na skrajni desni sliki MIP bolnika 1,5 leta po pričetku zdravljenja. (iz arhiva OI)

5. Ugotavljanje imunske aktivacije in neželenih imunsko pogojenih stranskih učinkov (IRAE) s PET/CT preiskavo pri melanomskih bolnikih na ICI

Pri zdravljenju z imunoterapijo pride do aktivacije imunskega sistema. Nekatere posredne znake imunske aktivacije lahko spremljamo s PET/CT preiskavo. Aktivirane imunske celice imajo povišan metabolizem in posledično povišan privzem FDG. Opravljenih je bilo več študij z namenom ugotavljanja vpliva povišane metabolične aktivnosti v limfatičnih organih, ki je posredni pokazatelj aktivacije imunskega sistema, na uspešnost zdravljenja in preživetje. Ugotavljali so korelacijo povišane metabolične aktivnosti v vranici, kostnem mozgu, v ščitnici s preživetjem. Ugotovljena je bila predvsem pozitivna korelacija pojava avtoimunskega tiroiditisa z ugodnim potekom bolezni.

Pri določenih bolnikih na imunoterapiji ugotavljamo pojav ti. sarkoidne reakcije ali 'sarkoid-like' limfadenopatije. Na PET/CT preiskavi je videti izrazito povišano metabolično aktivnost v mediastinalnih bezgavkah in v bezgavkah pljučnih hilusov, lahko tudi na vratu in v abdomnu. Bezgavke niso nujno povečane, histološko gre za tvorbo sarkoid-like epitelooidnih granulomov. V študiji 41 melanomskih bolnikov na zdravljenju z ipilimumabom (Sachpekidis. C in sod, 2019) je imelo 10% bolnikov vidno sarkoidno reakcijo. Pri vseh bolnikih s sarkoidno mediastinalno limfadenopatijo so ugotavljali ugoden potek zdravljenja oz. je bila bolezen pod kontrolo.

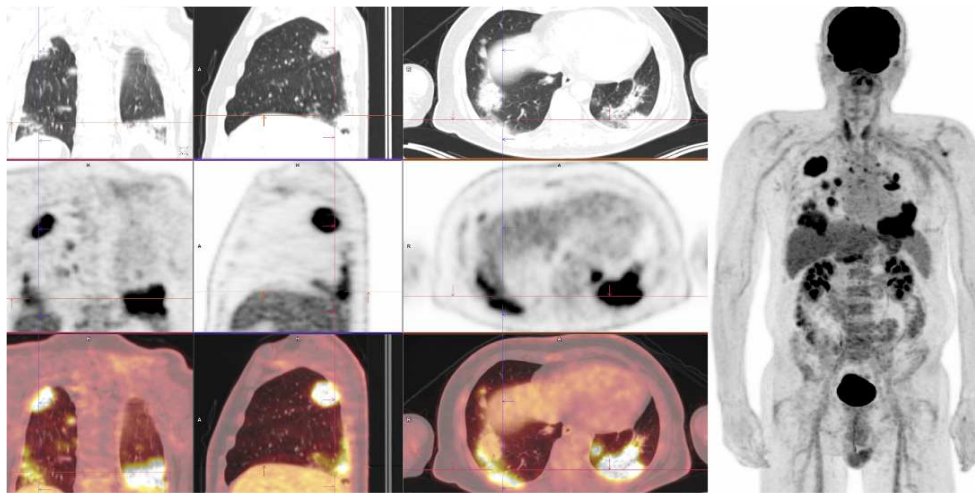


Slika 5: Sarkoidna mediastinalna limfadenopatija. Histološko verificirana sarkoidna reakcija v pljučih. (iz arhiva OI)

Pri zdravljenju z inhibitorji imunskih kontrolnih točk lahko pride do resnih neželenih učinkov (IRAE) zaradi imunomodulatornih učinkov in splošne imunske aktivacije. Ugotavljamo pojav intenzivnih vnetnih reakcij v sicer zdravih organih in tkivih z vidno povišano metabolično aktivnostjo na PET/CT preiskavi na mestih vnetja, pogosto pred pojavom kliničnih znakov, kar je pomembno za ustrezno hitro ukrepanje. Pri resnejših zapletih kot so kolitis in pneumonitis je potrebna hitra prekinitve zdravljenja z imunoterapijo in uvedba imunosupresijskega zdravljenja.

Kolitis predstavlja pogost neželeni učinek imunoterapije, z incidenco do 15% pri kombinirani terapiji. Možne so hude posledice, včasih s kirurško odstranitvijo prizadetega črevesnega segmenta. PET/CT je za odkrivanje kolitisa relativno dobro senzitivna preiskava z nekoliko nižjo specifičnostjo. Problem predstavlja velika variabilnost fiziološke distribucije radiofarmaka v črevesju. Pri sladkornih bolnikih na terapiji z metforminom je privzem radiofarmaka v črevesju difuzno povišan.

Pojav pneumonitisa ugotavljamo pri do 10% bolnikov zdravljenjih z PD1/PDL1 zaviralci. Možni so različni vzorci pljučnih zgostitev, vidnih na CT. Najpogosteje so vidne zgostitve po vzorcu organizirajoče pljučnice in zgostitve gostote mlečnega stekla. Pljučni infiltrati imajo običajno povišano metabolično aktivnost na PET/CT preiskavi.



Slika 6: Pneumonitis (iz arhiva OI)

Pojav tiroiditisa je en izmed pogostejših stranskih učinkov imunoterapije, kar uspešno prepoznavamo s PET/CT preiskavo. Od pogostejših neželenih učinkov v študijah navajajo še pojav dermatitisa, avtoimunskega hepatitisa, miozitisa in revmatične polimialgije, polisinovitisa/artritisa, pankreatisa in hipofizitisa. S PET/CT preiskavo pri melanomskih bolnikih napravimo slikanje celega telesa (od temena do prstov na stopalih), tako da opišemo vsa področja patološko povišane metabolične aktivnosti, ki bi lahko predstavljala imunsko pogojene neželene učinke.

Omejitev predstavljajo manjše lezije, ki so pod resolucijo PET - kamere in spremembe v parenhimskih organih, ki imajo že v osnovi višjo fiziološko metabolično aktivnost (npr. težje prepoznavanje hepatitisa). Težje je tudi prepoznavanje intrakranialnih patoloških imunsko pogojenih sprememb (hipofizitis, encefalitis) zaradi fiziološko visoke metabolične možganske aktivnosti.

6. Prednosti in slabosti uporabe ^{18}F - FDG PET/CT preiskave pri diagnostiki metastaz pri bolnikih z napredujočim metastatskim melanomom

PET/CT preiskava se je izkazala zelo učinkovito pri odkrivanju oddaljenih zasevkov pri bolnikih z melanomom. V študiji 50 bolnikov z metastatskim melanomom (Pfluger in sod, 2011) je imela preiskava PET/CT v primerjavi s CT s kontrastom senzitivnost 97% vs. 85% in specifičnost 93% vs. 63%.

V večji monocentrični študiji na 80 bolnikih z melanomom stadija IV na imunoterapiji (Jean-Baptiste Le Goubey in sod., 2021) so primerjali preiskavi ^{18}F - FDG PET/CT in CT s kontrastom. V 33% primerov so ugotavljali neujemanja med preiskavama. V 80% neujemanj so bili zaradi izvida PET/CT preiskave pacienti uvrščeni v višji stadij. Pri 17% vseh neujemanj je sledila sprememba načrta zdravljenja, najpogosteje je sledilo dodatno ciljano obsevanje progresivne lezije. Ugotavljali so boljše prepoznavanje metastatskih malignih lezij s PET/CT preiskavo predvsem v koži, podkožju in mehkih tkivih ter slabšo zaznavnost patoloških nodulov v pljučih, ki so bili bolj vidni na diagnostičnem CT pljuč.

V sistematični pregledni študiji (Bisschop in sod, 2020) so ugotavljali boljše senzitivnost CT preiskave napram PET/CT preiskavi pri diagnostiki metastatskih pljučnih nodulov.

Slabša je tudi senzitivnost PET/CT preiskave pri ugotavljanju metastaz v jetrih zaradi fiziološko višje jetrne metabolične aktivnosti. Z novejšimi digitalnimi PET - kamerami pričakujemo delno odpravo teh omejitev. PET/CT preiskava ima dobro senzitivnost pri ugotavljanju metastatskih depozitov v črevesju in mezenteriju, specifičnost pa je slabša zaradi izrazite variabilnosti fiziološke aktivnosti v črevesju.

Možganske zasevke ugotavljamo pri do 50% bolnikov z metastatskim malignim melanomom. Za doseg lokalnega nadzora nad boleznijo, je običajno potrebno lokalno zdravljenje (kirurgija, radiokirurgija). Zaznavanje možganskih zasevkov s PET/CT preiskavo je oteženo zaradi fiziološko visoke metabolične aktivnosti v možganih. Posledično je senzitivnost PET/CT preiskave za ugotavljanje intrakranialnega razsoja nizka. Ob kliničnem sumu na možganske zasevke je potrebno opraviti MR slikanje glave, ki ima visoko senzitivnost in specifičnost pri zaznavanju tudi drobnih možganskih zasevkov.

Pri ugotavljanju zasevkov v kosteh in mišicah PET/CT preiskavo odlikuje visoka senzitivnost. Pri izoliranih lezijah s povišano metabolično aktivnostjo v mišičnoskeletnem sistemu, pa je več lažno pozitivnih rezultatov.

Za ugotavljanje metastaz v lokoregionalnih bezgavkah v fazi primarne diagnostike ima PET/CT preiskava nizko senzitivnost in se svetuje uporaba ultrazvoka, z višjo senzitivnostjo in specifičnostjo. V nadaljevanju spremljanja bolezni in v primeru višjih stadijev je senzitivnost PET/CT preiskave za ugotavljanje metastatskih bezgavk višja, tudi do 100% (Jouvet in sod., 2014).

7. Zaključek

Številne študije dokazujejo uporabnost ¹⁸F - FDG PET/CT preiskave pri diagnostiki malignega melanoma. Preiskavo je priporočljivo opraviti v fazi primarne diagnostike pri bolnikih z višjim izhodiščnim stadijem bolezni, zelo uporabna je tudi v primeru suma na oddaljen razsoj in pri spremljanju učinkov zdravljenja pri bolnikih z napredovalim metastatskim melanomom. Prednost preiskave je predstavlja tudi protokol slikanja, ki zajema celo telo, tako da je predvsem pri bolnikih s primarnim melanomom okončin, manjša možnost, da zgrešimo morebitne mehko tkivne zasevke v perifernih delih telesa. Pri slikanju celega telesa, lahko poleg ugotavljanja prisotnosti razsoja, zaznamo spremembe v sklopu neželenih učinkov zdravljenja v področju okončin (predvsem pri zdravljenju z imunoterapijo), kot so sinovitis, artritis, miozitis, kožni panikulitis in drugi.

Več študij dokazuje uporabnost PET/CT pri prognostifikaciji. V prihodnosti se odpirajo številne možnosti analize določenih relativno novih metaboličnih slikovnih biomarkerjev, ki bi ustrezno napovedali potek bolezni in omogočili zgodnjo stratifikacijo bolnikov na odzivne in neodzivne na zdravljenje.

Omejitve ¹⁸F - FDG PET/CT preiskave lahko predstavlja različna, fiziološko višja metabolična aktivnost v določenih organih. Z razvojem novih tehnologij digitalnih PET - sistemov pričakujemo izboljšave v slikovni resoluciji in vsaj delno odpravo omenjenih omejitev. Funkcionalna diagnostika, omejitvam navkljub, zavzema vedno bolj pomembno vlogo v onkologiji. Ob hitrem razvoju molekularne diagnostike rakavih bolezni, natančneje spoznavamo različne metabolične poti rakavih celic, kar odpira številne možnosti odkrivanja novih tarčno specifičnih radiofarmakov za funkcionalno diagnostiko in potencialno radioizotopsko terapijo rakavih bolezni.

Viri

- Garbe, C., Amaral, T., Peris, K., Hauschild, A., Arenberger, P., Basset-Seguín, N., ... & European Association of Dermato-Oncology (EADO). (2022). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European Journal of Cancer*.
- Ravichandran, S., Nath, N., Jones, D. C., Li, G., Suresh, V., Brys, A. K., ... & Mosca, P. J. (2020). The utility of initial staging PET-CT as a baseline scan for surveillance imaging in stage II and III melanoma. *Surgical Oncology*, 35, 533-539.
- Buzaid, A. C., Gershenwald, J. E., & Tsao, H. Staging work-up and surveillance of cutaneous melanoma.
- Rivera, A. M. R., Alabbas, H., Ramjaun, A., & Meguerditchian, A. N. (2014). Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*, 23(1), 11-16.
- Groen, L. C., Lazarenko, S. V., Schreurs, H. W., & Richir, M. C. (2019). Evaluation of PET/CT in patients with stage III malignant cutaneous melanoma. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 9(2), 168.
- Holtkamp, L. H., Chakera, A. H., Fung, S., Stretch, J. R., Saw, R. P., Lee, K., ... & Nieweg, O. E. (2020). Staging ¹⁸F-FDG PET/CT influences the treatment plan in melanoma patients with satellite or in-transit metastases. *Melanoma Research*, 30(4), 358.
- Dinnes, J., di Ruffano, L. F., Takwoingi, Y., Cheung, S. T., Nathan, P., Matin, R. N., ... & Williams, H. C. (2019). Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
- Pinker, K., Riedl, C., & Weber, W. A. (2017). Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44, 55-66.

- Lopci, E., Hicks, R. J., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Dercle, L., Iravani, A., Seban, R. D., ... & Aide, N. (2022). Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F] FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(7), 2323-2341.
- Nobashi, T., Baratto, L., Reddy, S. A., Srinivas, S., Toriihara, A., Hatami, N., ... & Mittra, E. (2019). Predicting response to immunotherapy by evaluating tumors, lymphoid cell-rich organs, and immune-related adverse events using FDG-PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*, 44(4), e272-e279.
- Cherk, M. H., Nadebaum, D. P., Barber, T. W., Beech, P., Haydon, A., & Yap, K. S. (2022). 18F-FDG PET/CT features of immune-related adverse events and pitfalls following immunotherapy. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 66(4), 483-494.
- Wong, A. N., McArthur, G. A., Hofman, M. S., & Hicks, R. J. (2017). The advantages and challenges of using FDG PET/CT for response assessment in melanoma in the era of targeted agents and immunotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44(Suppl 1), 67-77.
- Bisschop, C., de Heer, E. C., Brouwers, A. H., Hospers, G. A. P., & Jalving, M. (2020). Rational use of 18F-FDG PET/CT in patients with advanced cutaneous melanoma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 153, 103044.