

*Ионова М.А.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Лукашова Е.Н.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Палчаева А.Т.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Польская А.Л.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

*Аннотация: ПЭТ/КТ произвела революцию в планировании радиотерапии при многих онкологических заболеваниях. Хотя его польза была подтверждена при некоторых локализациях рака и используется в рутинной*

клинической практике, она все еще находится на экспериментальной стадии при многих других локализациях. В этом обзоре обсуждается роль ПЭТ/КТ при таких онкологических заболеваниях, где важная роль ПЭТ/КТ уже была установлена, например, при раке шейки матки, а также при раковых заболеваниях, где роль ПЭТ/КТ все еще изучается, например, при раке матки и яичников.

**Ключевые слова:** лучевая терапия; позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, гинекологический рак

**Abstract:** PET/CT has revolutionized radiotherapy planning for many cancers. Although its usefulness has been confirmed in some cancer localizations and is used in routine clinical practice, it is still in the experimental stage in many other localizations. This review discusses the role of PET/CT in cancers where an important role of PET/CT has already been established, such as cervical cancer, and in cancers where the role of PET/CT is still being studied, such as uterine and ovarian cancer.

**Keywords:** radiation therapy; positron emission tomography, computed tomography, gynecologic cancer

## Введение

Радиотерапия (РТ) является важнейшим методом лечения рака. Около двух третей всех онкологических больных в западных странах получают лучевую терапию либо в качестве самостоятельного лечения, либо в сочетании с другими методами [1]. За последнее столетие радиотерапия достигла огромного прогресса. Вместе с развитием и совершенствованием радиотерапии развивались методы медицинской визуализации, которые играют решающую роль в планировании и проведении лучевой терапии.

Планирование лучевой терапии можно определить как процесс получения изображения, определения объема, назначения фракционирования

дозы, назначения полей лечения и модификаторов луча, оценки распределения дозы и обеспечения качества перед окончательным утверждением проведения лечения [2]. Планирование радиотерапевтического лечения является сложной задачей и в значительной степени зависит от технологий визуализации и вычислительной техники для обеспечения доставки терапевтических доз излучения к опухоли при минимизации облучения соседних здоровых тканей [3].

С 1990-х годов произошел быстрый технологический прогресс в методах анатомической визуализации, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), с такими инновациями, как лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT), лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT), стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) и протонно-лучевая терапия (PBT) [4].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – современный метод функциональной визуализации. Хотя этот метод в основном используется для диагностики, стадирования, и прогнозирования, ПЭТ-визуализация может использоваться при планировании лучевой терапии. КТ или МРТ в настоящее время являются основными рентгенологическими методами, но ПЭТ все чаще интегрируется в планирование лучевой терапии [5,6]. Основным преимуществом функциональной ПЭТ-визуализации является ее способность различать неопластические и нормальные ткани с большей точностью, чем КТ или МРТ, которые зависят от морфологических признаков для проведения такой дифференциации [6,7].

В то время как в этой области проводятся дополнительные научные исследования и клинические испытания, мы представляем обзор текущего состояния использования ПЭТ/КТ в планировании лечения различных типов рака.

## **Принципы <sup>18</sup>F-ФДГ-ПЭТ**

Основной принцип ПЭТ заключается в том, что пациенту внутривенно вводятся радиофармпрепараты, генерируемые циклотроном и излучающие позитроны. Изотопы распадаются, испуская нейтрон, позитрон (положительно заряженные электроны, иногда называемые частицами  $\beta^+$ ) и нейтрино. Позитроны аннигилируют с электронами и производят два фотона с энергией 511 кэВ, направленных друг от друга примерно на  $180^\circ$ . Внешние детекторы на ПЭТ-сканере регистрируют эти фотоны [8].

Радиофармацевтические препараты (трейсеры) – это биологически важные материалы, такие как глюкоза или кислород, которые были помечены радионуклидами, такими как углерод  $^{11}$ , азот  $^{13}$ , кислород  $^{15}$  и фторид  $^{18}$  [9]. Существует много типов трейсеров, используемых в ПЭТ-сканировании (и еще больше исследуемых) в зависимости от интересующего органа; однако наиболее часто используется  $^{18}\text{F}$ -меченая фтор-2-дезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) [10]. Трейсер  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является аналогом глюкозы, который проникает в клетки через транспортеры глюкозы. Он поглощается опухолями интенсивнее, чем здоровыми тканями, из-за повышенной скорости метаболизма глюкозы в опухолях, и оказывается в ловушке внутри опухолевых клеток из-за замены фтора в молекуле глюкозы [8]. К другим трейсерам, отображающим другие характеристики опухоли, помимо метаболизма глюкозы, относятся  $^{18}\text{F}$ -фтор-L-дигидроксифениламин ( $^{18}\text{F}$ -фтор-L-DOPA), радиотрейсеры на основе соматостатина,  $^{11}\text{C}$ -холин,  $^{18}\text{F}$ -16  $\beta$ -фтор-5 $\alpha$ -дигидротестостерон (FDHT),  $^{18}\text{F}$ -3-фтор-3-дезоксидеокси-тимидин ( $^{18}\text{F}$ -FLT),  $^{11}\text{C}$ -ацетат,  $^{18}\text{F}$ -фторид и  $^{11}\text{C}$ -метионин.

### **Роль ПЭТ в планировании радиотерапевтического лечения**

ПЭТ может быть использована различными способами для планирования лучевой терапии, в том числе в качестве визуальной помощи

для очерчивания мишени, с использованием слияния изображений ПЭТ и КТ, полученных на отдельных сканерах, или путем получения изображений на интегрированном аппарате ПЭТ/КТ, когда пациент находится в лечебном положении [2]. Интегрированные аппараты ПЭТ/КТ упрощают регистрацию изображений при планировании лечения, поскольку анатомические и метаболические изображения получаются при одном и том же положении пациента и во время одной процедуры [2].

Безусловным преимуществом ПЭТ/КТ является ее способность улучшать очерчивание опухоли, что уменьшает как внутриобсерверную, так и межобсерверную вариацию в очерчивании опухоли, тем самым снижая вероятность географического пропуска части опухоли во время лечения [2,11]. Более того, выявляя функциональные суб-объемы, метаболические данные ПЭТ-сканирования могут быть использованы для более точного описания анатомического объема опухоли (GTV), тем самым определяя биологический целевой объем (BTV) [10]. Биологический целевой объем – это понятие, введенное Лингом и др. в 2020 году, и оно представляет собой субобъем опухоли со специфическими характеристиками функциональных или молекулярных методов визуализации [12]. BTV проложило путь к концепции «дозовой картины», в которой целевой объем получает неоднородное распределение дозы, основанное на его функциональной активности. Были предложены две различные стратегии дозового картирования – эскалация дозы и перераспределение дозы. Перераспределение дозы заключается в увеличении дозы на радиорезистентные субобъемы при снижении дозы на остальную часть мишени. Эта стратегия хороша тем, что теоретически она может увеличить дозу облучения целей, для которых требуются более высокие дозы, одновременно снижая дозу облучения жизненно важных органов и уменьшая вероятность поздней радиационно-индуцированной токсичности [2,10,11].

ПЭТ/КТ используется для определения объема мишени при многих видах рака, включая головной мозг, опухоли головы и шеи, легкие, простату, гинекологические, рак анального канала и другие виды рака.

### **Гинекологическая онкология**

В настоящее время растет интерес к роли ПЭТ/КТ в стадировании и планировании лучевой терапии при гинекологических раках.

#### **Рак шейки матки**

При раке шейки матки золотым стандартом визуализации для планирования лечения является МРТ. Хотя результаты ФДГ-ПЭТ/КТ не являются частью клинического стадирования FIGO, различные практические руководства, включая NCCN и EANM/SNMMI Practice Guideline for Cervical Cancer, рекомендуют добавлять 18F-ФДГ ПЭТ/КТ к традиционному стадированию FIGO/TNM при оценке исходного уровня и планировании лечения, особенно при местнораспространенном раке шейки матки [13]. Руководство NCCN 2022 рекомендует ПЭТ/КТ для оценки стадии заболевания IB2 или выше, особенно для оценки узловой или внетазовой опухоли, а также для наблюдения после лечения (3-6 месяцев после лечения). Руководство EANM/SNMMI основывает свои рекомендации на результатах исследований, показавших, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ более точна, чем чисто анатомическая визуализация, в выявлении тазовых и парааортальных узловых метастазов при раке шейки матки, а также в выявлении скрытого поражения надключичных лимфатических узлов, и, как и при других типах опухолей, определение целевого объема на основе ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ снижает межнаблюдательную

вариабельность при планировании радиотерапевтического лечения [14]. Об использовании  $^{18}\text{F}$ -ПЭТ/КТ для определения целевого объема и выявления узловых метастазов сообщалось во многих исследованиях. Tsai et al. в 2004 году сообщили, что ПЭТ/КТ выявила дополнительные парааортальные метастазы почти у 30% пациентов после базовой КТ и МРТ. В систематическом обзоре литературы, посвященном поиску доказательств использования ПЭТ для планирования лучевой терапии у пациентов с раком шейки матки, Salem et al. в 2011 году показали, что наиболее точным методом визуализации для выявления узловых метастазов у пациентов с раком шейки матки является ПЭТ-КТ. Было показано, что это влияет на планирование лучевой терапии с помощью изменения поля лечения и настройки дозы облучения, особенно у пациентов с ранее не выявленными парааортальными и паховыми узловыми метастазами. В более позднем обзоре Zhou et al. в 2018 году 57% случаев лечения были изменены после проведения ПЭТ/КТ. В целом, основная роль планирования лечения с помощью ПЭТ/КТ при раке шейки матки отводится случаям вовлечения парааортальных лимфатических узлов, увеличенных тазовых узлов, вовлечения цервикального канала, высокого класса опухоли и местнораспространенного заболевания.

### **Карцинома эндометрия**

ПЭТ/МРТ может быть полезным методом визуализационной диагностики для предоперационного стадирования рака эндометрия у пациенток с высоким риском рецидива, поскольку может предоставить важную информацию для планирования лечения, особенно если не были взяты образцы узлов [15]. Кроме того, он может быть использован при планировании брахитерапии для пациенток, неоперабельных по медицинским показаниям, и для пациенток с рецидивами заболевания, которые являются кандидатами на спасительную терапию [15]. В частности, у пациенток с ожирением ПЭТ/МРТ

повышает точность стадирования рака эндометрия и может заменить лимфаденэктомию.

## **Рак яичников**

Целесообразность применения ПЭТ/КТ при раке яичников по-прежнему изучается. Пилотное исследование Metser et al. показало, что <sup>18</sup>F-DCFPyL-РЕТ имеет более высокую специфичность, чем КТ, в выявлении очагов серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности. Этот метод выявляет меньше патологических очагов, чем КТ, особенно в верхней части брюшной полости и желудочно-кишечном тракте, что, вероятно, ограничивает его клиническую значимость [16]. В опубликованных исследованиях сообщалось о пользе ПЭТ/КТ для более успешного выявления метастатического поражения лимфатических узлов и рецидивирующего течения рака яичников. В 2012 году Yuan et al. опубликовали мета-анализ, проведенный для сравнения диагностических возможностей компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной (МР) томографии и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ или ПЭТ/КТ) для выявления метастатического поражения лимфатических узлов у пациентов с раком яичников [17]. В ходе данного мета-анализа, включившего 18 исследований с участием 882 пациентов, было продемонстрировано, что ФДГ-ПЭТ была более точной, чем КТ или МРТ, в выявлении метастазов в лимфатических узлах [17]. В проведенном в 2013 году мета-анализе 29 исследований с участием 1651 пациентки Limei et al. опубликовали объединенные данные о чувствительности и специфичности данного метода, составивших 89% и 90% соответственно, и сделали вывод, что ПЭТ/КТ является эффективным инструментом для постановки диагноза и повторного стадирования при подозрении на рецидивирующую карциному яичников. Хотя ПЭТ/КТ не используется в клинической практике для диагностики рака яичников, в



рекомендациях NCCN 2022 года одобрено использование ПЭТ/КТ для наблюдения после лечения и для планирования лечения при рецидиве заболевания.

### **Заключение**

В заключение следует отметить, что применение ПЭТ/КТ для планирования лучевой терапии вошло в клиническую практику и, вероятно, будет продолжать развиваться, охватывая все больше разновидностей опухолей. ПЭТ/КТ, в частности, открывает путь к персонализированному планированию лечения в онкологии и позволяет повысить его эффективность при снижении побочных эффектов для органов, подверженных риску. Хотя ПЭТ/КТ уже является неотъемлемой частью планирования лечения некоторых видов рака, необходимы многоцентровые и проспективные исследования для повышения доказательной базы с целью внедрения данного метода в повседневную практику, а также продолжение разработки более совершенных детекторных материалов.

### **Использованные источники:**

1. Chen, H.H.W.; Kuo, M.T. Improving radiotherapy in cancer treatment: Promises and challenges. *Oncotarget* 2017, 8, 62742–62758.
2. Gupta, T.; Beriwal, S. PET/CT-guided radiation therapy planning: From present to the future. *Indian J. Cancer* 2010, 47, 126–133.
3. Delikgoz Soykut, E.; Ozsahin, E.M.; Yukselen Guney, Y.; Aytac Arslan, S.; Derinalp or, O.; Altundag, M.B.; Ugurluer, G.; Tsoutsou, P.G. The use of PET/CT in radiotherapy planning: The contribution of deformable registration. *Front. Oncol.* 2013, 3, 33.

4. Beaton, L.; Bandula, S.; Gaze, M.N.; Sharma, R.A. How rapid advances in imaging will define the future of precision radiation oncology. *Br. J. Cancer* 2019, 120, 779–790.
5. Lapa, C.; Nestle, U.; Albert, N.L.; Baues, C.; Beer, A.; Buck, A.; Budach, V.; Büttof, R.; Combs, S.E.; Derlin, T.; et al. The value of PET imaging for radiation therapy. *Strahlenther. Onkol.* 2021, 197, 1–23.
6. Menon, H.; Guo, C.; Verma, V.; Simone, C.B. The Role of Positron Emission Tomography Imaging in Radiotherapy Target Delineation. *PET Clin.* 2020, 15, 45–53.
7. Verma, V.; Choi, J.I.; Sawant, A.; Gullapalli, R.P.; Chen, W.; Alavi, A.; Simone, C.B. Use of PET and Other Functional Imaging to Guide Target Delineation in Radiation Oncology. *Semin. Radiat. Oncol.* 2018, 28, 171–177.
8. Omami, G.; Tamimi, D.; Branstetter, B.F. Basic principles and applications of 18F-FDG-PET/CT in oral and maxillofacial imaging: A pictorial essay. *Imaging Sci. Dent.* 2014, 44, 325–332.
9. Miele, E.; Spinelli, G.P.; Tomao, F.; Zullo, A.; De Marinis, F.; Pasciuti, G.; Rossi, L.; Zoratto, F.; Tomao, S. Positron Emission Tomography (PET) radiotracers in oncology—Utility of 18F-Fluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008, 27, 52.
10. Alongi, P.; Laudicella, R.; Desideri, I.; Chiaravalloti, A.; Borghetti, P.; Quartuccio, N.; Fiore, M.; Evangelista, L.; Marino, L.; Caobelli, F.; et al. Positron emission tomography with computed tomography imaging (PET/CT) for the radiotherapy planning definition of the biological target volume: Part 1. *Crit. Rev. Oncol.* 2019, 140, 74–79.
11. Schinagl, D.A.X.; Kaanders, J.H.A.M.; Oyen, W.J.G. From anatomical to biological target volumes: The role of PET in radiation treatment planning. *Cancer Imaging* 2006, 6, S107–S116.

12. Ling, C.; Humm, J.; Larson, S.; Amols, H.; Fuks, Z.; Leibel, S.; Koutcher, J.A. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2000, 47, 551–560.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer Version 1. 2022.
14. Adam, J.A.; van Diepen, P.R.; Mom, C.H.; Stoker, J.; van Eck-Smit, B.L.F.; Bipat, S. [18F] FDG-PET or PET/CT in the evaluation of pelvic and para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2020, 159, 588–596.
15. Rao, Y.J.; Grigsby, P.W. The Role of PET Imaging in Gynaecologic Radiation Oncology. *PET Clin.* 2018, 13, 225–237.
16. Metser, U.; Kulanthaivelu, R.; Chawla, T.; Johnson, S.; Avery, L.; Hussey, D.; Veit-Haibach, P.; Bernardini, M.; Hogen, L. 18F-DCFPyL PET/CT in advanced high-grade epithelial ovarian cancer: A prospective pilot study. *Front. Oncol.* 2022, 12, 1025475.
17. Yuan, Y.; Gu, Z.; Tao, X.; Liu, S. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 2012, 81, 1002–1006.