

HYBRIDNÍ ZOBRAZENÍ PET/CT S ^{18}F -FLUOROTHYIMIDINEM (^{18}F -FLT) U MALIGNÍCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU

HYBRID IMAGING PET/CT WITH THE APPLICATION OF ^{18}F -FLUOROTHYIMIDINE
(^{18}F -FLT) IN MALIGNANT HEAD AND NECK TUMORS

původní práce

Jiří Ferda¹
Eva Ferdová¹
Martin Vít Matějka²
Jindřich Fínek²

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

²Oddělení radoterapie a onkologie
FN, Plzeň

Přijato: 15. 1. 2011.

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jiří Ferda, PhD.
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Matějka MV, Fínek J.
Hybridní zobrazení PET/CT s ^{18}F -fluorothymidinem (^{18}F -FLT) u maligních
nádorů hlavy a krku

Cíl. Představit nové možnosti zobrazení
nádorů hlavy a krku pomocí ^{18}F -FLT-PET/
CT a jejich klinické využití

Materiál a metoda. Patnáct nemocných
s nádory hlavy a krku odstoupilo zobrazení
 ^{18}F -FLT-PET/CT během radioterapeutické
léčby. Vyšetření byla prováděna po intra-
venózní aplikaci ^{18}F -FLT v dávce 1.8 MBq/kg
a 60minutové akumulaci. Součástí vyšetření
bylo plnohodnotné MDCT. Hodnocen byl
přínos ^{18}F -FLT-PET/CT pro plánování dal-
šího postupu radioterapie.

Výsledky. U tří nemocných bylo proká-
záno reziduum nádoru, které bylo možno
doošetřit doplněním radioterapie vystupňo-
vanou dávkou fokusovanou na prokázanou
tkáň se zachovanou proliferací schopností.

Závěr. Z hlediska hodnocení účinku ra-
dioterapie je ^{18}F -FLT-PET/CT metoda, která
dovoluje odhadnout, zda je třeba radiační
dávku eskalovat.

Klíčová slova: nádory hlavy a krku,
dlaždicobuněčný karcinom, PET/CT, fluo-
rothymidin, eskalace radioterapie.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Matějka MV, Fínek J.
Hybrid imaging PET/CT with the appli-
cation of ^{18}F -Fluorothymidine (^{18}F -FLT) in
malignant head and neck tumors

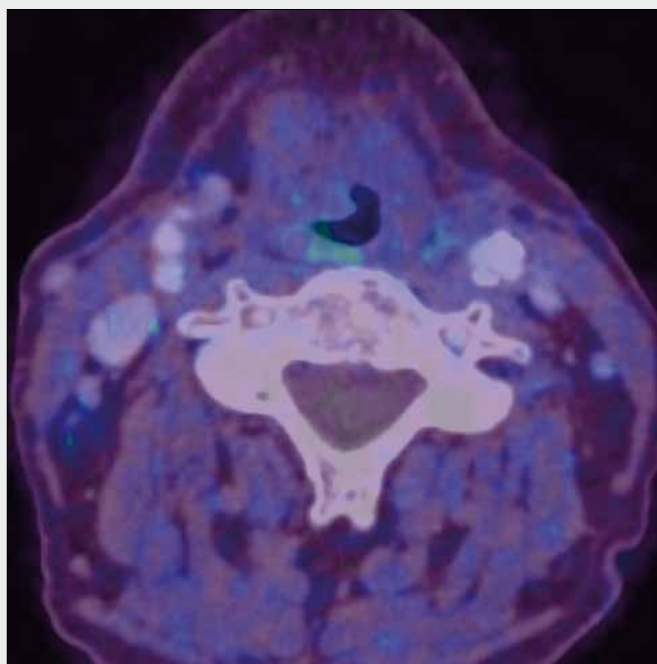
Aim. To introduce the new possibilities of
the imaging in patients with malignant head
and neck tumours using ^{18}F -FLT-PET/CT
and its impact to patient management.

Material and method. 15 patients
with head and neck malignancy underwent
 ^{18}F -FLT-PET/CT during radiotherapy. All
examinations were performed after intra-
venous administration of ^{18}F -FLT in the dose
of 1.8 MBq/kg and after 60 min accumula-
tion phase. The imaging included full-dia-
gnostic MDCT. The impact on the patient
management was evaluated from the point
of view of further radiotherapy planning.

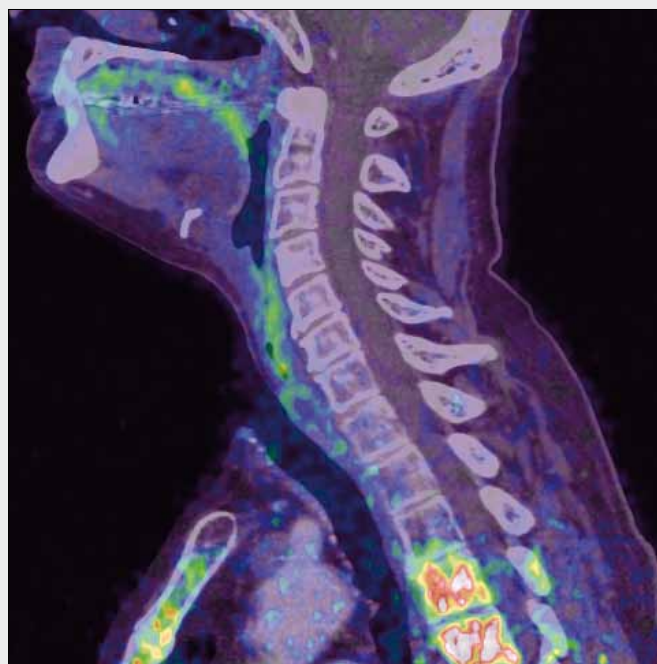
Results. In three patients, the residual
proliferative tumorous tissue population was
confirmed. The finding induced escalation
and focusation of the radiotherapy into the
sites of proliferation.

Conclusion. The radiotherapy effect
could be observed with the use of ^{18}F -FLT-
PET/CT and findings are suitable for radia-
tion dose escalation planning.

Key words: head and neck tumors, squa-
mous-cell carcinoma, PET/CT, fluorothymi-
dine, escalated radiotherapy.



▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B

Obr. 1. Po ozáření lůžka po totální laryngektomii pro dlaždicobuněčný karcinom nejsou patrné žádné okrsky nádorové tkáně s vysokou úrovní akumulace ^{18}F -FLT, regenerativní změny na sliznicích, ztráta hemopoetické proliferativní aktivity v kostní dřeni. A, B – PET/CT fúze v axiální a sagitální rovině

Fig. 1. The radiotherapy after total laryngectomy due to the squamous carcinoma, no residual tumorous foci of increased ^{18}F -FLT accumulation, regenerative changes of the mucosal surfaces, loss of the hematogenous proliferative activity within the bone marrow. A, B – PET/CT fusion in the axial and sagittal orientation

ÚVOD

Odlišení reziduální životaschopné nádorové tkáně od tkáně podlehlé nekróze je významným problémem v rozhodování o další strategii léčby nádorů v oblasti hlavy a krku. V době po provedení terapeutického ozáření, je následně možné radiační dávku dále cíleně fokusovat a eskalovat na oblasti nádoru, které na ozáření odpovíděly nedostatečně. Nověji je možné využít k posouzení životaschopnosti nádorové tkáně hybridní zobrazení PET/CT s aplikací ^{18}F -fluorotyhmidinu (^{18}F -FLT). ^{18}F -FLT je látka, která je markerem proliferativní aktivity buněk, a proto se využívá k jejímu posouzení v nádorové tkáni (1). Nejvyšší obrát ^{18}F -FLT byl z nádorů zaznamenán v dlaždicobuněčných karcinomech, které jsou převažujícím typem maligních nádorů faryngu, spodiny dutiny ústní, jazyka i hrtanu a častými jsou také ve vedlejších dutinách nosních (2, 3).

Prezentované sdělení poukazuje na možnosti využití ^{18}F -FLT-PET/CT v monitorování účinku terapie orofaciálních nádorů, popisuje techniku vyšetření a prezentuje jednotlivé modelové případy využití ^{18}F -FLT-PET/CT u orofaciálních nádorů.

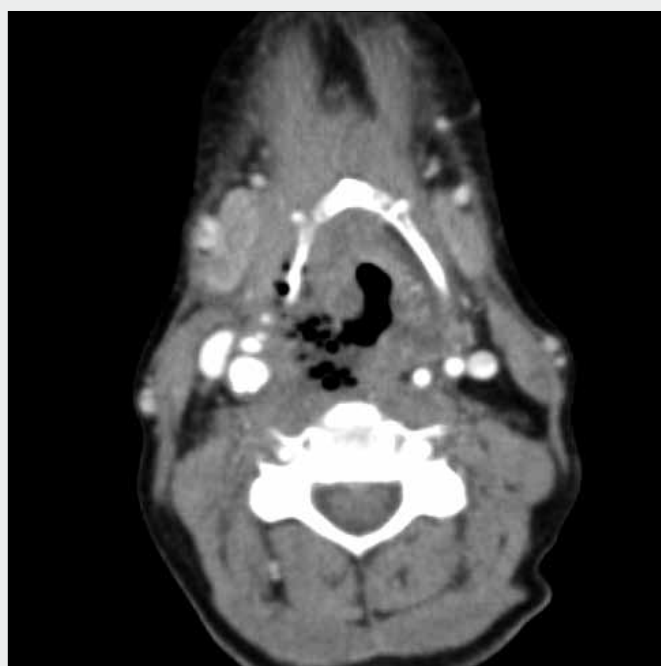
MATERIÁL A METODA

V průběhu 3 měsíců jsme provedli celkem 21 vyšetření ^{18}F -FLT-PET/CT u 18 nemocných s nádory hlavy a krku (průměrný věk 57,3, 15 mužů a 3 žen). U všech nemocných před-

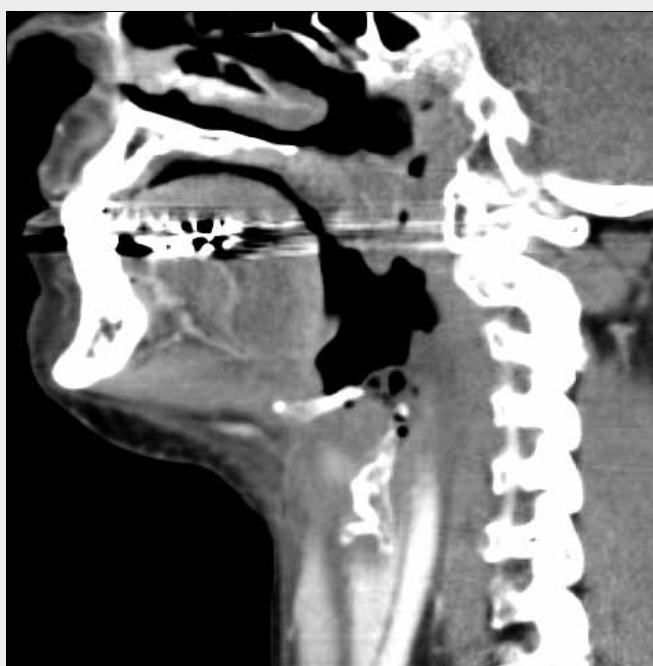
cházel ^{18}F -FLT-PET/CT bioptické potvrzení dlaždicobuněčného karcinomu a ozáření terapeutickou dávkou na lineárním urychlovači.

Vlastní vyšetření provádíme bez speciální přípravy. Nemocnému je zavedena plastová kanyla a je aplikováno radiofarmakum ^{18}F -FLT (RadioMedic, Řež, Česká republika) o aktivitě 1,8 MBq/kg. Po akumulaci 45–60 minut je přistoupeno k vlastnímu provedení akvizice dat. Vyšetření provádíme na hybridním přístroji Biograph 16 (Siemens, Erlangen, Německo), který se sestává z šestnáctiřadého multidetektorového CT subsystému a PET skeneru s luteciumortosilikátovým detektorovým systémem, který dovoluje akvizici dat s vysokým rozlišením. Nejprve je provedeno CT vyšetření. CT data jsou získávána pomocí submilimetrového izotropního akvizičního protokolu s kolimací $13 \times 0,75$ mm, kdy data jsou rekonstruována tak, aby bylo získáno submilimetrové rozlišení v šíři vrstvy 1 mm s incrementem 0,75 mm. Pro zobrazení měkkých tkání orofaciální oblasti využíváme algoritmu se střední potlačením denzitních rozhraní (kernel B35), pro zobrazení obličejového skeletu a páteře rekonstrukci dat v kvalitě vysokého rozlišení se zvýrazněním denzitních rozhraní (kernel B70).

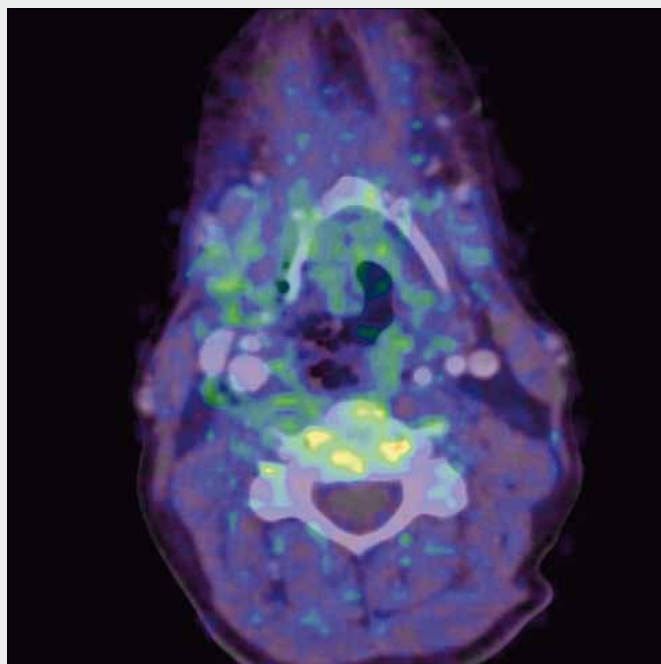
Všechna vyšetření, pokud u nemocného nebyla přítomna alergie na jodové kontrastní látky nebo renální insuficience, byla provedena po intravenózní aplikaci kontrastní látky iomeprolu o koncentraci 350 mgI/ml (Iomeron 350, Bracco, Milano, Itálie) v množství 60 ml průtokem 3 ml/s. K aplikaci byl použit přetlakový injektor se dvěma písty, kdy 50 ml fyziologického roztoku bylo k proplachu žilního systému horní



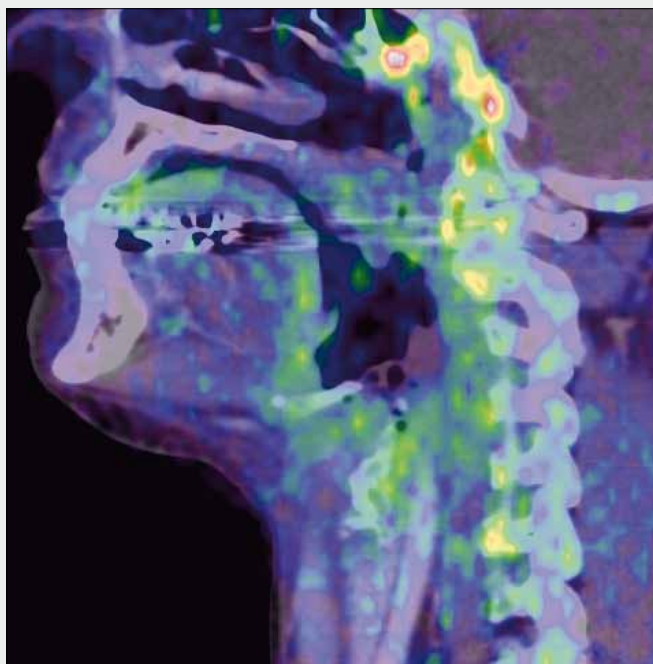
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D

Obr. 2. Po ozáření karcinomu hypofaryngu je přítomen jen hluboký radiační vřed bez známek přítomnosti tkáně s vysokou úrovní akumulace ^{18}F -FLT. A, B – CT; C, D – PET/CT fúze

Fig. 2. The deep radiation induced ulceration without increased ^{18}F -FLT accumulation is developed after radiation therapy. A, B – CT; C, D – PET/CT fusion

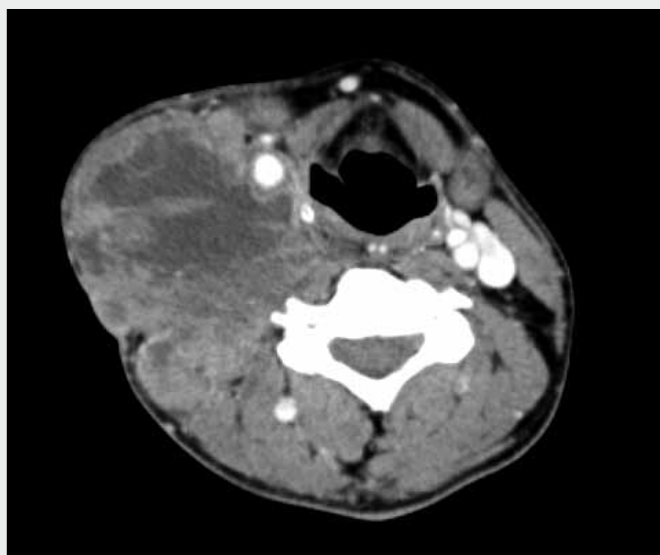
končetiny. Začátek akvizice dat CT následoval 25 s po aktuálním začátku aplikace kontrastní látky injektorem.

Akvizice PET dat byla provedena v módu 3D s vysokým rozlišením, rekonstrukce dat byla provedena pomocí iterativní rekonstrukce dat. Rozsah vyšetření byl ohraničen od úrovně sternoklavikulárního skloubení po horní okraj frontálních paranazálních dutin – to znamená 2–3 pozice stolu pro akvizice PET. Ve dvou případech bylo provedeno rozšíření vyšetření na oblast hrudníku a mediastina a v jednom případě zob-

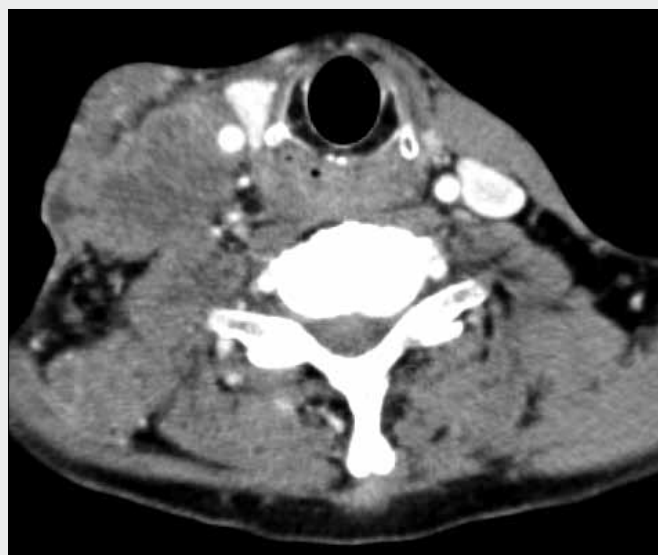
razení oblasti jater, neboť bylo známo metastatické poškození výše uvedených orgánů.

Data byla rekonstruována s korekcí atenuace dle Pittsburghského protokolu, kdy byla využita CT data rekonstruována v poli 700 mm, a dále byla doplněna rekonstrukce dat bez korekce atenuace tkáněmi.

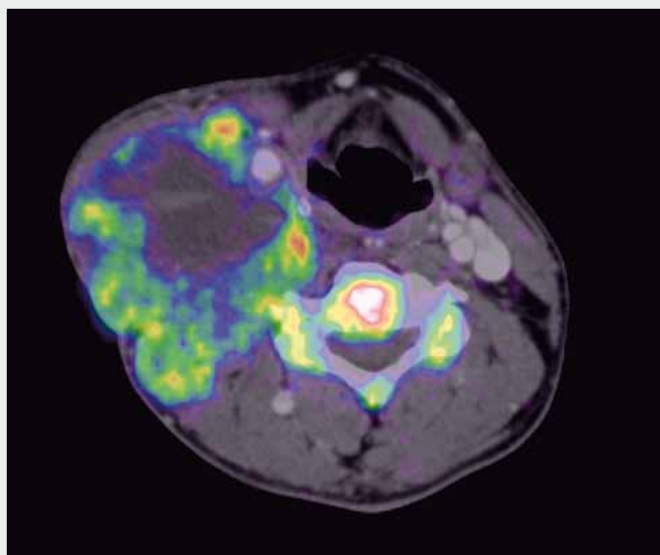
Hodnocení vyšetření probíhalo pomocí fúze morfologického zobrazení získaného z dat CT s izotropním submilimetrovým rozlišením v libovolném směru a zobrazení metabo-



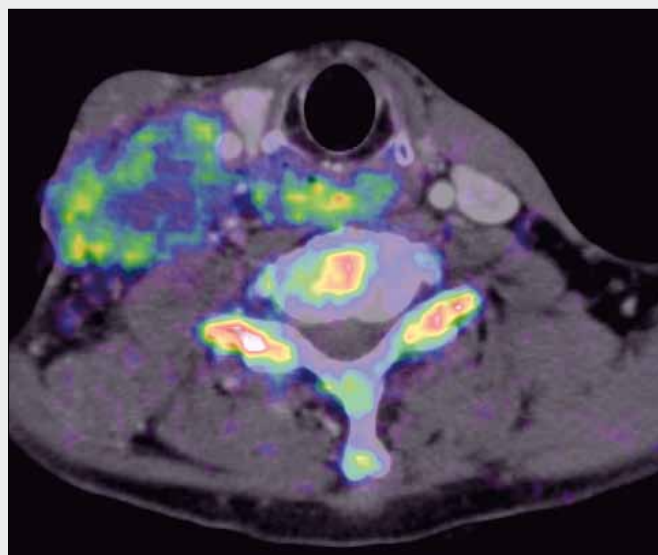
▲ Obr. 3A



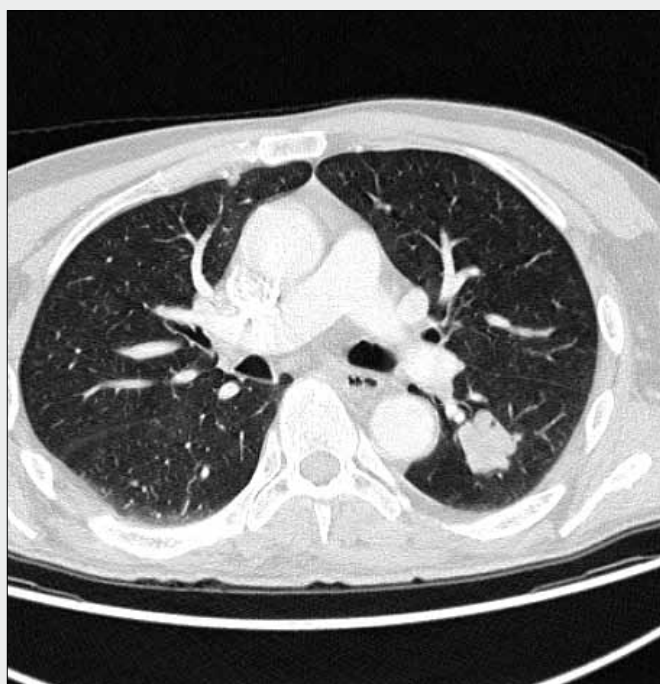
▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D

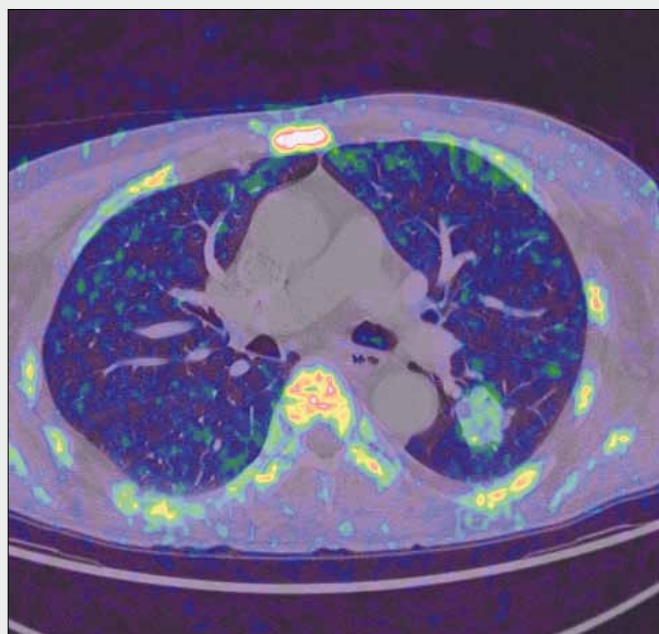


▲ Obr. 3E

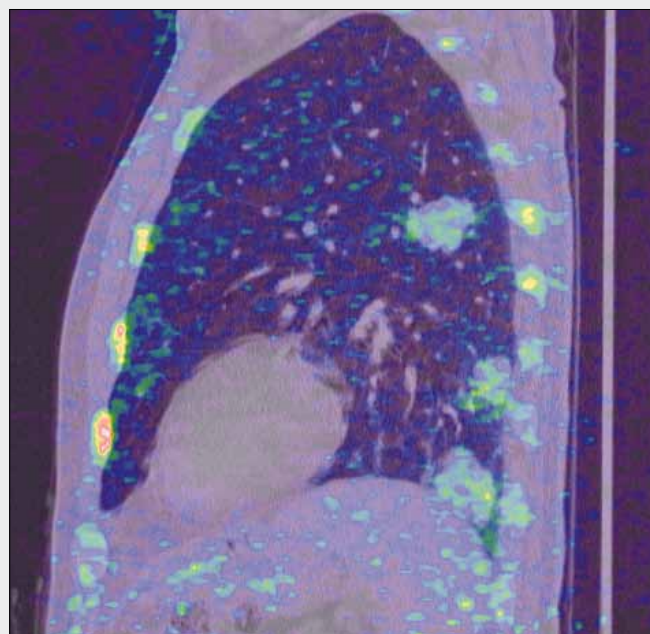


▲ Obr. 3F

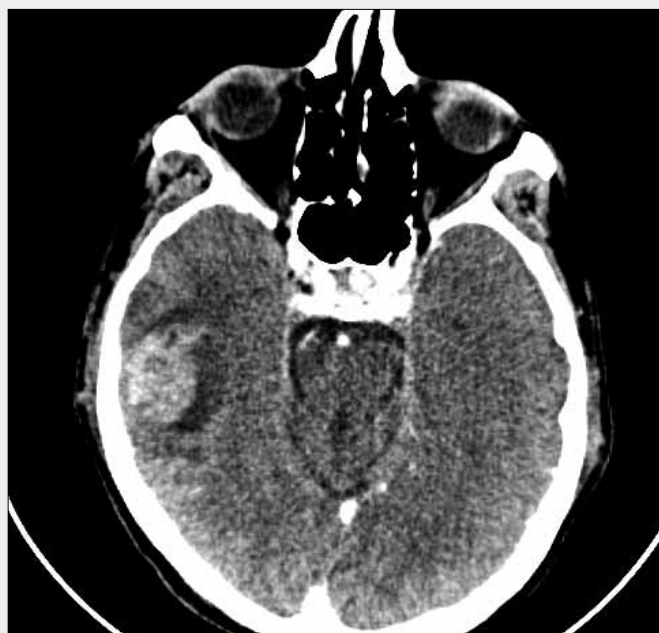




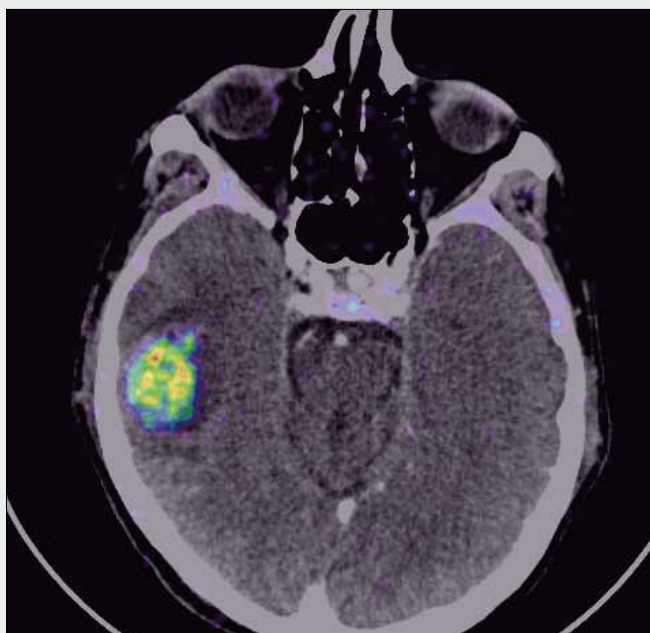
▲ Obr. 3G



▲ Obr. 3H



▲ Obr. 3I



▲ Obr. 3J

Obr. 3. Po ozáření nádorové tkáně na laterální části krku vpravo je patrná jen malá nekróza tkáně, velká část nádoru má zachovanou proliferační aktivitu, infiltruje společnou krkavici, nádor zřejmě vycházející ze zadní stěny hypofaryngu. A, B – axiální CT obrazy na krku; C, D – axiální PET/CT fúze; E, F – HRCT plic s plicními metastázami; G, H – PET/CT fúze ukazují plicní metastázy s vysokou úrovní akumulace ^{18}F -FLT; I – CT s mozkovou metastázou; J – PET/CT fúze ukazuje mozkovou metastázu s vysokou úrovní akumulace ^{18}F -FLT

Fig. 3. Only limited necrosis of the irradiated tissue is showing after radiation therapy, most of the tumorous tissue exhibited an increased ^{18}F -FLT accumulation. The tumorous tissue encased the common carotid, originated probably from the posterior part of the hypopharynx. A, B – CT; C, D – PET/CT fusion; E, F – lung HRCT with metastatic lesions; G, H – PET/CT fusion showing the metastatic involvement; I – brain metastasis on CT; J – brain metastasis on PET/CT fusion

lického daného izotropním polem dat PET s rozlišením 3 mm v libovolném směru.

Hodnoceny byly známky přítomnosti tkáně s vysokou proliferační aktivitou v oblasti primárního nádoru, místa po jeho chirurgickém odstranění, případně v místě po jeho radikálním ozáření.

VÝSLEDKY

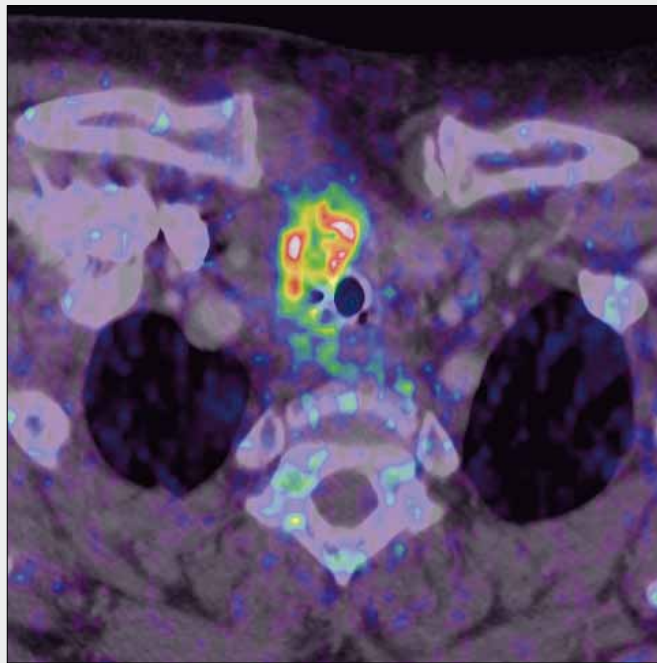
Celkem u deseti nemocných nebyla prokázána v oblasti ozářovaného pole tkáň se zvýšenou akumulací ^{18}F -FLT; bylo tedy konstatováno, že efekt radioterapie byl dostatečný. U osmi nemocných byla prokázána tkáň s proliferační aktivitou cha-



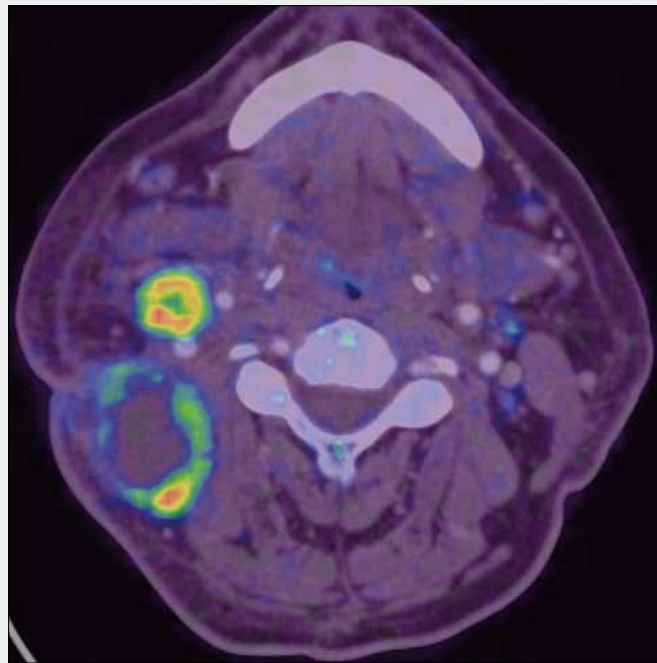
▲ Obr. 4A



▲ Obr. 4B



▲ Obr. 4C



▲ Obr. 4D



rakteru reziduální nádorové tkáně, kdy u tří nemocných byla nalezena dosud velmi vysoká proliferační aktivita. U těchto tří nemocných byla provedena fokusovaná eskalace ozáření.

Jako vedlejší nález byla hodnocena vysoká proliferační aktivita v mízních uzlinách mimo ozářené pole podezřelá z nádorové infiltrace (4), dále zvýšená akumulace ^{18}F -FLT daná nejspíše jen proliferační aktivitou v germinativních zónách mízních uzlin a dále mírně zvýšená akumulace ^{18}F -FLT v oblasti slizniční vrstvy regenerující se sliznice vnitřního povrchu dutiny ústní, hltanu nebo krčního jícnu (3). Z významných nálezů mimo orofaciální a krční oblast souvisejících s nádorovým onemocněním byla nalezena u jednoho

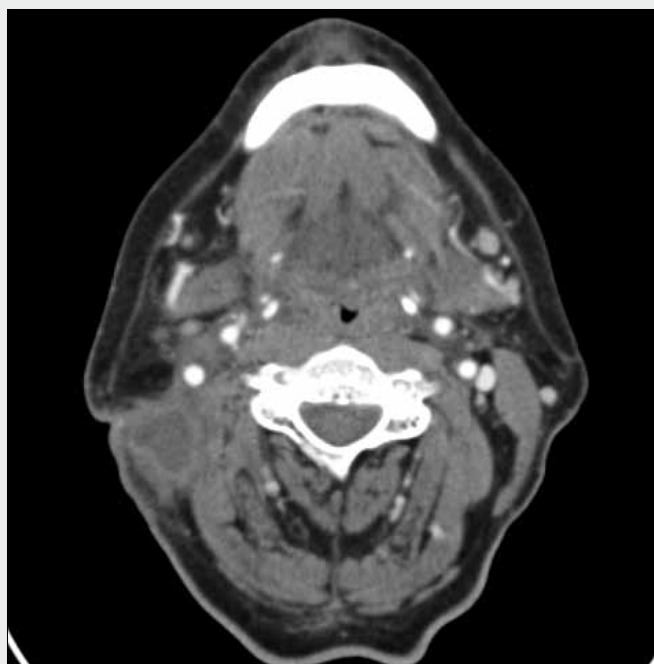
nemocného metastáza v mozku při již známkách metastázách v plicním parenchymu.

U dvou nemocných byl nalezen hluboký postiradiační vřed, jednou s kompletní absencí zvýšené akumulace ^{18}F -FLT, kdy makroskopicky bylo klinickým lékařem vysloveno podezření na jasnou recidivu nádoru. Biopsické vyšetření bylo negativní a potvrdilo nález ^{18}F -FLT-PET/CT. Ve druhém případě byla prokázána kolem vředu tkáň s vysokou proliferační aktivitou, biopsicky s prokázaným reziduem nádorové tkáně.

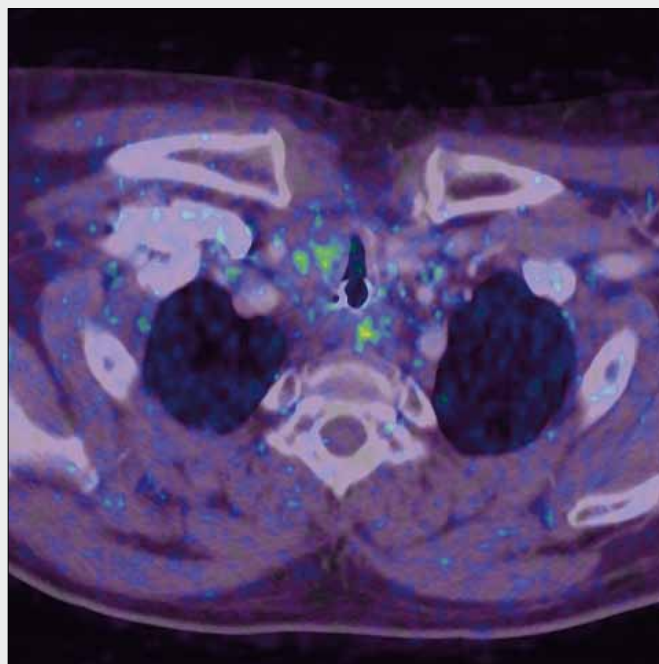
Opakovaná kontrola po eskalované dávce ozáření byla provedena u dvou nemocných a u obou byla shledána prakticky úplná regrese postižení nalezeného při prvním vyšetření.



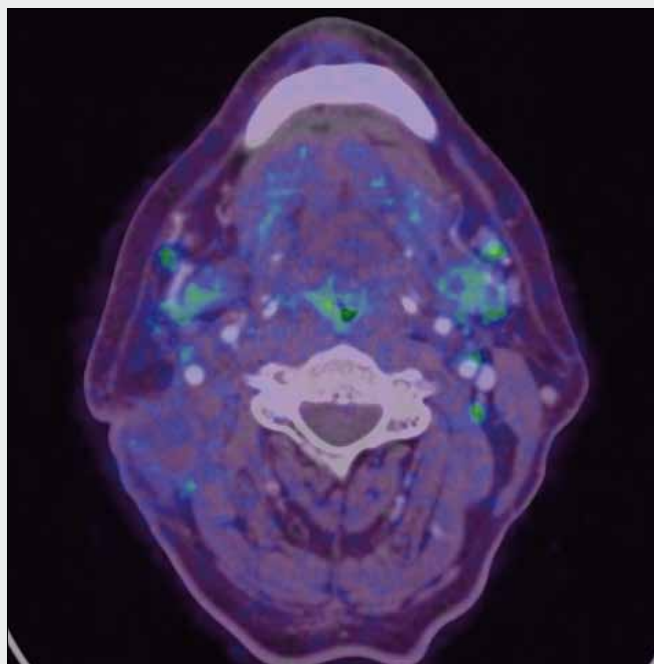
▲ Obr. 4E



▲ Obr. 4F



▲ Obr. 4G



▲ Obr. 4H

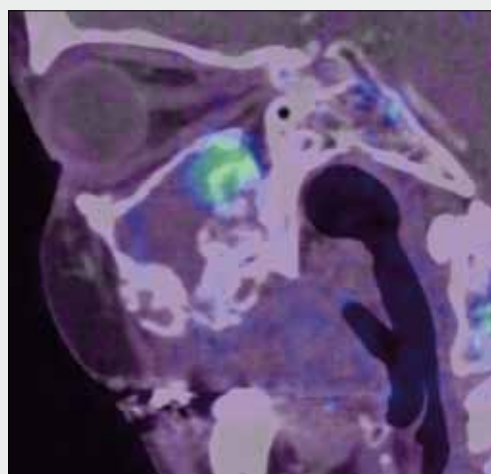
Obr. 4. **Escalace radioterapie karcinomu laryngu na základě nálezu ^{18}F -FLT-PET/CT.** A, B – CT obrazy před eskalovanou radioterapií; C, D – PET/CT fúze před eskalovanou radioterapií ukazují v metastázách uzlin a ve zbytku nádoru infiltrujícího tracheu vysokou úroveň akumulace ^{18}F -FLT; E, F – CT obrazy po eskalované radioterapii; G, H – PET/CT fúze po eskalované radioterapii ukazují vymizení akumulace ^{18}F -FLT

Fig. 4. **Escalated radiotherapy in patient with squamous laryngeal carcinoma, planning based on ^{18}F -FLT-PET/CT.** A, B – CT before escalated radiotherapy; C, D – PET/CT fusion showing the highly accumulated ^{18}F -FLT within metastatic lymph nodes and within the tumorous tissue infiltrating the trachea; E, F – CT after escalated radiotherapy; G, H – PET/CT fusions after escalated radiotherapy showing decreased or disappeared ^{18}F -FLT accumulation

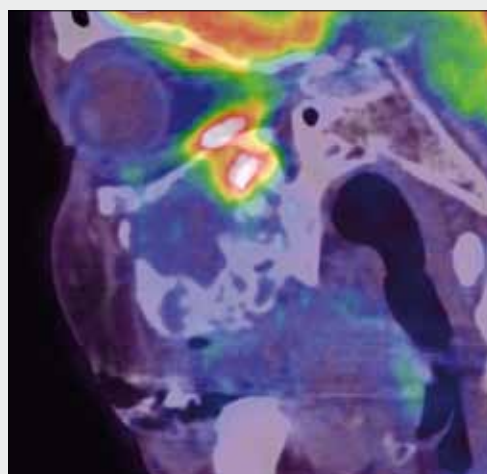
DISKUSE

^{18}F -FLT je derivát báze deoxyribonukleové kyseliny (DNA), který má na sebe navázán pozitronový zářič ^{18}F . Jedná se o látku, která se dostává z krevního oběhu přes extracelulární prostor do buněk facilitovanou difúzí v případě, že buňky jsou v S fázi buněčného cyklu, kdy se připravuje a posléze probíhá

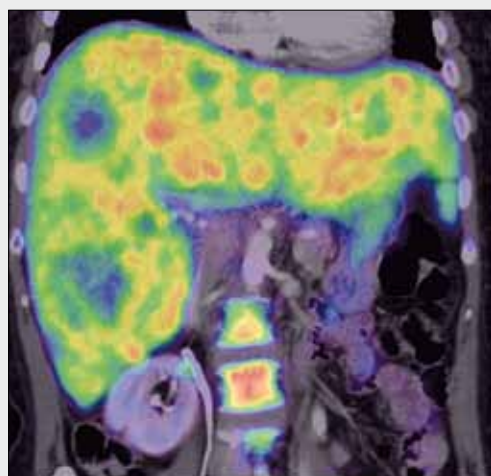
syntéza DNA. V buňkách, které jsou v S fázi cyklu, je vysoká aktivita thymidinkinázy 1 (TK1), která fosforyluje ^{18}F -FLT na ^{18}F -FLT-5-fosfát. ^{18}F -FLT-5-fosfát je však zadržován, neboť již dál není inkorporován do budovaného řetězce DNA. Studie na tkáňových kulturách a také na laboratorních zvířecích modelech prokázaly, že míra akumulace ^{18}F -FLT těsně koreluje s mírou mitotické aktivity tkání (4, 5).



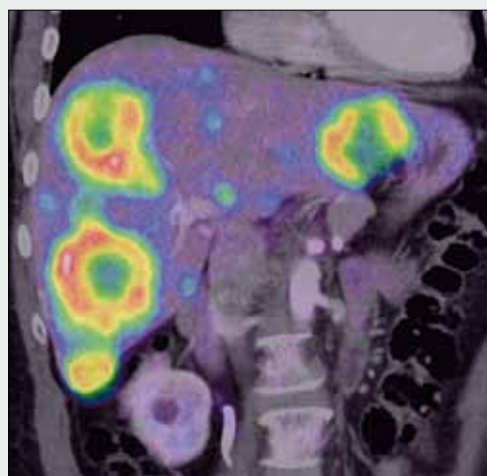
▲ Obr. 5A



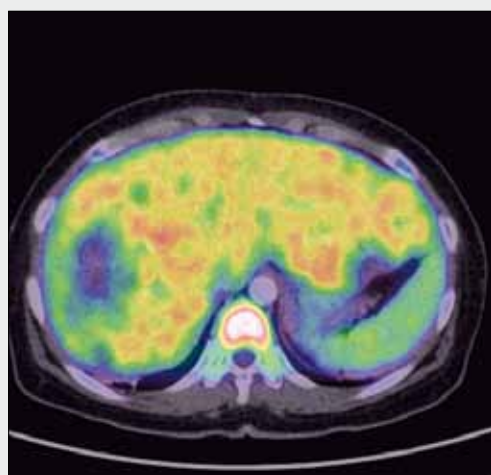
▲ Obr. 5D



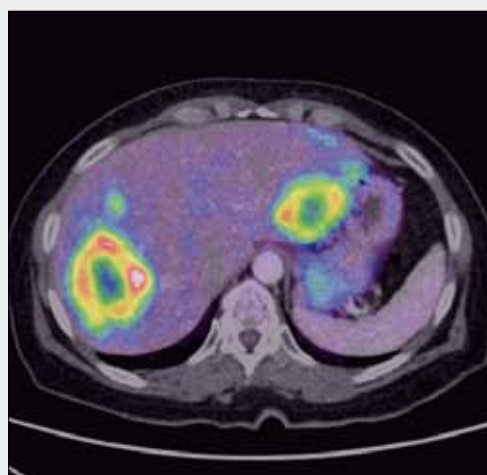
▲ Obr. 5B



▲ Obr. 5E



▲ Obr. 5C



▲ Obr. 5F

Obr. 5. Porovnání akumulace ^{18}F -FLT a ^{18}F -FDG. Vyšetření v odstupu 14 dnů u metastazujícího nádoru maxilárního sinu. A – ^{18}F -FLT-PET/CT v oblasti primárního nádoru, je jasně odlišitelné, že nádor je lokalizován jen v orbitě; B, C – ^{18}F -FLT-PET/CT v oblasti jaterních metastáz; D – předcházející ^{18}F -FDG-PET/CT v oblasti primárního nádoru nedovoluje odlišit postiradiační zánět v okohybném svalu od akumulace v nádorové tkáni; E, F – naopak jaterní metastázy jsou detekovatelné přesně jen pomocí ^{18}F -FDG-PET/CT

Fig. 5. Comparison of the ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG accumulation. Examinations of the maxillary sinus carcinoma with metastases into the liver with, ^{18}F -FLT-PET/CT delayed two weeks, ^{18}F -FDG-PET/CT was performed first. A – ^{18}F -FLT-PET/CT of the primary tumor showing only proliferating tumorous tissue, no activity within oculomotor muscle; B, C – ^{18}F -FLT-PET/CT in the region of liver with metastases. D – ^{18}F -FDG-PET/CT could not discriminate between tumorous infiltration and postirradiation myositis; E, F – ^{18}F -FDG-PET/CT is superior in liver metastases detection

Fyziologicky distribuce vysoké akumulace ^{18}F -FLT je přítomná v aktivní krvetvorné kostní dřeni (6, 7), dále v jaterním parenchymu a také v oblastech, kde probíhá rychlá regenerace slizniční výstelky. Zvýšená proliferativní aktivita je pozorována jako zvýšená akumulace ^{18}F -FLT také v periferních, tzv. germinativních zónách aktivovaných mizních uzlin a dále v proliferativních fibroproduktivních změnách intersticiálních pneumonií, jako je postiradiační fibróza plicního parenchy-

mu nebo intersticiální fibróza typu nespecifické intersticiální pneumonie.

Z nádorových tkání byla pozorována vysoká akumulace ^{18}F -FLT u tkání, které prokazují vysokou mitotickou aktivitu, avšak největší míra akumulace FLT byla zaznamenána u dlaždicobuněčných karcinomů s vysokou úrovní aktivity epiteliálního růstového faktoru. Proto existuje nejvíce prací nacházejících uplatnění ^{18}F -FLT-PET nebo vzácněji ^{18}F -FLT-

-PET/CT v zobrazení dlaždicobuněčných nádorů orofaciální oblasti, dlaždicobuněčného karcinomu plic a dlaždicobuněčného karcinomu jícnu (3, 8, 9). Kromě dlaždicobuněčných nádorů jsou publikována data také vztahující se k posuzování proliferační aktivity mozkových nádorů, u nichž ^{18}F -FLT-PET přispívá k odlišení nízko- a vysokostupňových neuroepiteliálních nádorů. Farmakokinetika v mozkové tkáni je u ^{18}F -FLT však ovlivněna tím, že ^{18}F -FLT neprechází v časně fázi distribuce přes neporušenou hematoencefalickou bariéru, je-li neporušena, překonává ji až po konjugaci v játrech na ^{18}F -FLT-glukuronid (10–12).

Pokud je srovnán efekt ^{18}F -FDG a ^{18}F -FLT v nádorové tkáni, jedná se o dva markery odlišných fyziologických procesů (3, 13). Akumulace ^{18}F -FLT je měřítkem procesů v buňce, které vedou k přípravě na rozdělení buňky, tedy jedná se o proces monitorující mitotickou aktivitu tkání, ve kterých dochází k rozdělení buněčného jádra. Naproti tomu ^{18}F -FDG je látkou, která monitoruje úroveň oxidativní glykolýzy ve tkáních, a tak vlastně rychlost a typ energetického metabolismu buněk, repsektive tkání. Tyto dvě odlišnosti dovolují pochopit jinou kvalitu a rovněž i intenzitu zobrazení tkání pomocí ^{18}F -FLT-PET a ^{18}F -FDG-PET. ^{18}F -FLT dosahuje úhrnem nižší úrovně akumulace i ve tkáních s vysokou proliferací, maximum radiofarmaka je vychytáváno v kostní dřeni a v jaterním parenchymu, do mozku zpravidla neproniká, neakumuluje se ani ve svalové tkáni, kompetici se svým přirozeným ekvivalentem prakticky nemá, neboť úroveň hladiny thymidinu v krvi je malá. ^{18}F -FDG je z vysoké míry vychytána mozkem, v ostatních tkáních se akumuluje relativně málo, pokud nemocný nevykonává fyzickou aktivitu – pak se vychytává v kosterním příčně pruhozaném svalstvu včetně okohybných svalů, svalů využívaných k tvorbě a modulasi hlasu. Kromě toho má ^{18}F -FDG výraznou kompetici s glukózou, kdy uspokojení poptávky tkání po glukóze její vysokou sérovou hladinou vede k minimalizaci vychytávání ^{18}F -FDG.

Odlišné fyziologické pochody tedy ukazují na odlišnosti v přípravě nemocných při zobrazování orofaciálních nádorů. Při použití ^{18}F -FLT není nutné omezovat nemocného v příjmu potravy a eventuálně slazených nápojů a také odpadá nutnost omezit mluvení a perorální hydrataci během akumulací fáze vyšetření.

V publikovaných studiích je zmiňována nižší senzitivita ^{18}F -FLT-PET ke stanovení stagingu orofaciálních i plicních nádorů, je za ní zodpovědná především nižší úroveň akumulace ^{18}F -FLT v primárním nádoru i v uzlinových metastázách, tedy nižší odstup signálu od šumu (3, 13). Proto ^{18}F -FLT-PET/CT není vhodnou metodou ke stanovení primárního stagingu. Při posuzování uzlinových metastáz u orofaciálních dlaždicobuněčných nádorů ^{18}F -FLT neřeší zásadněji problém jisté míry nespolehlivosti ^{18}F -FDG-PET/CT (14). I když na jiném principu, ale u obou metod existuje možnost falešné positivity u aktivovaných uzlin. Je však nutné zmínit, že ^{18}F -FLT však dává poněkud specifitější obraz – pokud je zachycena jemná linie jen mírně zvýšené akumulace FDG kolem obvodu menších uzlin, jde pravděpodobněji o uzliny s aktivní germinativní zónou mizní uzliny. Naopak, pokud je v uzlině možné detekovat fokálně zvýšenou akumulaci jen v její malé části, jde s vysokou pravděpodobností o hnízdo nádorové tkáně s proliferací aktivitou.

Nejvýznamnějším přínosem ^{18}F -FLT-PET/CT je však, že je možné za jeho pomoci posoudit časnou odpověď na pro-

tinádorovou léčbu (15–18). Studiemi byla prokázána kromě jiného také časná odpověď na biologickou terapii nemalobuněčného karcinomu plic, kdy bylo prokázáno, že snížení proliferací aktivity po 2 týdnech od zahájení terapie má výrazný kladný prognostický význam. Naopak progresi akumulace ^{18}F -FLT při trvající terapii ukazuje na její nedostatečný nebo nulový efekt. Podobně je tomu u radiačního inzultu – již v několika dnech kumulovaná dávka dosahuje takového účinku na nádorovou tkáň, že dochází k zastavení přípravy buněk na rozdělení a dochází k poklesu či vymizení aktivity thymidinkinázy 1, a tak k poklesu schopnosti tkáně akumulovat ^{18}F -FLT. Tohoto fenoménu využívá i postup testování odpovědi na terapii prezentovaný naší prací.

Ve srovnání s ^{18}F -FDG-PET/CT je přínosem u časného testu odpovědi na terapii nulová akumulace ^{18}F -FLT v buňkách, které jsou vektorem zánětlivých, úklidových a reparativních změn ve tkáních. Zatímco aktivované lymfocyty, makrofágy původu monocytárního i histiocytárního a dále aktivované fibroblasty a endoteliální progenitorové buňky a další mají vysokou úroveň akumulace ^{18}F -FDG, neboť jejich energetický metabolismus je závislý na oxidativní glykolýze; nejedná se o buňky, které se aktivně dělí v místě jejich tkáňového působení (13). Proto akumulace ^{18}F -FLT je nízká ve tkáni, kde je výše uvedená buněčná reakce přítomná. Stopové zvýšení akumulace ^{18}F -FLT lze nalézt jen tam, kde dochází k reepitelizaci nebo regeneraci epitelu po radiačním inzultu.

U ^{18}F -FDG-PET/CT je uváděno, že je třeba odpověď na radioterapii provádět se zpožděním minimálně 6 týdnů po jejím ukončení. Jelikož při radioterapii nemusí být veškerá tkáň nádoru stejně citlivá k radiačnímu inzultu a také dávka nemusí být ve tkáni distribuována homogenně, je možné a žádoucí oblasti, kde efekt radioterapie není dostatečný, doošetřit akcesorní dávkou. Doozáření tkáně bývá nazýváno fokusovaná eskalovaná radioterapie a slouží k zasažení dosud rezistentní, nedostatečně ozářené nebo nedostatečně dávkou pokryté tkáně. Eskalace dávky dovoluje cíleně zasáhnout jen zbylou životaschopnou tkáň, která vyžaduje doozaření, za současného ušetření okolních tkání. Aby nedošlo k revitalizaci nádorové tkáně a nedošlo k vytvoření rezistence, je vhodné, aby k vyšetření, jaká část nádoru eskalaci potřebuje, došlo již v co nejkratším termínu po skončení ozařovací série. ^{18}F -FLT-PET/CT dovoluje tedy odhalit reziduální životaschopné tkáň nádoru a cíleně na ně působit ve vulnérabilní fázi (18, 19).

ZÁVĚR

Naše zkušenosti s ^{18}F -FLT-PET/CT ukazují, že jde o perspektivní metodu v monitorování časné odpovědi na terapii u nádorů hlavy a krku typu dlaždicobuněčného karcinomu, která dovoluje přesněji fokusovat radioterapii. Jedná se tedy o významný přínos pro plánování postupu léčby orofaciálních nádorů v jejím bezprostředním průběhu.

LITERATURA

1. **Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG.** The role of 18F-FLT in cancer imaging: does it really reflect proliferation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(3): 523–526.
2. **Yue J, Chen L, Cabrera AR, Sun X, Zhao S, Zheng F, Han A, Zheng J, Teng X, Ma L, Ma Y, Han D, Zhao X, Mu D, Yu J, Li Y.** Measuring tumor cell proliferation with 18F-FLT PET during radiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma: a pilot clinical study. *J Nucl Med* 2010; 51(4): 528–534.
3. **Hoshikawa H, Nishiyama Y, Kishino T, Yamamoto Y, Haba R, Mori N.** Comparison of FLT-PET and FDG-PET for Visualization of Head and Neck Squamous Cell Cancers. *Mol Imaging Biol* 2011; 13(1): 172–177.
4. **Pan MH, Huang SC, Liao YP, Schae D, Wang CC, Stout DB, Barrio JR, McBride WH.** FLT-PET imaging of radiation responses in murine tumors. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(6): 325–334.
5. **Lee TS, Ahn SH, Moon BS, Chun KS, Kang JH, Cheon GJ, Choi CW, Lim SM.** Comparison of 18F-FDG, 18F-FET and 18F-FLT for differentiation between tumor and inflammation in rats. *Nucl Med Biol* 2009; 36(6): 681–686.
6. **Agool A, Slart RH, Thorp KK, Glaudemans AW, Cobben DC, Been LB, Burlage R, Elsinga PH, Dierckx RA, Vellenga E, Holter JL.** Effect of radiotherapy and chemotherapy on bone marrow activity: a 18F-FLT-PET study. *Nucl Med Commun* 2011; 32(1): 17–22.
7. **Agool A, Dierckx RA, de Wolf JT, Vellenga E, Slart RH.** Extramedullary haematopoiesis imaging with 18F-FLT PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(8): 1620.
8. **Linecker A, Kermer C, Sulzbacher I, Angelberger P, Kletter K, Dudczak R, Ewers R, Becherer A.** Uptake of (18)F-FLT and (18)F-FDG in primary head and neck cancer correlates with survival. *Nuklearmedizin* 2008; 47(2): 80–85.
9. **Menda Y, Boles Ponto LL, Dornfeld KJ, Tewson TJ, Watkins GL, Schultz MK, Sunderland JJ, Graham MM, Buatti JM.** Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-(18)F-fluorothymidine ((18)F-FLT) in head and neck cancer patients before and early after initiation of chemoradiation therapy. *J Nucl Med* 2009; 50(7): 1028–1035.
10. **Backes H, Ullrich R, Neumaier B, Kracht L, Wienhard K, Jacobs AH.** Noninvasive quantification of (18)F-FLT human brain PET for the assessment of tumour proliferation in patients with high-grade glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 12.
11. **Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Sasakawa Y, Ichikawa T, Tamiya T.** 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2009–2017.
12. **Tripathi M, Sharma R, D'Souza M, Jaini A, Panwar P, Varshney R, Datta A, Kumar N, Garg G, Singh D, Grover RK, Mishra AK, Mondal A.** Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas. *Clin Nucl Med* 2009; 34(12): 878–883.
13. **Vera P, Bohn P, Edet-Sanson A, Salles A, Hapdey S, Gardin I, Ménard JF, Modzelewski R, Thiberville L, Dubray B.** Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with (18)F-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with (18)F-fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with (18)fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): A pilot study. *Radiother Oncol* 2011; 98(1): 109–116.
14. **Troost EG, Bussink J, Oyen WJ, Kaanders JH.** 18F-FDG and 18F-FLT do not discriminate between reactive and metastatic lymph nodes in oral cancer. *J Nucl Med* 2009; 50(3): 490–491.
15. **De Saint-Hubert M, Brepoels L, Mottaghy FM.** Can evaluation of targeted therapy in oncology be improved by means of 18F-FLT? *J Nucl Med* 2010; 51(10): 1499–1500.
16. **Weber WA.** Monitoring tumor response to therapy with 18F-FLT PET. *J Nucl Med* 2010; 51(6): 841–844.
17. **Everitt S, Hicks RJ, Ball D, Kron T, Schneider-Kolsky M, Walter T, Binns D, Mac Manus M.** Imaging cellular proliferation during chemo-radiotherapy: a pilot study of serial 18F-FLT positron emission tomography/computed tomography imaging for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4): 1098–1104.
18. **Troost EG, Bussink J, Hoffmann AL, Boerman OC, Oyen WJ, Kaanders JH.** 18F-FLT PET/CT for early response monitoring and dose escalation in oropharyngeal tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(6): 866–874.
19. **Been LB, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ, Jager PL, van der Laan BF, Elsinga PH.** [18F]FLT-PET and [18F]FDG-PET in the evaluation of radiotherapy for laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(12): e211–215.