

# CT, FDG-PET en de ontwikkeling van PET-CT bij de stadiëring van longkanker

CT, PET with FDG and the development of PET-CT in staging lung cancer

**Auteur** H.J.M. Groen

**Trefwoorden** CT, longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom, PET, PET-CT

**Key words** CT, lung cancer, non-small cell lung cancer, PET, PET-CT

## Samenvatting

FDG-PET is een beeldvormende techniek waarmee metabole processen worden vastgelegd. Veelal hebben tumoren een hogere FDG-opname dan het omgevende weefsel. Anatomische structuren zijn echter minder scherp zichtbaar met PET. Daarom wordt deze techniek in toenemende mate gecombineerd met CT.

PET-CT is een goede beeldvormende techniek die het mogelijk maakt om nauwkeurig longkanker te stadiëren. De diagnostische onnauwkeurigheid om kwaadaardigheid in mediastinale lymfklieren vast te stellen, is bij het niet-kleincellig longcarcinoom echter 10-15%. Bij patiënten met een afwijkende mediastinale PET-CT is daarom weefseldiagnostiek aangewezen, waarbij gebruik wordt gemaakt van cervicale mediastinoscopie of endoscopische technieken met echografische begeleiding en naaldaspiraties.

*(Ned Tijdschr Oncol 2007;4:102-6)*

## Summary

FDG-PET is an imaging technique that shows increased metabolic activity in tumors. Usually tumors have higher FDG-uptake than the surrounding tissue. However, unlike CT, anatomic structures are not well delineated with PET. Therefore this technique is increasingly combined with CT.

Combination of PET and CT gives a new dimension to staging lung cancer by increased accuracy in detecting mediastinal and distant metastases. However, 10-15% of the mediastinal metastases are not detected. Therefore, there is still an opportunity for diagnostic improvement by tissue procurement using cervical mediastinoscopy or endoscopic techniques with ultrasound and needle aspiration.

## Inleiding

Bij de stadiëring van het irresectabele longcarcinoom moeten 2 belangrijke zaken worden onderzocht, te weten de uitbreiding van de primaire tumor en de lokalisatie van metastasen in de mediastinale lymfklieren. Beide kunnen goed worden beoordeeld door de huidige generatie van multi-slice-CT-scans met hun hoge anatomische resolutie. PET detecteert een verhoogde glucoseopname in weefsels en tumoren waardoor de weg wordt gewezen voor het nemen van weefselbiopten. Een cervicale mediastinoscopie of endoscopische echografie ('endoscopic ultrasound';

EUS) met naaldaspiratie ('fine needle aspiration'; FNA) of -biopsie is de meest gebruikte techniek om tot een weefseldiagnose te komen.

## CT

Technologische vooruitgang in de beeldvormende technieken leidde ertoe dat meer en betere detectoren werden gebruikt, waardoor de anatomische resolutie in de afgelopen decennia toenam. Een groot aantal beeldopnames met dunne coupes gedurende 1 ademteug heeft er bij de CT toe geleid dat de beeldscherpte

verder verbeterde.

Tegenwoordig worden scantijden gebruikt van 2 seconden of minder, bij opnames met overlappende intervallen van 5-10 mm. De beelden kunnen in allerlei richtingen worden gereconstrueerd. Hierdoor is het mogelijk om met grotere zekerheid dan voorheen te zeggen of een tumor door de longfissuur is gegroeid of dat er ingroei van de tumor heeft plaatsgevonden in de thoraxwand of het mediastinum.

De American Thoracic Society en European Respiratory Society bevelen de CT aan bij de stadiëring van alle patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom ('non-small cell lung carcinoma'; NSCLC).<sup>1</sup> De CT brengt het gebied van boven de longapices tot en met de bijniëren in beeld. Het routinegebruik van intraveneuze contrastmiddelen is controversieel, omdat enkele studies aangeven dat het gebruik weinig toevoegt aan de nauwkeurigheid van de initiële stadiëring.

Met CT kan nauwkeurig de tumorgrootte worden gemeten. Zelfs tumorvolumes kunnen redelijk nauwkeurig worden gemeten en vergeleken, zodat asymmetrische groei kan worden vastgesteld. Bovendien kan de uitbreiding van een atelectase en pleurale effusie worden aangetoond. Ingroei in het mediastinum of de thoraxwand blijft moeizaam aantoonbaar. Een prospectieve studie met 170 patiënten toonde een sensitiviteit van 62% en een specificiteit van 84% aan.<sup>2</sup> Daarom is in veel gevallen een chirurgische exploratie nodig om potentiële tumorinvasie aan te tonen.

Momenteel ondergaan de meeste patiënten een CT-scan om de longarts en/of de chirurg de weg te wijzen naar verdachte plaatsen waar tumorweefsel aanwezig kan zijn. Vergrote mediastinale klieren worden gedefinieerd als klieren >1 cm in de kleinste asdiameter. Deze klieren worden metastatisch beschouwd. Men dient te weten dat kliergrootte slechts tot een bepaalde hoogte de kans op metastasen kan voorspellen.

De sensitiviteit en specificiteit van de CT om mediastinale metastasen vast te stellen, zijn respectievelijk 52 en 69%. Deze percentages verbeteren slechts minimaal als de multi-slice-CT-scan wordt gebruikt.<sup>2</sup> Een meta-analyse van 42 studies rapporteerde een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 78%.<sup>3</sup> Een andere studie vermeldde dat 37% van de mediastinale lymfklieren die 2-4 cm groot waren, hyperplastisch waren en geen tumorfoci bevatte.<sup>4</sup> Daartegenover staat dat normale lymfklieren ( $\leq 1$  cm) metastasen kunnen bevatten. De kans om metastasen aan te treffen in mediastinale lymfklieren is niet

alleen afhankelijk van de grootte maar ook van de lokalisatie in het mediastinum. Aldus geeft een CT-scan bij de stadiëring van NSCLC waardevolle informatie over de plaats waar een weefseldiagnose verkregen kan worden, maar het geeft geen definitief stadium van de ziekte aan.

## PET

PET met FDG is een andere beeldvormende methode waarmee mediastinale metastasen, en met name metastasen op afstand, kunnen worden aangetoond. Deze beeldvorming maakt gebruik van een verhoogde opname van FDG door metabool actieve cellen. Wanneer tumorcellen in voldoende mate aanwezig zijn en wanneer ze in voldoende mate metabool actief zijn, kunnen ze met deze niet-invasieve methode worden opgespoord.

Het opsporen van metastasen in het mediastinum of elders in het lichaam gaat beter met FDG-PET dan met CT.<sup>5-8</sup> Studies laten consistent een hoge negatief voorspellende waarde zien bij het stadiëren van mediastinale lymfklieren. Daarom zullen patiënten met een perifere tumor direct een thoracotomie krijgen om de primaire tumor te verwijderen. Een mediastinoscopie kan hen dan bespaard blijven.

Fout-negatieve uitkomsten kunnen zich voordoen wanneer de tumor te klein is (tumorfoci <4 mm) en/of de FDG-opname te gering is. Dat laatste kan zich voordoen bij afwezigheid van glucosereceptoren op de celmembraan van de tumor. Positieve lymfklieren, zoals waargenomen op een PET-scan, en die op een CT-scan kleiner zijn dan 9 mm, zijn waarschijnlijk vaker terecht-positief dan fout-positief.<sup>9</sup>

Als de tumor centraal bij de hilus gelokaliseerd is, wordt het vaak onmogelijk om het mediastinum goed op een PET-scan te beoordelen. Lymfklieren die onder de hoofdcarina of onder de aorta zijn gelegen, zullen vaak gemist worden. In zulke omstandigheden zal de negatief voorspellende waarde variëren van 87-100%, terwijl de positief voorspellende waarde van 75-80% iets lager uitkomt. Omdat deze relatief grote onzekerheid bij fout-negatieve PET-resultaten, in het bijzonder bij normale lymfklieren in het mediastinum, zorgen baart, zullen veel longartsen bij een centrale tumor toch nog een mediastinoscopie of EUS-FNA aanbevelen.

In 2003 werd door de American Society for Clinical Oncology en in 2004 in Nederland, de landelijke richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom van de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC) aanbe-

volen om preoperatief (naast een CT-scan) een FDG-PET-scan te maken voor locoregionale stadiëring van patiënten zonder aanwijzingen voor metastasen.<sup>10</sup> De vraag doet zich voor of deze stadiëring kosteneffectief is. Een Nederlandse studie toonde aan dat het toevoegen van FDG-PET aan conventionele stadiëring een onnodige thoracotomie voorkwam bij 1 op de 5 potentieel resectabele NSCLC-patiënten. Twee andere studies konden een daling in het aantal thoracotomieën bij patiënten waar een FDG-PET-scan deel uitmaakte van de preoperatieve stadiëring, niet aantonen. Eén studie toonde aan dat de kosten van een FDG-PET-scan wegvielen door de betere selectie van patiënten. Het betrof met name patiënten die op de CT-scan geen mediastinale klieren hadden en een thoracotomie hadden gehad.<sup>11</sup> Als de PET-scan echter te vroeg in het diagnostisch proces wordt gebruikt, is het niet kosteneffectief. Hoewel de informatie van PET beter en specifiek is om een tumor op te sporen, is de anatomische informatie van de CT van vitaal belang voor de planning van de thoracotomie en kan deze niet worden vervangen door PET. De logische volgende stap is de ontwikkeling van geïntegreerde PET-CT-scans.

### Geïntegreerde PET-CT

De PET-CT is de meest geavanceerde beeldvormende techniek om longkanker te stadiëren, hoewel deze techniek nog steeds een snelle ontwikkeling doormaakt. Zowel softwarematige digitale fusie als de hardware van 'in-line' geïntegreerde scanners lijken net zo goed of beter te zijn voor het beoordelen van PET-CT-beelden dan van elke modaliteit afzonderlijk.<sup>12-15</sup>

De spatiële resolutie van de 'multi-slice' CT van  $\leq 1$  mm is hoger dan de 6-8 mm resolutie van de PET. PET-CT-fusiescanners hebben een spatiële resolutie van ongeveer 4 mm. Ze geven een betere lokalisatie van tumoren en hebben een hogere opbrengst in tumordetectie. Bij deze spatiële resolutie daalt het aantal fout-negatieve en fout-positieve bevindingen, waardoor de nauwkeurigheid van de beoordelaar om het juiste stadium van de ziekte vast te stellen, stijgt. Een ander voordeel van de nieuwe ontwikkelingen is de hogere snelheid waarmee een PET-CT-scan gemaakt kan worden. Met 3-dimensionale beeldvorming door de 'multi-slice' CT en nieuwe PET-detectoren zijn de acquisitietijden verkort van bijna 1 uur tot 10 minuten.<sup>16</sup> Dit betekent dat deze apparatuur in de toekomst efficiënter kan worden ingezet. Of de PET-CT in de toekomst een rol zal spelen bij de

screening van longkanker is vooralsnog onduidelijk, omdat het nut van screening bij het opsporen van longkanker eerst bewezen moet worden.

De toegevoegde waarde van PET-CT boven alleen PET wordt vaker beschreven in abstracts en besproken op diverse congressen, dan dat er goed onderzoek naar gedaan is. De nauwkeurigheid van PET-CT is beter dan van PET alleen.<sup>14</sup> Bij alleen PET is het aantal lymfklieren waarvan de beoordelaar niet zeker is of ze afwijkend zijn groter dan met PET-CT. Bij 41% van de patiënten met NSCLC geeft PET-CT meer informatie over de lokalisatie van lymfklieren en is het onderscheid tussen tumor en ontsteking duidelijker. Er worden meer patiënten met NSCLC correct gestadieerd en de mediastinale stadiëring is specifiek en nauwkeuriger.<sup>17-19</sup> In de studie van Bar-Shalom et al. veranderde PET-CT het behandelplan in gunstige zin bij 14% van de 204 patiënten met NSCLC.<sup>20</sup>

Nog onduidelijk is de bijdrage van PET-CT bij het vaststellen van mediastinale metastasen bij stadium Ia-NSCLC. Het lijkt erop dat de sensitiviteit lager is dan hierboven beschreven. In een retrospectieve studie werd het tumorstadium correct beoordeeld met PET-CT bij 84% van de 260 patiënten met verschillende solide tumoren, met PET en CT naast elkaar bij 76%, met alleen 'single-slice' CT bij 63% en met alleen PET bij 64% van de patiënten. Behandelplannen werden vaak bijgesteld.<sup>21</sup>

Als MRI vergeleken wordt met PET-CT dan wordt met MRI het correcte stadium van de ziekte bij slechts 54% van de patiënten vastgesteld en met PET-CT bij 77%.<sup>22</sup>

Ondanks deze ontwikkelingen in technologie zijn er momenteel nog maar een beperkt aantal centra dat beschikt over een PET-CT en blijft de onnauwkeurigheid om metastasen in het mediastinum vast te stellen met deze nieuwe beeldvorming nog steeds 10-15%. Daarom blijven de mediastinoscopie en de EUS-FNA belangrijke methoden om deze onnauwkeurigheid te verkleinen en de kans op curatief succes te vergroten.

Naast een grote rol bij de diagnostiek van longkanker is PET-CT ook belangrijk bij het bepalen van tumorresponsevaluaties. Met een PET-CT kan een vroege respons goed worden gemeten en geeft het aan dat met de behandeling kan worden doorgedaan. Onderzoek zal uitwijzen of al na 1 kuur chemotherapie of vroegtijdig de behandeling met radiotherapie, de behandeling moet worden aangepast

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Goede diagnostiek van longkanker vereist eerst beeldvorming met ten minste een CT-scan gevolgd door tumorverificatie met endoscopische technieken of mediastinoscopie.
2. De rol van PET bij de stadiëring van longkanker is belangrijk bij resectabele tumoren.
3. Beeldvorming met PET-CT zal in de nabije toekomst afzonderlijke beeldvorming door PET of CT bij longkanker vervangen.

in geval van het uitblijven van respons. Daarnaast wordt momenteel ook de rol van functionele moleculaire beeldvorming bestudeerd bij tumorrespons-evaluaties. De toekomst zal uitwijzen hoe belangrijk deze nieuwe innovatieve ontwikkelingen zullen zijn.

### Conclusie

Beeldvorming met PET-CT is een snel ontwikkelende techniek die een belangrijke bijdrage levert aan de diagnostiek van longkanker en daarom in ieder ziekenhuis dient te worden geïmplementeerd. Daarnaast zal deze innovatieve techniek een rol spelen bij tumorevaluaties tijdens behandelingen.

### Referenties

1. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320.
2. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178:705-13.
3. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1096-101.
4. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-23.
5. Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
6. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Bass CS, Bartalucci AA, Mountz JM. The role of FDG-PET scan in staging patients with

- non-small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003;76:861-6.
7. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-51.
8. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-92.
9. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1087-92.
10. Oncoline. Landelijke richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom. 15/10/2004. Te raadplegen op: <http://www.oncoline.nl> (11 april 2007).
11. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1598-609.
12. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G, et al. FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:741-8.
13. Aquino SL, Asmuth JC, Moore RH, Weise SB, Fischman AJ. Improved image interpretation with registered thoracic CT and positron emission tomography data sets. *Am J Roentgenol* 2002;178:939-44.
14. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
15. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert H. Improvements in Cancer Staging with PET-CT: Literature-Based Evidence as

of September 2006. *J Nucl Med* 2007;48 suppl 1:78S-88.

16. Halpern B, Dahlbom M, Vranjesevic D, Ratib O. LSO-PET-CT whole-body imaging in 7 minutes. Is it feasible? *J Nucl Med* 2003;44:A1355.

17. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET-CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526-33.

18. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1017-23.

19. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Prospective Comparison of Integrated FDG PET-CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005;236:1011-9.

20. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET-CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003;44:1200-9.

21. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET-CT) for tumor staging

in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004;22:4357-68.

22. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, et al. Whole-body dual-modality PET-CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;290:3199-206.

Ontvangen 27 februari 2007, geaccepteerd 18 april 2007.

## Correspondentieadres

Prof. dr. H.J.M. Groen, longarts

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Longziekten  
Postbus 30001  
9700 RB Groningen  
Tel.: 050 361 23 57  
E-mailadres: h.j.m.groen@int.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.