

VLIV POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET) NA LÉČEBNÉ ROZHODOVÁNÍ U KARCINOMU PRSU – PŘEDBĚŽNÉ SDĚLENÍ

INFLUENCE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) ON THERAPEUTIC DECISION AT BREAST CANCER – PRELIMINARY REPORT

BĚLOHLÁVEK O., KANTOROVÁ I.

ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY – PET CENTRUM, NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA 5

Souhrn: Východiska: Pozitronová emisní tomografie (PET) s použitím 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukózy (FDG) je neinvazivní zobrazovací metoda s velkým významem v onkologii. Dosud neexistuje práce o výtěžnosti metody u karcinomu prsu v podmínkách České republiky. **Typ studie a soubor:** Během prvního 1,5 roku provozu PET centra Praha bylo provedeno 105 vyšetření pro karcinom prsu. Z rozeslaných dotazníků všem indikujícím lékařům jich vstoupilo do retrospektivního vyhodnocení 62. **Metody a výsledky:** FDG-PET byla snímána ve 2D režimu s korekcí absorpce na specializované kameře. V 51 případech byla FDG-PET indikována pro suspektní recidivu. V této skupině vedlo vyšetření ke změně léčby v 60 % případů, u ostatních indikací tomu bylo signifikantně méně (12,5 %). U suspektní recidivy spojené s nárůstem onko-markerů vedla FDG-PET ke změně terapie v 72,7 % případů; u suspektní metastázy v 54,5 % případů. Mezi skupinami FDG-PET pozitivních a negativních nálezů nebyla nalezena signifikantní odchylka v hladinách CA 15-3. Naopak v případě růstu hladin byla FDG-PET významně častěji pozitivní a vedla k významně častějším změnám terapie než u nerostoucích hladin. **Závěry:** Zařazení FDG-PET do rutinních diagnostických algoritmů u karcinomu prsu lze považovat za velmi přínosné, a to jak v situacích rostoucích hladin CA 15-3, tak i u suspektní recidivy tohoto zhoubného onemocnění.

Klíčová slova: Pozitronová emisní tomografie, PET, FDG, karcinom prsu, onko-marker CA 15-3, recidiva.

Abstract: Backgrounds: Positron emission tomography (PET) with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) is non-invasive imaging modality of great importance in oncology. No paper evaluates this method at breast cancer in condition of the Czech Republic. **Design and Subject:** During the first 1.5 years of operation of PET Centre Prague, 105 investigations of breast cancer were carried out. Questionnaires were sent to all referring physicians; 62 questionnaires came back and were retrospectively evaluated. **Methods and Results:** FDG-PET was acquired in 2D-mode with attenuation correction on dedicated scanner. 51 cases were referred for suspicious cancer recurrence. In this group FDG-PET changed therapy in 60 %; in remaining patients significantly less (12.5 %). When suspicious recurrence was coupled with growing levels of onco-markers, FDG-PET changed therapy in 72.7 %; in case of suspicious metastasis in 54.5 %. There was no significant difference in levels of CA 15-3 between groups of PET negative and positive results. Nevertheless, growing levels of CA 15-3 were coupled with significantly more frequent positive PET findings and changes of therapy in comparison to non-growing levels. **Conclusions:** Involvement of FDG-PET in routine diagnostics at breast cancer seems to be very helpful at growing levels of CA 15-3 as well as at suspicious recurrence.

Keywords: Positron emission tomography, PET, FDG, breast cancer, onco-marker CA 15-3, recurrence

Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) s použitím 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukózy (FDG) je neinvazivní zobrazovací metoda umožňující posoudit regionální konzumpci glukózy. Většina maligních nádorů akumuluje zvýšené FDG. Moderní PET umožňuje toto zachytit v lézích od cca 5 mm, tzn. např. v uzlinách již ve fázi, kdy ještě nejsou zvětšené - tedy ve fázi, kdy jejich postižení ještě není morfologickými zobrazovacími metodami diferencovatelné. Proto se ve vyspělých zemích FDG-PET čím dále častěji využívá v onkologické praxi a v mnoha situacích je již nepostradatelným pomocníkem. Existence více než 10.000 prací o FDG-PET za posledních několik let umožnila určit řadu indikací splňujících kritéria medicíny založené na důkazech (EBM = evidence-based medicine). Současný konsensus [1] na základě meta-analýzy 21 prací zahrnujících 924 pacientů definuje dle kritérií EBM v případě karcinomu prsu FDG-PET jako „pravděpodobně klinicky užitečnou“ pro N-staging nádorů větších než 2 cm, „použitelnou v individuálních případech“ pro diferenciální diagnózu benigní/maligní a pro M-staging a „dosud chybějící data“ pro diagnostiku recidivy a pro monitorování efektu chemoterapie. Od srpna 1999 je FDG-PET dostupná rovněž v České republice [2]. Karcinom prsu u nás dosud nepatří k častým indikacím

FDG-PET a představuje jen 6 % z celkového počtu onkologických vyšetření trupu.

Cíl práce

Během prvního 1,5 roku provozu PET centra byla provedena stovka vyšetření pro karcinom prsu. Cílem práce je prostřednictvím dotazníků, rozeslaných indikujícím lékařům, vyhodnotit dopad FDG-PET na další diagnostický a terapeutický postup u pacientů s karcinomem prsu. Na základě toho poté diskutovat o nejužitečnějších indikacích k FDG-PET, zvláště ve vztahu k hladinám onko-markeru CA 15-3.

Materiál a metoda

Charakteristika souboru:

Výchozí soubor představuje všech 98 pacientů, u nichž bylo v období 18.10.1999 – 17.4.2001 provedeno 105 vyšetření metodou FDG-PET pro karcinom prsu dle žádanky. Všem jejich 64 ošetřujícím lékařům ze 23 zdravotnických zařízení z celé republiky byl 25.4.2001 rozeslán dotazník zaměřený především na získání doplňujících údajů o důvodu indikace k PET, o histologickém nálezu, o léčbě, o výsledcích dalších vyšetření a o dalším osudu pacientů po PET. Do prvotní analýzy vstoupilo všech 66 dotazníků (63 %) od 37 respondentů

(58 %) ze 17 zdravotnických zařízení (74 %), které byly navrženy do 6.8.2001. Následně byla vyřazena čtyři vyšetření, která nebyla indikována v souvislosti s karcinomem prsu (1x metastáza kolorektálního karcinomu do prsu, 3x mastektomie v anamnéze, avšak indikace k vyšetření pro jiné onemocnění). Celkem tedy bylo analyzováno 62 vyšetření.

Vyšetření FDG-PET:

Vyšetření probíhalo zavedeným standardním rutinním postupem. Po šesti- a vícehodinové lačnění bylo intravenózně aplikováno s ohledem na hmotnost pacienta 328 – 691 (539 ± 63) MBq FDG. Po 40 – 123 (65 ± 14) minutách odpočinku na lůžku bylo zahájeno snímání v typickém rozsahu od baze lební pod inguiny na specializované kameře ECAT EXACT (Siemens/CTI). Snímání emisních dat ve 2D režimu trvalo 5,6 až 6,5 minuty pro každou polohu lůžka. Snímání transmisních dat pro korekci absorpce trvalo 3,5 – 6,5 minuty pro každou polohu lůžka v závislosti na aktivitě externích radionuklidových zdrojů. Tomografické vrstvy byly iterativně rekonstruovány a po reorientaci vizuálně vyhodnoceny také s využitím pseudotřírozměrné prezentace (MIP).

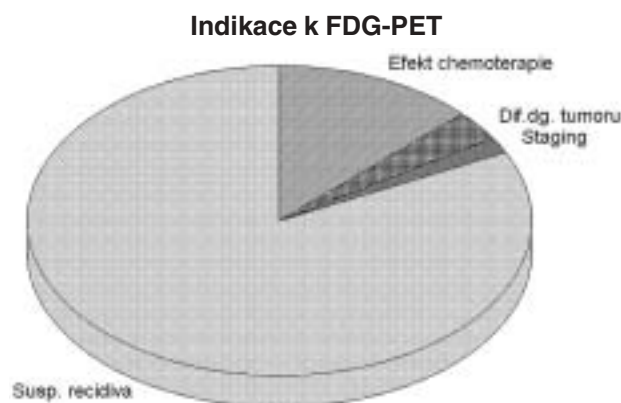
Statistické zpracování:

Data byla zpracována pomocí programu Statistica 5.5 (StatSoft). Využity byly standardní testy: nepárový t-test, Mann-Whitney U test a chí-kvadrát test (s i bez Yatesovy korekce na nízké četnosti).

Výsledky

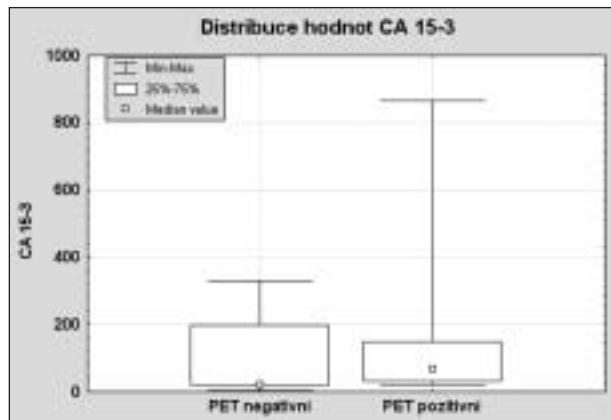
Nejčastější indikací k FDG-PET byla v 51 případech suspektní recidiva karcinomu prsu. Ostatní indikace zahrnovaly 2x charakterizaci nejasného ložiska v prsu, 1x předoperační staging u známého karcinomu prsu a 8x kontrolu efektu chemoterapie (obr. 1). U těchto ostatních indikací v součtu indukovala PET další vyšetření u 3/9 případů (33,3 %). U 1/8 případů (12,5 %) vedla PET ke změně terapie. U suspektní recidivy indukovala PET další vyšetření u 24/40 případů (60,0 %) a změnu terapie u 27/45 případů (60,0 %). V našem souboru vyšetření pro suspektní recidivu vedla PET k významně většímu počtu změn terapie než v souboru zbývajících indikací (chí-kvadrát test: $p = 0,013$; po Yatesově korekci na nízké četnosti $p = 0,036$). Při podobném porovnání dopadu na indukci dalších vyšetření nejsou odchylky statisticky významné.

Obr. 1: Rozložení indikací k FDG-PET ve studovaném souboru.



U nejčastější skupiny se suspekci na recidivu karcinomu byl důvodem indikace FDG-PET růst onko-markerů v 25 případech, suspektní lokální recidiva ve 4 případech, suspektní metastáza ve 35 případech a jiný důvod ve 4 případech. Důvody byly někdy i vícečetné. V případech indikovaných pro rostoucí onko-markery PET indukovala další vyšetření u 15/20 případů (75,0 %). U 16/22 případů (72,7 %) vedla PET ke změně terapie. U suspektní metastázy indukovala PET další vyšet-

Obr. 2: Znárodnění rozložení hodnot onko-markeru CA 15-3 ve skupině FDG-PET negativních a pozitivních vyšetření. Signifikantní odchylky mezi skupinami nejsou patrné ($p > 0,20$).



ření u 16/29 případů (55,2 %) a změnu terapie u 18/33 případů (54,5 %).

Ve 35 případech byly dostupné hladiny onko-markeru CA 15-3. Pro účely jejich porovnání s nálezy při PET, byly tyto nálezy rozděleny do dvou skupin: „pozitivní“, kam byly zařazovány jen zřetelně patologické nálezy a „negativní“, kam byly zařazovány jak zcela fyziologické nálezy, tak také pozitivní nálezy netypické pro neoplasii. Rozložení hodnot CA 15-3 pro obě skupiny je patrné z obr. 2. Mezi PET pozitivními a negativními nálezy nebyly nalezeny významné odchylky v hodnotách CA 15-3: $p > 0,2$ (Mann-Whitney U test), $p > 0,39$ (nepárový t-test).

U 44 pacientů byl známý trend CA 15-3 a byl respondenty klasifikován jako „rostoucí“ nebo „nerostoucí“. Výsledek porovnání trendu s PET nálezem je uveden v tabulce 1. Byla nalezena významně vyšší četnost PET pozitivních nálezů u případů s rostoucími hladinami CA 15-3 než je tomu u nerostoucích hladin: $p = 0,001$ (chí-kvadrát test), $p = 0,003$ (po Yatesově korekci na nízké četnosti).

Zajímavé je také porovnání dopadu PET na změnu terapie v závislosti na trendu hodnot onko-markeru CA 15-3 (tab. 2). U skupiny s rostoucími hladinami PET indukovala změnu terapie významně častěji než v případech nerostoucích hladin CA 15-3: $p = 0,002$ (chí-kvadrát test), $p = 0,004$ (po Yatesově korekci na nízké četnosti). Při podobném porovnání dopadu na indukci dalších vyšetření nejsou odchylky statisticky významné.

Pro ilustraci uvádíme příklad pacientky 4 roky po mastektomii a po reoperaci před rokem pro lokální recidivu. FDG-PET byla indikována pro rostoucí hladiny CA 15-3 při negativitě ostatních vyšetření. PET odhalila ložisko výrazně zvýšené kon-

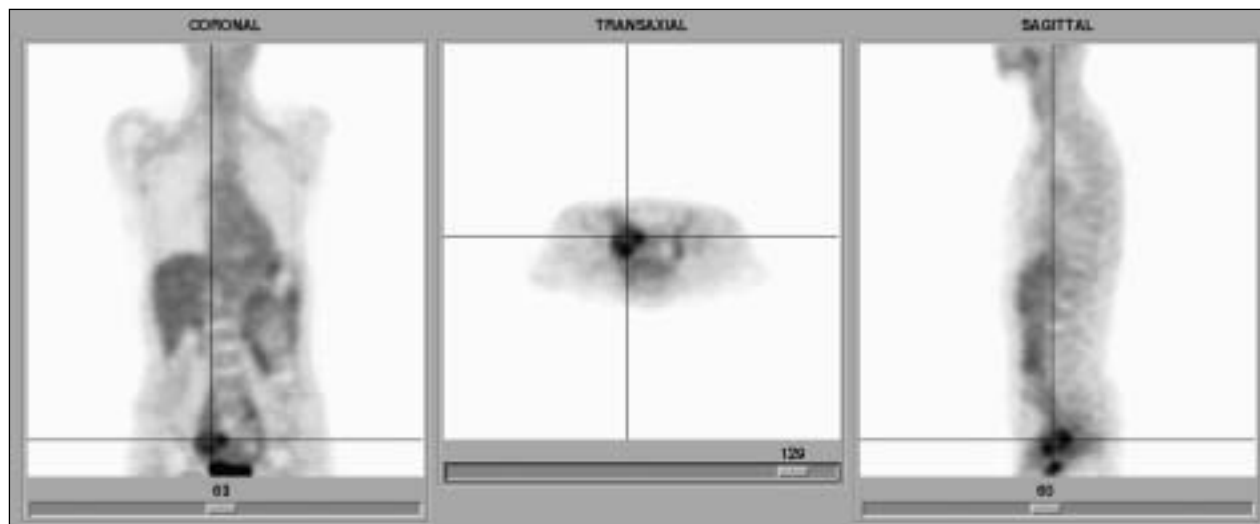
Tab. 1: Porovnání trendu růstu onko-markeru CA 15-3 s pozitivitou FDG-PET ($p = 0,001$)

		PET	
		Negativní	Pozitivní
CA 15-3	Rostoucí	6	16
	Nerostoucí	17	5

Tab. 2: Porovnání dopadu FDG-PET na následnou terapii v závislosti na trendu růstu onko-markeru CA 15-3 ($p = 0,002$).

		PET indukovala změnu terapie	
		Ano	Ne
CA 15-3	Rostoucí	15	5
	Nerostoucí	5	15

Obr. 3: FDG-PET: koronární, transverzální a sagitální řez vedený ložiskem hypermetabolizmu glukózy v místě předpokládaného uložení pravého ovaria. Osový kříž představuje průsečnici zbývajících dvou rovin. Při dolním okraji koronárního a sagitálního řezu se fyziologicky zobrazuje část močového měchýře.



zumpce glukózy s ametabolickým centrem v pravé jámě kyčelní (obr. 3). Při chirurgickém řešení byla prokázána metastáza lobulárního karcinomu mammy do ovaria.

Diskuze

Potěšujícím zjištěním je poměrně vysoká návratnost dotazníků (63 %). Bohužel typicky byly dotazníky vyplněny jen neúplně, takže původní záměr komplexního vyhodnocení bylo možno naplnit jen z části. Za největší nevýhodu lze považovat nedostatečný počet histologických verifikací nálezů a krátkou dobu sledování pacientů. Práce tak postrádá obvyklý „zlatý standard“. Nicméně přináší vzájemné porovnání mezi většími indikačními skupinami a tak lze dovodit, ve kterých klinických situacích byla FDG-PET nejpřínosnější.

Pokud se týká recidivy karcinomu prsu, zmiňovaná meta-analýza [1] identifikovala pouze dvě práce splňující kritéria průkaznosti: Bender a kol. [3] u 75 pacientů se suspektní recidivou porovnával výtěžnost FDG-PET s morfologickým zobrazením (CT-MRI) a nálezy verifikoval histologicky. Poměr správně identifikovaných lézí PET : CT-MRI byl 16 : 10 pro lokální recidivu, 28 : 17 pro postižení uzlin, 15 : 6 pro kostní metastázy, 5 : 5 pro plicní metastázy a 2 : 1 pro jaterní metastázy. Moon a kol. [4] zjistil u 57 pacientů s podezřením na recidivu 93% senzitivitu a 79% specifitu FDG-PET. Ve srovnání s jinými orgány byla nejnižší citlivost pro metastázy ve skeletu.

Na rozdíl od nedostatku publikovaných prací se naši indikující lékaři výrazně orientovali právě na včasnou diagnostiku recidivy onemocnění. FDG-PET prováděná pro suspektní recidivu vedla s významně větším terapeutickým dopadem ve srovnání se skupinou ostatních indikací. Zdá se tedy, že v podmínkách rutinní české onkologické praxe je u karcinomu prsu včasná recidiva největším diagnostickým problémem a indikace k FDG-PET je velmi účelná, neboť mění léčebný postup u třech případů z pěti. V podskupině pacientů s elevací onkomarkerů byl dokonce léčebný dopad téměř u 3/4 případů.

V případě nejčastěji testovaného onko-markeru CA 15-3 se nepodařilo nalézt významnou vazbu mezi jeho hladinami

a pozitivitou FDG-PET. Na rozdíl od absolutní hodnoty je významnější dynamická informace: rostoucí hladiny jsou spojeny se zřetelně výrazně častější pozitivitou PET než stabilní či klesající hladiny. Podobná vazba byla nalezena i pro léčebný dopad FDG-PET. Z uvedeného vyplývá, že pacienti s rostoucími hladinami CA 15-3 jsou vhodnou indikační skupinou k FDG-PET, neboť nález bývá často pozitivní a vede ke změně terapie.

Závěr

Na základě dotazníkové akce představuje práce retrospektivní analýzu FDG-PET prováděných pro karcinom prsu. Výsledky ukazují, že nejčastější indikací k vyšetření je v případě karcinomu prsu suspektní recidiva onemocnění. Právě v této skupině je patrný velký vliv FDG-PET na další terapeutické rozhodování (60 %). Nebyl nalezen vztah mezi pozitivitou FDG-PET a absolutními hladinami CA 15-3, naopak velmi silná vazba existuje u nárůstu hladin. U pacientů s rostoucími hladinami změnilo vyšetření terapeutický postup u téměř 3/4 případů. Dle našich zkušeností lze považovat zařazení FDG-PET do rutinních diagnostických algoritmů u karcinomu prsu za velmi přínosné, a to jak v situacích rostoucích hladin CA 15-3, tak i u suspektní recidivy tohoto zločinného onemocnění.

Poděkování patří všem respondentům, bez jejichž ochoty vyplnit dotazník by tato práce nemohla vzniknout: J.Abrahánová (Praha), L.Betlachová (Praha), Z.Burianová (Praha), I.Bustová (České Budějovice), J.Cvejnová (Liberec), T.Černá (Praha), J.Honová (Praha), L.Hussarová (Praha), M.Chodacká (Chomutov), M.Jirková (Praha), J.Kolář (Praha), J.Král (Ústí nad Labem), E.Kubala (Praha), M.Kubecová (Praha), L.Lipská (Praha), J.Macháček (Olomouc), P.Mareš (Praha), J.Možný (Benešov), V.Müller (Náchod), R.Neumanová (Brno), I.Paďourová (Praha), L.Petruželka (Praha), J.Pospíšil (Praha), J.Prausová (Praha), L.Prokop (Praha), O.Příbylová (Praha), M.Schejbalová (Praha), J.Schützner (Praha), V.Stará (Praha), G.Šimonová (Praha), V.Štadlman (Praha), V.Tomancová (Praha), K.Trsková (Praha), Z.Vojtěch (Praha), M.Vošmik (Praha), A.Vrabcová (Praha), J.Zámečník (Praha), L.Zedníček (Praha).

Literatura

1. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1707-1723.
2. Bělohávek O, Táborská K, Šimonová K, Janeba D. Klinické využití pozitronové emisní tomografie - pětiletá zkušenost. *Praktický lékař* 2000; 80:503-506.

3. Bender H, Kirst J, Palmedo H, et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anti-cancer Res* 1997; 17:1687-1692.
4. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:431-435.