

PŘEDOPERAČNÍ HODNOCENÍ N-STAGINGU KARCINOMU PRSU POMOCÍ ¹⁸F-FDG-PET/CT

PRESURGICAL N-STAGING IN BREAST CARCINOMA WITH ¹⁸F-FDG-PET/CT

původní práce

Eva Ferdová¹
Jiří Ferda¹
Alexander Malán¹
Ilona Zedníková²
Andrea Ňaršanská²
Ondřej Hes³

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

²Chirurgická klinika LF UK
a FN, Plzeň

³Šiklův ústav patologické anatomie
LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 1. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Eva Ferdová
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferdovae@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva
zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj
výzkumné instituce 00669806 – FN
Plzeň a Programem rozvoje vědních
oborů Karlovy Univerzity (projekt
P36) a grantem IGA 96-37.

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Ferdová E, Ferda J, Malán A, Zedníková I, Ňaršanská A, Ondřej H. Předoperační hodnocení N-stagingu karcinomu prsu pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT

Cíl: posoudit možnosti hodnocení N-stagingu karcinomu prsu pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT.

Metodika: V souboru 26 žen vyšetřených před operací prsu pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT byl porovnán výkon zobrazení pomocí dvou přístrojů se tříprstencovým detektorem PET (15 žen) a se čtyřprstencovým detektorem PET (11 žen), kdy ve druhé skupině bylo použito techniky rekonstrukce obrazu time-of-flight a point spread function a současně snížení dávky aplikovaného radiofarmaka na 2,5 MBq/kg ve srovnání s 4 MBq/kg.

Výsledky: V celém souboru bylo dosaženo pro hodnocení uzlinových metastáz v axile senzitivity 85%, specificity 65%, u nemocných vyšetřených pomocí zařízení s time-of-flight a point spread function bylo dosaženo významně lepších výsledků se senzitivitou 100% a specificitou 80%.

Závěr: Použitím rekonstrukce obrazu time-of-flight a point spread function dosahuje lepších výsledků v hodnocení uzlinových axilárních metastáz i za současného snížení dávky aplikovaného radiofarmaka na 2,5 MBq/kg.

Klíčová slova: PET/CT, FDG, karcinom prsu, N-staging.

SUMMARY

Ferdová E, Ferda J, Malán A, Zedníková I, Ňaršanská A, Ondřej H. Presurgical N-staging in breast carcinoma with ¹⁸F-FDG-PET/CT

Aim: to evaluate the possibilities of the N-staging assesment of the breast carcinoma using ¹⁸F-FDG-PET/CT.

Method: In 26 women examined before surgery using ¹⁸F-FDG-PET/CT, the performance was compared when the three-ring PET system was used (15 women) and four-ring PET system with image reconstruction using time-of-flight and point spread function even with the radiopharmaceuticals dose reduction to 2.5 MBq/kg from 4 MBq/kg.

Results: The sensitivity to detect axillary lymph nodes metastases reached 85%, specificity of 65% in the whole sample, in patients examined by the system enabling the reconstruction time-of-flight and point spread function, the sensitivity was improved significantly to 100% with specificity of 85%.

Conclusion: The reconstructions of the PET images with time-of-flight and point spread function were enabling the improvement of the diagnostic performance in N-staging of breast carcinoma even the dose of radiopharmaceutical was decreased to 2.5 Mbq/kg.

Key words: PET/CT, FDG, breast cancer, N-staging.

ÚVOD

Přesný předoperační staging je kritickým momentem v rozhodování o dalším způsobu léčby karcinomu prsu a zároveň má stěžejní význam pro stanovení prognózy. Při stanovení stadia onemocnění se vedle primárního zobrazení prsu pomocí mamografie, ultrasonografie nebo magnetické rezonance uplatňují i další modalitativní zobrazení. CT hrudníku, zobrazení jater ultrasonografií a skeletu pomocí kostní scintigrafie. Při posuzování přítomnosti metastatické infiltrace axilárních uzlin jsou používána zejména ultrasonografie nebo magnetická rezonance. Standardním postupem posouzení N-stagingu je biopsie sentinelové uzliny radionavigovanou excizí a následným histopatologickým vyšetřením. Naprostá většina karcinomů prsu – v jejich nejčastějších variantách duktálního invazivního a lobulárního invazivního karcinomu – akumuluje relativně dobře ^{18}F -fluorodeoxyglukózu (^{18}F -FDG), a proto je možné ke stagingu onemocnění využít také PET/CT. Jakkoliv je v současnosti již zavedeno využití ^{18}F -FDG-PET/CT u lokálně pokročilých nádorů a při restagingu onemocnění (1, 2), nebyl dosud plně zhodnocen přínos ^{18}F -FDG-PET/CT pro detekci postižení axilárních uzlin. V naší práci se věnujeme hodnocení přínosu celotrupového ^{18}F -FDG-PET/CT pro odhalení vzdálených metastáz a vedlejších závažných nálezů, ale také zejména pro hodnocení postižení axilárních uzlin. Součástí analýzy je porovnání diagnostického přínosu nových zobrazovacích postupů PET/CT s využitím 128-řadého CT subsystému a čtyřprstencového PET subsystému s rekonstrukcí dat pomocí time-of-flight (TOF) a point spread function (PSF).

METODIKA

Během 12 měsíců jsme provedli celkem 26 vyšetření u žen s již biopticky prokázaným karcinodem prsu (BI-RADS 6) velikosti do 2 cm (T1 dle TNM klasifikace) v průměrném věku 49,3 let, rozpětí 32–72 let. Všechna vyšetření byla provedena po minimálně šestihodinovém lačnění, kontrole glykémie před podáním radiofarmaka a po 60–75 minutách od aplikace radiofarmaka. U všech nemocných byla podána intravenózně jódová kontrastní látka (k.l.) s koncentrací 370 mg/ml o objemu 80–100 ml dle hmotnosti nemocné, ani u jedné z vyšetřovaných nemocných nebyly shledány kontraindikace k podání k.l. Kontrastní látka byla podána přetlakovým injektorem průtokem 4 ml/s.

Patnáct vyšetření bylo provedeno po podání ^{18}F -FDG v dávce 4 MBq/kg na PET/CT s šestnáctiřadým CT subsystémem a tříprstencovým PET subsystémem (Biograph 16, Siemens Healthcare, Knoxville, Te USA). CT data byla pořízena pomocí protokolu s napětím 120 kV a rekonstruována v diagnostické obrazy pomocí filtrované zpětné projekce v šíři obrazu 1 mm s rekonstrukčním inkrementem 0,7 mm a algoritmem pro měkké tkáně. PET data byla rekonstruována v matici 256×256 bodů v celém transaxiálním field-of-view šíře 70 cm pomocí iterativní rekonstrukce OSEM (ordered subset expectation maximization) a použití 5 mm FWHM (full width at half maximum). Akvizice byla prováděna technikou step-and-shoot použitím 7 až 8 pozic s akviziční dobou 3 minuty na jednu pozici.

Dalších 11 vyšetření bylo provedeno po výměně technologie pracoviště na PET/CT se 128-řadým CT subsystémem

a čtyřprstencovým PET subsystémem (Biograph mCT 128, Siemens Healthcare, Knoxville, Te, USA) po podání ^{18}F -FDG v dávce 2,5 MBq/kg. CT data byla pořízena pomocí protokolu s napětím 100 kV s možností snížení voltáže u astenických osob na 80 kV s automatickou korekcí dávky. Data byla rekonstruována v diagnostické obrazy pomocí iterativní rekonstrukce dat SAFIRE v šíři obrazu 0,75 mm s rekonstrukčním inkrementem 0,6 mm a algoritmem pro měkké tkáně. PET data byla rekonstruována v matici 400×400 bodů v transaxiálním field-of-view o průměru 46 cm pomocí algoritmu ultraHD, který kombinuje algoritmus TOF a PSF, použito bylo navíc 2 mm FWHM. Akvizice byla prováděna technikou step-and-shoot použitím 5 až 6 pozic s akviziční dobou 1,5 minuty na jednu pozici.

Hodnoceny byly pomocí fúze zobrazení všechny aspekty možného metastatického postižení – tedy přítomnost hypermetabolického postižení mízních uzlin v axilách, mediastinu, dále přítomnost možných dalších metastáz v plicní tkáni, játrech a skeletu a také přítomnost jiných důležitých nálezů ve smyslu dalších projevů duplicitního maligního onemocnění. Ani u jedné z žen nebyl karcinom primárně prokázán karcinom prsu jako duplicitní malignita.

U všech nemocných bylo provedeno histologické ověření nálezu v oblasti axily pomocí excize uzliny. U 24 nemocných, u nichž byl odstraněn primární nádor prsu, byla provedena sentinelová biopsie uzliny s histologickým vyšetřením, eventuálně byly histologicky vyšetřeny následně odstraněné uzliny po průkazu pozitivní sentinelové uzliny. U dvou nemocných byla provedena pouze biopsie z axily.

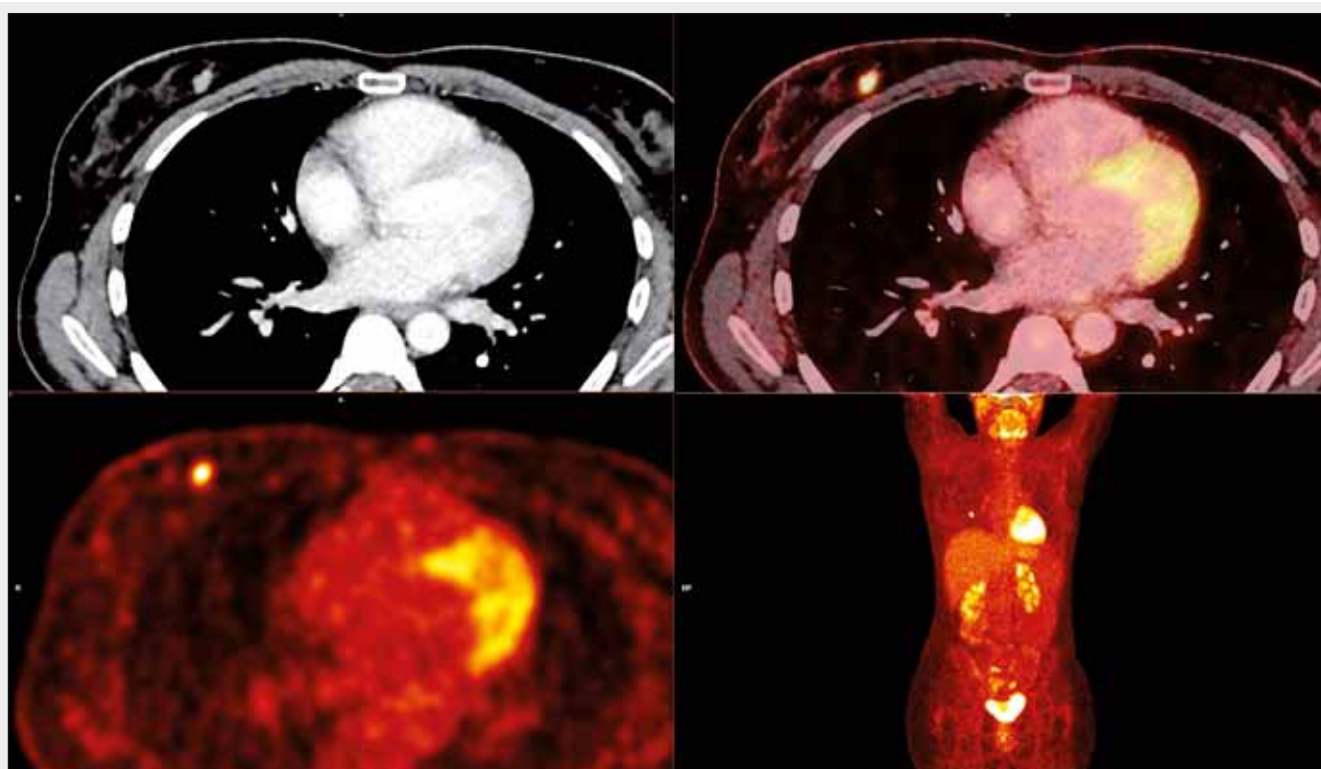
VÝSLEDKY

Celkem u 13 nemocných byly potvrzeny histologicky metastázy v uzlinách axily, na základě PET/CT bylo na metastatický proces v uzlinách axily vysloveno podezření u 14 nemocných, v souboru všech nemocných byla dosažena celková senzitivita 85 % a specifická 69 %. U skupiny nemocných vyšetřovaných se sníženou aplikovanou dávkou radiofarmaka a se zobrazením PET rekonstrukcí s vysokým rozlišením bylo dosaženo významně lepších výsledků, nevyskytly se falešně negativní nálezy, proto senzitivita dosáhla 100 %. Specifická byla u této skupiny 80%. Porovnání parametrů v obou podskupinách a v celém souboru ukazuje tabulka 1.

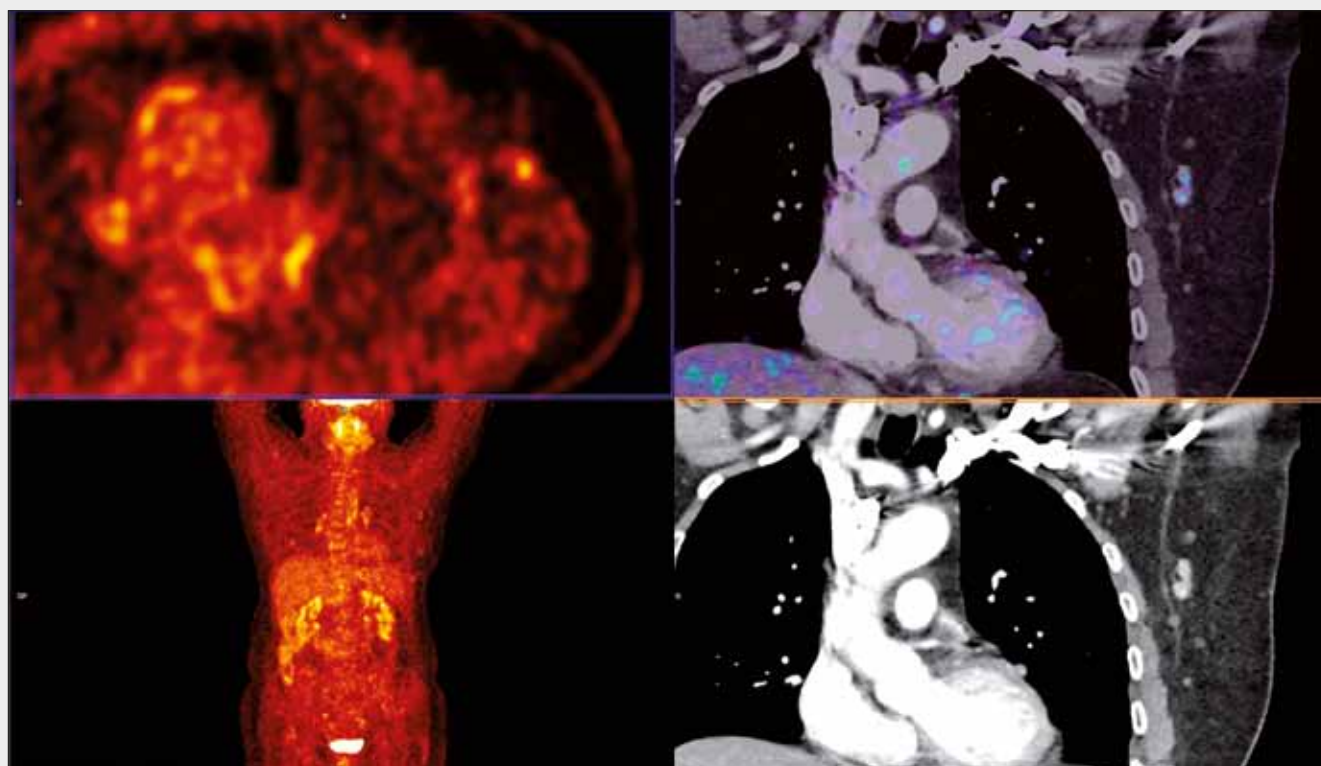
Významnými nálezy byly také nálezy čtyři případy (15 %) vzdálené generalizace – jednou do skeletu, jednou do plic

Tab. 1. Porovnání výsledků detekce uzlinových metastáz
Table 1. Comparison of the results in detection of axillary nodal metastases

	Biograph 16	Biograph m128	celkem
TP	5	6	11
TN	5	4	9
FP	3	1	4
FN	2	0	2
celkem	15	11	26
senzitivita	0,71	1,00	0,85
specifická	0,63	0,80	0,69
PPV	0,63	0,86	0,73
NPV	0,71	1,00	0,82
přesnost	0,67	0,91	0,77



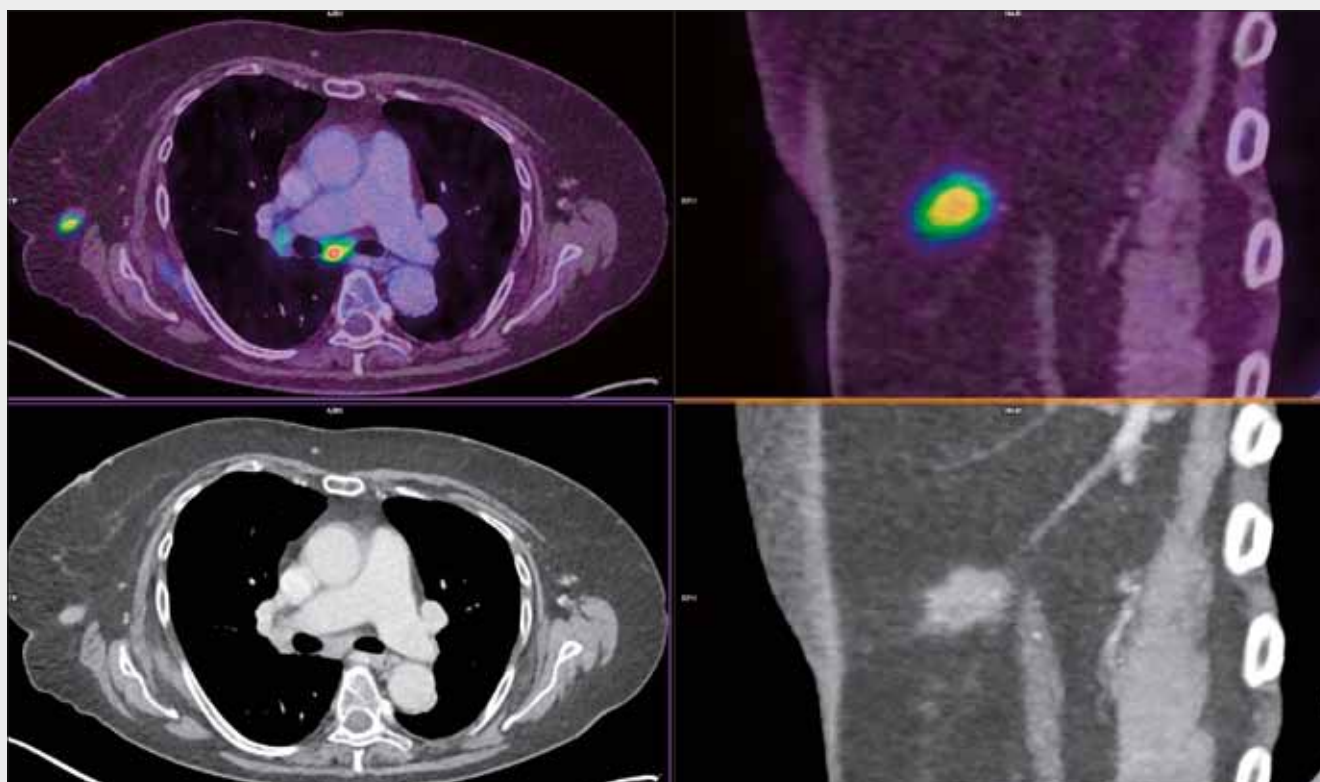
▲ Obr. 1



▲ Obr. 2

Obr. 1. Duktální invazivní špatně diferencovaný karcinom bez metastatického postižení uzlin
Fig. 1. Ductal invasive poorly differentiated carcinoma without metastatic nodal infiltration

Obr. 2. Lobulární invazivní dobře diferencovaný karcinom s uzlinovými mikrometastázami
Fig. 2. Lobular invasive well differentiated carcinoma with two micrometastases in axillary lymph nodes



▲ Obr. 3

Obr. 3. Duktální invazivní špatně diferencovaný karcinom přidatné axilární žlázy s metastázou v subkarinální uzlině, která je klasifikována již jako vzdálená metastáza

Fig. 3. Ductal invasive poorly differentiated carcinoma of the accessory axillary gland with metastases in subcarinal region classified as distant metastases

a dvakrát do mediastinálních uzlin. U nemocných s metastázami do mediastinálních uzlin se jednalo v obou případech o karcinom akcesorní axilární mléčné žlázy. Významným pro další léčbu byl i náhodný nález dvou duplicitních nádorů – adenokarcinomu plic a papilárního renálního karcinomu.

DISKUSE

Stanovení stagingu karcinomu prsu zahrnuje v současnosti provedení více zobrazovacích metod v několika krocích. Logisticky a časově je tento postup komplikovaný a relativně časově náročný. ^{18}F -FDG-PET/CT díky relativně vysoké úrovni glykolytické v téměř všech karcinomech prsu (1, 2) má dobré předpoklady být metodou, která může nahradit dílčí vyšetření a zabezpečit hodnocení všech orgánů s dostatečnou přesností kromě hodnocení mikrometastáz v mozkové tkáni.

Ve větších studiích je uváděno, že až v jedné pětině případů karcinomu prsu jsou pomocí PET nalezeny vzdálené metastázy (1). Studie se týkaly především souborů nemocných, u nichž nebyly velikosti tumoru rozdělovány, zahrnovaly tak tumory od T1 do T4. V naší skupině tumorů do T1 velikosti byly nalezeny čtyři případy vzdálené disseminace. Mnohočetné postižení metastázami bylo jen ve dvou případech duktálních invazivních karcinomů. Závažnými jsou také vedlejší nálezy duplicitních malignit, které vedou k modifikaci léčebné strategie karcinomu prsu, ve smyslu nutnosti

dalšího operativního nebo konzervativního postupu léčby další malignity.

Nejvýznamnějším výsledkem naší studie je ale hodnocení spolehlivosti hodnocení postižení axilárních uzlin. Standardem současnosti je radionavigovaná biopsie sentinelové uzliny. Nejedná se však o diagnostické zobrazení přítomnosti metastatického postižení mízních uzlin, ale jde jen o označení spádu lymfatické drenáže. Naproti tomu ^{18}F -FDG-PET/CT je metodou, která hodnotí přímo metastatickou infiltrační (3, 4) a má význam i pro stanovení prognózy onemocnění (6, 7). Při posuzování axilárních uzlin jsou možné falešně negativní i falešně pozitivní nálezy. Falešně pozitivní nálezy jsou způsobeny často sinusovou hyperplasií nebo aktivací po předchozí punkční biopsii a nejsou v podstatě zpřesněním metody akvizice anebo rekonstrukce dat PET eliminovatelné. Naproti tomu falešně negativní nálezy mohou být způsobeny mikrometastázami, které jsou pod rozlišitelností PET akvizice. Dalším zpřesněním parametrů rekonstrukce, ale zejména jejím zpřesněním algoritmem lze dosáhnout vyššího prostorového a kontrastního rozlišení. V našem souboru jsme jasně ukázali významné zlepšení diagnostického výkonu metody ^{18}F -FDG-PET/CT, pokud je použito rekonstrukčních algoritmů vysokého rozlišení pomocí funkce point spread function (PSF) a time-of-flight (TOF) (8) a rekonstrukce s vyšší maticí v menším rekonstruovaném poli.

PSF je metoda rekonstrukce obrazu, která vychází z analýzy rozptylové Airyho funkce, vychází z aplikací používa-

ných v astrofyzice při identifikaci objektů na hvězdné obloze. V PET rekonstrukci dat se opírá o přesnější identifikaci ko-incidentních linií, tzv. LOR (line of response). Dovoluje tak lépe rekonstruovat místa, kde dochází ke koincidenci zejména v okrajových částech zorného pole, a to je právě oblast axil. Technika PSF se významně promítla do možnosti identifikace bodových fokusů akumulace radiofarmaka, a tak k lepší identifikaci drobných metastáz, a tím bylo zřejmě dosaženo lepšího výsledku detekce axilárních metastáz ve smyslu úplné eliminace falešně negativních nálezů (9).

Technika TOF výrazně přispívá k lepšímu kontrastnímu rozlišení díky možnosti detekce více koincidencí na základě odlišení časové difference dopadů koincidentních kvant. Zvýšení efektivity systému pak může být použito ke snížení akvizičního času nebo snížení aplikované aktivity nebo ke snížení obojího. V našem souboru jsme úspěšně využili obou možností a snížili jsme aplikovanou dávku o $\frac{1}{3}$, a tím také radiační zátěž z PET. Současně byla zkrácena i doba akvizice dat na jednu postel (částečně i vlivem širokého detektorového systému PET), aniž by byla snížena diagnostická výtěžnost, ba právě naopak.

Významným přínosem ke zvýšení kvality vyšetření je i axiální šíře detektorového systému PET. Zvýšením na čtyřprstencový detektor šíře 22 cm z původního tříprstencového šíře 15 cm došlo jednak ke zkrácení doby vyšetření snížením nutných pozic, ale také ke zvýšené detekční efektivitě celého systému.

Na hodnocení axilárních uzlin má ale nemalý vliv i CT protokol. Použitím kontrastní látky s vyšší koncentrací jódu ve spojení s protokolem 100 kV nebo dokonce 80 kV a rekonstrukce dat iterativní rekonstrukcí dovoluje zobrazit s vyšším

kontrastem drobné hypervaskularizované léze, jimiž mohou být mikrometastázy v axilárních uzlinách. Také tato technika přispívá ke snížení počtu falešně negativních a falešně pozitivních nálezů. Kombinace iterativní rekonstrukce s aktivními prvky modulace dávky na straně voltáže i proudu přispívá ke snížení dávky z CT vyšetření.

Při porovnání s ostatními studii je naše srovnatelná senzitivitou i specificitou, dílčí výsledky s využitím technik PSF a TOF jsou prakticky shodné s publikovanými soubory (3, 4). Výsledky hodnocení axilárních uzlin jsou srovnatelné i se studii kombinujícími PET a MRI. Využití integrovaného PET/MRI je publikováno ve studii Taneja et al. (10), kde je dosaženo vyšší přesnosti, ale zejména je v této studii zdůrazněno vyšší rozlišení lézí ve vlastní prsní tkáni. PET/MRI navíc dovoluje také zcela odstranit dávku záření z morfologického zobrazení.

ZÁVĚR

^{18}F -FDG-PET/CT, pokud je použito rekonstrukčních algoritmů vysokého rozlišení pomocí funkce point-spread-function (PSF) a time-of-flight (TOF) a rekonstrukce s vyšší maticí v menším rekonstruovaném poli, dosahuje vyšší přesnosti hodnocení N-stagingu u karcinomu prsu a dovoluje významně zkrátit dobu vyšetření a o třetinu snížit dávku aplikovaného radiofarmaka. Protokol s aplikací ^{18}F -FDG v dávce 2,5 MBq/kg a akviziční dobou na jednu pozici v délce 1,5 minuty je plně diagnostický a předčí svojí diagnostickou hodnotou náš původní protokol používaný pro staging karcinomu prsu na starším typu PET/CT zařízení.

LITERATURA

1. Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. *Br J Cancer* 2015 Feb 3. doi:10.1038/bjc.2015.8 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25647014.
2. Humbert O, Cochet A, Coudert B, Berriolo-Riedinger A, Kanoun S, Brunotte F, Fumoleau P. Role of Positron Emission Tomography for the Monitoring of Response to Therapy in Breast Cancer *Oncologist* 2015; 20(2): 94–104. [Epub 2015 Jan 5. Review] PubMed PMID: 25561512; PubMed Central PMCID: PMC4319634.
3. Liu Y. Role of FDG PET-CT in evaluation of locoregional nodal disease for initial staging of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(5): 982–989.
4. Schipper RJ, Moosdorff M, Beets-Tan RG, Smidt ML, Lobbes MB. Noninvasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review. *Eur J Radiol* 2015; 84(1): 41–47.
5. Jo JE, Kim JY, Lee SH, Kim S, Kang T. Preoperative ^{18}F -FDG PET/CT predicts disease-free survival in patients with primary invasive ductal breast cancer. *Acta Radiol* 2014. pii:0284185114556929 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25406431.
6. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, et al. Prognostic relevance at 5 years of early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using ^{18}F -FDG PET in luminal HER2 negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 416–427.
7. Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger JM, et al. ^{18}F -FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional exploration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 428–347.
8. Wülker C, Sitek A, Prevrhal S. Time-of-flight PET image reconstruction using origin ensembles. *Phys Med Biol* 2015; 60(5): 1919–1944.
9. Koopman D, van Dalen JA, Lagerweij MC, Arkies H, Boer J, Oostdijk AH, Slump CH, Jager PL. Improving the detection of small lesions using a state-of-the-art time-of-flight PET/CT system and small voxel reconstructions. *J Nucl Med Technol* 2015. pii: jnm114.147215 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25613334.
10. Taneja S, Jena A, Goel R, Sarin R, Kaul S. Simultaneous whole-body ^{18}F -FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: A pilot study. *Europ. J Radiol* 2014; 83: 2231–2239