

Indikationer for anvendelse af PET eller PET/CT hos patienter med brystkræft

Mogens Bernsdorf¹ & Jesper Graff²

STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet, og
2) Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom hos danske kvinder. Før evt. operation gennemgår patienterne et undersøgelsesprogram, for at dissemineret sygdom kan udelukkes. Dette undersøgelsesprogram består hos asymptomatiske patienter af ultralyd (UL)-undersøgelse af brystvæg og aksil, røntgen af thorax samt blodprøver. Ved påvirkede leveret foretages der som regel UL-skanning af leveren, og ved forhøjet alkalisk fosfatase suppleres der ofte med knogleskintigrafi eller røntgen af det aksiale skelet. Hvis sygdommen ikke er dissemineret, foretages der operation med kurativt sigte. Påvises der derimod dissemineret sygdom, tilbydes patienten palliativ behandling. Påvisning af fjernmetastaser på diagnosetidspunktet har stor betydning for valg af terapi.

Maligne celler har ofte øget glukosemetabolisme i forhold til det omgivende normale væv. Dette kan visualiseres med positronemissionstomografi (PET) med den ¹⁸F-mærkede glukoseanalog fluoro-2-deoxy-D-glukose (FDG). Den væsentligste begrænsning i PET er skanningernes sparsomme anatomiske informationer. Dette blev dog ændret i 2001, da kombinerede PET- og computertomografi (CT) (PET/CT)-skannere kom på markedet. Skanningerne udføres oftest som helkropsskanninger, hvilket gør det muligt at påvise spredning til organer, som man ikke primært har mistanke om er sæde for sygdom. I modsætning til de kræftformer, hvor PET/CT længe har været

anvendt rutinemæssigt i diagnostikken, er tumortyperne ved brystkræft generelt ikke nær så FDG-optagende.

PRIMÆR DIAGNOSTIK

De tidligste studier om brugen af PET til primærdiagnostik af tumorer i brystet var meget optimistiske, men efterfølgende prospektive studier med mere uselektede patienter har dog vist, at undersøgelsen ikke er velegnet til små tumorer. Dedikerede brystskannere med højere opløsningsevne til positronemissionsmammografi er udviklet, men såvel sensitivitet som specificitet er fortsat for ringe til, at undersøgelsen kan indgå som en del af den konventionelle primærdiagnostik.

Aksillens lymfeknudestatus er den vigtigste prognostiske faktor hos patienter med brystkræft. I en metaanalyse har man for nylig påvist, at hverken PET eller PET/CT kan erstatte *sentinel node*-teknikken til diagnostik af sygdomsspredning til aksillens lymfeknuder. Årsagen er metodens lave sensitivitet og dermed mange falsk negative fund. Fund af spredning til aksillen på en PET/CT, der er udført før invasive aksilundersøgelser, taler dog for, at patienten skal have foretaget aksildissektion uden forudgående *sentinel node*-diagnostik, så hun derved undgår en totrinskirurgisk procedure. Men data er i denne henseende fortsat begrænsede.

PRIMÆR STADIEINDELING

PET har en større sensitivitet mht. påvisning af metastaser til lunger og mediastinale lymfeknuder, end konventionel røntgen af thorax har, hvorimod sensitiviteten er af samme størrelsesorden som UL-undersøgelse af abdomen og knogleskintigrafi, hvad angår diagnostik af henholdsvis lever- og knoglemetastaser [1]. Afhængigt af patientpopulationen kan man ved PET på diagnosetidspunktet påvise fjernmetastaser hos op mod 19% af patienterne, hvor flertallet af disse metastaser ikke har kunnet visualiseres ved den konventionelle udredning [1, 2].

PET/CT er PET overlegen med hensyn til lokalisering og karakterisering af områder med patologisk FDG-optag og er bedre end CT alene til præoperativ stadietildeling af brystkræft [3].



FAKTABOKS

Positronemissionstomografi (PET)/computertomografi (CT) erstatter ikke *sentinel node*-diagnostik med henblik på konstatering af cancer-spredning til aksillen.

Der kan på diagnosetidspunktet påvises fjernmetastaser hos op mod 19% afhængigt af patientpopulationen.

PET/CT udført på diagnosetidspunktet giver en mere korrekt stadietildeling end øvrige metoder hos 42% af patienter med tumorer > 3 cm.

PET/CT har høj diagnostisk sensitivitet og specificitet med henblik på påvisning af lokoregionalt recidiv og metastaser.

PET/CT vil formentlig finde tiltagende anvendelse i planlægning og evaluering af behandlingen af patienter med brystkræft.

PET/CT, der bliver udført omkring diagnostidspunktet, giver en mere korrekt stadiestruktur end konventionel udredning hos 42% af patienterne med tumorer > 3 cm [4]. Der er således god dokumentation for, at PET/CT kan anvendes til primær stadiestruktur, men hvorvidt den kliniske gevinst er tilstrækkelig stor til at berettiggeliggøre anvendelse, er ikke tilstrækkeligt belyst. Gevinsten må forventes at være størst hos de patienter, der a priori har stor risiko for fjernmetastaser på diagnostidspunktet.

Omkostningseffektivitetsanalyser og studier, hvor man vurderer PET/CT's betydning for patienternes overlevelse, savnes.

LOKOREGIONALT RECIDIV

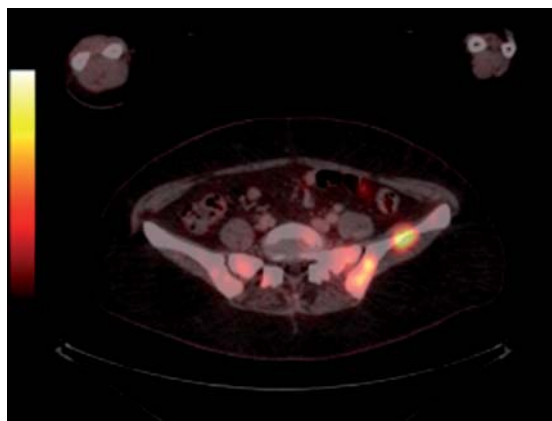
Ca. en tredjedel af patienterne med brystkræft får lokoregionalt recidiv eller fjernmetastaserende sygdom inden for de første ti år efter sygdomsdebut. I flere studier har man fundet, at PET har en høj diagnostisk sensitivitet og specificitet med henblik på påvisning af lokoregionalt recidiv, og PET anbefales i de tilfælde, hvor konventionelle undersøgelser har været inkonklusive [5, 6]. Dog er der fortsat ingen evidens for forbedringer i overlevelse, livskvalitet eller omkostningseffektivitet, og i de danske, europæiske og amerikanske kliniske retningslinjer anbefales PET eller PET/CT ikke til rutineundersøgelser af patienter, hos hvem man har mistanke om lokoregionalt recidiv.

MISTANKE OM DISSEMINERET SYGDOM

PET og PET/CT har en høj diagnostisk sensitivitet og specificitet til påvisning af metastasering til mediastinale lymfeknuder, knogler, lever og lunger [5-11]. Spredning til lymfeknuder i mediastinum forekommer hyppigt og påvises konventionelt med CT. I et retrospektivt arbejde detekterede man ved PET spredning til mediastinale lymfeknuder hos ca. en tredjedel af de patienter, hos hvem der alene var mistanke om lokoregionalt recidiv [10]. PET er CT overlegen til påvisning af mediastinale lymfeknudemetastaser [10], og PET har signifikant større sensitivitet (85% vs. 54%) og den samme grad af specificitet (90% vs. 85%).

Skelettet er ligeledes hyppigt sæde for metastasering (Figur 1). I flere studier har man fundet, at PET er sammenlignelig med knogleskintigrafi, hvad angår sensitiviteten for påvisning af osteolytiske metastaser, men har en højere specificitet [12, 13]. På grund af et mindre FDG-optag i osteosklerotiske metastaser er sensitiviteten for påvisning af disse lavere med PET end med knogleskintigrafi [5, 14]. Med PET kan man i modsætning til med knogleskintigrafi påvise metastaser til knoglemarven. De to modaliteter synes således at kunne supplere hinanden i diagnostikken.

FIGUR 1



Malignitetssuspekt fluoro-2-deoxy-D-glukoseoptag i osillum på venstre side hos en patient med dissemineret brystkræft.

Billedet er venligst stillet til rådighed af Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling, Køge Sygehus.

PET har en sensitivitet af samme størrelsesorden som UL-undersøgelsen med henblik på diagnostik af levermetastaser [1], hvorimod metoden er af begrænset værdi til påvisning af cerebrale metastaser.

PET og PET/CT synes således at være konventionel udredning overlegen og har hos 21-74% af patienterne indflydelse på den planlagte behandling som følge af såvel *upstaging* som *downstaging* [3, 5, 8, 11, 15].

PET/CT forbedrer diagnostikken i forhold til PET alene [9, 16] og CT alene [11, 16]. Der er således god dokumentation for, at PET/CT bør anvendes ved mistanke om fjernmetastasering. Hos patienter med ukendt sygdomsudbredelse er fordelene ved en helkrops-PET/CT (*one stop shop*) sammenlignet med en kombination af forskellige modaliteter åbenlys, men omkostningseffektivitetsanalyser afventes til afklaring af, hvorvidt PET/CT kan erstatte den konventionelle udredning eller blot være et vigtigt supplement hertil, når denne er usikker.

BEHANDLINGSEVALUERING

10-25% af patienterne har på diagnostidspunktet lokalt avanceret sygdom, hvorfor primær operation ikke er mulig, og behandlingen indledes derfor med præoperativ (neoadjuverende) systemisk behandling. Da bivirkningerne af kemoterapi kan være betydelige, er det af stor værdi at kunne forudsige behandlingseffekten og udpege de ikke-responderende patienter. Man vil således på et tidligt tidspunkt kunne ændre behandlingsstrategi og derved undgå unødigt toksicitet.

PET kan anvendes til at vurdere, om tumor responderer på den givne kemoterapi [17, 18]. Faldet i tumorens FDG-optag er signifikant større hos den gruppe af patienter, der responderer på behandlingen.

gen, end hos gruppen af ikke-responderende patienter. Responset kan påvises allerede efter kort tids behandling og således langt tidligere end med konventionelle metoder, der består af klinisk vurdering, mammografi og UL-undersøgelse. Det er dog ikke muligt med tilstrækkelig sikkerhed at identificere den enkelte responderende patient alene ud fra faldet i FDG-optaget, hvorfor undersøgelsen ikke kan anbefales som rutinemetode til behandlingsevaluering.

Kun i få studier har man set på anvendelsen af PET til tidlig behandlingsevaluering ved metastaserende brystkræft, og hvorvidt PET er bedre end konventionelle undersøgelsesmetoder, er uvist [19, 20].

ANDRE TRACERE

Tracere, der afspejler andre facetter af tumorcellernes biologi, er under udvikling og afprøvning. Til estimering af graden af tumorhypoksi har ¹⁸F-fluoromisonidazol og ⁶⁴Cu-kobber-diacetyl-bis-N(4)-methylthiosemicarbazon fundet anvendelse. Disse kan måske få betydning for behandlingsplanlægningen, da tumorhypoksi er associeret med en ringere prognose og en nedsat effekt af stråle- og kemoterapi. ¹⁸F-fluorid, hvormed man kortlægger knoglevævets metabolisme, synes at være mere sensitiv til påvisning af knoglemetastaser end FDG. Sammenholdt med knogleskintigrafi har ¹⁸F-fluorid-PET en højere sensitivitet og specificitet til påvisning af knoglemetastaser fra brystkræft og vil kunne udføres med en dosis af ¹⁸F-fluorid, der ikke giver en højere strålebelastning. ¹⁸F-fluorothymidin, der afspejler tumorcellernes DNA-syntese, kan vise sig at være velegnet til terapi-monitorering, da faldet i tumorcellernes DNA-replikation må ske tidligere end faldet i den glykolytiske aktivitet. Endelig kan brugen af ¹⁸F-fluorøstradiol til in vivo-kortlægning af metastasernes østrogenreceptorstatus vise sig at være af stor klinisk relevans. Der er således eksempler på, at knoglemetastaser fra primærtumorer, der var østrogenreceptorpositive, ikke selv behøver at være receptorpositive og derfor kræver en anden behandling. Disse og mange andre tracere vil formentlig i fremtiden få stor betydning for diagnostik og sygdoms- og behandlingsmonitorering af patienter med brystkræft.

KONKLUSION

PET og PET/CT er ikke velegnet til primærdiagnostik af små tumorer og kan ikke erstatte *sentinel node*-diagnostik til påvisning af cancerspredning til aksillen. Derimod har metoderne en høj diagnostisk sensitivitet og specificitet med henblik på påvisning af metastasering til mediastinale lymfeknuder, knogler, lever og lunger, men hvorvidt den kliniske gevinst er tilstrækkelig stor til at berettige rutinemæssig anvendelse

til initial *staging* og ved mistanke om dissemineret sygdom, er ikke tilstrækkeligt afklaret. PET og PET/CT har ligeledes en høj diagnostisk sensitivitet og specificitet til påvisning af lokoregionalt recidiv og anbefales især i de tilfælde, hvor de konventionelle undersøgelser har været inkonklusive pga. arvævsdannelse og stråleinduceret fibrose. Anvendelsen af PET til tidlig behandlingsevaluering er fortsat uafklaret, men synes lovende. PET og PET/CT med brug af FDG og andre tracere vil formentlig finde tiltagende anvendelse i planlægning og evaluering af behandling af patienter med brystkræft.

KORRESPONDANCE: *Mogens Bernsdorf*, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: mogenspetersen@gmail.com

ANTAGET: 22. juni 2011

FØRST PÅ NETTET: 8. august 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Dose J, Bleckmann C, Bachmann S et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and "conventional diagnostic procedures" for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2002;23:857-64.
- Klaeser B, Wiederkehr O, Koerberle D et al. Therapeutic impact of 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pre- and postoperative staging of patients with clinically intermediate or high-risk breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1329-34.
- Piperkova E, Raphael B, Altinyay ME et al. Impact of PET/CT in comparison with same day contrast enhanced CT in breast cancer management. *Clin Nucl Med* 2007;32:429-34.
- Fuster D, Duch J, Paredes P et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-51.
- Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. *Invest Radiol* 2003;38:250-6.
- Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:147-53.
- Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1249-54.
- Aukema TS, Rutgers EJ, Vogel WV et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:387-92.
- Fueger BJ, Weber WA, Quon A et al. Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2005;7:369-76.
- Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3516-23.
- Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R et al. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer* 2006;107:2545-51.
- Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001;22:875-9.
- Yang SN, Liang JA, Lin FJ et al. Comparing whole body (18F)-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:325-8.
- Cook GJ, Houston S, Rubens R et al. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16:3375-9.
- Santiago JF, Gonen M, Yeung H et al. A retrospective analysis of the impact of 18F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:61-7.
- Veit-Haibach P, Antoch G, Beyer T et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer: possible impact on staging and therapy. *Br J Radiol* 2007;80:508-15.
- Schelling M, Avril N, Nahrig J et al. Positron emission tomography using [(18F)] Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1689-95.
- Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R et al. Monitoring primary systemic therapy of