

Sam Ladgevardi, ST-läkare, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Jens Sörensen, avdelningsläkare, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala och PET-centrum, Uppsala universitet

Per Hellman, avdelningsläkare, endokrinkirurgi

Claes Juhlin, docent, överläkare, endokrinkirurgi

Fredrik Wärnberg, avdelningsläkare, endokrinkirurgi; samtliga vid kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Fallbeskrivning

FDG-PET vid ockult bröstcancer

■ Ett välkänt kliniskt dilemma är hur vi skall utreda patienter som debuterar med enbart lymfkörtelmetastaser i axillen. Cytologipunktion kan tillförlitligt ge svar vid lymfom, men kan vara påfallande okänslig i händelse av metastasering från bröstcancer eller lungcancer. Trots noggrann undersökning av bröstet, inklusive mammografi och ultraljudsundersökning, kan primärtumören finnas i bröstkörteln, speciellt hos kvinnor med tät bröstkörtelvävnad eller fibrocystisk sjukdom. I litteraturen finns beskrivningar av fluoro-18-2-deoxy-D-glukospositronemissionstomografi (FDG-PET) såväl för diverse malignitetsutredningar som för lokalisering av bröstcancer som ej visualiserats vid mammografi eller ultraljudsundersökning [1, 2]. Vi presenterar här två fall där FDG-PET har kunnat påvisa en bröstcancer som inte diagnostiserats med sedvanlig utredning.

Metod

På PET-Centrum i Uppsala finns för närvarande tre kameror för helkroppsstudier installerade. Dessa kameror har en upplösning på ca 5 mm, vilket innebär att man ser två intill varandra liggande förändringar som två distinkta foci om avståndet mellan förändringarna är minst 10 mm. Detekterbarheten av små förändringar är i viss mån beroende av förändringens upptag av spårsubstans, men i fråga om maligna tumörer kan i regel förändringar ned till 7 mm storlek visualiseras och bedömas.

Internationellt har PET i stor utsträckning blivit synonymt med studier utförda med spårsubstansen 18F-fluorodeoxyglukos, FDG, som är en glukosanalog märkt med den positronstrålande isotopen fluor-18. På den cellulära nivån tas FDG upp via membranbundna glukotransportörer i konkurrens med nativt glukos. I cellen fosforeras FDG till FDG-6-P, som sedan inte är substrat för den fortsatta glykolysen. Uttransporten ur cellen är relativt långsam, vilket leder till intracellulär ackumulering. I normal vävnad är upptaget som högst ca 50–60 minuter efter intravenös tillförsel av FDG och avtar därefter gradvis, medan maligna celler ofta har högst upptag 80–90 minuter efter injektion och retinerar FDG på väsentligen oförändrad nivå under flera timmar.

De flesta maligna tumörer har så hög glukoskonsumtion

SAMMANFATTAT

Undersökning med FDG-PET (fluoro-18-2-deoxy-D-glukospositronemissionstomografi) kan i vissa fall upptäcka bröstcancertumörer som inte diagnostiserats med mammografi eller ultraljud.

Två fallbeskrivningar presenteras där patienterna diagnostiserats med lymfkörtelmetastaser i axillen, men där sedvanlig utredning med mammografi, ultraljud och klinisk undersökning inte påvisat någon brösttumör. Som ett led i en vidare malignitetsutredning har FDG-PET utförts, och i bägge fallen har ett lokaliserat upptag i samma sidas bröst visualiserats. Sektorresektion och axillarutrymning har utförts och PAD har verifierat diagnosen bröstcancer.

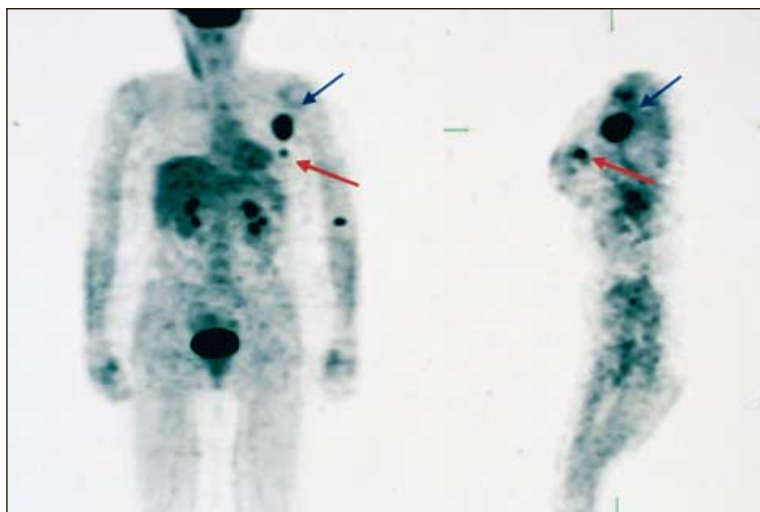
FDG-PET utförs med spårsubstansen 18F-fluorodeoxyglukos, FDG, som på den cellulära nivån tas upp via membranbundna glukotransportörer i konkurrens med nativt glukos.

Uttransporten ur cellen är relativt långsam och substansen trappas upp intracellulärt. Många maligna tumörer har en hög glukoskonsumtion, vilket gör att de är väl synliga redan kort tid efter injektion. I regel kan förändringar ned till 7 mm storlek visualiseras.

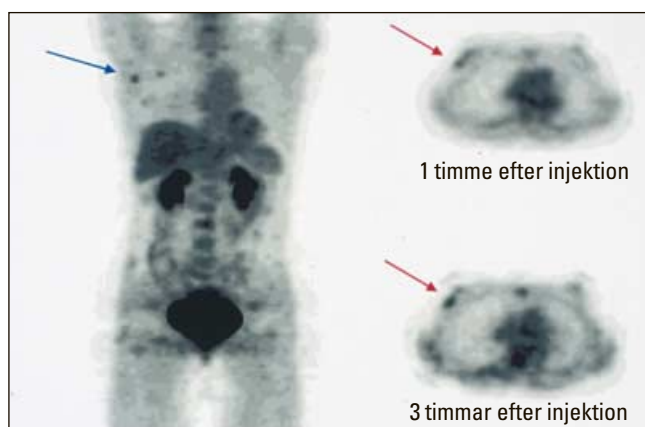
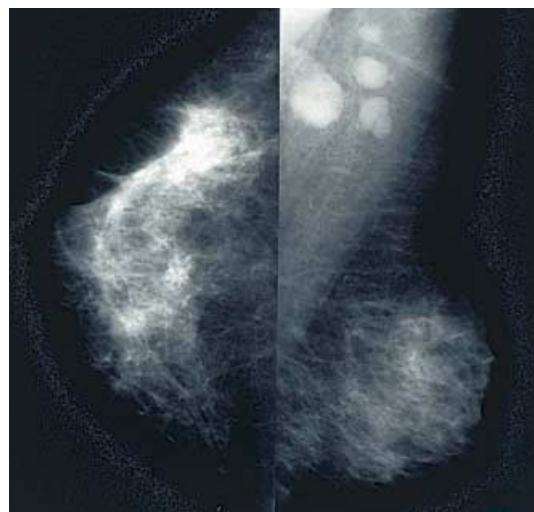
Falskt positiva fynd ses vid fokala inflammatoriska processer, oftast granulom och abscesser.

Konklusion: Som ett led i en malignitetsutredning där misstanke om bröstcancer finns, men där primärtumörens lokalisering och ursprung är oklar, kan FDG-PET erbjuda en alternativ undersökningsmetod.

Undersökningen kostar ca 12 000 kronor.



Fall 1. Palpabel metastas i vänster axill (blå pil). FDG-PET påvisade primärtumör centralt i vänster bröst (röd pil). Normalt högt upptag av FDG ses i hjärnan, njurbäcken, urinblåsan och vid injektionsstället vid vänster armbåde. Till höger mammografi från vänster bröst utan synlig tumör.



Fall 2. Palpabel metastas i höger axill. Med FDG-PET visualiseras metastasen (blå pil) på en frontal projektion. Ett lätt förhöjt och asymmetriskt upptag ses lateralt i höger bröst på transversalt snitt en timme efter injektion av FDG (röd pil). Tre timmar efter injektionen har upptaget i förändringen ökat ytterligare, medan upptaget i omgivande vävnad har minskat, med bättre kontrast som följd, vilket indikerar malign aktivitet.

att de är väl synliga redan kort tid efter injektionen. För tumörer som ligger inbäddade i vävnad med fysiologiskt högt upptag, t ex körtelvävnad, kan fenomenet med heterogen FDG-clearance utnyttjas genom senareläggning av undersökningen [3]. Isotopens halveringstid på 110 minuter begränsar dock den möjliga undersökningstiden. Falskt positiva fynd ses vid fokala inflammatoriska processer, oftast granulom och abscesser [4].

Fall nr 1

Patienten var en 60-årig kvinna med Mb Bechterew som sökte sin husläkare i oktober 1999, då hon känt en knöl i vänster armhåla. Mammografi hade utförts i maj 1999 utan anmärkning. Husläkaren kunde vid besöket också känna en misstänkt resistens i vänster bröst, varför patienten remitterades till kirurgkliniken för bedömning. Undersökande kirurg kunde inte känna någon säker tumör, men väl en svåravgränsbar ca 3×4 cm stor förändring lateralt om vänster mamill samt en 4×4 cm stor fritt förskjutbar resistens i samma sidas axill.

Förnyad mammografi och kompletterande ultraljudsundersökning avseende bröstet utföll dock helt normalt, utan malignitetsmisstanke. Vid mammografiundersökningen palperades ingen resistens av mammografiläkaren, varför punktionscytologi inte utfördes. Ultraljud verifierade en misstänkt patologiskt lymfkörtel i axillen, och cytologi från denna visade starkt atypiska epiteliala celler. Detta fynd tolkades som sannolik metastas av storcellig cancer.

Utredningen kompletterades med lungröntgen och dator-

tomografi av torax, buk och bäcken, utan patologiska fynd. I detta skede utfördes en helkropps-FDG-PET. Denna undersökning påvisade ett ökat upptag i ett 1,5×1,5 cm stort område i vänster bröstets övre laterala kvadrant samt ett 6×5 cm stort upptag motsvarande den tidigare palpabla resistensen i axillen.

Patienten genomgick sektorresektion och axillarutrymning. PAD visade en radikalt exciderad lågt differentierad duktal mammarcancer mätande 17×11 mm med 9 poäng enligt Elston–Ellis' klassifikation. I axillen fann man en lymfkörtel som visade utbredd metastatisk cancerväxt. Patienten erhöLL därefter postoperativ doseskalerad FEC (fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) och strålbehandling.

Fall nr 2

Patienten var en 54-årig kvinna med tablettbehandlad hypertoni. Vid mammografiscreening i slutet av november 1999 fann man förstörade lymfkörtlar i höger axill. Någon primärtumör kunde inte påvisas i bröstet vare sig med mammografi eller ultraljud, och patienten remitterades till vår kirurgmottagning. Cytologi från lymfkörteln visade adenokarcinomceller. Vid klinisk undersökning kunde endast en diffus »kudighet« palperas lateralt i bröstet.

Som nästa steg utfördes FDG-PET med frågeställningen bröstcancer. Denna visade ökat upptag i övre laterala kvadranten, höger bröst. Man såg också upptag i två lymfkörtlar i höger axill. Efterföljande lungröntgen var utan anmärkning. Ytterligare malignitetsutredning bedömdes inte vara motive-

rad. Patienten genomgick sektorresektion samt axillarutrymning på höger sida. PAD visade radikalt exciderad lågt differentierad duktal invasiv bröstcancer mätande 13 mm med 8 poäng enligt Elston–Ellis' klassifikation och utbredda cancer in situ-förändringar. I åtta av fjorton undersökta axillymfkörtlar fann man metastatisk växt. Patienten erhöll postoperativ doseskalerade FEC och strålbehandling.

ETT KOMPLEMENT TILL MAMMOGRAFI OCH ULTRALJUDSUNDERSÖKNING

Omkring 1 procent av alla bröstcancerfall presenterar sig som axillmetastas utan påvisbar tumör vid såväl klinisk undersökning som mammografi. Det finns inga handfasta handläggningssätt för dessa typer av tumörer idag. En sedvanlig rutinundersökning inkluderar förutom palpation, mammografi, ultraljudsundersökning, cytologi från lymfkörtelmetastasen samt eventuellt en lungröntgen. Vid negativa fynd kan datortomografi av torax och buk ge information [5, 6].

FDG-PET är ett komplement till mammografi- och ultraljudsundersökning när trots negativa fynd misstanke kvarstår om en bröstcancer. Magnetomografi, »magnetic resonance imaging« (MRI), är en annan metod att visualisera bröstcancer i de fall där mammografi och ultraljudsundersökning är negativa. Olika studier [7–11] har visat att denna metod vid bröstcancerdiagnostik har en sensitivitet mellan 86 och 100 procent och en specificitet som är något lägre, mellan 37 och 97 procent. Falskt negativa fynd kan förekomma vid lobulär, tubulär och mucinös cancer.

En sedvanlig malignitetsutredning är kostsam och tidskrävande. Med FDG-PET får man en helkroppsscreening som visat sig ha god förmåga att visualisera brösttumörer. På Akademiska sjukhuset i Uppsala kostar en FDG-PET idag 12 000 kronor.

Referenser

1. Kole AC, Nieweg OE, Pruij J, Hoekstra HJ, Koops HS, Rodenburg JL, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998;82(6):1160-6.
2. Hoh CK, Schiepers C. 18-FDG imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999;29(1):49-56.
3. Boemer AR, Weckesser M, Herzog H, Schimts T, Audretsch W, Nitz U, et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(3):226-30.
4. Bakheet SM, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Rostom A, Amartej J, et al. F-18 FDG uptake in breast infection and inflammation. *Clin Nucl Med* 2000;25(2):100-3.
5. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, Candela FC, Osborne MP, Petrek JA, et al. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. *Arch Surg* 1990;125:210-4.
6. Merson M, Andreola S, Galimberti V, Bufalino R, Marchini S, Veronesi U, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992;70:594-8.
7. Hulka CA, Smith BL, Sgroi DC, Tan L, Edmister WB, Semple JP, et al. Benign and malignant breast lesion: Differentiation with echoplanar MR imaging. *Radiology* 1995;197:33-8.
8. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993;187:493-501.
9. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994;190:485-93.
10. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF, et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994;191:625-31.
11. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1997;202:413-20.

Kommentar:

Magnetisk resonanstomografi bör väljas i första hand

I den kliniska bröstdiagnostiken är en allmänt accepterad utredningsgång att inleda med mammografi, därefter ultraljud och cytologi. I specialfall kan kompletteringar med magnetisk resonanstomografi (MR) och nukleärmedicin utnyttas.

När det gäller den kliniska frågeställningen att en patient har en metastas från en bröstcancer, men där primärundersökning med mammografi och ultraljud inte har påvisat något primärtumör, uppstår utredningsproblem av annan dignitet. Det naturligaste i dessa fall är att man i första hand väljer metoder som man rutinemässigt använder vid bröstdiagnostik, dvs i första hand MR, i andra hand skintigrafi. Självklart har FDG-PET stora diagnostiska möjligheter vid cancerdiagnostik i allmänhet. Det gäller också metodens förmåga att upptäcka en bröstcancer (vilket framgår av föregående artikel).

Ur såväl kostnads- som tillgänglighetsaspekter är det emellertid viktigt att dessa svårdiagnostiserade fall handläggs på ett så effektivt sätt som möjligt. Av litteraturen framgår att MR har en sensitivitet på 95 procent och en specificitet på 67 procent avseende upptäckt av bröstcancer [1]. Vad gäller PETs sensitivitet generellt för upptäckt av bröstcancer och specificitet är denna 93 procent respektive 75 procent. Eftersom PET är en nyttillkommen metod finns idag färre studier utförda med PET än med MR [2].

Ett skäl till att vi rekommenderar MR i första hand är att man i möjligaste mån även i dessa fall bör förvissa sig om en preoperativ cytologisk diagnos; det finns nu möjligheter till punktion med ledning av MR. När någon av metoderna MR, PET eller skintigrafi har visat att det finns en misstänkt förändring bör förnyad mammografi och ultraljudsundersökning mot det identifierade området göras för att se om en riktad undersökning kan identifiera tumören, med syfte att med en av dessa metoder göra en punktion för histopatologisk diagnos.

Än så länge rekommenderas MR i första hand på grund av den betydligt bättre spridningen över landet av såväl MR-apparatur som MR-kompetens. Kostnaden för en MR-undersökning (den bör i dessa fall utföras med intravenös tillförsel av gadoliniumkontrast) är ca 3 500–5 000 kr på Huddinge Universitetssjukhus, vilket oftast är billigare än en PET-undersökning. Dock har kostnaden för en PET-undersökning minskat; på Karolinska sjukhuset, t ex, kostar idag en klinisk PET-undersökning ca 8 000 kr.

Beata Boné
överläkare

Brigitte Wilczek

överläkare; båda vid röntgenavdelningen,
Huddinge Universitetssjukhus

Referenser

1. Hrung JM, Sonnad SS, Schwartz JS, Langlotz CP. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. *Acad Radiol* 1999;6:387-97.
2. Schirrmester H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001;28(3):351-8.