

## Metode v nuklearni medicini v diagnostiki raka dojk Methods of nuclear medicine in breast cancer diagnosis

Tadeja Movrin

Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki inštitut, Ljubljana

**Povzetek:** Mamografija in ultrazvok sta v svetu in pri nas metodi izbora pri odkrivanju raka dojke. Pri bolnicah z gostimi dojkami, s cistično spremenjenimi, s fibrozno displazijo in nekaterimi drugimi spremembami pa ti dve metodi nista več zanesljivi. Novejše raziskave kažejo, da je izotopna mamografija z  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI (methoxyisobutylisonitrile), ki temelji na biokemičnih in fizioloških osnovah tumorja, dovolj dobra preiskava, da bo ta vrzel zapolnjena.

**Ključne besede:** dojka; novotvorbe – diagnostika – scintigrafija; tehnecij

**Abstract:** Mammography and ultrasound are dominant modalities in evaluating patient suspected of breast cancer around the world and our country. But both of them has been shown to be inaccurate in patients with the dense breast or in the breast where significant architectural distortion has occurred. Recent reports indicate methoxyisobutylisonitrile (MIBI) that rely on biochemical and physiological characteristics of tumor, to be promising in the evaluation of the patients whose mammograms are difficult to be evaluated.

**Key words:** breast neoplasms – diagnosis; radionuclide imaging; technetium

### Uvod

V nuklearni medicini je bilo za odkrivanje raka dojke uporabljenih kar nekaj radiofarmaceutikov. Že v zgodnjih osemdesetih letih opisujejo kostne agense, vezane na  $^{99m}\text{Tc}$ , ki se kopičijo tudi v raku dojke.<sup>1-4</sup> Zaradi majhne občutljivosti in specifičnosti niso prodrli v klinično uporabo.

$^{201}\text{Tl}$  se uporablja za ugotavljanje prekrvitve miokarda. Prvič poročajo o njem kot o tumorskem agensu že leta 1976. Nekaj let kasneje različni avtorji<sup>5,6</sup> poročajo o palpabilnih tumorjih dojke, pri katerih je občutljivost me-

tode z  $^{201}\text{Tl}$  za primarni karcinom 96 %, specifičnost 92 %. Kasneje se je izkazalo, da to velja le za tumorje, večje od 1,5 cm v premeru, ter da dobro kopičijo  $^{201}\text{Tl}$  tudi gostocelični adenomi.

$^{99m}\text{Tc}$  MIBI (2-methoxyisobutylisonitril) so začeli uporabljati v Združenih državah decembra 1990 za določanje perfuzije miokarda pri ishemični bolezni srca. Kmalu so odkrili, da z njim prikažejo tudi tumorje dojk, pljuč, kosti, obščitnic, ščitnice in možganske tumorje.

$^{99m}\text{Tc}$  je s svojimi fizikalnimi lastnostmi – kratka razpolovna doba 6 ur, nizka energija 140 keV in s tem možnost uporabe velikih aktivnosti – idealen za nuklearno medicinske preiskave.

## Mehanizem kopičenja

$^{99m}\text{Tc}$  MIBI je liofilna molekula,<sup>7</sup> katere distribucija je odvisna od mitohondrijskih in plazemskih membranskih potencialov in se tako fiziološko nabere v tkivih z veliko vsebnostjo mitohondrijev (srce, ledvici, jetra, vranica in skeletna miškulatura) ter patološko v tumorjih s pomnoženim številom mitohondrijev. Nekrotične celice  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI ne kopičijo.

## Potek preiskave

Posebna priprava bolnice ni potrebna. Preiskavo delamo do 15. dneva menstruacijskega ciklusa. Intravensko vbrizgamo 20 mCi (740 Mbq)  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI v kubitarno veno, kontralateralno oboleli dojki. Če sta prizadeti obe, vbrizgamo radiofarmacevtik v nogo. Bolnico namestimo na trebuh na posebno mizo, kjer dojki prosto visita, med njima je svinčena pregrada. Tako kar najbolj ločimo tkivo dojke od torakalne stene, miokarda, jeter, vranice in druge dojke. Pet minut po vbrizgu prične mo snemati najprej prizadeto dojko; snemamo deset minut v stranski projekciji s kamero gama, s kolimatorjem z visoko ločljivostjo, ki mora biti dojki čim bolj približan. Posname mo še drugo dojko, nato bolnico obrnemo na hrbet. Roke ima dvignjene nad glavo. Posna-

memo še obe aksili in toraks iz anteroposteriorne smeri (AP). Pri dvoglavni kameri je čas preiskave seveda krajši. Priporočena je računalniška obdelava slik.

Nekateri<sup>8</sup> priporočajo dodaten posnetek prizadete dojke eno do tri ure po vbrizgu. Benigne lezije naj bi bile po tem času bolj aktivne, maligne pa manj. Pri slednjih naj bi se radiofarmacevtik aktivno izločal iz tumorskih celic, vendar zaenkrat to še ni povsem dokazano.

Tomografski posnetki (SPECT) lahko pomagajo pri lokalizaciji lezije, po navedbah nekaterih avtorjev<sup>9</sup> pa celo zmanjšajo občutljivost in specifičnost v primerjavi s planarnimi posnetki in jih ne priporočajo.

Ocenjujemo patološka kopičenja v dojkah in v aksilah. Jasno patološko kopičenje, omejeno v dojki oziroma v aksili, z veliko gotovostjo kaže, da gre za karcinom oziroma metastaze.

## Klinična uporaba

Od leta 1990 naprej je bilo objavljenih veliko študij predvsem v ZDA in Evropi, od katerih je največja zajela 637 bolnic. Izotopno mamografijo so primerjali z mamografijo, ultrazvokom, s citologijo in histologijo, nekateri še z magnetno resonanco in računalniško tomografijo (CT). Waxman<sup>8</sup> je povzel rezultate petih največjih študij z največ primeri.<sup>9-14</sup>

**Tabela 1.** Občutljivost in specifičnost MIBI pri diagnostiki malignih bolezni dojk.

*Table 1. Sensitivity and specificity for MIBI in the evaluating of breast malignancy.*

	Skupaj		palp.		nepalp.		nenormalni		Maligni (%)
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp	palp.	nep.	
Taillefer in sod. <sup>9</sup>	92	94	NP	NP	NP	NP	44	21	72
Khalkali in sod. <sup>10</sup>	94	88	NP	NP	NP	NP	85	21	41
Kao in sod. <sup>11</sup>	84	87	84	87	NP	NP	38	NP	84
Waxman in sod. <sup>12</sup>	89	72	98	68	57	89	116	33	44
Dupont-Merck <sup>13</sup>	85	81	95	74	72	86	286	387	39
Palmedo in sod. <sup>14</sup>	88	83	100	80	25	90	40	14	44

Se – občutljivost, Sp – specifičnost, palp – palpabilen, nep – nepalpabilen, np – ni podatka

V tabeli vidimo razpon občutljivosti od 84 % do 94 % in specifičnosti od 72 % do 94 %. Nekateri so ločili palpabilne lezije od nepalpabilnih; občutljivost pri palpabilnih je neprimerno višja od občutljivosti pri nepalpabilnih. Potrjenih malignomov je od 41 % do 84 %, kar je seveda odvisno od vključene populacije.

Na rezultate študij vplivata poleg tehnike snemanja, neoporečne opreme, korektna interpretacije scintigramov tudi izbor bolnic in ne nazadnje velikost lezije. Najmanjša še zaznavna lezija pri patološkem izvidu mamografije je bila velika 7 mm; po nekaterih avtorjih so manjše od 1 cm scintigrafsko vprašljive zaradi omejene občutljivosti aparature.

Waksman ugotavlja, da metoda ni dovolj zanesljiva za presejevanje raka dojke. Preiskava je relativno draga, če jo primerjamo z mamografijo. Če bi pri 100 palpabilnih malignomih napravili le scintigrafijo z  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI, bi jih zaradi negativnega izvida zgrešili pet – torej negativen izvid pri tipljivih tumorjih bolnici ne more prihraniti biopsije. Svetuje pa izotopno mamografijo pri naslednjih primerih kot dodatno diagnostično metodo po opravljeni mamografiji in ultrazvočni preiskavi (UZ).

1. Mamografsko nepregledne dojke (velika gostota, malformacija, brazgotine, cistično spremenjene dojke) predvsem pri:
  - a) genetski predispoziciji
  - b) družinski predispoziciji
  - c) hiperproliferativni dojki, ugotovljeni pri poprejšnji biopsiji
  - d) že obsevani dojki (limfom, karcinom, drugi vzrok).
2. Brazgotine znotraj dojk po poprejšnjem operativnem posegu.
3. Slabo tipljivi tumorji, ki mamografsko ali ultrazvočno niso vidni.
4. Tipljiv sumljiv tumor pri pacientkah, ki iz različnih osebnih razlogov odlašajo z biopsijo (da bi ob pozitivnem izvidu scintigrafije bolnice prepričali o nujnosti zdravlje-

nja).

5. Pred lumpektomijo pri morebitnem multifokalnem mamografsko nemem karcinomu.
6. Sledenje karcinoma po lumpektomiji (ostanki tumorja, evaluacija multifokalnega karcinoma).
7. Bolniki z adenokarcinomom neznanega izvora v aksilarnih bezgavkah, kjer je mamografija negativna.
8. Pri bolnicah s silikonskimi vložki.
9. Evaluacija terapevtskega odziva pri vnetih karcinomih oziroma inoperabilnih karcinomih dojke.

### Preostale nuklearno medicinske preiskave pri raku dojke

Positronska emisijska tomografija z  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglukoza (FDG – PET) naj bi bila ena najbolj uspešnih nuklearno medicinskih preiskav za odkrivanje raka dojke in njegovih metastaz. Temelji na celičnem metabolizmu glukoze. Wahl in sodelavci ter še nekateri<sup>15,16</sup> v začetnih študijah poročajo o 100 % občutljivosti. Na preiskavo tako kot na scintigrafijo z MIBI ne vplivajo gostota dojk, brazgotine ali še druge že opisane spremembe. Ločili naj bi benigne od malignih lezij z visoko stopnjo signifikance. Metoda mnogo obeta, vendar za nas zaenkrat ni dosegljiva.

### Zaključek

Scintigrafija z  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI ni uporabna kot edina diagnostična metoda za odkrivanje raka dojke, je pa koristen dodatek k drugim metodam v primerih, ko te ne dajejo dovolj jasnih rezultatov.

### Literatura

1. Berg GR, Kalisther L, Osmond JD, et al. Technetium-99m pertechnetate scintigraphy as an aid in

- diagnosis of breast masses. *Radiology* 1973; **106**: 441-4.
2. Ross McDougall I, Pistenma DA. Concentration of Tc-99m diphosphonate in breast tissue. *Radiology* 1974; **112**: 655-75.
  3. Schmitt GH, Holmes RA, Isitman AT, et al. A proposed mechanism for Tc-99m labeled polyphosphate and diphosphonate uptake by human breast tissue. *Radiology* 1974; **112**: 733-5.
  4. Burnett KR, Lyons KP, Theron-Brown W. Uptake of osteotropic radionuclides in the breast. *Sem Nucl Med* 1984; **14**: 48-9.
  5. Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD, et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of abnormalities of the breast. *J Nucl Med* 1993; **34**: 18-23.
  6. Lee WW, Sax EJ, Mc Aneny DB, et al. A complementary role for thallium 201 scintigraphy with mammography in the diagnosis of breast cancer. *J Nuc Med* 1993; **34**: 2095-100.
  7. Maffioli L, Steens J, Pauwels E, Bombardieri E. Application of 99m Tc - SESTAMIBI in Oncology. *Tumori* 1996; **82**: 12-21.
  8. Waxman AD. The role of 99m Tc Methoxyisobutylisonitrile in Imaging Breast Cancer. *Sem Nucl Med* 1997; **27**: 40-54.
  9. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, et al. Technetium 99m MIBI Scintimammography for suspicious Breast Lesions. *J Nucl Med* 1996; **37**: 626-30.
  10. Tailler R, Robidoux A, Lambert R, et al. Technetium - 99m sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995; **36**: 1758-65.
  11. Khalkhali I, Cutrone JA, Mena I, et al. Technetium - 99m sestamibi scintimammography of breast lesions: Clinical and pathological follow up. *J Nucl Med* 1995; **36**: 1784-9.
  12. Kao CH, Wang SJ, Yeh SH. Technetium - 99m MIBI uptake in breast carcinoma and axillary lymph node metastases. *Clin Nucl Med* 1994; **19**: 898-900.
  13. Waxman A, Nagaraj N, Ashok G, et al. Sensitivity and specificity of Tc 99m methoxyisobutylisonitrile (MIBI) in the evaluation of primary carcinoma of the breast: Comparison of palpable and nonpalpable lesions with mammography. *J Nucl Med* 1994; **35**: 22P.
  14. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, et al. Diagnostic accuracy of Tc - 99m sestamibi breast imaging in breast cancer detection [Abstract]. *J Nucl Med* 1996; **37**: 74.
  15. Wahl RL, Cody R, Hutchins GD, et al. Primary and metastatic breast carcinoma. Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analog 2-(F-18)-fluorodeoxy-2-D-glucose (FDG). *Radiology* 1991; **179**: 765-70.
  16. Crowe JP, Adler LP, Shenk RR, et al. Positron emission tomography and breast masses. Comparison with clinical, mammography and pathological findings. *Ann Surg Oncol* 1994; **1**: 132-40.