

Příspěvek konvenční nukleární medicíny k diagnostice komplikací karcinomu prsu

Biopsie sentinelové uzliny a hybridní zobrazení

**Disertační práce ve studijním programu
Zobrazovací metody**

MUDr. et Ing. Milan Šimánek



2016



Děkuji všem spolupracovníkům, kteří přispěli k zavedení nových přístupů konvenční nukleární medicíny do klinické praxe v Nemocnici Pelhřimov nebo se v dalších letech podíleli na vědecko-výzkumné práci zaměřené na zkoumání nových metod.

Z osob, které se před více než 16 lety podílely na prvních vyšetřeních sentinelových lymfatických uzlin v Nemocnici Pelhřimov, bych chtěl připomenout:

MUDr. Karla Křikavu, CSc. (tehdy primář Chirurgického oddělení Nemocnice Pelhřimov) a

MUDr. Jiřího Bakalu (tehdy primář Oddělení nukleární medicíny Baťovy nemocnice ve Zlíně).

V následných letech přispěli k vědecko-výzkumnému zkoumání metody biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu především:

MUDr. Václav Abrahám

MUDr. Josef Hruška

MUDr. Václav Abrahám (nyní primář Radioterapeutického oddělení Nemocnice Pelhřimov) má i velký podíl na zavedení hybridního zobrazení SPECT/CT do klinické praxe v péči o pacienty s karcinodem prsu.

Při své práci bychom se však neobešli bez pomoci dalších pracovníků z Nemocnice Pelhřimov a dalších kolegů z Nemocnice Jindřichův Hradec.

Pro mne nedocenitelná je spontánní aktivita celého kolektivu ONM Pelhřimov při zavádění a rozvoji nových vyšetřovacích metod.

Prohláшуji, že jsem disertační práci vykonal samostatně a že jsem uvedl veškerou použitou literaturu a jiné prameny, ze kterých jsem při psaní disertační práce čerpal.

MUDr. et Ing. Milan Šimánek

Obsah

1 ÚVOD - METODY KONVENČNÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY V PÉČI O PACIENTY S KARCINOMEM PRSU	1
2 VÝZKUMNÉ CÍLE PRÁCE.....	2
2.1 Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu pomocí periareolární aplikace radiofarmak	2
2.2 Použití hybridního SPECT /CT systému v diferenciální diagnostice metastatického postižení skeletu a plic a tromboembolické choroby u karcinomu prsu.....	2
3 TEORETICKÁ VÝCHODISKA	3
3.1 Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu	3
3.1.1 Teoretické základy biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu s ohledem na aktuální požadavky na lymfoscintigrafické vyšetření	3
3.1.2 Technické aspekty pro použití sondy pro radiačně navigovanou exstirpaci sentinelové uzliny.....	13
3.2 Použití hybridního SPECT /CT systému v diferenciální diagnostice metastatického postižení skeletu a plic a tromboembolické choroby u karcinomu prsu.....	22
3.2.1 Základy hybridního zobrazení na přístrojích SPECT/CT	22
3.2.2 Aktuální úloha scintigrafie skeletu u pacientů s karcinomu prsu.....	28
3.2.3 Metody nukleární medicíny v diagnostice plicních embolizací	42
4 STUDIE ŘEŠÍCÍ CÍLE VÝZKUMU.....	45
4.1 Výzkumné cíle řešené v rámci zavádění metodiky biopsie sentinelové uzliny pomocí periareolární aplikace radiofarmak u karcinomu prsu	45
4.1.1 Sentinelová uzlina u karcinomu prsu - zhodnocení ověřovacího souboru	45
4.1.2 Periareolární aplikace u vyšetření sentinelové uzliny u karcinomu prsu.....	46
4.1.3 Vztah lymfoinvaze karcinomu prsu k histologickému stavu sentinelových uzlin	48
4.1.4 Lymfoscintigrafické nálezy u metastatického postižení sentinelové a další lymfatické uzliny	50
4.1.5 Metodika detekce sentinelové uzliny a SLNB u karcinomu prsu v České republice	55
4.1.6 Dlouhodobá kontrola efektivity biopsie sentinelové uzliny sledováním výsledků komplexní terapie	57
4.1.7 Indikace axilární disekce uzlin při nálezu mikrometastatického postižení sentinelové uzliny	61
4.1.8 Prognóza pacientek s mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny u karcinomu prsu	64
4.2 Použití hybridního SPECT /CT systému v diferenciální diagnostice metastatického postižení skeletu a plic a tromboembolické choroby u karcinomu prsu.....	71
4.2.1 Rozšířené použití hybridního zobrazení při vyšetřování kostních metastáz u karcinomu prsu.....	71
4.2.2 Přínos hybridního SPECT/CT vyšetření plic u pacientů s karcinodem prsu.....	75
5 ZÁVĚR	80
6 LITERATURA.....	81

Zkratky a používané termíny

LU - lymfatická uzlina

SU - „sentinelová lymfatická uzlina“ = lymfatická uzlina, do které přímo ústí lymfatická céva vycházející z tumoru.

SLNB - biopsie sentinelové uzliny (z anglického Sentinel Lymph Node Biopsy) nebo „biopsie sentinelových lymfatických uzlin“, tímto termínem je v souladu s odbornou literaturou označován celý proces vyšetření sentinelové lymfatické uzliny, tj. jak vlastní biopsie, tak i její histopatologické vyšetření

Pozitivní SU (nebo LU) – je označení stavu, kdy bylo prokázáno metastatické postižení sentinelové lymfatické uzliny (nebo lymfatických uzlin – regionálních). Označení SU+, LU+.

Negativní SU (LU)- metastázy v sentinelových lymfatických uzlinách neprokázány. Označení SU-, LU-.

ALND - axilární disekce lymfatických uzlin (z anglického Axillary Lymph Node Dissection) neboli axilární lymfadenektomie

RF - radiofarmakum

Sv - sievert

MBq - megabequerel

SPECT – jednofotonová tomografie ve významu třídimenzionální scintigrafie (z anglického Single - Photon Emission Computed Tomography)

CT, CT AG – počítačová tomografie (z anglického Computed Tomography) a angiografie pomocí CT

RTG - rentgenový snímek, vyšetření

MR - magnetická resonance

PET- pozitronová emisní tomografie

MIBI – speciální typ radiofarmaka

KP - karcinom prsu

IMC – vnitřní mamární řetězec lymfatických uzlin (z anglického Internal Mammary Chain)

PACS – z anglického Picture Archiving and Communicating System

ALP – alkalická fosfatáza

keV – kiloelektronvolt – dosud používaná jednotka energie subatomárních částic

1 Úvod - Metody konvenční nukleární medicíny v péči o pacienty s karcinomem prsu

Scintigrafická vyšetření byla již od sedmdesátých let 20. století trvalou součástí specializované péče o onkologické pacienty. Vedle dnes již klasických metod (scintigrafie skeletu, ventrikulografie, scintigrafie ledvin a dalších) byly poměrně časně zavedeny metody využívající principy molekulárního zobrazení (vyšetření somatostatinových receptorů, imunoscintigrafie) nebo zobrazení na subcelulární úrovni (MIBI scintigrafie).

Vývoj konvenční nukleární medicíny, využívající pouze gamakamery, přechodně zpomalila na počátku 21. století rychle se rozvíjející pozitronová emisní tomografie (PET), využívající pozitronové radionuklidy (zpočátku pouze ^{18}F , dnes je využívána celá řada dalších radionuklidů – ^{11}C , ^{68}Ga , ^{15}O , ^{13}N) a technicky upravené kamery pro detekci fotonů o vysokých energiích označované jako PET skenery. Rozvoj PET technologií vedl k rychlému vývoji hybridních PET/CT skenerů, doplňující informaci o dynamické distribuci pozitronových radiofarmak potřebným morfologickým korelátem. V té době ale byly vyvinuty i první prototypy hybridních tomografických gamakamer SPECT/CT.

Během následujících 10 let byly metody konvenční nukleární medicíny (nevyužívající PET radiofarmaka) vystaveny konfrontaci s metodami pozitronové nukleární medicíny a užití tradičních metod se posunulo spíše do rutinní péče o širší populace pacientů (staging u vybraných skupin pacientů, nukleární kardiologie) nebo se rozvíjely v nových aplikacích (radiačně navigovaná chirurgie, terapie otevřenými zářiči).

Zkušenosti s používáním hybridních PET/CT přístrojů a rozvoj spolupráce mezi dosud oddělenými směry zobrazování – tedy radiologií a nukleární medicínou- byly využity v další etapě rozvoje konvenční nukleární medicíny. Již od konce prvního desetiletí 21. století dochází k dramatickému nárůstu počtu hybridních přístrojů SPECT/CT. Zpočátku byly hybridní gamakamery vybaveny jen jednoduchým CT přístrojem, který měl sloužit hlavně ke korekci atenuace a k doplnění jen hrubého morfologického korelátu distribuce radiofarmak. Rychle následovalo vybavení hybridních gamakamer plnohodnotným multidetektorovým CT přístrojem a SPECT/CT systémy se začaly používat ke komplexní diagnostice.

Dnes jsou, pod vlivem množících se informací o prospěšnosti hybridních SPECT/CT vyšetření, přehodnocována stará doporučení pro indikaci metod konvenční nukleární medicíny, která vycházela z již překonaných technických omezení. Již nyní je prověřeno několik hybridních metod, které mění historicky etablované diagnostické postupy (tomografické ventilačně-perfúzní vyšetření plic ve fúzi s low dose CT či CTAG, scintigrafie skeletu, hybridní scintigrafie somatostatinových receptorů a dalších molekulárních metod). O výhodách komplexní diagnostiky se přesvědčují všechny pracoviště, která sledují výsledky své diagnostické činnosti.

V předkládané práci se zabývám aktuálními přístupy konvenční nukleární medicíny v péči o vybranou skupinu pacientek s karcinomem prsu. S využitím rozvoje přístrojového vybavení na našem pracovišti a informací z rozsáhlých dokončených studií, týkajících se problematiky metastatického postižení lymfatických uzlin, bylo možné definovat nový lokální standard v diagnostice metastatických komplikací tohoto onemocnění. K ověření účinnosti nových postupů jsem postupně ve spolupráci s klinickými odborníky zpracoval několik studií, které předkládám v této práci.

2 Výzkumné cíle práce

Diagnostické možnosti nukleární medicíny se rychle rozvíjejí a vyčkávání na výsledky ověřovacích studií velkých institucí pro nové přístupy může vést k příliš konzervativnímu lpění na již překonaných diagnostických postupech.

Globálním cílem práce bylo institucionální prověření nových postupů nukleární medicíny pro diagnostiku u nás nejčastěji se vyskytujících komplikací karcinomu prsu – metastatického postižení lymfatických uzlin a skeletu a postižení plic metastázami a tromboembolickou chorobou.

2.1 Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu pomocí periareolární aplikace radiofarmak

Cílem práce v tomto směru bylo v první řadě prověřit lokální efektivitu již zavedené, ověřené a publikované metodiky biopsie sentinelové uzliny (SLNB) u karcinomu prsu pomocí radiofarmaka a radionavigovaného výkonu. Po důkazu zvládnutí nového přístupu ke karcinomu prsu v časném stádiu všemi členy komplexního mamárního týmu bylo cílem zavedení nové techniky lymfoscintigrafie s periareolární aplikací, která se jevila teoreticky a dále i některými praktickými, dosud nepublikovanými výstupy, jako výhodnější. Využití metodiky s periareolární aplikací pro zpřesnění celé metodiky biopsie sentinelové uzliny bylo dalším výzkumným cílem. Po rozšíření nové metodiky lymfoscintigrafie bylo dalším cílem zjištění a kritické zhodnocení užívaných lymfoscintigrafických variant metodiky SLNB v České republice. Po uplynutí dostatečného časového úseku bylo cílem zhodnotit institucionální efektivitu SLNB v užívané variantě. Poté byl řešen přístup k dosud mezní klinické situaci mikrometastatického postižení sentinelové uzliny s využitím výhod námi užívané metodiky. Závěrečným cílem práce bylo statistické zhodnocení klinických dopadů námi uplatňovaných postupů u SLNB i v této mezní klinické situaci mikrometastatického postižení sentinelové uzliny.

2.2 Použití hybridního SPECT /CT systému v diferenciální diagnostice metastatického postižení skeletu a plic a tromboembolické choroby u karcinomu prsu

Cílem práce v dalším směru bylo zkoumání přínosu zavedení nové technologie SPECT/CT do rutinní praxe péče o pacienty s karcinomem prsu – přínos pro diferenciální diagnostiku kostních metastáz a přínos pro diferenciální diagnostiku postižení plic.

3 Teoretická východiska

Dále je uveden rozbor teoretických základů k ověření efektivity metod nukleární medicíny k diagnostice vybraných komplikací karcinomu prsu u nově používaných variant již zavedených metod nebo s využitím nové přístrojové techniky.

3.1 Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu

3.1.1 Teoretické základy biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu s ohledem na aktuální požadavky na lymfoscintigrafické vyšetření

3.1.1.1 Úvod

Zavedení metodiky SLNB do klinické praxe je považováno za jednu z nejdůležitějších událostí ve vývoji chirurgie prsu. SLNB zásadním způsobem změnila péči zejména o pacienty s časným stádiem infiltruujícího karcinomu prsu. SLNB umožnila méně agresivní chirurgický výkon s menším omezením kvality života a stala se novým standardem pro stagingové vyšetření stavu axilárních uzlin u karcinomu prsu.

3.1.1.2 Popis metody

Koncept metody SLNB je založen na představě, že metastatické postižení lymfatického systému je dáno přesunem tumorózních buněk s lymfou do regionálních lymfatických uzlin, kde jsou buňky zachyceny v první takzvané sentinelové uzlině, dále se množí a posléze putují do dalších lymfatických uzlin. Vyjmutí a mikroskopické vyšetření jedné nebo jen několika málo těchto lymfatických uzlin posoudí s dostatečnou přesností šíření tumorózních buněk lymfou bez nutnosti úplné exenterace všech regionálních uzlin.

Obecně je shoda v tom, že SLNB je vhodná a přesná metoda, dobře použitelná v různých variantách provádění. SLNB zvyšuje přesnost stagingu oproti dříve užívané axilární lymfadenektomie (ALND) i zpřesněním histopatologické analýzy menšího množství cíleně vyjmutých uzlin. Má menší morbiditu při zachování lokální kontroly nemoci ve srovnání s ALND - studie ALMANAC 2006 (1).

3.1.1.3 Indikace a kontraindikace

Přesné indikace metody jsou stále předmětem diskuzí na základě výsledků nových studií. Původní striktní vymezení indikace na malý invazivní tumor (T1, 2) bez hmatných axilárních uzlin se rozšiřuje téměř na všechny typy pacientů bez průkazu metastatického rozsevu. Pro SLNB je zcela nevhodný pouze inflamatorní karcinom prsu. Upřesněná kritéria výběru pacientů uvádí Veronesi 2010 (2) a Krag 2010 (3).

3.1.1.4 Lymfoscintigrafie

Prvním a klíčovým krokem k bioptickému vyšetření sentinelové uzliny je mapování lymfatické drenáže prsu s ohledem na lokalizaci tumoru.

3.1.1.4.1 Princip lymfoscintigrafie

Principem lymfoscintigrafie je podání vhodného nosiče (srovnatelné k velikosti buněk) do extravaskulárního prostoru, z něhož je nosič odváděn pomocí lymfatické drenáže (podobně jako tumorózní buňky) a je následně zachycen v první (**sentinelové**) uzlině. Při překročení filtrační kapacity uzliny může dojít k jejímu zablokování nebo odvodu části částic či buněk do dalších lymfatických uzlin. Vhodným označením nosiče lze sledovat odtok lymfy a postupně identifikovat spádové lymfatické uzliny. Podrobný aktualizovaný návod pro provádění lymfoscintigrafie uvádí Giammarile 2013 (4).

3.1.1.4.2 Anatomie lymfatického systému prsu a jeho varianty

Znalost anatomického uspořádání lymfatického systému a jeho variant je klíčová pro volbu správné techniky lymfoscintigrafie a její interpretace.

Lymfatický systém se obecně skládá ze sítí lymfatických kapilár, sběrných mízních cév, mízních kmenů lymfatických uzlin a dalších lymfatických orgánů (tymus, slezina...).

Lymfatické kapiláry začínají slepě ve tvaru váčku v mezibuněčných štěrbinách, postupně svůj tvar mění v podobu trubice, vzájemně se propojují a vytvářejí síť. Jejich průsvit se pohybuje mezi 10 000 až 100 000 nm. Mízní cévy vznikají spojením mízních kapilár. Sběrné mízní cévy vstupují do lymfatických uzlin jako vasa afferentia a vycházejí z uzlin jako vasa efferens. Makroskopicky jsou lymfatické cévy charakteristické svým **nepravidelným průsvitem s korálkovitými vyklenutími** cévní stěny, na kterém se podílí dilatace stěny nad chlopní (chlopně jsou vzdálené od sebe 6 – 8 mm a za normálního stavu zabraňují zpětnému toku lymfy), dále **klikatým, nepravidelným průběhem s bočními kolaterálami**, které mohou obcházet i celé uzliny.

Suami 2008 (5) a Földi 2010 (6) uvádí různé varianty struktury lymfatického systému prsu.

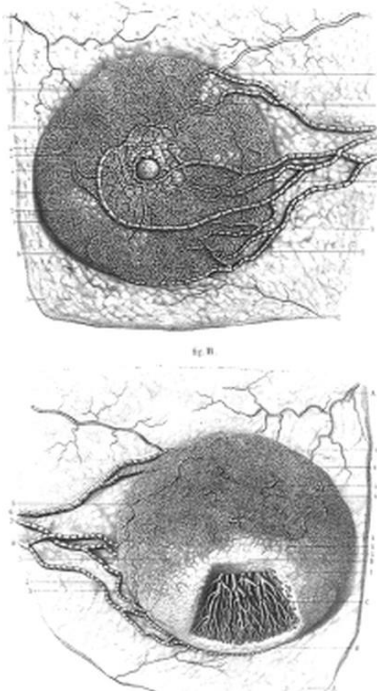
Prsní žláza je drénována kožním i fasciálním lymfatickým systémem. **Kožní** lymfatická síť je v oblasti areoly velmi hustá (plexus areolaris), kůže prsu je pak drénována povrchovými i hlubokými lymfatickými cévami (plexus cutaneus superficialis a profundus, pod areolou plexus subareolaris označovaný též jako **Sappeyův subareolární plexus**). Všechny tyto lymfatické síť ústí do plexus circumareolaris, kde začínají hlavní lymfatické cévy (kolektory), které směřují do axily. Po stranách prsu dochází k propojení kožní lymfatické sítě prsu s kožní lymfatickou sítí hrudníku, která je pak přes mediální rozvodí napojena i na kontralaterální lymfatický systém (což může být významné při šíření tumorózních buněk kontralaterálně).

Iniciální lymfatické cévy mléčné žlázy tvoří hustou síť kolem každého lobulu prsní žlázy (intralobulární a perilobulární plexus) propojených pomocí intraglandulárních anastomóz v souvislou intraglandulární síť, která většinou sleduje cestu mlékovodu a konverguje do centrálního plexu kolem areoly (Sappeyův plexus subareolaris). Některé interduktální kolektory ale mohou ústít přímo do plexus circumareolaris nebo kožních plexů. Ve všech těchto případech ale lymfa obvykle pokračuje do axilárních lymfatických uzlin. Intraglandulárně existují ale také lymfatické cévy, které postupují na spodinu mléčné žlázy a spojují se s **plexus fascialis** a mohou být drénovány do submamárních uzlin a zejména do parasternálních uzlin, označovaných jako **uzliny vnitřního mamárního řetězce (IMC)**.

Prs je tedy drénován povrchovými a hlubokými lymfatickými pleteněmi, které jsou vzájemně propojeny, takže principiálně **mohou být případně nádorové buňky drénovány do více povodí** (což se také tak děje). Vnější kvadranty prsu jsou drénovány spíše s využitím povrchového lymfatického plexu do axilly. V axile vytváří lymfatický systém **3 etáže** lymfatických uzlin. Baze prsu a vnitřní kvadranty jsou drénovány častěji i hlubokými pleteněmi vedoucími do vnitřního mamárního řetězce (IMC). Navíc existuje zřejmě i přidavný plexus, který odvádí lymfu do uzlin kolem klavikuly.

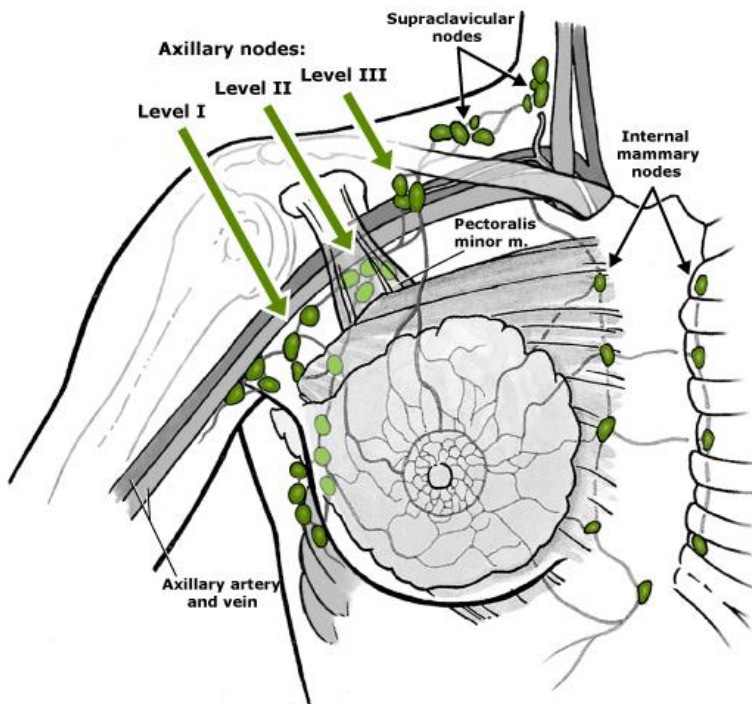
Jak je patrné, je lymfatický systém prsu poměrně složitý s velkou variabilitou možné drenáže lymfy do více regionálních uzlin (axilárních uzlin, uzlin z vnitřního mamárního řetězce a klavikulárních uzlin). A tak, přestože se většina oblastí prsu drénuje do axilárních uzlin, odtok lymfy může být současně nebo výhradně i do jiných lokalizací uzlin. Až 35 procent tkáně prsu může mít vedle hlavní drenáže lymfy

do axily i alternativní drenáž zejména do IMC a klavikulárních uzlin. Celkově ale **97 % objemu lymfy** z prsu **odtéká do axilárních uzlin** a jen asi 3 procenta jsou drénována do IMC.



Obrázek 3.1.1-1 Historická kresba Sappeyova plexu z roku 1874 vysvětlující variabilitu obrazů časné lymfoscintigrafie (po periareolární aplikaci). Převzato ze Suami 2008 (5)

3.1.1.4.2.1 Lokalizace regionálních lymfatických uzlin prsu.



Obrázek 3.1.1-2 Lokalizace regionálních lymfatických uzlin. Převzato z: Moore KL, Agur A. Essential Clinical Anatomy, Second Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Hlavně za účelem stanovení metastatického postižení u karcinomu prsu jsou axilární lymfatické uzliny popisovány podle anatomické lokalizace a často děleny do arbitrárních úrovní. Lymfatické uzliny z **etáže I** leží na laterální boční hranici musculus pectoralis minor, z **etáže II** leží za svaelem pectoralis minor a z etáže III na mediální hranici musculus pectoralis minor. Lymfatické uzliny z **vnitřního mamárního řetězce** leží v extrapleurálním tuku v mezižebních prostorech v těsné blízkosti intramamárních cév a jejich počet je variabilní. Uzliny z IMC mohou sahat od pátého mezižebního prostoru k retroclaviculárnímu regionu, ale nejčastěji z nich jsou v prvních třech meziprostorech.

Tabulka 3.1.1-1 Podíl směrů lymfatické drenáže do axilárních uzlin a uzlin IMC podle umístění léze. Součet podílů nedává 100 % neboť dochází k současné drenáži do obou systémů - Pijpers (7) a Estourgie (8) –údaje v závorce.

Poloha léze	Drenáž do axilárních uzlin v %	Drenáž do uzlin IMC v %
Horní zevní kvadrant	97 (96)	8 (10)
Dolní zevní kvadrant	90 (98)	19 (30)
Horní vnitřní kvadrant	100 (93)	31 (32)
Dolní vnitřní kvadrant	77 (88)	23 (52)
Areola	95	21

Již pouze pro správnou interpretaci lymfoscintigrafie je potřebné uvést, že ze subareolárního plexu může vést do axily 4 až 6 lymfatických cév (patrně i z obr. 3.1.1-3) a je známo i několik možných akcesorních cest směřujících k jiným lymfatickým uzlinám.

3.1.1.4.3 Používaná radiofarmaka

Radiofarmakum je vytvořeno z vhodného nosiče, schopného průniku a transportu v lymfatickém systému, a detekovatelného radionuklidu, který se na nosič naváže pevnou vazbou. Vhodnými nosiči jsou nejčastěji různé koloidní částice.

Tabulka 3.1.1-2 Přehled nejčastěji používaných nosičů pro lymfoscintigrafii pro SLNB

	Přípravek	Složení	Velikost částic v nm	Region
	sulfur koloid		15-5000	US
	nanokoloid		40-100	Evropa
	NANOCIS	koloid sirník rhenistý	Střední velikost 100	
	NANOCOLL	koloid albuminu	95 % do 80	
	SENTISCINT	koloid albuminu	Střední velikost 141	
	NANOALBUMON	koloid albuminu	70% částic do 100	
	LYMPHOSCINT	koloid sulfidu cínu	Do 50	
	trisulfid antimonu		3-30	CAN, AUS
	dextran			Turecko

US, Spojené státy americké; CAN, Kanada; AUS, Austrálie

3.1.1.4.3.1 Poznámky k používaným přípravkům

Specifikace nejvíce užívaných přípravků: Nanocoll[®], výrobce Amersham Sorin S.R.L., Saluggia, Itálie, SentiScint[®] od MEDI-Radiopharma LTD, Budapešť, Maďarsko, Nanocis[®] od Schering CIS Bio International, Francie.

Poznámky:

- Sulfur koloid je používán jako nefiltrovaný, velikost částic 15-5000 nm) nebo filtrovaný s lepší definicí velikostí částic.

- SentiScint[®] – námi užívaný přípravek je koloid lidského sérového albuminu (HSA), střední průměr částic je 141,2 nm, pík 155 nm, šířka 33,44 nm v polovině maxima, deklarovaná velikost má rozmezí 100 a 600 nm u 80% částic.
- U nanokolidů je používán obvykle objem do 0,5ml, optimum 0,2 - 0,3 ml, minimální aktivity 5 až 10 MBq, optimální 18,5-185 MBq. Mohou se výjimečně vyskytovat nežádoucí reakce na přípravek v podobě alergické reakce. Relativní kontraindikací podání radiofarmaka je laktace a těhotenství.
- Deklarovaná velikost částic může být ovlivněna při značení eluátem přítomností kovových iontů, které mohou způsobit shlukování částic a tvorbu velkých, pomalu se pohybujících partikulí (v případě Sentiscintu až do velikosti 600nm). To může zásadně ovlivnit průběh lymfoscintigrafie a zobrazení lymfatických uzlin.

3.1.1.4.4 *Mechanismus záchytu radiofarmaka v lymfatickém systému*

Pochopení fyziologických principů průniku radiofarmak do lymfatického systému lze využít ve zcela praktických aspektech metodiky SLNB. Potřebné základy lymfologie jsou uvedeny například v knize (6).

Stěna lymfatické kapiláry se skládá z vrstvy endotelových buněk a z bazální membrány, která je perforovaná, nesouvislá a místy může úplně chybět. To umožňuje rychlý průnik tekutiny ale i koloidního roztoku radiofarmaka (s částicemi do 500 nm - pro srovnání velikost jedné molekuly albuminu je 6 nm) **z intersticia** (kam je proveden vpich) **do lumen lymfatické kapiláry**, odtud do lymfatické cévy (s nepravidelným průběhem lumen a s chlopněmi) dále až do **lymfatické uzliny**, kde jsou cizorodé částice radiofarmaka fagocytovány makrofágy v retikuloendoteliovém systému (**RES**). Makrofágy nezachycené částice pokračují s lymfou do další lymfatické uzliny, kde se proces fagocytózy opakuje.

Průnik radiofarmak do lumina lymfatických kapilár v místě vpichu je dán zvýšením tkáňového napětí v okolí lymfatických kapilár, k němuž dojde nahromaděním makromolekul (podaného radiokoloidu) a vzniklým onkotickým gradientem i nahromaděním vody. Následně se otevírají endotelová spojení (ventilové uspořádání) mizních kapilár prostřednictvím napnutí kotvících vláken endotelových buněk, které jsou elastické. Tkáňový mok v důsledku rozdílu hydrostatického tlaku proniká do nitra kapilár. Naplněním vznikne větší tlak v počátečních miznicích, který uzavře meziendotelová spojení a míza je pak již vypuzována (přes chlopně zabraňující zpětnému proudění) do sběrných miznic a dále do kolektorů. Posun lymfy se dále děje pomocí pulsace lymfangionů – elastických úseků stěn lymfatické cévy mezi chlopněmi. Výkon této lymfatické pumpy roste s množstvím lymfy, kterou je potřeba transportovat jen do určité hodnoty a poté klesá („vyčerpání“ lymfatické pumpy nebo též překročení transportní kapacity lymfatického systému například při podání velkého objemu radiokoloidu). Transport lymfy je pak významně zpomalen.

Pohybu mízy napomáhá činnost svalů, změny tkáňového napětí (při lokální masáži) a jiné lymfokinetické faktory.

Zhoršený transport radiofarmaka do lymfatických kapilár je očekáván u starších osob se sníženým tkáňovým napětím. U starších osob může být zhoršen i záchyt radiofarmaka v lymfatických uzlinách vlivem jejich tukové degenerace, fibrózy a úbytku aktivní tkáně retikuloendoteliovém systému, který radiofarmakum zachytává.

Míra záchytu i rychlost pohybu radiofarmak je dána zejména velikostí částic radiofarmak (obecně nosiče) a jeho množstvím. Při překročení lokální transportní kapacity lymfatického systému dojde ke snížení transportu lymfy a poklesu relativního podílu transportovaného radiofarmak k aplikovanému množství. U různých radiofarmak kolísá transportovatelné množství v řádu procent podaného množství - například výrobce udává, že u preparátu NANOCIS se zachytí v sentinelové uzlině za 1. hodinu $3,06 \pm 0,10$ % z podané aktivity.

Vhodné parametry radiofarmak pro rychlost drenáže a schopnost retence v lymfatických uzlinách zkoumal Paganelli 1998 (9). Jako optimální se jeví velikost částic 100-200nm. U větších částic 200 nm - 1000nm dojde k zobrazení 1-2 uzlin (a při pomalejším transportu), zatímco u malých částic dochází obvykle k zobrazení většího množství uzlin (což může být nevýhodou u identifikace jedné „pravé“ sentinelové uzliny) při rychlejším transportu.

Tam, kde potřebujeme **dobré zobrazení několika málo uzlin** (1-3 lymfatické uzliny), je tedy vhodné podávat **větší částice 100 - 200 nm**. K zajištění rychlého transportu musí být ale **aplikace povrchová**, kde ale při vyšší hustotě tkání zároveň stačí použít menší objem (0,15-0,25 ml zabezpečí dostatečné tkáňové napětí tak, aby se nosič vstřebal do lumina a pokračoval s lymfou).

Z českých autorů Kraft (10) uvádí, že u karcinomu prsu došlo po povrchové subdermální aplikaci (kombinované s peritumorální) k zobrazení radiofarmakem NANOCIS průměrně 2,15 lymfatické uzliny na 1 pacienta (od 0 do 9 lymfatické uzliny na 1 pacienta), preparátem SENTISCINT s průměrem 2,38 lymfatické uzliny na 1 pacienta (od 0 do 9 lymfatické uzliny na 1 pacienta), preparátem NANOCOLL zobrazil průměrně 2,2 lymfatické uzliny na 1 nemocného (0 až 12 lymfatické uzliny na 1 pacienta). Rozdíly mezi radiofarmaky v počtu zobrazených uzlin nebyly v jeho studii statisticky významné.

Tam, kde je vyžadována aplikace nosiče hluboko do tkání – **intraparenchymově**, je vhodné využít **menší částice** ve větším objemu (0,5-1 ml), aby bylo zaručeno zvýšení nitrotkáňového napětí a tak lepší průnik nosiče do lumina lymfatických kapilár a i následně rychlejší transport s lymfou.

3.1.1.4.5 Dozimetrie

Pijpers 1999 (7) uvádí z fantomových měření pro dvoudenní protokol s aplikací 40 MBq NANOCOLLu na hodinu práce efektivní dávku pro chirurga 0,09 μ Sv, na ruce 2,25 μ Sv, pro sálový personál 0,02 μ Sv a pro patologa zpracovávající resekát prsu 0,08 μ Sv. Při předpokládaných 100 výkonech za rok jde o efektivní dávku z radiačně navigovaného výkonu u biopsie sentinelové uzliny u chirurga méně jak 0,01 mSv, což je zcela zanedbatelná hodnota na hranici měřitelnosti. Efektivní dávka je samozřejmě závislá na podané aktivitě radiofarmaka. Nicméně ani další publikované údaje o efektivní dávce pro personál v průběhu různých variant metodiky SLNB nepřesahují hodnotu 1 mSv za rok (limit pro běžnou populaci).

Odhad efektivní dávky pacienta a dávky v orgánu s nejvyšší absorbovanou dávkou nelze stanovit zvyklým způsobem, tj. vynásobením v tabulce uvedených hodnot aplikovanou aktivitou radiofarmaka (MBq). Hodnoty uvedených parametrů totiž závisí na místě aplikace, ve kterém zůstává deponována velká většina radiofarmaka. Při aplikované aktivitě 50 MBq ^{99m}Tc -nanokoloidu do oblasti prsu je efektivní dávka pro pacienta přibližně 1 mSv (0,021 mSv/1 MBq).

3.1.1.4.6 Způsoby aplikace radiofarmaka

Radiofarmakum musí být injektováno do intersticiálního prostoru, s důslednou kontrolou extravazálního podání (aspirace po vpichu). Podle hloubky injekce rozlišujeme dva základní způsoby podání.

Jako **povrchová** je označována **intradermální** aplikace, kdy je jehla postavena tangenciálně, pro vpich se mezi prsty vytvoří kožní řasa a po aplikaci vzniká kožní pupen. Dalším typem povrchové aplikace je **subdermální**, která je hlubší než intradermální, jehla je méně skloněna k povrchu a je cítit menší odpor při aplikaci radiofarmaka. Kožní pupen je méně zřetelný. Speciální typ subdermální aplikace je aplikace **periareolární**.

Hluboká aplikace je **peritumorózní**, která je považována za jedinou prakticky proveditelnou cestu podání, která detekuje „skutečnou“ lymfatickou drenáž z okolí tumoru. Při aplikaci pod tumor (subtumorózní) můžeme zjistit příslušné drénující uzliny z vnitřního mamárního řetězce lymfatických uzlin (IMC) lépe. Historicky první typ aplikace s horší detekcí sentinelových uzlin je hluboká **intratumorózní** aplikace.

Výhody a nevýhody jednotlivých způsobů podání a jejich kombinací publikovala celá řada autorů zčásti již citovaných, detailní porovnání provedla Kesmodel (11). Z českých autorů je možné uvést práce Korandy (12).

3.1.1.4.6.1 Výhody povrchové aplikace radiofarmaka zejména periareolární

Povrchová aplikace je jednoduchá, bez nutnosti znalosti přesné lokalizace leze v prsu (většinou jediná možnost aplikace u nehmavných lézí a vícečetných lézí). Používá se malý objem radiofarmaka (typicky 0,15-0,25ml), stačí nízká aktivita (do 50 MBq). Lymfatický tok se zobrazuje rychle stejně jako sentinelové uzliny (axilární). Zobrazení uzlin dosahuje až 100% (99,3%). V uzlinách dochází k vysoké relativní akumulaci radiofarmaka z aplikované aktivity (1-3 %). Peroperačně jsou uzliny sondou dobře detekovatelné pro dobrý poměr – T/NT tkání (index target /nontarget) je v řádu až stovek). Dobře zobrazuje axilární uzliny.

3.1.1.4.6.2 Nevýhody povrchové aplikace radiofarmaka zejména periareolární

Obvykle nezobrazí neaxilární sentinelové uzliny, zejména parasternální, které se ale paralelně k axilárním vyskytují až v 35 % (viz výše). Někdy tedy může uniknout metastatické postižení neaxilárních uzlin. Objemově jde ale jen o 3 % lymfy (6) a tedy i případných nádorových buněk a většinou při radioterapii prsu dojde k ozáření i části IMC.

3.1.1.4.6.3 Výhody hluboké peritumorózní aplikace radiofarmaka

Hlavní výhodou tohoto typu aplikace je mapování více možných směrů šíření tumorózních buněk lymfatickým systémem.

3.1.1.4.6.4 Nevýhody hluboké peritumorózní aplikace radiofarmaka

Někdy je aplikace obtížně proveditelná přesně do okolí tumoru bez asistence ultrazvuku. Zejména při hlubších lezích, kde je paradoxně drenáž do IMC častější zejména u mediálně uložených lezí a je potřebná vyšší přesnost aplikace, může jít často o **pseudoperitumorózní** aplikaci. Ta může být někdy značně vzdálená od vlastního tumoru a tím je někdy důvod přesné lokalizace svodných neaxilárních uzlin zpochybněn.

Musí být podán vyšší objem radiofarmaka k vytvoření vhodného tkáňového přetlaku a tedy k průniku radiofarmak do lymfatických kapilár (intersticiální prostor v parenchymu je prostornější). Transportní kapacita kapilár je menší (vhodné je užití menších částic v koloidu) a dráha v kapilárách a kolektorech delší – tedy přítok do sentinelových uzlin je pozdější a poměr aktivity zachycené k podané je menší. Tím je horší i peroperační detekce sondou. Navíc může dojít ke kolizi směrů sondy k uzlině a k tumoru (místo aplikace radiofarmaka).

Navíc někdy nemusí dojít k zobrazení axilárních lymfatických uzlin, přestože část lymfy z okolí tumoru (a tedy potenciálně i z tumoru uvolněné nádorové buňky) je do nich odváděna. Detekční účinnost sentinelové uzliny je po tomto podání kolem 91- 96 % (11).

3.1.1.5 *Používaná přístrojová technika u SLNB včetně hybridních systémů*

Vizualizace průběhu lymfoscintigrafie u SLNB opět vychází z doporučení Evropské společnosti pro nukleární medicínu (4) a z Národních radiologických standardů České republiky.

Použita může být prakticky libovolná gamakamera bez zvláštních požadavků na její vlastnosti. Výhodou je SPECT gamakamera nebo hybridní gamakamera s kolimátory pro nízkou energii fotonů radionuklidu ^{99m}Tc (141 keV) - LEUHR, LEHR, popřípadě LEAP.

3.1.1.5.1 *Akvizice obrazových dat*

Pacient je většinou v poloze na zádech. Při zakreslování polohy sentinelové uzliny je poloha končetin taková, jaká bude i při operaci. Používaná matice pro zobrazení je 256 x 256 nebo 128 x 128, projekce se volí přední a příslušná přední šikmá bočná, podle potřeby je proveden SPECT /CT. Používáme SPECT s 64 projekcemi, rotací celkem 360°, volíme 45 s na projekci, matice 128x128x16, LEUHR kolimátor. U CT volíme proud 20-100 mAs závislý na hmotnosti, napětí 120 kV, kolimace 20 mm, tloušťka vrstvy 2,5 mm, stoupání 1 pitch.

3.1.1.5.2 *Zpracování*

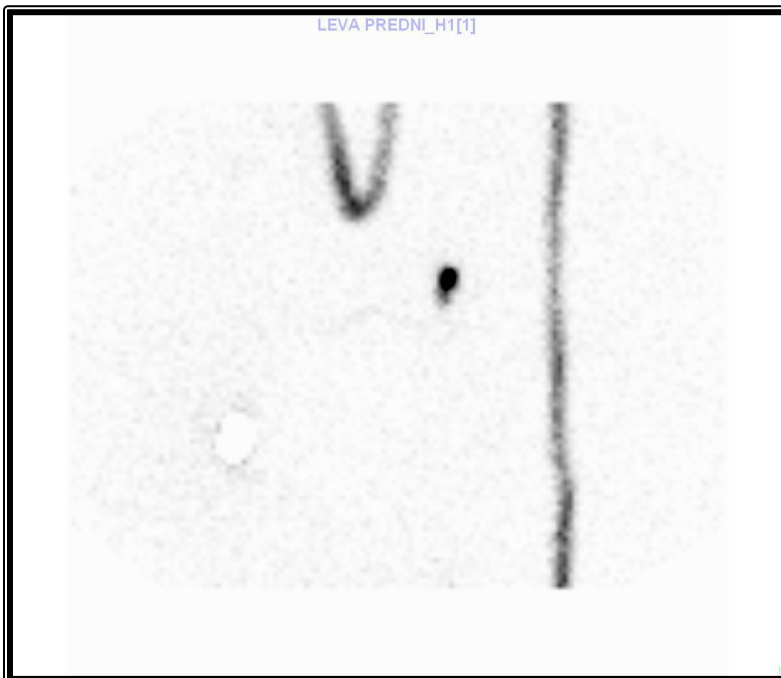
Obvykle je možná identifikace ložiskové akumulace radiofarmak již na planárních předních šikmých snímcích s případným záznamem i postupu radiofarmaka lymfatickými cestami a s využitím případného maskování místa aplikace. U některých metodik s hlubší aplikací radiofarmak je někdy nutná hybridní tomografie k lepší identifikaci počtu akumulujících uzlin a postup radiofarmak je identifikovatelný hůře. U hybridní tomografie rekonstruujeme SPECT řezy pomocí iterační (v ČR používaný poangličtěný termín iterativní) rekonstrukce.

3.1.1.1 *Normální nálezy*

Při periareolární aplikaci se krátce po aplikaci zobrazuje tok radiofarmak v relativně přímé (lehce vinuté) lymfatické cévě (obvykle ne více jak ve dvou) zakončený fokusem, kde se radiofarmak akumuluje. Podle kolísání průsvitu lymfatických cév a aktivity lymfatické pumpy se může přechodně zobrazovat i radiofarmakum v lumen lymfatické cévy. S odstupem cca 120 minut (až 24 hodin) se v jednom „řetězci“ zobrazuje víceméně definitivní počet uzlin. Ty akumuluje obvykle postupně klesající, ale významné množství radiofarmaka tak, aby byly zachyceny na gamakameře. Při jiných typech aplikace radiofarmaka nemusí být zachycena cesta radiofarmak k první sentinelové uzlině.



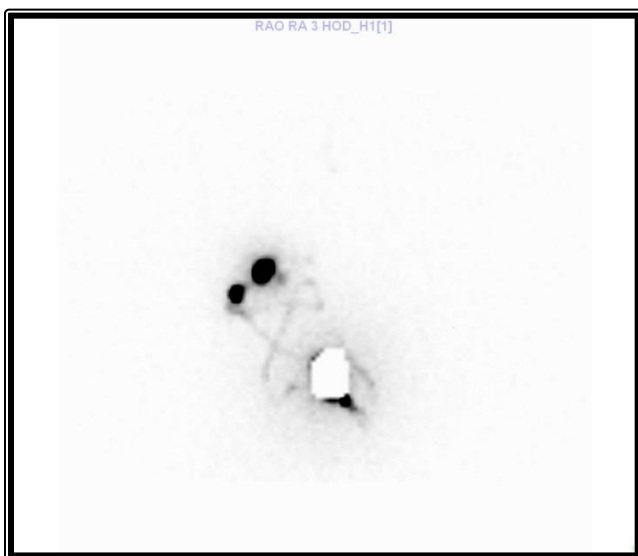
Obrázek 3.1.1-4 Tok radiofarmak z místa aplikace přímo do sentinelové uzliny v pravé axile



Obrázek 3.1.1-5 Zobrazení sentinelové uzliny v levé axile s již méně znatelným tokem radiofarmak z místa aplikace (aktivita aplikace maskována)

3.1.1.2 *Abnormální nálezy se suspekci na metastatické postižení*

Zhodnocení abnormálního lymfografického nálezu je možné spíše u povrchových aplikací radiofarmak. Problematikou jsem se zabýval ve vlastní práci v roce 2010.



Obrázek 3.1.1-6 Atypický až chaotický tok lymfy s radiofarmakem z místa aplikace se zobrazením dvou různých uzlin

Při nálezu atypické lymfoscintigrafie je nutné zvážit možnost metastatického postižení lymfatického systému s následnou blokadou hlavní lymfatické cesty a otevřením kolaterálních lymfatických cév.

3.1.1.3 *Další postup před chirurgickým výkonem*

Také další postup značení sentinelové uzliny na kůži se odlišuje podle dostupné techniky. V případě, že je pracoviště ONM vybaveno sondou pro radiačně navigovanou chirurgii, lze vycházet ze zobrazení gamakamery v přední šikmé projekci. Jednou z možností je postup uplatňovaný na ONM Pelhřimov.

Časná lymfoscintigrafie po 10 minutách od aplikace je zaznamenána v přední šikmé projekci s horní končetinou zvednutou za hlavu. Po zobrazení uzliny akumulující radiofarmakum je barevně označen průmět uzliny na kůži. Pozdní akvizice probíhá u domácích pacientů po 15 hodinách, u pacientů ze spolupracující nemocnice po 3 hodinách. Zobrazována je standardně přední šikmá a přední projekce na dvouhlavé gamakameře opět se zvednutou horní končetinou za hlavu a s případným doplněním barevných značek na kůži nad průměty dalších akumulujících uzlin.

Po pozdním scanu je změřena perkutánní aktivita zobrazených uzlin sondou C-trak (výrobce Care Wise Medical Products Corporation, USA) v impulzech za sekundu. Nejprve měříme v přední šikmé projekci v okolí kožních značek, označujících průměty uzlin a zaznamenáváme nejvyšší naměřenou aktivitu. Poté upravujeme polohu paží do upažení – polohy pacientky při operaci. Při upažení ale většinou dochází k posunu uzlin. Opět proto provádíme měření sondou a hledáme aktivitu blízkou původně zaznamenané maximální aktivitě v přední šikmé projekci. Při nalezení obdobné maximální aktivity provádíme definitivní označení na kůži.

Pokud je to účelné, doplňujeme hybridní zobrazení SPECT/CT. SPECT vyšetření zvyšuje kontrast uzliny s radiofarmakem vůči okolí a zlepšuje tak zobrazení uzlin s malým množstvím akumulovaného radiofarmaka. Indikace pro toto vyšetření u karcinomu prsu ale nejsou zcela jasná, zejména pokud je použita povrchová aplikace radiofarmak. Část autorů - přehled v Ahmadzadehfar 2014 (13) -

doporučuje hybridní zobrazení s ultra low dose CT (13 mA, 120 kV) u každé pacientky s tím, že počet detekovatelných uzlin se tím zvýší nebo se zobrazí sentinelová uzlina, která na planární scintigrafii není patrná. Do PACS jsou v tomto případě uloženy hybridní obrázky z lokalizace uzlin, akumulujících radiofarmakum.

Prací specialisty v nukleární medicíně na operačním sále u radiačně navigovaného výkonu u SLNB u karcinomu prsu se zabývá následující kapitola 3.1.2.

3.1.2 Technické aspekty pro použití sondy pro radiačně navigovaný výkon u exstirpace sentinelové uzliny u karcinomu prsu

3.1.2.1 Radiačně navigovaná chirurgie

Radiačně navigovaná chirurgie je moderní typ operačních výkonů interdisciplinárního charakteru, v němž je, zejména během fáze zavádění do klinické praxe (ohlášení na SÚJB, výběr sondy a prvních cca 20 výkonů), vhodná bližší spolupráce chirurgů s lékaři a fyziky nukleární medicíny k eliminaci potíží, vyplývajících z technických a fyzikálních aspektů metodiky.

Během operace lékař obvykle spoléhá pouze na pohmat a pohled. Radiačně navigovaná chirurgie přidává k tradičním smyslům nástroj k detekci neviditelného záření. Gama sonda může najít podezřelé tkáně, které nemusí být vidět ani nemusí být hmatné. Využití této možnosti „rozšíření smyslových schopností“ ale vyžaduje učení a adaptaci chirurga.

3.1.2.2 Úvod do problematiky

Radiačně navigovaná chirurgie je založena na cílené resekci tkání označených radiofarmakem, která je během chirurgického zákroku detekována gamasondou. Vyšetření zpravidla navazuje na orientační určení polohy ložiska akumulujícího radiofarmakum na gamakameře. V současné době jde zejména o detekci sentinelové uzliny u karcinomu prsu, melanomu a některých dalších nádorů, detekci příštítného tělíska. U karcinomu prsu může jít i o cílené vyjmutí nehmotného primárního nádoru pomocí radiofarmak podaného do tumoru pod stereotaktickou kontrolou na mamografu (ROLL) nebo jeho varianty.

S metodikou radiačně navigovaná chirurgie jsou spojena některé níže uvedené úskalí administrativního, technického a fyzikálního charakteru.

3.1.2.3 Gamasonda

Je užívané označení speciálního přístroje pro detekci ionizujícího záření, který se skládá z vlastního detektoru- sondy a vyhodnocovacího zařízení, které může být v některých případech integrováno do jednoho celku.



Obrázek 3.1.2-1 Příklad klasické gamasondy spojené kabelem s vyhodnocovacím zařízením

Gamasonda používaná v radiačně navigované chirurgii by měla mít několik základních technických charakteristik, které zaručují její efektivní použití během operačního zákroku a minimalizují čas na zákrok.

Gamma sonda by měla být malá a ergonomická, přizpůsobená typu chirurgického výkonu. Musí být dobře sterilně obalitelná a v případě potřeby desinfikovatelná. Vyhodnocovací zařízení gamasondy musí poskytovat vizuální i akustické informace o detekovaném počtu impulsů a musí umožňovat nastavení požadovaných informací z detekce (typ izotopu, různé rozsahy měřených impulsů, intervaly měření a podobně).

3.1.2.3.1 Typy gamasond

Obecně může sonda obsahovat detektor ze scintilačního krystalu nebo polovodiče. Oba detektoru mají různé fyzikální vlastnosti a jejich užití může být částečně odlišné. Vzhledově je ale nelze odlišit. Sondy využívající **scintilační krystaly** mohou být z jodidů sodíku nebo cesia aktivovaných thaliem (NaI(Tl) a CsI(Tl) - sonda pro C trak i Europrobe 3 firmy Eurorad) nebo z germanátu vismusu ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ zkratka BGO - sonda Modelo 2, firmy Damri). Výhodou scintilátorů je značná zkušenost v jejich použití jako detektorů gama záření i pro jiné účely a vysoká citlivost.

Polovodičové detektory jsou vyráběny například z telluridu kadmia CdTe (Navigator, firmy TYCO a Europrobe, firma Eurorad), telluridu zinkokadmia CdZnTe (zkratka CZT, sonda Neoprobe firmy Breast Care, koncernu Johnson a Johnson), HgI₂ a dalších materiálů. Jejich předností je lepší prostorové i energetické rozlišení a zlepšující se kvalita i v parametru citlivosti.

Gamasondy jsou propojeny s vlastním vyhodnocovacím zařízením pomocí kabelu nebo bezdrátově – (bluetooth) až do 10m.

3.1.2.3.2 Fyzikálně technické parametry

3.1.2.3.2.1 Detekční účinnost neboli senzitivita či citlivost

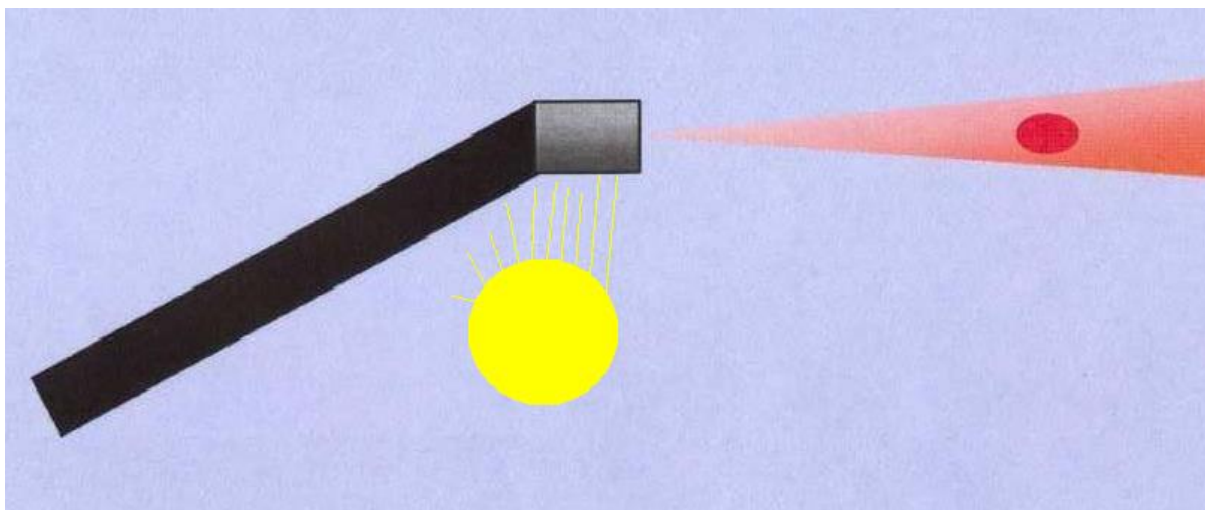
Je zásadní parametr a může být definována jako poměr detekovaných fotonů ze zdroje (např. z uzliny) ke všem emitovaným fotonům (v jednotkách impulsy za sekundu na 1 kilobequerel aktivity zdroje - cps/kBq). Celková citlivost sondy je dána **geometrickými podmínkami a vnitřní citlivostí detektoru**. Geometrické podmínky jsou dány zejména vzdáleností od zdroje a velikostí prostorového

úhlu, kterým fotony vstupují do detektoru. Ten je obvykle dán kolimátorem, který zároveň zabezpečí stínění sondy od odražených fotonů. U některých sond jsou kolimátory s různým vstupním úhlem vyměnitelné pro různé aplikace (25,30,40°). Kolimátory mají vliv i na druhý zásadní parametr sondy - prostorové rozlišení.

Vnitřní citlivost odpovídá frakci fotonů, které do detektoru vstoupí a jsou absorbovány. Je závislá na materiálu detektoru (hustota, efektivní protonové číslo Z , tloušťka detektoru – výborné například u BGO s hustotou $7,13\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $Z=73$). Obecně scintilační krystaly mají větší tloušťku než polovodičové a mají tak i větší vnitřní citlivost. Vyšší citlivost detektoru umožňuje lepší detekci nízkoaktivních zdrojů. Citlivost podle typu sondy je od 80 impulsů na 1 podaný kBq radiofarmak u scintilační sondy až ke 12 cps/kBq u polovodičového detektoru. Výrobce udává například pro Crystal wireless Probe firmy Crystal Photonics senzitivitu nad 18 cps/kBq, stínění 99.97 % odražených fotonů, úhel detekce 40 stupňů, prostorové rozlišení 15 mm ve vzdálenosti 1cm.

3.1.2.3.2.2 Odstínění detektoru

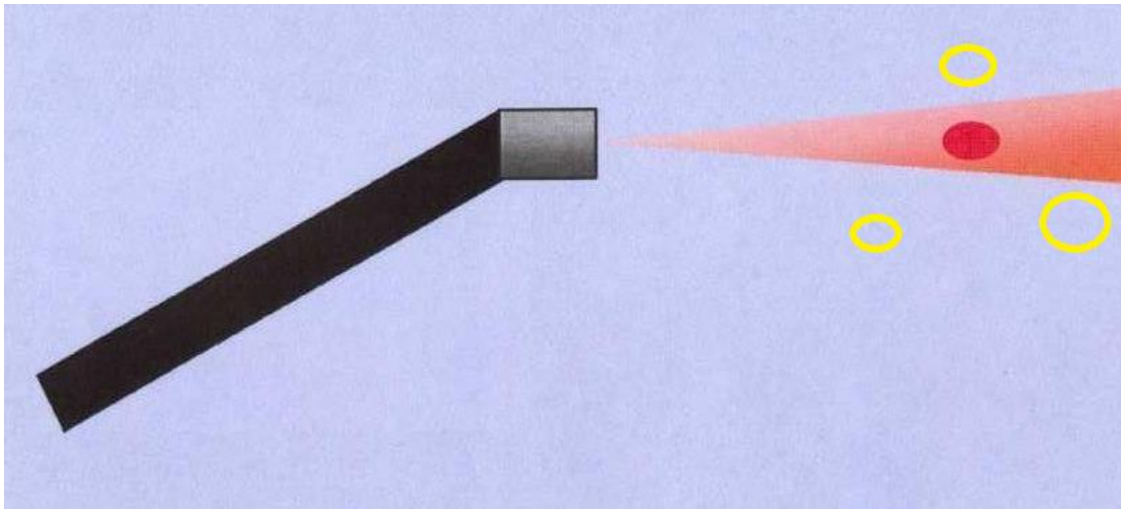
Je zásadní pro eliminaci fotonů z pozadí (zejména z místa aplikace radiofarmak). Zadržení přímých rušivých fotonů stíněním popisuje rovnice $N=N_0 e^{-\mu d}$, kde μ charakterizuje materiál stínění a d jeho tloušťku. Z exponenciálního charakteru rovnice je patrné, že technicky není možné dosáhnout 100% stínění. V praxi jsou dosahovány hodnoty kolem 99,7 %.



Obrázek 3.1.2-2 Sonda musí být dobře odstíněna od rušivých zdrojů fotonů (např. místo aplikace)

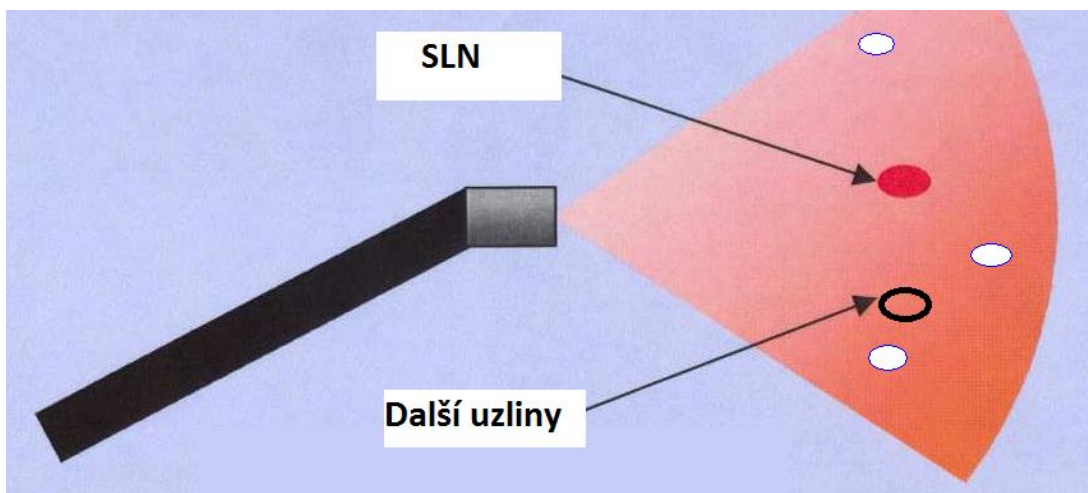
3.1.2.3.2.3 Prostorová rozlišovací schopnost (v mm)

Je zásadní pro odlišení dvou blízkých zdrojů (dvou uzlin). Prostorová rozlišovací schopnost je dána opět typem detektoru, velikostí vnějšího průměru detektoru sondy. Obvykle je prostorová rozlišovací schopnost inverzní k citlivosti – u polovodičových detektorů je tedy lepší než u scintilačních. Prostorová rozlišovací schopnost je udávána pro určitou vzdálenost od čela detektoru a s rostoucí vzdáleností dále klesá, při zkracování vzdálenosti naopak roste (při přiblížení k uzlině neroste jen detekční účinnost- síla signálu, počet impulsů, ale i odlišení od okolních uzlin).



Obrázek 3.1.2-3 Úzký kolimátor hůře zachytí označenou uzlinu, pokud je ale její lokalizace dobře známa obvykle detekuje jen jednu LU (dobrá rozlišovací schopnost sondy, nižší citlivost)

Typické celkové rozlišení u čela sondy se pohybuje v řádech milimetrů – v rozmezí obvykle od 3 mm u polovodičové Neoprobe až k 14 mm u scintilační sondy Navigator.



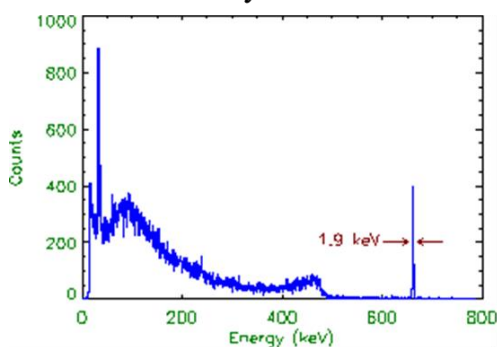
Obrázek 3.1.2-4 Široký kolimátor zachytí snáze označenou uzlinu, ale špatně odliší více aktivních uzlin od sebe (špatná rozlišovací schopnost sondy, vyšší citlivost)

3.1.2.3.2.4 Energetické rozlišení

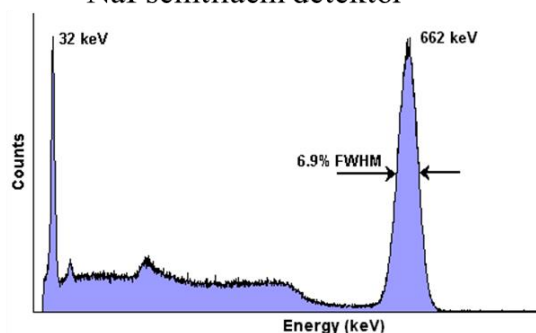
Je dáno šířkou fotopíku v polovině maxima - FWHM fotopíku energetického spektra k energii fotopíku. Udáváme u scintilačních materiálů v %, u polovodičů v absolutních hodnotách keV a **vyjadřuje** minimální rozdíl energií fotonů, které je schopen detektor odlišit. Je to důležitý parametr pro eliminaci odražených (nepřímých) fotonů, které odrazem svoji energii snižují. Dobré energetické rozlišení sondy tak přispívá k lepšímu určení správného směru sondy ke zdroji primárních fotonů (uzlině). Je výrazně lepší u polovodičových detektorů. U velkých scintilačních gamakamer je postačující hodnota kolem 10 % (u samotného krystalu NaI (TI) je kolem 7%), u přenosných kolem 20 %.

Energetické rozlišení u Cs137 – fotopík 662KeV

Polovodičový detektor



NaI scintilační detektor



Obrázek 3.1.2-5 Energetická rozlišovací schopnost polovodičového a scintilačního detektoru

3.1.2.3.2.5 Další parametry

Dobrá linearita odezvy detektoru na četnost impulsů a energii umožňuje širší klinické použití jedné sondy pro dostatečných rozsah podávaných aktivit či izotopů s různými energiemi fotonů.

Maximální četnost impulsů vychází z takzvané mrtvé doby detektoru, po kterou detektor zpracovává signál z absorbované energie fotonů, které pronikly do detektoru, a není schopen detekce dalších fotonů. Přestože se jedná o velmi krátké časy řádu 10^{-6} s limituje mrtvá doba detekci četností v řádu 15000 impulsů za s (které jsou občas v praxi dosahovány). Pro polovodičové i scintilační detektoru je hodnota mrtvé doby podobná.

3.1.2.3.2.6 Vhodná gamasonda pro SLNB u karcinomu prsu

Ideální sonda vykazuje vysokou senzitivitu v široké škále podávaných aktivit, výborné energetické a prostorové rozlišení a výborné odstínění odražených fotonů pro aktivity radiofarmak používaných v různých aplikacích a pro různé izotopy. Měla by vykazovat dobrou korelaci mezi měřeným počtem impulsů a akustickým signálem.

Reálná sonda musí akceptovat fyzikální protikladnost některých parametrů (například senzitivita versus prostorová rozlišovací schopnost) a propojenost některých dalších parametrů. Měla by být pečlivě vybrána podle hlavního účelu (typu operace).

Pro detekci sentinelové uzliny u karcinomu prsu je nejdůležitějším parametrem **citlivost**, protože v řadě metodik (nízké podávané aktivity, hluboká aplikace) se nachází v sentinelové uzlině jen malé množství radiofarmaka. Prostorové rozlišení není v případě vyjímání většiny akumulujících uzlin tak zásadní. Při zejména povrchových aplikacích do zevního kvadrantu je ale vhodné mít k **dispozici kolimátor pro užší detekční úhel** tak, aby místo aplikace bylo možno odlišit (podobné je to i u melanomů v obličeji, kde svodné uzliny často leží v blízkosti místa aplikace). Se zkušeností operátéra

a s vhodností použité sondy pak koreluje **efektivita záchytu uzlin akumulující radiofarmak**. V současné době jsou v ČR zavedené sondy různého typu - C trak (různé kolimátory), Navigator, Europrobe (různé druhy polovodičových i scintilačních sond pro různé použití), Neoprobe a další, které obvykle splňují potřebné parametry pro radiačně navigovaný výkon u biospie sentinelové uzliny u karcinomu prsu.

Pokud ale pracoviště má širší záběr výkonů s různými radioizotopy (In111, I131, F18 ...) je potřebná další analýza systémů pro radiačně navigované výkon.

3.1.2.3.3 Přenosné gamakamery

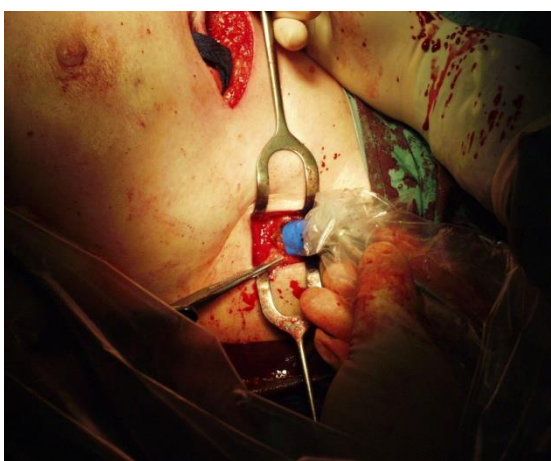
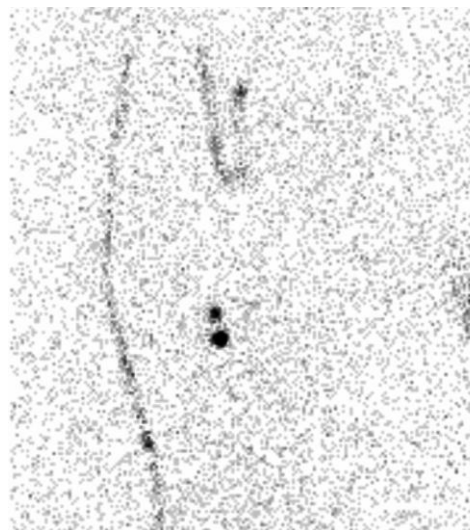
V současnosti dochází také k rozvoji ručních přenosných gamakamer sond umožňující intraoperativní zobrazování zdrojů fotonů. Do jisté míry mohou nahradit scintigrafické zobrazení zejména v případě nedostupnosti pracoviště nukleární medicíny. K dispozici je Minicam I, II firmy Eurorad s polovodičovým detektorem CdTe se zorným polem 40x40 mm a kolimátorem s odděleným monitorem. Další možností je CrystalCam od firmy Crystal Photonics. Jde o ruční gamakameru s výměnnými kolimátory a zorným polem 40 x 40 mm (16 x 16 pixlů) se stíněním 99,97 %, senzitivitou 500cps/kBq bez kolimátorů, 2- 0,2 cps/KBq s různými kolimátory. Prostorové rozlišení v 35mm je 5,4-9,2mm podle kolimátoru, energetické rozlišení na fotopíku technecia je 5.5 %. Tedy zatímco prostorové rozlišení pro základní orientaci je velmi slušné, senzitivita s kolimátory není optimální. Další přenosná gamakamera Wecam firmy Wiratech Europe má ještě větší zorné pole 50 x 50 mm, energetické rozlišení je 20 %, prostorové 5 mm ve 3 cm, senzitivita 1,25/kBq, stínění 99,94 %. Tedy také nemůže nahradit senzitivní sondy pro radiačně navigovanou chirurgii zejména při menších aktivitách sledovaných tkání (uzlin).

Tabulka 3.1.2-1 Orientační hodnoty parametrů sond a ručních gamakamer (cps – impulsy za sekundu, *neomezeno pro běžné klinické aplikace)

Parametr	Senzitivita v cps /kBq	Prostorová rozlišovací schopnost v mm	Energetické rozlišení v %	Stínění fotonů z okolí v %	Detekovatelná četnost v cps	Zorné pole v mm / úhel	Váha v g
Sonda scintilační	18 a více až k 100	15 v 1cm	7	99,97	15000	15/30°	175
Sonda polovodičová	3 -20	11 v 1cm	Pod 0,1	99,97	15000	11/30-40°	140
Ruční gamakamera polovodičová	0,2-2,0	5,4-9,2 v 3,5 cm	5,5	99,97	Neomezeno *	40x40	800
Ruční gamakamera scintilační	1,25	5mm ve 3cm	20	99,94	Neomezeno *	50x50	1000

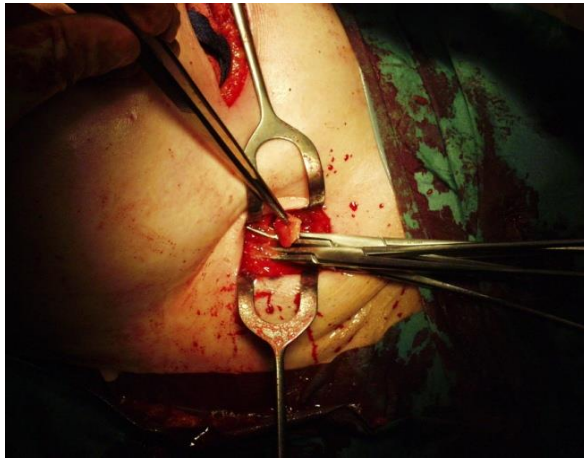
3.1.2.4 *Peroperační detekce radioindikátoru na ONM Pelhřimov*

- Po pozdním lymfografickém scanu je změřena percutánní aktivita zobrazených uzlin sondou C-trak (výrobce Care Wise Medical Products Corporation, USA) v impulsech za sekundu. Nejprve měříme v přední šikmé projekci v okolí kožních značek, označujících průměty uzlin a zaznamenáváme nejvyšší naměřenou aktivitu. Poté upravujeme polohu paží do upažení – polohy pacientky při operaci. Při upažení ale většinou dochází k posunu uzlin. Opět proto provádíme měření sondou a hledáme aktivitu blízkou původně zaznamenané maximální aktivitě v přední šikmé projekci. Při nalezení obdobné maximální aktivity provádíme definitivní označení na kůži.
- Během několika následných hodin je proveden vlastní chirurgický zákrok v optimálním případě za asistence fyzika či specialisty v nukleární medicíně, obeznámeného s principy fungování sondy i detekce ionizujícího záření.
- Po zarouškování a natažení sterilního návleku na sondu provede operatér počáteční ověření polohy a detekovatelnosti uzlin proměřením aktivity nad kožními značkami. Provádí meandrovité prohledání okolí kožních značek a určuje místo (a) s maximální četností impulzů detekovaných gamasondou. Následuje řez pro optimální vyjmutí uzlin. První by měla být vyjímána sentinelová uzlina, určená z lymfoscintigrafie. Pokud je ale jiná uzlina aktivnější, je vhodné ji vyjmout jako první, aby neztěžovala vyjmutí méně aktivních uzlin. Podobně jako místo aplikace může zvyšovat počty impulsů v pozadí měřeného místa a tak snižovat poměr target/non target.
- Při preparaci chirurg průběžně kontroluje gamasondou správný směr postupu k ložisku maximální aktivity. Sonda z větší vzdálenosti zabírá velkou plochu - k určení místa pro podrobnou preparaci je potřebné se **přiblížit** co možná nejvíce vyšetřovaným tkáním (viz obrázek závislosti počtu impulsů na vzdálenosti sondy od ložiska).



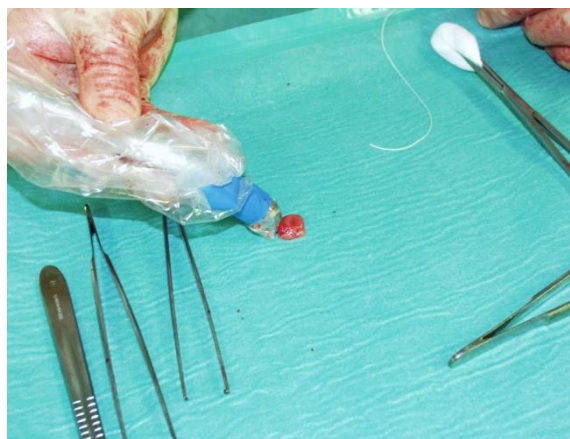
Obrázek 3.1.2-6 Průběžná kontrola směru preparace pomocí gamasondy ve sterilním obalu

- Při nalezení tkáně s maximální akumulací radiofarmaka je možné vypreparovat samotnou uzlinu nebo v případě malé uzliny exstirpovat uzlinu i s okolní tkání.



Obrázek 3.1.2-7 Exstirpace lymfatické uzliny akumulující radiofarmakum

- Po vyjmutí uzliny se provede proměření uzliny ex vivo a následně i místo, odkud uzlina byla exstirpována tak, aby nebyla ponechána část uzliny nebo další uzlina in situ.
- V případě zobrazení dalších uzlin na lymfoscintigrafii je pak postupováno obdobně s tím, že uzliny obvykle leží v jednom regionu a jeden řez je dostatečný k vyjmutí všech označených uzlin.



Obrázek 3.1.2-8 Proměření aktivity uzliny sondou EX VIVO

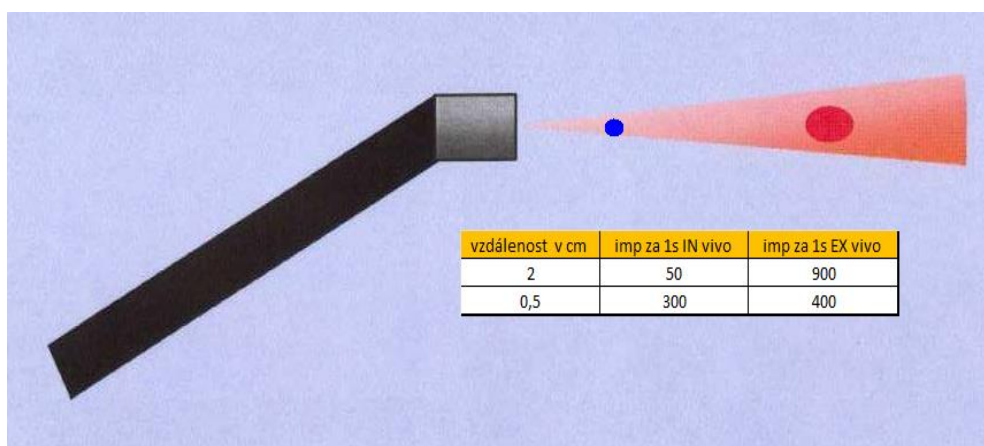
- Operatér vyjímá ideálně 3 aktivní uzliny. Při zobrazení více než 3 aktivních uzlin se exstirpují pouze ty s aktivitou nad jednu desetinu aktivity nejvíce akumulující uzliny (ta nemusí být vyjmutá nutně jako první, ani nemusí jít nutně o první sentinelovou uzlinu). Při zobrazení nebo vyjmutí méně než 3 uzlin není pravidlo „jedné desetiny“ uplatňováno a jsou vyjímány i uzliny s aktivitou nižší. Dále se vždy exstirpují i neaktivní ale peroperačně hmatné - zvětšené uzliny.
- Na závěr je zaznamenána aktivita pozadí tkání.

3.1.2.5 Poznámky ke správné práci s gamasondou

Při měření pomocí gamasondy je potřebné akceptovat základní fyzikální zákonitosti. Aktivita (uzlin) je fyzikální veličina podléhající statistickým fluktuacím. Okamžitý počet impulsů na displeji gamasondy

při sledování jednoho zdroje kolísá i o několik směrodatných odchylek. Při hledání sentinelové uzliny je potřeba tuto fluktuaci vzít v úvahu. Při nižších četnostech zaznamenávaných impulsů roste relativní chyba měření (dána \sqrt{N}/N). Pro dobré odlišení uzliny od pozadí je při nízkých počtech impulsů v řádů jednotek až desítek vhodné, aby aktivita měřené lymfatické uzliny byla alespoň 5-10x vyšší než aktivita pozadí. Pokud to tak není, je možné při vyjímání uzliny zpřesnit měření aktivity **prodloužením času** a měřit např. po dobu 10s (10x více impulsů, menší relativní chyba měření).

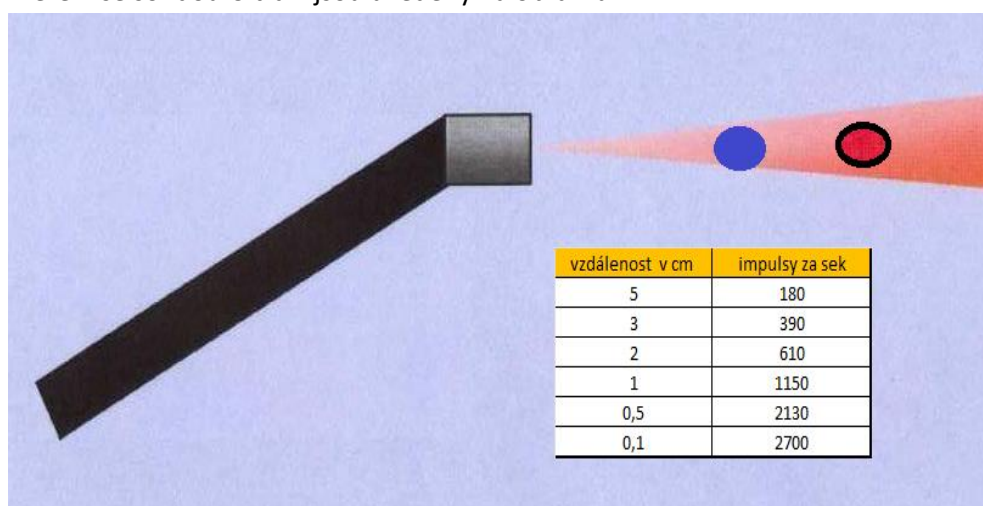
Fyzikálně podmíněné potíže s detekcí vznikají u dvou lymfatických uzlin uložených v různé hloubce.



Obrázek 3.1.2-9 Uzlina s menším množstvím radiofarmaka ale uložená v menší hloubce se jeví aktivnější než hlouběji uložená uzlina akumulující větší množství radiofarmaka

Níže uložená lymfatická uzlina může vykazovat nižší počet impulsů, přestože akumulovala více radiofarmaka a je blíže tumoru (případně jde o SU) než uzlina druhá s nižším množstvím zachyceného radiofarmaka ale uložená blíže sondy (signál klesá přibližně se čtvercem vzdálenosti). Vždy je třeba proměřit uzliny a porovnat jejich aktivity ex vivo.

Reakci sondy na vzdálenost od zdroje je možné ověřit jednoduchým experimentem – naše výsledky měření se sondou C-trak jsou uvedeny na obrázku.



Obrázek 3.1.2-10 Prudký nárůst impulsů s přiblížením sondy ke zdroji (uzlině) (obrázek z měření)

3.1.2.5.1 Pozadí (přítomnost radiofarmaka v necílových tkáních, rozptyl)

O počtu impulsů v pozadí rozhoduje farmakokinetika radiofarmak - u biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu má význam zejména místo aplikace radiofarmak (zejména u peritumorální či subdermální aplikaci radiofarmaka do horního zevního kvadrantu), další uzliny, ale také hepar (sonda by neměla být obrácená tímto směrem). Pokles impulsů v okolí u dvoudenního protokolu je významný - nejen fyzikálním rozpadem izotopu ^{99m}Tc ale i dokončením transportu radiofarmaka lymfatickými cévami do uzlin. U jednodenního protokolu může část radiofarmaka v lymfatických cévách imitovat lymfatickou uzlinu a zdržet operátora od nalezení pravé sentinelové uzliny.

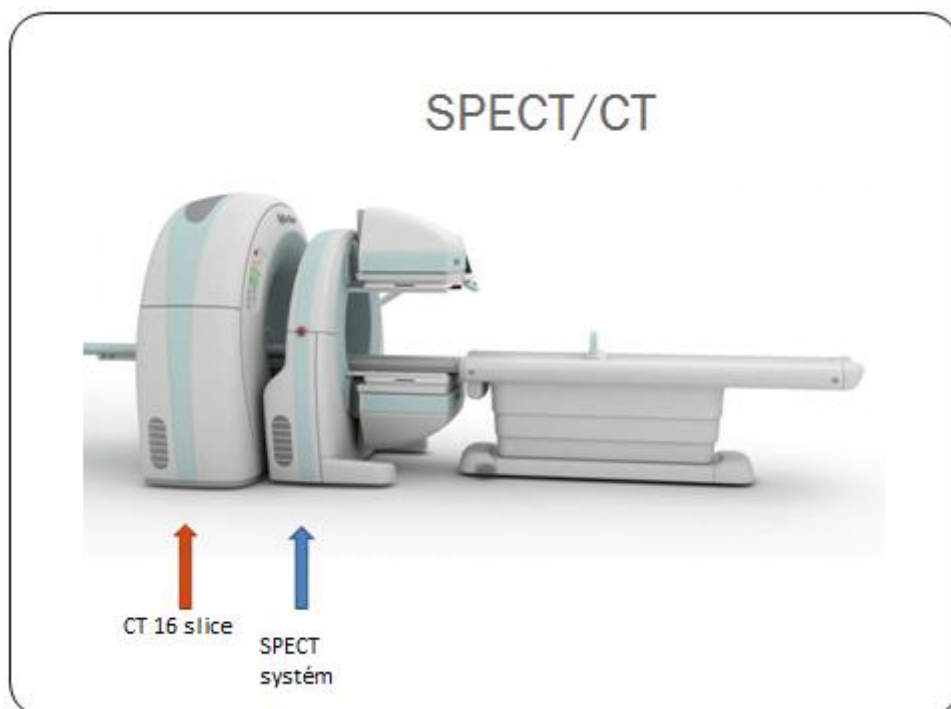
3.2 Použití hybridního SPECT /CT systému v diferenciální diagnostice metastatického postižení skeletu a plic a tromboembolické choroby u karcinomu prsu

3.2.1 Základy hybridního zobrazení na přístrojích SPECT/CT

Hybridní zobrazovací systém SPECT/CT je přístroj umožňující dvoumodalitní vyšetření s následnou přímou obrazovou fúzí morfologické a funkční informace.

3.2.1.1 Definice a popis hybridního systému

Hybridní systém SPECT/CT je složen ze samostatného zařízení pro CT a z gamakamery, které mohou být uloženy ve 2 různých krytech (gantry) nebo mohou sdílet společné gantry. Sdílí se i vyšetřovací lůžko pro pacienty. Integrace SPECT a CT obrazových dat se provádí procesem *fúzování obrazu* (který je podobný tomu z PET/CT, pro něž byl vyvinut k rutinnímu použití).



Obrázek 3.2.1-1 Hybridní přístroj SPECT/CT Anyscan, firmy Mediso, Maďarsko

Používané CT může být velmi jednoduché a určené zejména pro hrubou morfologickou orientaci a atenuaci, nebo může být multidetektorové a jeho použití může být i pro CT diagnostiku (přehled uvádí Leitha 2012(14)). Podle používaných charakteristik CT vyšetření se pak mluví o very low dose CT, low dose CT a diagnostickém CT.

3.2.1.2 Fúrování obrazu

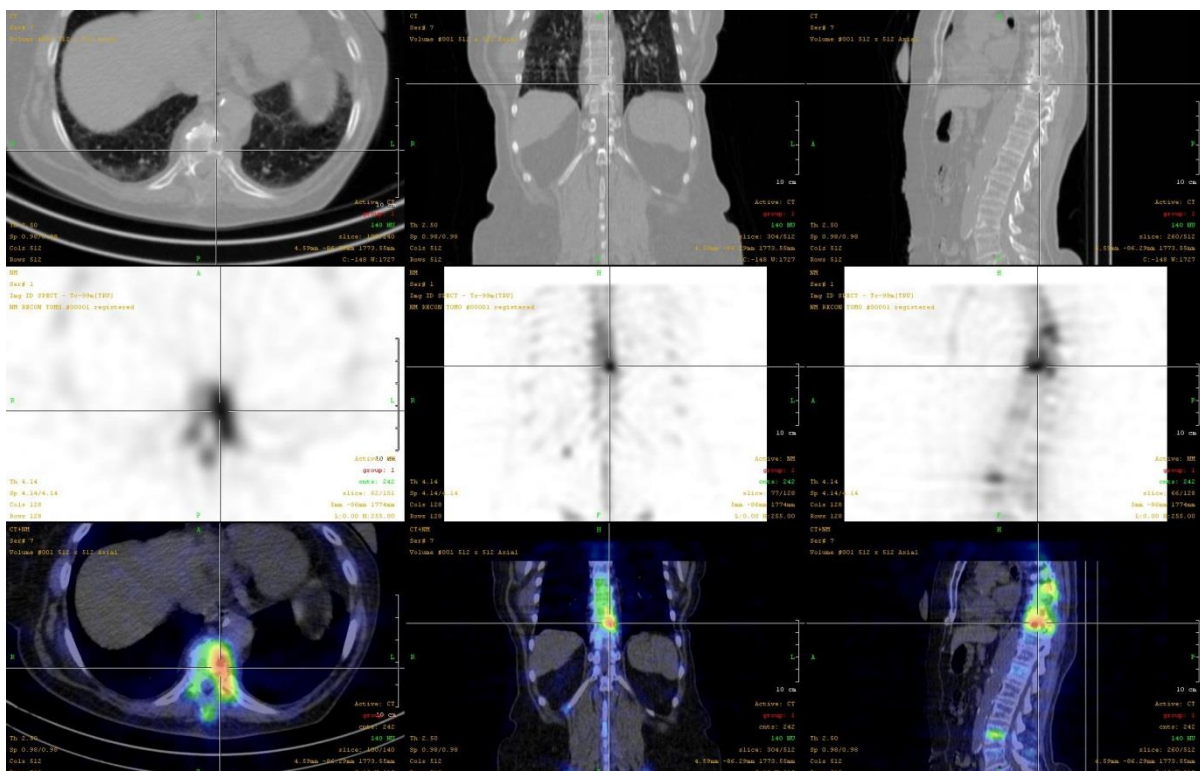
3.2.1.2.1 Popis

Jde o vysoce sofistikované softwarové nástroje, které umožňují přesné prostorové (3D) překrytí obrazů ze dvou i více zobrazovacích modalit. Používaný automatický software musí být schopný eliminovat nepřesnosti způsobené rozdíly v poloze pacienta (při dýchání, pohybu) a při přechodu od jedné zobrazovací jednotky k druhé s různými daty (velikost pixelů, voxelů - CT data jsou obvykle získány v matici 512 x 512, u starších CT v matici 256 x 256 a jsou přepočítána na velikost voxelů ze SPECT). Doplňkem je algoritmus pro manuální úpravu automaticky získané fúze.

Podrobný přehled prací o fúzi obrazů v medicíně z posledních let uvádí James a Dasarathy 2014 (15) - uvedeno je 324 prací.

3.2.1.2.1.1 Typy fúzí obrazů

Fúze obrazů mohou být takzvaně OFF LINE - to je pro případ, že obrazová data byla získána od různých modalit v různém čase, v různých místnostech, zařízeních a jsou dodatečně fúzována. Nebo mohou být fúze provedeny ON LINE – obrazová data jsou z jednoho vícemodalitního přístroje s jedním vyšetřovacím lůžkem pro pacienta, získána za podmínek vnitřní prostorové provázanosti dat (během jednoho vyšetření v jedné pozici pacienta), přičemž časová souslednost i posloupnost jednotlivých metod není rozhodující. Fúze je získána bezprostředně po ukončení vyšetření.



Obrázek 3.2.1-2 Karcinom prsu se smíšenými kostními metastázami (horní řada CT řezy, střední řada SPECT řezy, dolní řada fúze SPECT/CT v transaxiálním, koronálním a sagitálním řezu).

3.2.1.2.1.2 *DICOM a PACS*

Výhodou pro oba způsoby fúze hybridních dat je používání stejného mezinárodního formátu dat DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine - <http://medical.nema.org/>), který umožňuje práci, ukládání, tisk nebo přenos získaných obrazových informací na různých přístrojích například prostřednictvím PACS (Picture Archiving and Communicating System).

DICOM popisuje, jak má být obrazová informace komprimována a jaké metody mají být použity na straně pracovní stanice nebo modality. Jednotlivé obrázky v DICOM formátu mají dvě základní části. Popis vlastní bitmapy a blok s takzvanými DICOM tagy. DICOM tagy jsou textová pole nesoucí informaci o pacientu, modalitě, parametrech snímkování a podobně. V této hlavičce jsou také neseny jednoznačné identifikátory, které popisují jedinečnost každého snímku a jeho příslušnost ve strukturální hierarchii. Jednotlivé snímky jsou sdružovány do sérií, série do vyšetření (nebo studií) a vyšetření do pacienta. Toto je základní čtyřúrovňová hierarchie informací ve vyšetřeních uložených v PACS systémech (16). Je vhodné alespoň orientačně pochopit strukturu DICOM tak, aby se v klinické praxi (při fúzování různých vyšetření nebo při jejich prostém vyhledávání) předešlo obtížím. Změna popisů studií, záměny písmen ve jménech pacientů a podobně vede k narušení přehlednosti dat v PACS.

3.2.1.2.1.3 *Algoritmy pro fúzování*

Data v DICOM formátu lze dále zpracovávat různými algoritmy – na počátku byly vyvinuty algoritmy pro off line fúzi s využitím anatomických nebo vnějších značek (dodnes používané v radioterapii), vesměs lineárního typu pro neměnné „rigidní“ struktury (mozek, končetiny). Tyto takzvané morfologické metody (15) používají systém pevných translací, rotací a lineárních změn velikostí. Pro břicho a hrudník bylo ale nutno vyvinout nelineární algoritmy pro nerigidní struktury, které umožňují fúzi i při rozdílném nádechu a tedy velikosti hrudníku a dýchacích posunech břišních orgánů.

3.2.1.2.1.4 *Výhody fúze u hybridních přístrojů*

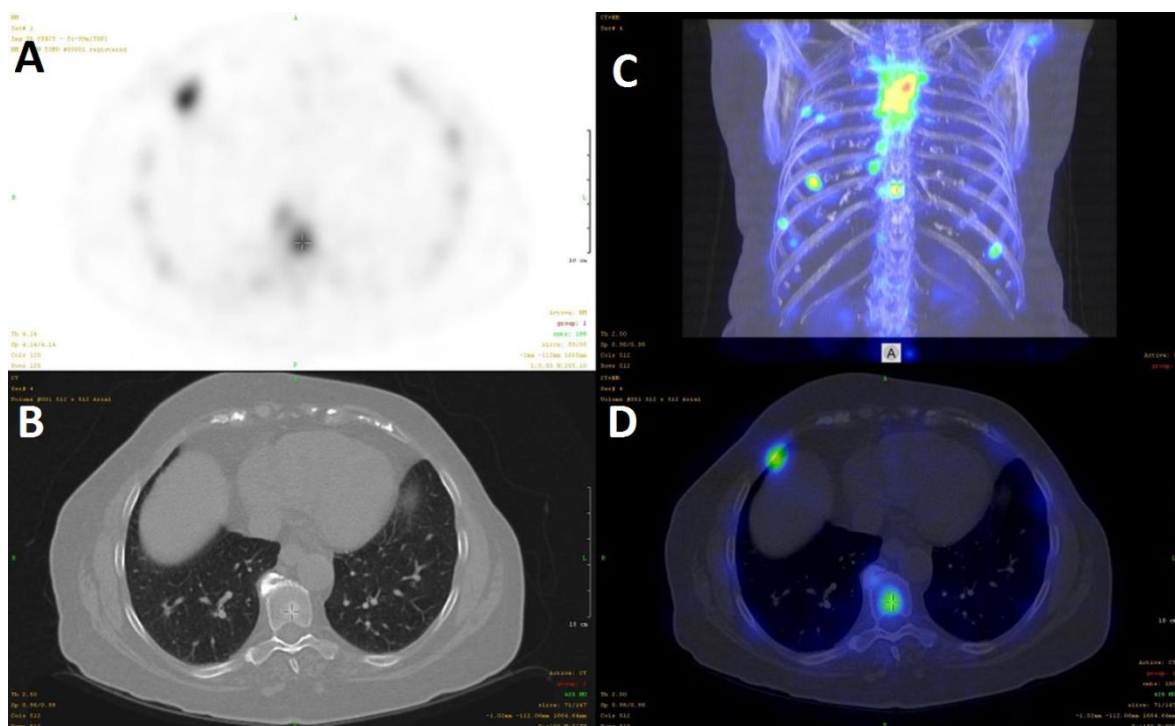
Hybridní zařízení zpřesňují užívané algoritmy pro fúzi tím, že přímo dodávají předběžnou informaci o prostorovém vztahu dat. Pacient leží na jednom vyšetřovacím lůžku a tak jsou získaná data z obou modalit pro zpracování obrázků konzistentní. Identická pozice pacienta (která ale ne vždy během vyšetření nastává) pak umožňuje přesnější koregistraci dat. Už v tomto ohledu je uváděno 10% zlepšení diagnostické hodnoty vyšetření oproti sekvenčnímu vyšetření na různých přístrojích a off line fúzi dat (Delbecke 2009 (17)).

3.2.1.2.1.5 *Úskalí fúze u hybridních přístrojů*

U hybridního zobrazení je navíc důležité, aby jedna modalita neovlivňovala data získávaná druhou modalitou. U SPECT/CT systémů je to jednoduše splněno neboť CT a radionuklidová vyšetření nejsou pořízeny současně. SPECT obrazy nejsou ovlivněny rozptylem záření generované během pořízení CT obrazu.

Prostorové registrace dat pořízených na CT a SPECT je důležitá samozřejmě pro morfologickou lokalizaci radiofarmak a i pro korekci zeslabení. Posunutí mapy atenuace k obrazu distribuce radiofarmak může ale způsobit „edge artefakty“, tj. světlé a tmavé „kola“ přes okraje těchto regionů, způsobené nadhodnocením nebo podhodnocením atenuace.

Špatně provedená fúze samozřejmě může vést ke špatné anatomické lokalizaci scintigrafických nálezů. Nicméně i při dobré fúzi obrazů je potřeba počítat s chybou kolem 1 mm (v oblasti L páteře - IAEA 2008 (18)).



Obrázek 3.2.1-3 Příklad špatné fúze metastatického ložiska v žebro při nádechu (posun ložiska na jiné žebro) a dobré fúze ložiska v obratlovém těle. (A) SPECT obraz, (B) CT obraz, (C) 3D obraz fúze SPECT a CT, (D) fúzovaný obraz z obrazů A a B

3.2.1.3 Cíl zavádění SPECT/CT

Řada metod nukleární medicíny je prezentována jako funkční vyšetření, popisující dynamické změny v organismu před tím, než se projeví v patologickém morfoloickém obraze. Jiné techniky nukleární medicíny jsou založeny na zobrazení molekulární charakteristiky hledaných tkání, které nemají makroskopický korelát. Společným znakem většiny metod nukleární medicíny je ale obtížná orientace kliniků v obrazovém výstupu z vyšetření pro chybějící jasný morfoloický kontext. Hybnou silou vývoje hybridních systémů SPECT/CT se tak stala potřeba morfoloicky ozřejmit a přiblížit výsledky scintigrafických studií klinikům, spíše než snaha o rozšíření morfoloické informace o funkční.

3.2.1.3.1 Korekce atenuace

Cílem zavedení hybridního systému proto bylo původně zejména zlepšení kvality SPECT obrazu korekcí atenuace gamazářen z radionuklidů při některých vyšetřeních, kde atenuace mohla způsobovat špatnou interpretaci výsledků. Při dobré korekci atenuace a odražených fotonů lze získat lepší poměr target/non target u lezí akumulujících radiofarmakum a zkrátit nukleárně- medicínské protokoly .

3.2.1.3.2 Anatomická lokalizace

Od počátku šlo i o zlepšení anatomické lokalizace patologické akumulace radiofarmak (například skelet vs měkké tkáně) i pro potřeby jiných oborů (chirurgie, radioterapie). Oproti samostatnému vyšetřování SPECT a CT dochází u hybridního SPECT/CT vyšetření ke zlepšení detekce lezí na SPECT i

CT a potvrzení malých nebo neobvykle lokalizovaných lezí (16). Další výhodou pro interpretaci scintigrafických nálezů je lepší rozlišení fyziologické a patologické distribuce radiofarmak podle anatomických struktur (radiofarmak v dutém systému ledviny vs žebro, distribuce leukocytů, atd) a tak opět lepší interpretace scintigrafického vyšetření (14).

3.2.1.3.3 Individuální efektivita vyšetření

Dnes je cílem zavádění nových SPECT/CT přístrojů (případně i obměnou za starší monomodální SPECT gamakamery) snaha o zlepšení efektivity péče o pacienty s různým typem onemocnění. Odstupňování možností jednoho typu vyšetření (například skeletu) od základních třífázových planárních scintigrafií, přes celotělová vyšetření, SPECT vyšetření jedné lokality až po „celotrupové“ SPECT a SPECT/CT jsou uplatňována individuálně se snahou omezit nutnost doplňování dalších vyšetření.

3.2.1.3.4 Použití hybridního zobrazení

Použití hybridního zobrazení je možné při počáteční diagnostice, diagnostice komplikací nemoci, sledování reakce na léčbu a výsledků léčby a konečně další sledování pacientů (18). Konkrétní použití v klinické praxi je v současnosti prověřováno a přibývají důkazy pro vhodnost používání SPECT/CT u různých typů vyšetření. K rutinní adaptaci hybridních vyšetření ale dochází nerovnoměrně, zčásti i pro velkou různorodost používaných systémů.

Tabulka 3.2.1-1 Hybridní vyšetření SPECT/CT s prokázaným přínosem oproti samostatným metodám podle Ahmadzadehfar, Biersak 2014 (13)

Onemocnění	Přínos, použitá radiofarmaka
Hyperparathyreoza	Lokalizace adenomů - ^{99m} TcMIBI, ¹²³ J, pertechnát
Benigní onemocnění štítné žlázy	Lokalizace ektopické tkáně štítné žlázy, ovariální teratom - pertechnát, ¹²³ J
Maligntní onemocnění štítné žlázy	Lokalizace, plánování terapie radiojodem, follow up izotopy J
Neuroendokrinní tumory	Lokalizace - somatostatinová radiofarmak (Octreoscan, Tektrotyd, Depreotid), ¹²³ I MIBG a další
Skelet - maligní (primární i metastatické) a benigní onemocnění	Detekce lézí a diferenciatní diagnostika v onkologii i ortopedii - ^{99m} Tc bifosfonáty
Ischemická choroba srdeční	Korekce atenuace, Kalciové skóre, kombinace s angiografií - ^{99m} Tc TF, MIBI
Metastatické postižení lymfatických uzlin	Lokalizace sentinelové uzliny – melanom, karcinom prsu, hlavy a krku, a urogenitálních
Plicní embolizace	Diferenciatní diagnostika – fluidthorax, záněty, tumory, CHOPN
Tumory jater	Plánování terapie embolizací (⁹⁰ Y mikrosféry)- posouzení extrahepatálního odtoku ^{99m} Tc MAA)
Záněty (FUO, infekce endoprotéz, vaskulárního štěpu, záněty střev, revmatoidní artritida ..	Detekce a lokalizace – značené leukocyty, antigranulocytární protilátky
Onemocnění mozku - M. Parkinson, ischemie – TIA	Diferenciatní diagnostika postižení bazálních ganglií - ¹²³ I DATSCAN, ^{99m} Tc HMPAO

51% pracovišť, která byla hybridními systémy vybavena, již v roce 2010 podle průzkumu (Wieder 2012 (19)) rutinně používala SPECT/CT. Ostatní pracoviště používala SPECT/CT ve volně určených indikacích. Po začátku instalace multidetektorových CT přístrojů do SPECT/CT systémů nastal další významný rozvoj aplikací v nukleární medicíně (13). Dnes může většina nukleární medicín metod s výhodnou využívat přídatnou hodnotu hybridního zobrazení s použitím CT v alespoň low dose režimu. Plné využití potenciálu zejména SPECT/multidetektorových CT (s kontrastem a podobně) je ale ještě před námi.

3.2.1.4 Použití hybridních systémů u pacientů s karcinomem prsu

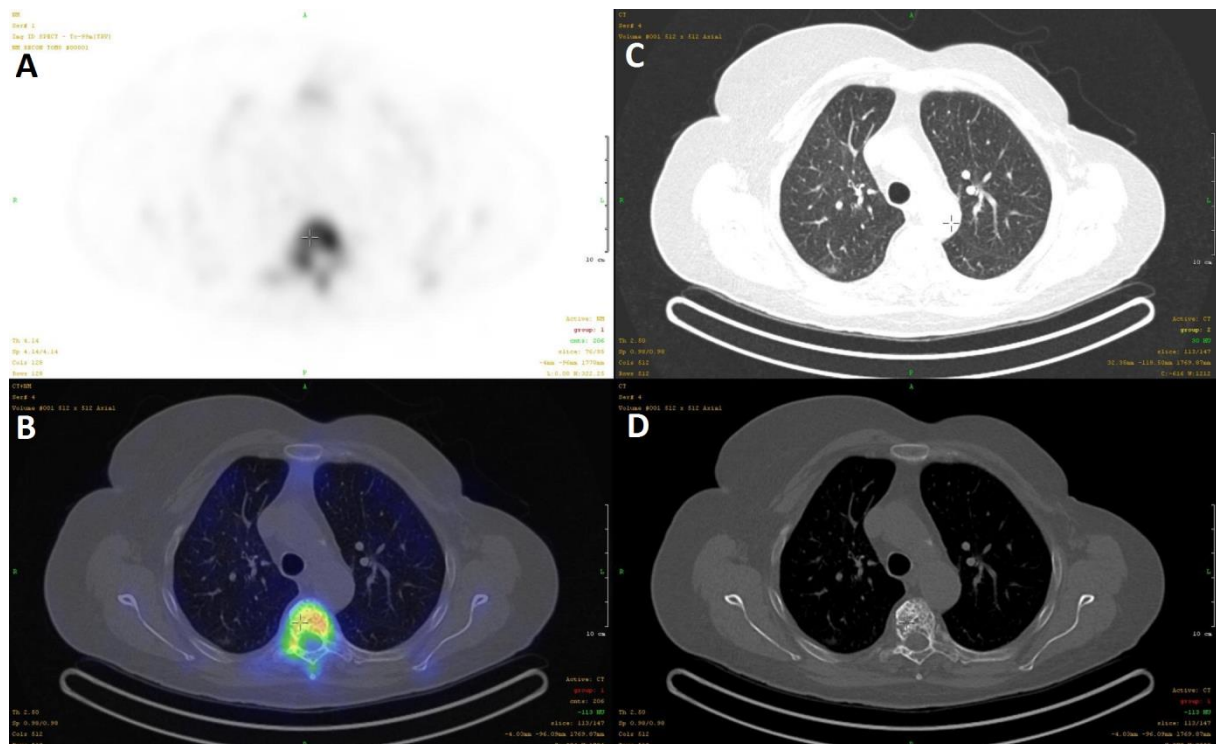
Pro pacienty s karcinomem prsu má hybridní zobrazení největší efekt pro:

3.2.1.4.1 Staging onemocnění

Při scintigrafii skeletu zvyšuje SPECT/CT specifitu vyšetření odlišením degenerativních změn a zvyšuje senzitivitu vyšetření pro smíšené a čistě osteolytické metastázy (viz kapitola scintigrafie skeletu). Podle Palmedo 2014 (20) je u karcinomu prsu u SPECT/CT kostní scintigrafie pro detekci kostních metastáz dosahována senzitivita 96 %, specifita 95 %, negativní a pozitivní prediktivní hodnota 99 a 87 %. K downstagingu přispěl hybrid v 33,8 %, k upstagingu ve 2 %. Dovyšetřeno muselo být pouze 2 % pacientů.

Při stagingu pokročilejších karcinomů prsu, kdy je potřebné vyloučit i plicní metastázy, lze s výhodou využít low dose vyšetření hrudníku v rámci scintigrafie skeletu

Radionuklidová SLNB je dnes majoritní metoda pro nodální staging s prokázanou přídatnou hodnotou hybridního zobrazení u některých variant metodik (Van der Ploeg 2008,2009 (21,22)).



Obrázek 3.2.1-4 Kostní a plicní okénko při vyhodnocení fúzovaného obrazu se smíšenými metastázami v Th páteři. (A) SPECT obraz, (B) fúzovaný SPECT/CT obraz, (C) CT obraz v plicním okénku, (D) CT obraz v kostním okénku

3.2.1.4.2 Diagnostika komplikací

Perfúzní ventilační scan v kombinaci s low dose CT či CT AG je vhodný nástroj na diagnostiku embolie do a.pulmonalis , ale i dalších plicních procesů při diferenciální diagnostice symptomů postižení plic (Roach 2010 (23)).

3.2.1.5 Závěr

Hybridní zobrazení je budoucností zobrazovacích metod, kompenzuje nedostatky jednotlivých modalit vytvořením společného obrazu. Z fúzovaného obrazu lze posoudit nálezy jednotlivých metod a navíc získat komplexní informaci.

Hybridní systémy SPECT/CT mění zažitě vyšetřovací algoritmy i v péči o pacienty s karcinomem prsu. Zásadním přínosem je SPECT/CT pro některá stagingová vyšetření (skelet, plíce, uzliny) a vyšetření zejména plicních komplikací onemocnění (24,25).

3.2.2 Aktuální úloha scintigrafie skeletu u pacientů s karcinomem prsu při podezření na metastatické postižení v kontextu dalších zobrazovacích metod

3.2.2.1 Úvod

Kost je nejčastějším místem vzdáleného metastatického postižení u karcinomem prsu. Kostní metastázy mohou být spojeny s vysokou nemocností a úmrtností. Nejvýznamnějšími projevy kostních metastáz jsou takzvané kostní události, mezi které patří zlomeniny, potřeba chirurgického zákroku nebo ozáření kosti, komprese míchy a maligní hyperkalcémie.

Nepřítomnost kostních metastáz umožňuje kurativní terapii i při lokální rekurenci.

Časné zjištění kostních metastáz ovlivní volbu léčebné strategie. Chirurg volí paliativní zákrok na prsu a onkolog upřednostňuje hormonální terapii před chemoterapií. Podávání bifosfonátů a jiných inhibitorů osteoklastů (denosumab) může snížit komplikace metastatické kostní choroby - zejména frekvenci kostních událostí. Přesné určení počtu a rozsahu kostních metastáz má zase význam pro paliativní terapii k provedení cílení radioterapie. Karcinom prsu s metastázami omezenými na skelet má dobrou reakci na systémovou terapii.

U rozvinutých kostních metastáz může chirurgická léčba a radioterapie poskytnout účinnou úlevu od bolesti a zabránit frakturám nebo paliativně pomoci při kompresi míchy nebo nervu. Terapeutická resekce kostních metastáz ale není většinou indikována s výjimkou vybraných pacientů s izolovaným postižením páteře nebo sternu, kdy může zlepšit kvalitu života a prodloužit přežití.

Diagnostika skeletálních metastáz se dnes opírá o řetězec vyšetření, jehož obvyklými prvky jsou anamnéza s klinickým a laboratorním vyšetřením, scintigrafie skeletu, cílené nativní RTG či CT, případně MR a eventuálně i histopatologické zpracování biopsického vzorku.

3.2.2.2 Výskyt kostních metastáz

Na otázku jak intenzivně sledovat a u jakých pacientů hledat kostní metastázy nám pomáhají odpovědět epidemiologická data.

Základní představu o frekvenci kostních metastáz u karcinomem prsu dává rozsáhlá studie National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aktualizovaná v roce 2014 (26), která uvádí na základě

starších studií **6% výskyt kostních metastáz** u 26 412 pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prsu.

Nalezení kostních metastáz se lišilo podle stádia onemocnění – **ve stádiu I 5 %, ve stádiu II 6 %, ve stádiu III 14 %**. V novějších pracích jsou uváděny u stádií I a II nižší relativní frekvence výskytu metastáz zřejmě s ohledem na zvýšení absolutních počtů pacientů zachycených v časných stádiích onemocnění (Hamaoka 2004 (27), Jensen 2011 (28)) s nedetekovatelnými metastázami běžnými zobrazovacími metodami. Nicméně Krishnamurthy 2010 (29) uvádí nalezení nádorových buněk v kostní dřeni u 27 % pacientů u tumorů velikosti T1 a T2. U pokročilých tumorů je četnost metastatického postižení kostní dřene výrazně vyšší.

S dobou od diagnostiky primárního tumoru roste četnost zobrazených kostních metastáz. U operabilních tumorů se podle Colleoni 2000 (30) našly po 2 letech nové kostní metastázy u 8 %, po 10 letech u 27 %. Nejvíce byla kostními metastázami postižena skupina pacientů s více jak 4 metastaticky postiženými axilárními lymfatickými uzlinami - 15 % po 2 letech, 41 % po 10 letech. Podle novější studie (Jensen 2011 (28) - přes 35000 pacientů v letech 1997-2007), která zahrnuje i vliv moderní onkologické léčby, se nové metastázy objevily u pacientů v I. stádiu karcinomu prsu po 3,5 letech v 3,6 % případů, z toho **u poloviny z nich došlo k výskytu kostní události** (nutnost ozáření, fraktura, nutnost chirurgického zákroku nebo komprese míchy). Podle jiné aktuální studie z UK se objevily kostní metastázy po 8,4 letech sledování nově u 22 % pacientů s mediánem přežití 2,3 roku (Harries 2014 (31)). Po smrti má 70 až 90 procent pacientů s karcinomem prsu nějakou formu kosterních metastáz (Lee 1983 (32), Colemann 1987 (33), Bubendorf 2000 (34)).

Pokud dochází k metastázování (podle Colemanova souboru z roku 1987 (33) z 2240 pacientek celkem u 11 % pacientů, 8 % mělo kostní metastázy) **jsou kosti jediným místem metastáz v 51 %**.

Lze tedy shrnout, že kostní metastázy jsou významným komplikujícím faktorem ovlivňující přežití i kvalitu života u podstatné části pacientů s karcinomem prsu s častějším výskytem u pokročilejšího onemocnění. Jejich relativní (ne absolutní) výskyt se sice ve vyspělých ekonomikách může snižovat se záchytem onemocnění v časnějších stádiích, ale přesto se s časem od stanovení diagnózy progresivně zvyšuje s vysokým podílem kostních komplikací. U poloviny pacientů může jít o jediný projev generalizace nemoci.

3.2.2.3 Patofyziologie

Kde, za jakých okolností a jaké máme hledat kostní metastázy, nám pomáhají nastínit poznatky z patofyziologie jejich vzniku. Aktuální pohledy přináší například Weilbaeher 2011 (35).

Kostní metastázy jsou z pohledu mechanického výsledkem hematogenní diseminace nádorových buněk. Propojenost venozní sítě obratlů (bez chlopní) se systémem cirkulací a lymfatickým systémem duktů azygos a hemiazygos vede ke zvýšenému ukládání i nádorových buněk, které pronikly lymfatickým systémem. To vysvětluje častější kostní metastázy u rozsáhlejšího metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin (viz výše epidemiologie). Speciálním případem je izolované postižení sternu při metastatickém postižení uzlin vnitřního mamárního řetězce.

V současnosti je zdůrazňován význam vývoje speciálních vlastností geneticky nestabilních tumorozních buněk a jejich selektivní uplatnění při metastázování. Bylo prokázáno více mechanismů

vzniku kostních metastáz s dopadem na jejich detekci. Kost prochází procesem neustálé přestavby, s dynamickou rovnováhou mezi osteoklastickou (resorptivní) a osteoblastickou aktivitou (formování kostí). Jakmile jsou rakovinné buňky usazeny v kosti, interakce nádorových buněk, osteoblastů a osteoklastů vytváří bludný kruh, který zvyšuje kostní obrat, což vede k osteolytickému zničení kosti a současně podporuje přežití zhoubných nádorových buněk. Jak ložisko metastázy roste (častější v dřeni než v kortikální kosti) je možné současně pozorovat reakci osteoklastů i osteoblastů. Jedním z významných faktorů osteolýzy je RANKL (ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kB) uplatňující se v diferenciaci a aktivizaci osteoklastů. Jeho zablokováním (Denosumab) dojde k útlumu osteoklastické aktivity. Z interakce buněk karcinomu prsu a kosti je uvolňována řada dalších významných faktorů (TNF, IL-6, ...), které dále modulují vývoj kostních metastáz. Jejich úloha je v současné době předmětem výzkumů.

3.2.2.4 Scintigrafický a RTG obraz kostních metastáz

Mechanismus vzniku kostní metastázy se odráží ve scintigrafickém i RTG nálezu. Když převládne tvorba kosti, objevují se **osteoblastické** (v českém písemnictví používaný výraz **osteoplastické**, v radiologii popisované jako **sklerotické**) leze, zatímco pokud jsou dominantní odbourávací - resorpční procesy objevují se **osteolytické** metastázy. Agresivní metastázy bývají lytické, zatímco osteoblastické metastázy obvykle svědčí pro pomalejší průběh. U karcinomu prsu má podle Colemana 2001 (36) 15-20 % kostních metastáz převážně osteoblastický charakter a také u osteolytických metastáz je často patrná reaktivní novotvorba kosti detekovatelná scintigraficky.

3.2.2.5 Distribuce kostních metastáz

Metastázy do kostí převážně postihuje oblasti **červené kostní dřene** (trup, lebka, proximální část končetin). Méně často mohou být metastázy založeny na povrchu kortikalis. Nejběžnější místa pro metastázy jsou páteř, křížová kost, pánev a proximální femur (např. Kakhki 2013 (37)). V páteři je nejčastěji postižen bederní segment, následovaný hrudním a krčním segmentem. Metastatické onemocnění je velmi neobvyklé distálně od lokte na horní končetině a distálně od kolena v dolní končetině.

Ve sternu se mohou vyskytovat solitární metastázy. Jednou příčinou je chybné propojení cévního zásobení sternu s paravertebrálním žilním plexem, jehož prostřednictvím se metastatické buňky mohou šířit ze sternu do jiných kostí. Přímé rozšíření nemoci z lymfatických uzlin vnitřního mamárního řetězce představuje druhou příčinu solitárního postižení sternu.

Tabulka 3.2.2-1 Lokalizace kostních metastáz u karcinomu prsu podle Palmedo 2014 (20) upraveno

Anatomická lokalizace	Lebka a C páteř	Th páteř	L páteř	pánev	žebra	sternum	ramena	femury
Zastoupení metastáz %	5,1	24,2	25,3	22,6	9,3	2,1	7,8	2,4

3.2.2.6 Klinický obraz kostních metastáz

3.2.2.6.1 Asymptomatický pacient.

Mnoha metastazujících kostních lézí způsobují malé nebo žádné příznaky a jsou diagnostikovány spíše náhodně během prvního stagingu. Při laboratorních vyšetřeních může být elevována ALP nebo hladina vápníku. V těchto případech je vhodné stanovení kostního izoenzymu ALP. Při jeho elevaci by

se mělo pokračovat v dalším vyšetřování, podobně jako při hyperkalcémii. Hyperkalcémie se vyskytuje častěji u pacientů s osteolytickými než s osteoblastickými metastázami – k tomu je potřebné přizpůsobit vyšetřovací algoritmus.

3.2.2.6.2 Symptomatický pacient

U symptomatických pacientů je nejčastějším příznakem lokalizovaná, progresivní kostní bolest nebo napětí. Bolest je způsobena iritací periostu, útlakem nervů, svalovým spasmem a drážděním nocireceptorů. Charakteristika a intenzita bolesti se liší, mohou se projevit neurologické symptomy. Bolest může být horší v noci a částečně zmírnit podle činností. Invaze do přilehlých struktur obvykle vyústí v konstantní, postupně se zhoršující bolesti. Náhlá silná bolest může být způsobena patologickou zlomeninou, které jsou pravděpodobnější v osteolytických metastázách.

Neurologické příznaky se vyskytují u pacientů s vertebrálními metastázemi, které mohou způsobit kompresi míchy nebo nestabilitu páteře. Příznaky komprese míchy se pohybují od bolesti až k neurologickým deficitům včetně motorické slabosti a ochrnutí, poruchy smyslů, dysfunkce střev a močového měchýře. (různé zdroje, například Hortobagyi 2010 (38) nebo Paulíková 2011 (39))

3.2.2.7 Diagnostika

Detekce kostních metastáz je zásadní pro přesný staging a optimální léčbu. Cílem zobrazovacích technik je lokalizace metastáz a zhodnocení rizika patologické fraktury a komprese míchy. Pokud je to nezbytné slouží také pro určení vhodného místa pro biopsii.

Neexistuje žádný konsensus a žádný univerzální a standardní přístup k detekci kostních metastáz. Volba zobrazení by měla být vedena klinickými projevy a předpokládaným osteolytickým či osteoblastickým typem metastáz. U karcinomu prsu jsou obvyklé osteoblastické léze a smíšené léze. (Coleman 2001 (36), Heindel 2014 (40)).

3.2.2.7.1 RTG vyšetření

Obyčejný rentgenový snímek se běžně používá jako úvodní vyšetření k hodnocení symptomatické oblasti a pro porovnání s nálezy z jiných zobrazovacích modalit. Kvůli špatné citlivosti (35 % - Bellamy 1987 (41)), **není RTG snímek užíván pro screening ani pro sledování kostních metastáz.**

Typický RTG vzhled osteolytické metastázy je leze proximální dlouhé kosti nebo kostní axiálního skeletu. Osteoblastické léze jsou obvykle sklerotického vzhledu, někdy s lytickými prvky. Mohou být viditelné lomné linie kostí nebo prolomení krycí destičky obratle.

Kompresní zlomenina obratle může vést ke kolapsu (dle RTG snížení obratlového těla). Nicméně je obtížné rozlišovat vertebrální kolaps vztahující se k nádoru od osteoporotické příčiny. K podrobnějšímu posouzení etiologie může pomoci magnetická rezonance. Posouzení celistvosti kortexu obratle v místě známé kostní metastázy umožňuje i CT.

3.2.2.7.2 Počítačová tomografie (CT)

CT demonstruje vynikající detaily kostí a dokáže detekovat osteolytické a osteoblastické metastázy v kostní dřeni dříve než bude destrukce patrná na RTG, nicméně metastázy omezené pouze na kostní dřev detekuje až při větší expanzi. **Celkově není významně přínosnější pro detekci kostních metastáz než scintigrafie.** V metaanalýze různých zobrazovacích studií pro diagnózu kostních metastáz je citlivost a specifita pro CT 77 % a 83 %; odpovídající hodnoty pro scintigrafii skeletu činily 94 % a 75 % (např. Yang 2011 (42)).

3.2.2.7.3 Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance je citlivější než CT k detekci malých metastáz zejména v kostní dřeni a umožňuje lepší vymezení rozsahu nádoru v kosti. Je obzvláště užitečná pro pacienty s metastázami páteře ke zhodnocení rozsahu postižení dřene a k **odlišení benigní a maligní příčiny kompresní zlomeniny** (40,42).

Ve výše popsaných meta analýzách různých zobrazovacích studií pro diagnózu kostních metastáz byla citlivost a specifčnost pro MRI bylo 90 a 96 procent (42).

Výhodou MR oproti CT je také možnost celotělového vyšetření **bez radiační zátěže, nepoužívání nefrotoxických a významněji alergizujících kontrastních látek**.

Nevýhodou MR je však citlivost na pohyb a artefakty z kovových předmětů. Někteří pacienti s kovovými implantáty nebo klaustrofobií nejsou schopni vyšetření podstoupit. Nevýhodou je i časová náročnost vyšetření a v ČR i omezená dostupnost pro danou prevalenci karcinomu prsu a incidenci metastatického postižení. Pokud ale bude pokračovat technický vývoj MR, podstatně se zvýší počty instalovaných přístrojů a zlepší se jejich distribuce po ČR, může se úloha MR v budoucnu posílit.

3.2.2.7.4 Biopsie

Biopsie je sice invazivní ale velmi výtěžná metoda potvrzení kostních metastáz. Aspirační biopsie tenkou jehlou (FNA) vedená CT je snadná a přesná (Monfardini 2014 (43)).

Vyšetření molekulárního profilu metastáz je přínosné například u estrogen pozitivních (ER +) a progesteron pozitivních (PR +) buněk invazivních duktálních karcinomů prsu k naplánování hormonální terapie při průkazu pouze kostních metastáz.

3.2.2.8 Scintigrafie skeletu (SS)

3.2.2.8.1.1 Úvod a charakteristika metody:

Scintigrafie skeletu využívá k diagnostice pouze scintilační gamakamery v celotělovém nebo SPECT režimu. Nejčastěji používané radiofarmakum jsou difosfonáty značené ^{99m}Tc, které se hromadí v oblastech zvýšené vaskularity a osteoblastické aktivity. Scintigrafie skeletu je tak spolehlivá v detekci metastáz s osteoblastickou složkou a byla do nedávna základní vyšetřovací metodou ke zjištění kostních metastáz u karcinomu prsu, tvořící osteoblastické či smíšené metastázy.

Scintigrafie umožňuje vyšetření celého skeletu v relativně krátkém časovém úseku. Metoda je široce dostupná (přes 40 pracovišť nukleární medicíny vcelku rovnoměrně situovaných v ČR), relativně nenákladná, bez nežádoucích účinků, vyjma menšího celotělového ozáření (cca 3- 4,5mSv), bez zásadních kontraindikací, vyjma gravidity.

Scintigrafie skeletu podává na rozdíl od sonografie, rentgenových metod a MR informaci o funkčním stavu kostní tkáně. Scintigraficky je možné zobrazit pouze živou tkáň. Akumulace radiofarmaka odráží **změny v kostním minerálovém metabolismu**.

Scintigrafie skeletu informuje o rozsahu metastatického procesu do skeletu. Určí, zda je postižení ložiskové -solitární či vícečetné, nebo difúzní - generalizované. Na podkladě scintigrafického vyšetření je možné vybrat vhodné místo k provedení doplňujícího punkčního či bioptického vyšetření.

3.2.2.8.1.2 Scintigrafické zobrazení metastáz

Scintigrafický nálezu může předcházet až o několik měsíců pozitivitu radiologických metod – RTG a CT. Senzitivita v detekci kostních metastáz je kolem 90 procent (Shie 2007 (44), Palmedo 2014 (20), podrobněji níže).

Kostní metastázy se většinou zobrazují jako mnohočetná či solitární ložiska se zvýšenou akumulací radiofarmaka („horké léze“). Snížená akumulace radiofarmaka („studené ložisko“) se objevuje v avaskulárních lézích či ložiskách osteolýzy, pokud jim chybí i zvýšené osteoblastické aktivity (zejména u agresivních, rychle rostoucích lézí). Pokud u osteolytických lézí není dostatečně alterován metabolismus či perfúze, může scintigrafie skeletu v jejich detekci selhávat. V průběhu onkologické léčby, především chemoterapie, informuje scintigrafie skeletu o efektivitě této léčby (pokles akumulace radiofarmaka nebo naopak zvýšení akumulace při „flare“ fenomenu způsobeném regenerací kosti po potlačení metastáz).

3.2.2.8.1.3 Průběh scintigrafie skeletu

3.2.2.8.1.3.1 Anamnéza a klinické vyšetření

Před vlastním vyšetřením je ke správné interpretaci či diferenciální diagnostice scintigrafických nálezů potřebné získání komplexní klinické informace, zejména o infektu, artritidách, frakturách či jiných traumatech a dalších onemocněních skeletu lokálních i metabolických. Je provedeno základní klinické vyšetření podle typu obtíží či onemocnění.

3.2.2.8.1.3.2 Radiofarmakum, farmakokinetika

Používány jsou ^{99m}Tc -fosfonáty a fosfáty. Asi nejčastěji používaným radiofarmakem pro scintigrafii skeletu jsou v ČR bifosfonáty - ^{99m}Tc MDP (metyledifosfonát) či HDP (oxidronát). Dospělému pacientovi je obvykle aplikováno 800 MBq radiofarmaka i. v., u dětí se aplikovaná aktivita přepočítává s ohledem na hmotnost podle tabulek EANM. Po i. v. aplikaci je ^{99m}Tc HDP rychle akumulován v kostní tkáni, zbytek je vylučován ledvinami. Mechanismus akumulace ^{99m}Tc HDP v kosti není přesně znám. Předpokládá se vazba na krystaly hydroxyapatitu, menší část radiofarmaka se váže na organickou matrix.

Mezi druhou a šestou hodinou po aplikaci (to je běžná doba vyšetření na gamakameře) je v kosti akumulováno přibližně 50 procent aplikované aktivity. Optimálního poměru mezi akumulací radiofarmaka ve skeletu a rušivou přítomností radiofarmaka v pozadí kostěných struktur je dosaženo za **3 h** (optimální čas pro zobrazení).

3.2.2.8.1.3.3 Opatření v souvislosti s vyšetřením

Pacient by měl být po aplikaci dobře hydratován a měl by často močit, aby snížila radiační zátěž na stěnu močového měchýře, ovaria a testes. Děti a mladší dospělí by měli mít před aplikací radiofarmaka provedenou farmakologickou blokádu štítné žlázy před volným ^{99m}Tc (toho je přibližně 0,1 % podané aktivity radiofarmaka na ONM Pelhřimov) pomocí Lugolova roztoku nebo Chlorigenu. Kontraindikací vyšetření je gravidita. U kojících žen je nutno upravit režim kojení, neboť radiofarmakum je vylučováno do mléka.

3.2.2.8.1.3.4 Akvizice

Snímkování se provádí nejdříve za 2,5 hodiny po aplikaci, kdy je radiofarmakum dostatečně vychytáno v kosti a aktivita měkkých tkání je nízká. Před snímkováním se pacient vymočí a odloží všechny kovové předměty (klíče, mince, masivní přívěsky a spony), které mohou být zdrojem

artefaktů. Pacient leží při vyšetření na zádech na vyšetřovacím lůžku. Je třeba, aby se během celého vyšetření nehýbal. U malých dětí nebo nespolupracujících pacientů je v některých případech vhodné provést vyšetření v celkovém zklidnění.

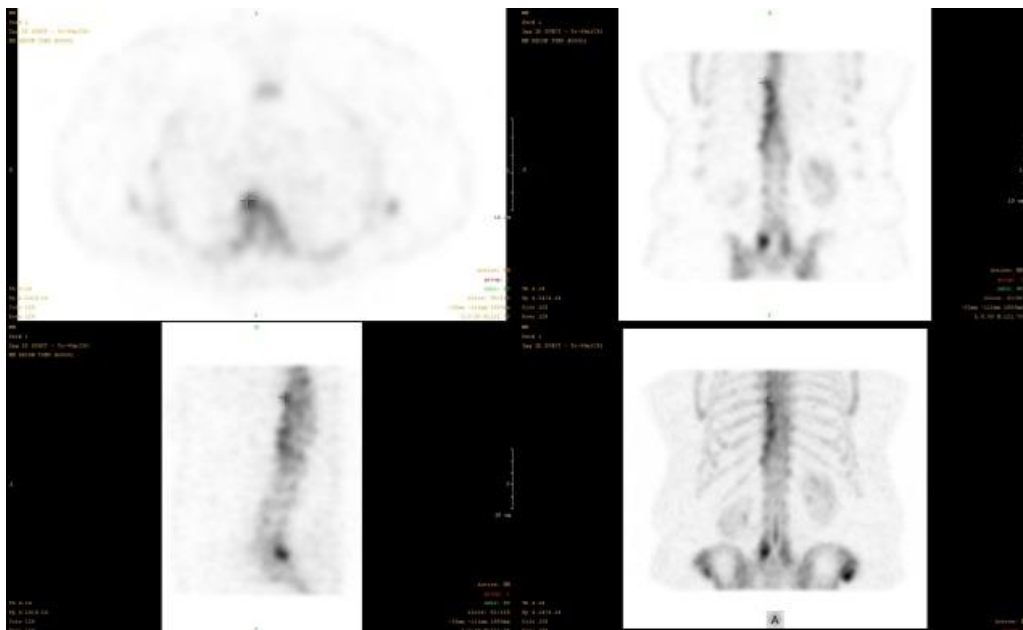
U pacientů s karcinomem prsu se provádí celotělová scintigrafie jako základní vyšetření. Při tomto vyšetření se podle typu scintilační kamery pohybuje detektor pomalu podél lůžka s pacientem nebo se pohyblivé lůžko s pacientem posouvá oproti detektoru. Výsledný obraz, zobrazující distribuci radiofarmaka ve skeletu v přední a zadní projekci, je uložen v DICOM formátu a dále zpracováván. Dle potřeby je možné vyšetření doplnit cílenými snímky např. v boční či šikmé projekci, event. tomografií (SPECT).

Někdy může být prospěšná třífázová scintigrafie skeletu. Při tomto typu snímkování se zaznamenává rychlá sekvence obrazů od okamžiku aplikace radiofarmaka s detektorem cíleným na vyšetřovanou oblast (obvykle 60 snímků za 1 sec.). Série obrazů podává informaci o perfúzi dané oblasti. Snímek krevního poolu (2. fáze) je odrazem přestupu radiofarmaka do extravaskulárního prostoru při zvýšené permeabilitě kapilár.

3.2.2.8.1.3.5 *Obrazový výstup*



Obrázek 3.2.2-1 Celotělová scintigrafie ve dvojí intenzitě zobrazení pro lepší znázornění případných lézí



Obrázek 3.2.2-2 Tomografické SPECT vyšetření s typicky benigním nálezem na Th páteři odpovídající spondylóze

3.2.2.8.1.4 Citlivost a specifická scintigrafie skeletu

Výhodou scintigrafie skeletu je vysoká senzitivita v detekci časných fází metastatického postižení skeletu u karcinomu prsu při celotělovém vyšetření. Konvenční scintigrafie skeletu vykazuje **citlivost** pro diagnózu kostní metastázy **79 % až 86 %** a **specificitu 81 % až 88 %** (viz tabulka podle (42) nebo (44), Savelli 2000 (45), 2001 (46), Even-Sapir 2004 (47)). Přítomnost bolesti jako indikačního kritéria zvyšuje výtěžnost scintigrafie až k citlivosti 95 %. Je však méně citlivé pro zjištění nádorů s nízkou nebo žádnou osteoblastickou aktivitou a pro agresivní léze s rychlou kostní destrukcí. Také u solitárních lezí je obtížné posoudit etiologii procesu, neboť jakékoliv postižení kosti (zánět, trauma) může vést k abnormální akumulaci radiofarmaka stejné, jako vykazují kostní metastázy s osteoblastickou aktivitou. V některých případech může pomoci tomografické vyšetření SPECT.

3.2.2.8.1.5 SPECT zvyšuje senzitivitu i specifitu kostní scintigrafie

Částečně ale může zvýšit senzitivitu i specifitu celotělové scintigrafie skeletu i použití tomografického vyšetření SPECT - cíleně na oblast akumulace radiofarmak nejasného původu nebo podle klinických obtíží i bez jasného nálezu na celotělové scintigrafii skeletu. Zlepšení senzitivity je udáváno cca o 5 % (92 % vs 87 %) a také zlepšení specifity z 66 % na 74 % ve studii Even-Sapir 2004 (47). Ke zlepšení specifity došlo například u degenerativních změn na malých intervertebrálních skloubeních, případně kostovertebrálních. Přesná lokalizace a zároveň i diferenciální diagnostika (spondylolýza na dolní L páteři, atd) je ale někdy bez morfologických metod obtížná. Navíc při použití SPECT vyšetření je nalezena řada ložisek o patologické akumulaci radiofarmaka, které nelze pouze ze scintigrafie skeletu určit a tak SPECT přispívá paradoxně i k nárůstu neurčitých lezí.

Doplnění SPECT obecně zlepšuje diagnostickou přesnost metody pro detekci metastatického postižení skeletu, ale pro čistě osteolytické léze nedojde ke zlepšení citlivosti scintigrafie. Scintigrafický nálezn je pak nutné hodnotit vždy s ohledem na klinický kontext a již provedená vyšetření nebo je lépe cíleně doplnit další (morfologickou) zobrazovací metodu.

3.2.2.8.1.6 *Vysoká negativní prediktivní hodnota konvenční celotělové scintigrafie*

Negativní prediktivní hodnota dosahuje až k **90 %**, pozitivní prediktivní hodnota je ale jen 32 % (Schirrmestert 1999 (48)). Z těchto dat je možné usuzovat, že konvenční scintigrafie skeletu je výborná metoda k vyloučení kostních metastáz, pokud je scan negativní. Negativní prediktivní hodnota takového vyšetření je dostatečně vysoká a nemusí být použity další metody pro vyloučení kostních metastáz (MR, CT).

Pokud je ale scan pozitivní nebo pacientka má klinické obtíže (a to je podle našich zkušeností u značné části pacientek) je potřebné doplnění dalšího vyšetření k objasnění nálezu či potíží.

3.2.2.8.1.7 *Diferenciální diagnostika*

Signifikantní pro průkaz metastatického postižení skeletu je zejména nález typického multifokálního postižení skeletu (v rozsahu obvyklé distribuce kostní dřevě).

Pozitivitu scintigrafie skeletu mohou vedle maligních změn (osteoblastického, smíšeného nebo lytického charakteru) způsobit benigní příčiny zejména spojené s věkem a pohlavím - degenerativní onemocnění páteře, nosných kloubů (s vývojem do nekrozy, disekující osteochondritidy a podobně), fraktury z osteoporózy (žeber, obratlových těl). K určení benigního charakteru lezí je pak potřeba využít i další zobrazovací metody jako RTG, CT nebo MR.

3.2.2.8.2 Indikace scintigrafie skeletu u karcinomu prsu

3.2.2.8.2.1 *Jednoznačná indikace u vyšších stádií karcinomu prsu nebo při rekurenci*

U pacientů s vyšším stádiem nebo u rekurence tumoru je riziko metastatického postižení skeletu vysoké (viz epidemiologie) a kostní scintigrafie s ověřenou senzitivitou pro detekci metastatického postižení kostí tak jednoznačně patří mezi rutinní vyšetření. Kostní scintigrafie pro svou neinvazivitu a nízkou cenu je vhodná pro odlišení pacientů s difúzním onemocněním, kteří mají být léčeni paliativně.

3.2.2.8.2.2 *Diskutabilní indikace kostní scintigrafie u **asymptomatických** pacientů v nízkém (I, II) stádiu karcinomu prsu*

U nižších stádií se může jevit efektivita konvenční scintigrafie skeletu jako nízká (viz oddíl epidemiologie) podobně jako efektivita dalších metod pro zjištění metastáz v jiných orgánech, které se u časně diagnostikovaného karcinomu prsu také vyskytují zřídka.

Již v 90. letech (např. Liberati - GIVIO 1995 (49)) byl proto studován vliv podrobného vyšetřování pacientů s časným stádiem karcinomu prsu (i časného zjištění kostních metastáz) na snížení morbidity, mortality a prodloužení přežití. Závěry nebyly zcela uspokojivé a tak byl formulován **minimalistický přístup** v péči o pacientky v časném stádiu karcinomu prsu. Ten spočívá pouze v sebevyšetřování, klinickém vyšetřování, poučení o symptomech progresu onemocnění a břišní sonografii. Ostatní vyšetření (včetně tumormarkerů, scintigrafie skeletu, CT, RTG hrudníku) nejsou doporučovány (Myers 2001 (50), Puglisi 2005 (51)).

3.2.2.8.3 Indikace u **symptomatických** pacientů s karcinomem prsu v nízkém (I, II) stádiu

Na základě i výše uvedených důvodů dnes řada onkologických doporučení omezuje použití konvenční scintigrafie skeletu u stádia I a II pouze na symptomatické pacienty (lokalizované bolesti, elevace ALP).

V tomto ohledu je jistě zásadní, že podle statistických údajů v ČR činí roční prevalence *bolestí zad* u populace v produktivním věku (30 - 55 let) zhruba 30 - 40 %. S věkem se prevalence bolestí zad dále roste a v celé populaci vyskytují s *prevalencí 60–90 %*. (Kolář 2009 (52)).

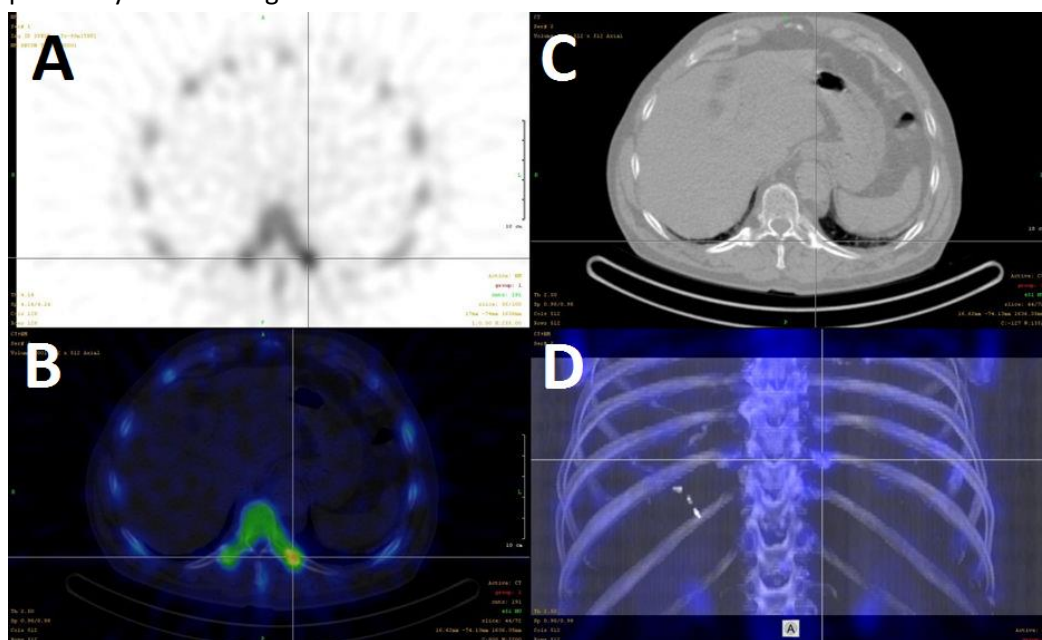
Scintigrafie skeletu může v případě bolestí pomoci diferencovat mezi benigními a maligními lezemi ve skeletu.

Scintigrafie skeletu může dávat informaci o přibližném rozsahu léze, neumožňuje ale přesně posoudit hranice (metastatické) léze v kosti ani postižení měkkých tkání. U benigních lezí bývá shoda scintigrafického ložiska s morfoloickými změnami dobrá. Tak jak již bylo zmíněno, nižší specifita samotné scintigrafie skeletu obvykle vyžaduje doplnění morfoloických zobrazovacích metod pro diferenciální diagnostiku lezí s patologickou akumulací radiofarmaka. Také v případě, že kostní scan neodhalí příčinu bolestí, je doporučováno pokračování v dalším vyšetření pomocí CT či MR nebo PET.

Vhodnou metodou, která v sobě spojuje dostatečnou senzitivitu k detekci kostních metastáz i k posouzení benigních změn na skeletu je dnes hybridní scintigrafie skeletu.

3.2.2.9 Hybridní scintigrafie skeletu SPECT/CT

Již první práce s využitím hybridní scintigrafie skeletu referovaly o výrazném zlepšení senzitivity i specifity vyšetření oproti konvenční scintigrafii skeletu i samotnému CT vyšetření (Utsunomiya 2006 (53)) s poklesem frekvence popisů neurčitých lezí. Palmedo v roce 2014 (20) publikoval své výsledky srovnávající přínos WB, SPECT a *SPECT/CT* pro diagnostiku kostních lezí u pacientů s maligním onemocněním. Pro jednotlivé metody byla nalezena senzitivita 94, 94, **96 %**, specifita 78, 71, **95 %**, negativní prediktivní hodnota pro kostní metastázy byla postupně 97, 97, **99 %** a pozitivní prediktivní hodnota byla 59, 53, **87 %**. Upstaging byl proveden v 2 % případů, downstaging téměř v 34 % původně popisovaných metastatických lezí! Navíc ve 32 % multifokálních lezí byl zlepšen popis rozsahu onemocnění. Počet lezí, které po konvenční scintigrafii bylo nejasného původu, klesl při použití hybridní scintigrafie skeletu z 29 % na 2 %.



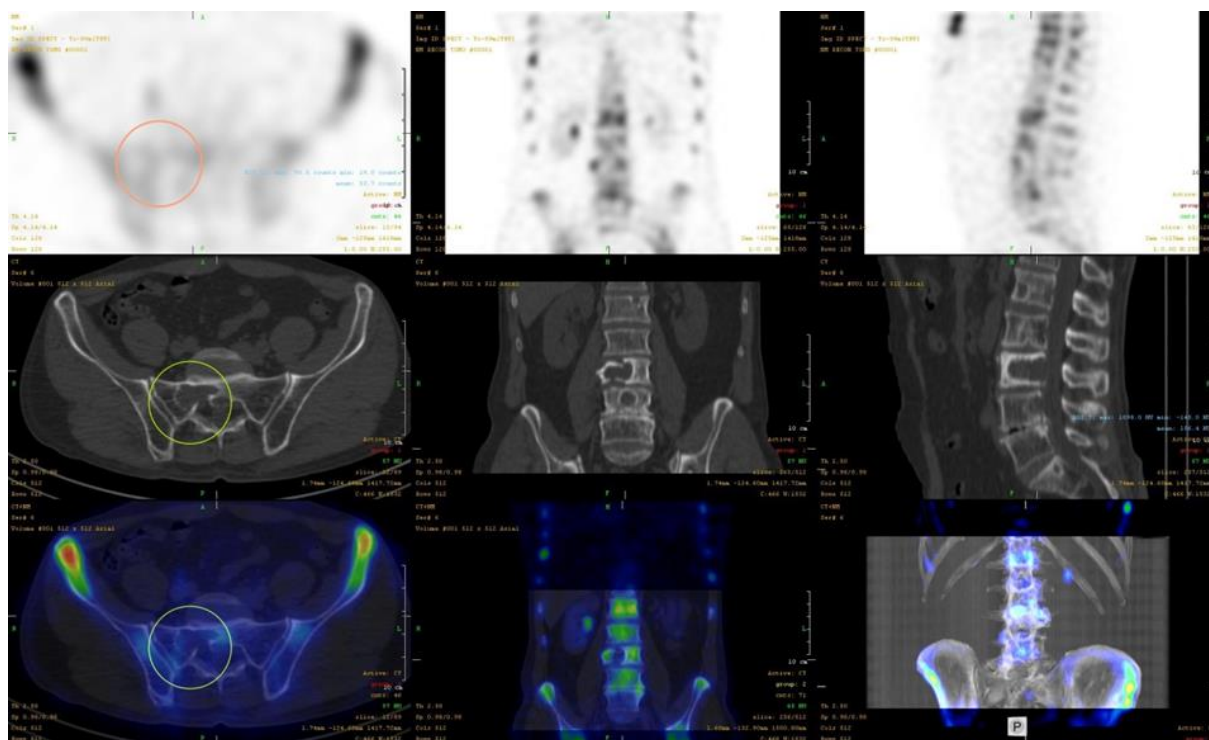
Obrázek 3.2.2-3 Z celotělového scintigrafického vyšetření byla patrná přestavba v dolní Th páteři, na hybridní tomografii lokalizována na kostotransversální klouby. Přínos hybridního zobrazení v tomto případě spočíval ve správné lokalizaci přestavbových změn a určení benigní etiologie. (A) SPECT obraz, (B) fúzovaný SPECT/CT obraz, (C) CT obraz, (D) 3D fúze

3.2.2.9.1.1 Hybridní scintigrafie skeletu u pacientek s karcinomem prsu ve vyšším stádiu (III, IV) a u rekurence

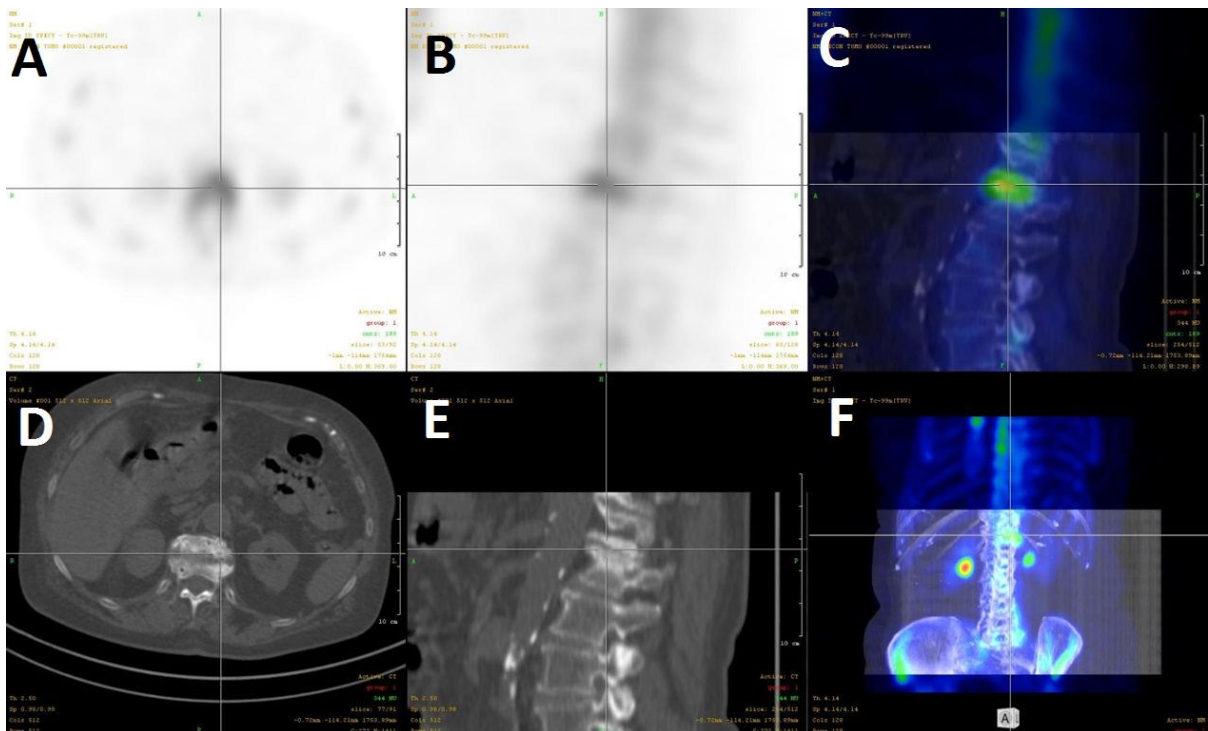
U vyšších stádií je výskyt kostních metastáz vysoký a cílem hybridní scintigrafie skeletu není jen průkaz postižení skeletu, ale i posouzení rizika kostních událostí – fraktur, komprese míchy a podobně, třeba i před plánováním paliativního podání radionuklidů. Možnost lepšího posouzení smíšených i osteolytických metastáz je také výraznou výhodou nasazení hybridní scintigrafie skeletu u pacientů s rekurencí choroby, kde je výskyt takovýchto metastáz vyšší.

3.2.2.9.1.2 Hybridní scintigrafie skeletu v diferenciální diagnostice bolestivých symptomů u pacientek s karcinomem prsu v nízkém stádiu (I, II)

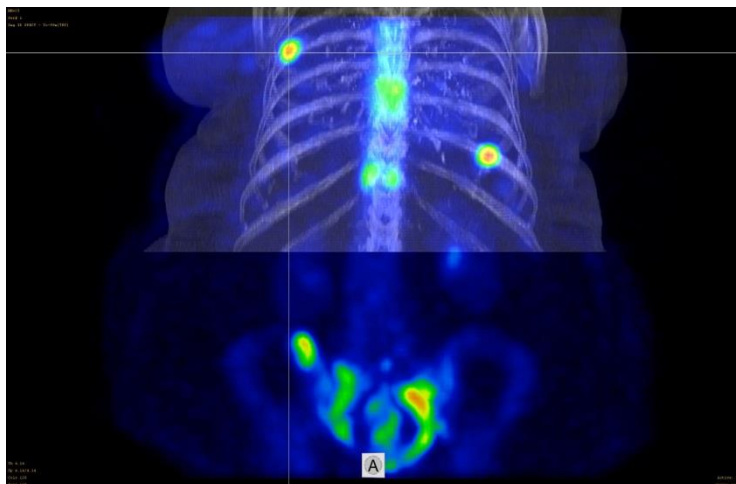
Nárůst zejména specificity hybridní scintigrafie skeletu oproti konvenční scintigrafii vede k rozšíření metody na pacientky s karcinomem prsu a s bolestí ve skeletu. Výstupem z hybridní scintigrafie skeletu je tedy nejen vyloučení kostních metastáz (**negativní prediktivní hodnota hybridní scintigrafie skeletu je až 99 %**) ale posouzení i benigních onemocnění skeletu, která vedou k bolestivé symptomatologii (Even-Sapir 2005(47), Ben –Haim 2009 (54)). CT vyšetření pomáhá odlišit degenerativní změny, fraktury a podobně. Klinik může na základě komplexní informace z hybridní scintigrafie skeletu (zejména vybavenými multidetektorovými CT) indikovat další léčebný postup.



Obrázek 3.2.2-4 Obraz mnohočetného metastatického postižení skeletu. Navíc na SPECT/CT scanu obraz osteolytických metastáz v rozsahu L1-S1, s výjimkou L5 s útlakem míchy a sakrálních nervů. Scintigrafický nálezn je nicméně bez podstatných změn oproti vyšetření před rokem. ICTP téměř v normě. Přínos hybridního vyšetření spočíval v tomto případě v současné diagnostice osteolytických a osteoplastických metastáz a v posouzení jejich progresu. (Horní řada SPECT řezy, střední CT řezy , dolní řada fúzované obrazy včetně 3D)



Obrázek 3.2.2-5 Žena 73 let bolesti bederní páteře. Nález přestavbových změn na horní L páteři netypického charakteru (A,B). Hybridní SPECT/CT (C,F) lokalizuje scintigrafické změny do krycích destiček obratlů a hodnotí morfologii změn. Závěr: Spondylodiscitida. Metastáza do skeletu nenalezena. Přínos: Objasnění etiologie potíží během jednoho vyšetření



Obrázek 3.2.2-6 Drobná ale jasně patrné plicní metastáza nalezená v plicním okénku při hodnocení low dose CT hrudníku při hybridní scintigrafii skeletu. V kostním okénku CT hrudníku pak nalezeny kostní metastázy v žebrech a obratlových tělech Th páteře. Zobrazen pouze 3D obraz fúze SPECT/CT s kostním okénkem u CT.

Tabulka 3.2.2-2 Přínos hybridního SPECT/CT k detekci kostních metastáz u karcinomu prsu oproti scintigrafii skeletu upraveno dle Palmedo 2014 (20)

Lepší negativní prediktivní hodnota pro kostní metastázy	99 %
Lepší citlivost pro záchyt kostních metastáz	96 %
Lepší specifita a pozitivní prediktivní hodnota	95 % a 87 %
Lepší staging onemocnění skeletu (zejména downstaging)	32 %
Posouzení plicních metastáz u vyššího stádia	
Lepší definice rozsahu kostních metastáz	
Omezení dodatečných diagnostických procedur	

3.2.2.9.1.3 *Radiační zátěž*

Radiační zátěž low dose CT v rozsahu SPECT obvykle leží kolem 1 mSv. Tedy při provedení dvou (celotrupových) SPECT/CT vyšetření dojde k navýšení efektivní dávky ze scintigrafie skeletu o 2mSv na 5-6,5 mSv.

3.2.2.9.1.4 *PET/CT, radiofarmaka, dostupnost*

3.2.2.9.1.4.1 ^{18}F FDG

^{18}F FDG (fluoredeoxyglukóza) je určen k vyšetření metabolismu lezí a se může uplatňovat v diagnostice osteolytických lézí a v diferenciatní diagnostice recidivy tumoru a postterapeutické fibrotizace tkáně.

3.2.2.9.1.4.2 Na^{18}F

Je stále více patrné, že vyšetření pomocí Na^{18}F PET/CT (fluorid sodný) může nabídnout zvýšenou citlivost a specifickou při hodnocení metastatického kostního onemocnění ve srovnání se scintigrafií skeletu i ve srovnání s ^{18}F -FDG PET. Objevují se práce, které navrhují provádění ^{18}F -NaF PET/CT pro detekci kostních metastáz jako alternativu ke konvenční scintigrafii skeletu. PET/CT s Na^{18}F je pravděpodobně schopna detekovat menší leze než scintigrafie skeletu (plyne z porovnání fyzikálních charakteristik vyšetření a z prostorového rozlišení obou přístrojů) a zároveň může s integrovaným CT scannerem posoudit morfologické známky nemoci (podobně ale jako SPECT/CT přístroje).

3.2.2.9.1.4.3 *Dostupnost a doporučené indikace Na^{18}F PET/CT*

PET centra jsou mimo největší města dostupné v ČR pouze v krajských onkologických centrech. S ohledem na prevalenci onemocnění (70000 žen v ČR) či roční incidenci (6500) a nutnost zabezpečit rychlou adekvátní diagnostiku s možností dlouhodobějšího sledování a opakování vyšetření (follow up) prozatím není možná centralizace vyšetření všech postižených pacientů do těchto center. Nicméně americký NCCN doporučil Na^{18}F PET/CT jako alternativu ke kostní scintigrafii pro ženy s rakovinou prsu v klinické fázi IIIA.

Tabulka 3.2.2-3 Tabulka výtěžnosti jednotlivých metod podle Yanga 2011(42) nebo Shie 2007(44), Savelli 2000,2001(45,46), Even-Sapir 2004(58), Palmedo 2014 (20)

Metoda	FDG PET	FDG PET/CT	NaF PET/CT	MR	CT	WB kostní scintigrafie	SPECT	SPECT/CT
Senzitivita %	72-90	81-87	99	90	77	75- 94	94	90- 96
Specifická %	72	93-97	97	96	83	78- 94	71	90-95

3.2.2.9.1.4.4 *Další pozitronová radiofarmaka*

Další radiofarmaka, která jsou určeny k zobrazení antigenů nádoru (ER - FES, PgR –FFNP, HER2 receptor ^{68}Ga -trastuzumab), proliferace (^{18}F FLT), růst tumoru (^{11}C -cholin), angiogeneze a transportu aminokyselin (^{11}C - methionin) jsou testovány i pro PET aplikace a mohou v budoucnu hrát roli v různých typech nádoru, i hypometabolických (pro FDG špatně detekovatelných) (Linden 2013 (56)). V ČR prozatím není zajištěna produkce krátkodobých pozitronových zářičů používaných pro značení výše uvedených nosičů.

3.2.2.9.1.5 *Radiační zátěž při PET/CT*

Efektivní dávka pacienta sestává ze dvou složek: příspěvku 7,6 mSv z radiofarmaka ^{18}F FDG aplikovaného o obvyklé aktivitě 400 MBq a příspěvku z přístroje CT, který závisí na velikosti vyšetřované oblasti těla, použitém protokolu, zvoleném režimu CT přístroje a jeho nastavení. Publikované údaje o efektivní dávce z CT vyšetření se nacházejí v širokém rozmezí od zlomku mSv do 17 mSv; celková efektivní dávka pacienta z PET/CT vyšetření je tedy v rozmezí od 8 mSv do 24 mSv (Hušák 2006 (55)). Vývoj techniky zejména CT a používaných software (iterativní rekonstrukce) vede ke snižování efektivních dávek při zachování ostatních parametrů vyšetření.

3.2.2.9.1.6 *Diskuze:*

Použití Na^{18}F PET/CT v široké praxi není prozatím možné pro omezenou dostupnost vyšetření ale také s ohledem na vyšší radiační zátěž. Navíc nejsou k dispozici dostatečné studie, které by dokazovaly jednoznačný profit PET/CT vyšetření oproti scintigrafii skeletu na současných moderních a široce dostupných hybridních přístrojích SPECT/CT. Ty zřejmě v této době lépe splňují požadavky na dostatečně kvalitní a dostupnou metodu v péči o pacienty s karcinomem prsu s ohledem na nižší cenu vyšetření i nízkou radiační zátěž, vysokou negativní prediktivní hodnotu, a jen o něco nižší senzitivitu i specifitu oproti Na^{18}F PET/CT.

Nástup hybridní scintigrafie skeletu je zásadní pro přehodnocení postavení scintigrafie skeletu v péči o pacienty s karcinomem prsu, ale i u dalších postižení skeletu (57-61). Závěry z 90. let, které omezovaly použití scintigrafie skeletu na pokročilejší karcinom prsu či na rekurenci karcinomu prsu na základě omezené efektivity scintigrafie skeletu by měly být revidovány nejen na základě přínosů nových zobrazovacích technik, ale i s ohledem na nové možnosti terapeutických postupů u časně zjištěného metastatického postižení skeletu. S tím by měly být aktualizovány požadavky na zdravotní zabezpečení obyvatel rozvinutých ekonomik. Do té doby, v souladu s prokázaným přínosem hybridní scintigrafie skeletu, by měla být pacientkám s karcinomem prsu poskytnuta péče k co nejefektivnější detekci kostních metastáz.

Palmedo (20) navrhuje pro scintigrafické vyšetření provedení celotělové scintigrafie a vícečetný SPECT/CT pokrývající trup od C páteře až k proximálním femurům ("celotělový SPECT/CT") jako základní proceduru pro vyhledávání kostních metastáz i při negativním nálezu na planárním scanu. Zajímavá alternativa je i provedení pouze vícečetného SPECT/CT trupu a planární scan lebky. Metastatické postižení skeletu distálních končetin bez centrální kostní metastázy je velmi raritní (Kakhki et al 2013 (37)) a tak není provedení scanu končetin bezpodmínečně nutné.

Heindel 2014 (40) navrhuje u asymptomatických pacientů vyšetřovat kostní scintigrafii jen v případě středního nebo vyššího rizika kostních metastáz. U symptomatických pacientů doporučuje vyšetřovat kostní scintigrafii doplněnou v případě negativního scanu hybridním vyšetřením či MR.

V indikaci (re)stagingového vyšetření karcinomu prsu může být při použití moderního hybridního přístroje (šesti a více řadového CT) posouzen nejen skelet, ale i další místa nejčastějších metastáz u karcinomu prsu - plíce a orientačně i játra, případně axilární uzliny.

3.2.2.10 *Závěr pro použití hybridní scintigrafie skeletu v detekci kostních metastáz*

Spolupráce radiologů a lékařů nukleární medicíny je vysoce prospěšná pro komplexní posouzení funkčně - morfologického nálezu. Hybridní scintigrafie skeletu by měla nahradit konvenční

scintigrafie skeletu ve většině indikací s ohledem na zvýšení senzitivity i specifity vyšetření u maligních i benigních onemocněních.

Hybridní scintigrafie skeletu je vhodný nástroj pro časnou detekci kostních metastáz osteoblastického, smíšeného a v případě vyšetření celého trupu pomocí SPECT/CT i čistě osteolytického charakteru.

Jako taková by měla být rutinně užívána ke stagingovému vyšetření nově zjištěného karcinomu prsu. S ohledem na věkovou strukturu žen s nově diagnostikovaným karcinomem prsu je výskyt benigních onemocnění skeletu v době diagnózy poměrně častý (podle různých údajů minimálně 30-40 % u žen ve věku 40-55let a s vyšším věkem stoupá). Proto i v časných stádiích karcinomu prsu (I, II), kde je výskyt kostních metastáz nízký (cca 6 %) je u hybridní scintigrafie skeletu výhodou podrobné zobrazení i benigních onemocnění skeletu.

Časná detekce metastatického postižení skeletu umožňuje rychlou terapeutickou reakci onkologa s poklesem frekvence výskytu významných kostních komplikací.

V případě vícečetného postižení skeletu scintigrafie skeletu navíc poskytne i informaci o vhodné indikaci pro paliativní podání osteotropních zářičů (^{90}Sr , ^{153}Sm).

Metoda je vhodná i pro další sledování vývoje onemocnění (a diferenciální diagnostiku benigních onemocnění zjištěných na počátku onemocnění) s ohledem na prokázaný růst frekvence metastatického postižení kostí s dobou od prvotní diagnózy (viz epidemiologie) opět s cílem co nejčasněji detekovat kostní metastázy.

3.2.3 Metody nukleární medicíny v diagnostice plicních embolizací

3.2.3.1 Úvod

Metody nukleární medicíny jsou široce užívány v diferenciální diagnostice závažných onemocnění včetně diagnostiky některých komplikací u karcinomu prsu - zejména metastatického procesu (rekurencí) a komplikací nádorové choroby či nasazené léčby.

Prognóza karcinomu prsu, stejně jako většiny maligních nádorů, je určena systémovým metastazováním. Metastazující karcinom prsu je heterogenní onemocnění s velkou variací klinických projevů od solitární nebo vícečetných metastáz jednoho orgánu nebo onemocnění s postižením více orgánů. Karcinom prsu se navíc může projevovat i paraneoplastickými symptomy.

Paraneoplastické symptomy zahrnují nechutenství, úbytek hmotnosti, paraneoplastické trombózy a plicní embolie, dále komplexní endokrinní poruchy (například hyperkalcémie), nebo neurologické změny (neuropatie...). Z nespecifických symptomů je to slabost, únava, ztráta hmotnosti.

Karcinom prsu metastazuje nejčastěji do kostí, jater, plic, mozku a měkkých tkání jako je kůže a do mízních uzlin. Z toho plynou i klinické projevy metastáz. I mnohočetné plicní metastázy zůstávají dlouho klinicky němé a jsou často diagnostikovány v rámci následného sledování a dispenzární péče. Jindy mohou být příznaky postižení plic výrazné a mohou zahrnovat celou řadou symptomů.

3.2.3.2 *Symptomy plicního postižení*

- nově vzniklá dušnost
- kašel déle trvající
- opakované plicní infekce
- bolesti či tlaky na hrudi nebo nepříjemné pocity v hrudníku
- hemoptýza či vykašlávání zakrváceného hlenu

Mnohé z těchto příznaků se mohou ale obecně vyskytovat nejen u metastatického postižení plic ale i u karcinomu plic, plicní embolie srdečního selhávání, infektu, pleurálního výpotku a dalších onemocnění.

3.2.3.3 *Tradiční diagnostika při podezření na plicní postižení u karcinomu prsu*

U pacienta s anamnézou karcinomu plic musí být při demonstraci klinických symptomů plicního postižení na prvním místě vyloučeny plicní metastázy a paraneoplastická tromboembolická choroba s plicní embolií.

RTG - jen velmi orientační, málo citlivá metoda, odhalí větší plicní metastázy a významnější změny v parenchymu. Pro diferenciální diagnostiku tromboembolické choroby je v tomto ohledu vhodná jako doplněk pro základní interpretaci perfúzní scintigrafie.

CT - odhalí parenchymové postižení plic, při suspekci na kombinaci s tromboembolickou chorobou může být použito kontrastní vyšetření (CT AG). Podání kontrastu ale vyžaduje zvýšenou přípravu a péči o pacienta, je spojeno s nezanedbatelnými komplikacemi a kvalita přístrojů nemusí být v terénu zcela optimální.

PET- specializované vyšetření pro detekci vzdálených metastáz. Při nespecifických klinických symptomech plicního onemocnění není PET obvykle ihned rutinně indikováno pro lepší dostupnost alternativních metod a pro nevhodnost pro průkaz embolizace do arteria pulmonalis.

Bronchoskopie a biopsie je čas od času nevyhnutelná při nejistých výsledcích ostatních vyšetření při podezření na postižení plicního parenchymu. Někdy je přínosné cytologické vyšetření z pleurálního výpotku po punkci hrudníku.

3.2.3.3.1 *Ventilačně – perfúzní scintigrafie*

Jde o 50 let zavedenou metodu popisovanou v řadě učebnic (např. Biersack 2007 (62)), která samozřejmě prodělala vývoj v závislosti na vývoji zejména přístrojové techniky. Principem vyšetření je průkaz ucpání arteriálního zásobování kapilární sítě plicních alveolů s doplňujícím vyšetřením jejich ventilace.

Průkaz ucpání krevního zásobování je založen na podání několika set malých částic nejčastěji makroagregátu lidského albuminu (MAA) označeném izotopem ^{99m}Tc , které svým průměrem mohou proniknout až do terminální kapilární sítě plic. Obstrukce některé plicní arterie (větve) způsobí zadržení označených částic radiofarmaka ve vyšší etáži arteriálního větvení – podle místa obstrukce jde o výpadek akumulace radiofarmaka v celém křídle (centrální uzávěr), laloků, segmentů a subsegmentů plicních křídel. Pokud následné ventilační vyšetření radioaktivním plynem (^{81m}Kr , ^{133}Xe) prokáže normální nebo jen málo alterovanou ventilaci části plic postižené výpadkem perfúzního radiofarmaka je tento nálezn označen jako ventilačně perfúzní (V/P) mismatch a interpretován jako embolizace do arteria pulmonalis (EAP). Pokud i ventilace byla zhoršená nebo chyběla, byl nálezn

označen jako match a interpretován jako plicní postižení neembolizačního původu, nejčastěji z parenchymových příčin.

Historickým zlatým standardem ověření korektnosti diagnózy plicní embolizace byla invazivní plicní angiografie - poměrně náročné vyšetření s řadou rizik. Postupně bylo vypracováno více systémů hodnocení **planárních** V/P scintigramů tak, aby přesnost vyšetření byla co nejvyšší. Z posledních užívaných systémů jde například o PIOPED kritéria, která přistupovala k diagnostice plicní embolizace z pohledu statistického – určování pravděpodobnosti správné diagnózy plicní embolizace na základě kombinace scintigrafických (a někdy i klinických) nálezů.

Tak, jak se vyvíjeli další neinvazivní metody – zejména multidetektorová CT, začal se jevit zavedený přístup hodnocení planárních vyšetření jako nedostatečný specifivitou v porovnání s CTAG plic (udávaná specifivita 100% na 16 řadovém CT), i když toto vyšetření bylo zatíženo některými nevýhodami (vyšší radiační zátěž a s tím související méně užívaný follow up k hodnocení výsledků terapie, kontrastní látka nevhodná v některých větších rizikových skupinách ohrožených právě plicní embolizací, horší rozlišovací schopnost na úrovni subsegmentů s nižší senzitivitou 68% na 16 detektorovém CT - Gutte 2009 (63).

Zavedení tomografického SPECT vyšetření perfúze, později i ventilace (APE s ^{99m}Tc DTPA nebo Technegas – pevné částičky grafitu označené ^{99m}Tc) a současné hodnocení RTG snímku znamenalo výrazný posun v diagnostické hodnotě scintigrafických vyšetření. Bylo dosaženo **velmi vysoké negativní prediktivní hodnoty pro plicní embolii - 98.5%** (Reinartz 2004 (64)) s minimem neurčitých studií (3%). Senzitivita SPECT vyšetření oproti běžné planární scintigrafii se zvýšila na 97 % (oproti 76 %), specifivita na 91 % (oproti 85 %), přesnost na 94 % (oproti 81%). Na úrovni subsegmentů vzrostl počet detekovatelných defektů perfúze o 83%.

Nicméně výskyt řady onemocnění plicního parenchymu a cév u vyšetřovaných pacientů a snaha o komplexní diagnostický test vedla nejprve k rozšíření takzvané vizuální (OFF line) fúze obrazů z CT a V/P scintigrafie a později k hardwarové fúzi na hybridních přístrojích SPECT/CT. Kombinují se různá vyšetření včetně CTAG, diagnostické CT, low dose CT s perfúzním nebo i s ventilačním skenem v tomografickém či planárním (ventilace s ^{81m}Kr) režimu s cílem nalézt co nejefektivnější test pro komplexní diagnostiku pacientů s plicními symptomy. Gutte 2009 (63) ukázal **zlepšení specifivity** V/P SPECT s low dose CT oproti V/P SPECT vyšetření z 88% na **100%**, při stejné senzitivě vyšetření pro plicní embolii 97%. CTAG plic má specifivitu také 100% ale senzitivitu pouze 68 %.

Při úplném vynechání ventilačního vyšetření je, podle Mortensena 2014, Lu 2014 a Palmowski 2014 (65, 66, 67), **perfúzní SPECT/low dose CT** (senzitivita 91- 96%, specifivita 83%-94%) lepší než planární ventilačně perfúzní scan ale horší než tomografický ventilačně perfúzní scan SPECT (falešně pozitivní v 17%).

Hybridní zobrazení SPECT/low dose CT je dnes metoda přístupná na většině ONM, která umožňuje komplexní a přesné posouzení postižení plic zejména v diferenciativní diagnostice plicní embolie s ohledem na postižení parenchymu -Jogi 2014 (68).

4 Studie řešící cíle výzkumu

4.1 Výzkumné cíle řešené v rámci zavádění metodiky biopsie sentinelové uzliny pomocí periareolární aplikace radiofarmak u karcinomu prsu

Tato kapitola shrnuje 16 leté zkušenosti se zaváděním a postupnými úpravami zejména lymfoscintigrafické části metodiky SLNB. V roce 2000 byl na našem oddělení vyšetřen první pacient s karcinomem prsu podle metodiky používané MUDr. Gaťkem a MUDr. Bakalou ze Zlína. Metoda SLNB postupně prošla nevyhnutelným vývojem a podle aktuálních nároků ze strany onkochirurgického týmu se postupně měnila i metodika lymfoscintigrafie. Došlo i k vývoji přístrojového vybavení, které umožnilo další zpřesňování metodiky.

Pro autora byl zásadní přínos studijního pobytu v Leeds Teaching Hospital v roce 2006, který znamenal začátek prosazování nového přístupu k lymfoscintigrafii v ČR s akcentací periareolární aplikace radiofarmaka. Od té doby narostl počet pacientů s provedenou SLNB na 550 a každoročně provádíme přibližně 50 dalších vyšetření pro dvě okresní nemocnice.

Jsou předloženy práce s tematikou SLNB, které jsem v minulosti prezentoval. Nicméně některé práce jsem nově uspořádal či doplnil tak, aby byl více patrný jejich přínos z dnešního pohledu na problematiku.

Zavádění metodiky SLNB do klinické praxe v naší nemocnici bylo od roku 2001 provedeno v několika krocích. Nejprve jsme se seznamovali s optimální lymfoscintigrafickou technikou (radiofarmaka, různé typy aplikací, akvizice, stínění) a dále s peroperační detekcí sentinelové uzliny (používání patent blau, práce se sondou). Po získání zkušeností na prvních desítkách pacientů jsme v roce 2005 zahájili etapu ověření jedné metodiky, která v té době byla široce užívaná. V první práci jsem shrnul základní výsledky z ověřovacího souboru.

4.1.1 Sentinelová uzlina u karcinomu prsu - zhodnocení ověřovacího souboru

4.1.1.1 Úvod

Požadované hodnota pro zavedení SLNB u karcinomu prsu do rutinní praxe byla u detekční účinnosti sentinelové uzliny nad 90%, falešná negativita sentinelové uzliny pod 5-10% (ASCO 2005 (69)).

4.1.1.2 Cíl

Zhodnotit úspěšnost detekce sentinelové uzliny pomocí subdermální a peritumorózní aplikace radiofarmaka.

4.1.1.3 Soubor

V roce 2005 a začátkem roku 2006 bylo provedeno u 26 pacientek s karcinomem prsu ve věku 60 (+-8) let lymfoscintigrafie s určením sentinelové uzliny. Následně byla u všech pacientů provedena exstirpace sentinelové uzliny a exenterace axily.

4.1.1.4 Metodika

75 MBq v aplikacích o objemu do 0,15ml subdermálně nad tumor a 25 MBq do 0,5ml peritumorózně. Akvizice na jednohlavé gamakameře s LEHR kolimátorem u pacienta ležícím na zádech s rukou za hlavou. V přední a přední šikmé projekci byly provedeny bezprostředně po masáži opakované

statické snímky až do identifikace sentinelové uzliny. Další scintigrafická detekce ve stejné poloze další den ráno (cca po 16 hodinách) před operací. Aktivita uzlin na ONM i na sále měřena sondou C-trak v deseti sekundových intervalech. Patent blue nebyla použita.

4.1.1.5 Výsledky

Tabulka 4.1.1-1 Výsledky u sledovaného souboru pacientů po SLNB a ALND

	Absolutně	Odchylka SD	Relativně
Průměrná velikost tumoru	15 mm	4,5 mm	
Invazivní ductální	23		88 %
Detekce SU	26		100 %
Počet zobrazených SU na 1 pac.	1,6	0,6	
Počet vyjmutých SU na 1 pac.	1,7	0,9	
Aktivita transkutánní v cps	93	76	
Aktivita ex vivo v cps	300	211	
Negativní uzliny po ALND pNO	17		65 %
Pozitivní SU	8		31 %
Pozitivní axila, negativita SU	1		4 %

Cps, počet impulsů za 1 sekundu; SU, sentinelová uzlina; ALND, axilární disekce

Tedy detekční úspěšnost sentinelové uzliny byla 100 %, falešná negativita sentinelové uzliny 4 %.

4.1.1.6 Závěr:

Získané výsledky detekce sentinelové uzliny a falešné negativity byly dostatečné pro zavedení SLNB do rutinní praxe v Nemocnici Pelhřimov Při pozdním zobrazení sentinelové uzliny by měla být zvážena exenterace axily k eliminaci falešné negativity sentinelové uzliny.

4.1.2 Periareolární aplikace u vyšetření sentinelové uzliny u karcinomu prsu

Periareolární aplikace radiofarmaka byla poměrně záhy a poněkud nekonzistentně používána k vyšetřování pacientů s multifokálním a multicentrickým karcinomem prsu, u kterých nebylo technicky vhodná peritumorózní aplikace radiofarmaka. Po absolvování stáže na LTH Leeds 2006 a seznámení se s výhodami periareolární aplikace radiofarmaka (lékaři Austrálie, Kanady, USA a Velké Británie) jsme užívanou metodiku pozměnili. K ověření lokální korektnosti nové varianty metodiky jsme využili zavádění SLNB v další s námi spolupracující nemocnici. Paralelně jsme sledovali výsledky metodiky na dvou pracovištích s tím, že na jednom pracovišti bylo eticky přijatelné provádění potřebné ověřovací ALND u všech pacientů.

4.1.2.1 Úvod

Subdermální a peritumorózní aplikace radiofarmaka (radiofarmak) u vyšetření sentinelové uzliny u karcinomu prsu je na řadě zahraničních pracovišť nahrazována aplikací radiofarmak do okolí areoly, nejen u multifokálních a multicentrických tumorů. Na ONM Pelhřimov byl ukázán přínos SLNB pro omezení exenterace axily na dostatečném počtu pacientů po subdermální (a peritumorózní) aplikaci radiofarmaka. ASCO (69) doporučovalo minimálně 20 výkonů SLNB s ALND, přičemž by mělo být dosaženo méně jak 5 % falešně negativních výsledků. Od roku 2006 není tedy ALND již indikována u histologicky negativní sentinelové uzliny na ONM Pelhřimov (pracoviště č.1) z etických důvodů (jasně prokázaný benefit SLNB pro pacientky).

Periareolární aplikace je založena na podobném předpokladu uspořádání lymfatické pleteně v prsu jako u subdermální aplikace. Je tedy předpokládána (Chagpar 2004 (70)) obdobná falešná negativita sentinelové uzliny. Nicméně jsme využili zavádění metodiky SLNB na dalším pracovišti (označujeme jako č.2), které se rozhodlo ověřit lokální korektnost metodiky pomocí ALND, k paralelnímu zhodnocení přínosu periareolární aplikace radiofarmaka.

4.1.2.2 Cíl

Zhodnotit přínos periareolární aplikace radiofarmaka u vyšetření sentinelové uzliny.

4.1.2.3 Soubor

21 pacientek s karcinomem prsu z pracoviště 2, časově podzim 2006 – léto 2007. Exstirpace sentinelové uzliny s následnou exenterací axily u všech pacientek.

4.1.2.4 Metoda

V 1 povrchové aplikaci na areolokutánní junkci jsme podali 50 MBq 99mTc - Sentiscintu radiálně ve směru k tumoru. Po lokální masáži 3-5 minut bezprostředně navazuje zobrazení na gamakameře v šikmé přední projekci. Průmět polohy sentinelové uzliny v této projekci je na kůži zakreslen značkovačem. Poloha, počet a transkutánní aktivita (změřená sondou C- trak) lymfatických uzlin byla definitivně určena po 2 hodinách při zobrazení v přední a přední šikmé projekci. Následující den byla provedena exstirpace sentinelové uzliny s použitím sondy C – trak.

4.1.2.5 Výsledky

Sentinelová uzlina se při použití této metodiky zobrazila ve 100 %, vždy v ipsilaterální axille, bezprostředně po ukončení lokální masáže (5min). Index aktivity uzliny vůči pozadí se pohyboval v řádu stovek. Ve 100 % byla při pozitivitě axilly pozitivní sentinelová uzlina.

Tabulka 4.1.2-1 Porovnání dat ze souboru pacientek po subdermální a periareolární aplikaci radiofarmaka

	26 pacientů po subdermální aplikaci RF				21 pacientů po periareolární aplikaci RF			
	Průměr	Odchylka	Minimum	Maximum	Průměr	Odchylka	Minimum	Maximum
Věk	59,5	8,5	42	79	64,0	10,0	48	85
Velikost tumoru	15	4,5	6	25	18,1	10,2	7	50
Zobrazené uzliny	1,6	0,6	1	3	2,1	1,1	1	4
Vyjmuté uzliny	1,7	0,9	1	5	2,2	1,2	1	5
Aktivita uzlin ex vivo	300	210	40	950	3760	3140	100	12000
Index exvivo/pozadí	10,4	5,8	2	30	248	163	20	700

Tabulka 4.1.2-2 Výsledky SLNB po provedené ALND po subdermální a periareolární aplikaci radiofarmaka

	26 pacientů po subdermální aplikaci RF	21 pacientů po periareolární aplikaci RF
Počet ALND	26	21
Identifikace sentinelové uzliny	100 %	100 %
Negativní axila po ALND	17	13
Falešná negativita	4 %	0 %

4.1.2.6 Diskuze

Oproti subdermální aplikaci je patrný mírně vyšší počet zobrazených a následně vyjmutých uzlin což souvisí s vyšší akumulací radiofarmaka – měřeno sondou. Po ověření metodiky na novém pracovišti

nebylo rutinní provádění ALND bez ohledu na stav sentinelové uzliny eticky možné. Nicméně větší počet pacientů pro hodnocení případné falešné negativity metodiky by byl žádoucí. (Poznámka: Vliv periareolární aplikace radiofarmaka na falešnou negativitu sentinelové uzliny na větším jsem zhodnotil v další práci v roce 2013 - viz níže). Dobré výsledky (peri-)areolární aplikace radiofarmak dodatečně potvrdila i meta-analýza publikovaných prací- Pesek 2012 (71).

4.1.2.7 Závěr

Periareolární aplikace radiofarmaka při detekci sentinelové uzliny u karcinomu prsu je jednoduchou metodou ke zjištění axilárních sentinelových uzlin. Její hlavní předností je velmi rychlé zobrazení sentinelové uzliny a dosažení vysokého poměru aktivity uzliny vůči pozadí, což je důležité z pohledu radiačně navigované exstirpace uzliny. Adaptace celého týmu na tuto variantu metodiky SLNB je velmi rychlá.

4.1.3 Vztah lymfoinvaze karcinomu prsu k histologickému stavu sentinelových uzlin

Při sledování výsledků histologického vyšetření lymfatických uzlin u pacientů po ALND byla konstatováno relativně nízké zastoupení metastatického postižení nesentinelových lymfatických uzlin. Bylo zvažováno, zda lze prakticky využít histologicky popsané lymfoinvaze pro predikci metastatického postižení sentinelové uzliny a dalších spádových uzlin bez nutnosti ALND.

4.1.3.1 Úvod

Vedle lymfoscintigrafie s identifikací sentinelové uzliny a jejím následným histologickým zhodnocením případného metastatického postižení bylo zvažováno využití samotné popsané lymfoinvaze primárního tumoru pro stratifikaci rizika metastatického postižení lymfatických uzlin. V případě selhání identifikace sentinelových uzlin nebo v případě mezních klinických situací by tak mohla prokázaná lymfoinvaze primárního tumoru případně s dalšími charakteristikami pomoci při rozhodování o dalším postupu. Jako samostatný prediktivní faktor pro metastatické postižení sentinelové uzliny popsal lymfoinvazi např. Tan 2005 (72). Míru pravděpodobnosti postižení **nesentinelových** uzlin určuje například Kohrt 2008 (73) na základě více parametrů tumoru a metastatického postižení sentinelové uzliny.

Práce navazovala v dalším souboru pacientek na předchozí práci z roku 2007, kde byla ověřena validita periareolární aplikace radiofarmak při vyšetřování sentinelové uzliny u karcinomu prsu.

4.1.3.2 Cíl

Porovnání dat z mikroskopického vyšetření karcinomu prsu s vyhodnocením lymfoinvaze a histologického nálezu v sentinelových uzlinách. Určení významu zohlednění popsané lymfoinvaze při zejména hraničních nálezech v sentinelové uzlině (izolované buňky, pozdní zobrazení sentinelové uzliny apod.).

4.1.3.3 Soubor

U souboru 50 pacientek s karcinomem prsu byla histologicky vyšetřena sentinelová uzlina a vlastní tumor a podle výsledků SLNB případně i další axilární lymfatické uzliny.

4.1.3.4 Metodika

V jedné povrchové aplikaci na areolokutánní junkci podáváme 50 MBq 99mTc - Sentiscintu radiálně ve směru k tumoru. Po lokální masáži 3-5 minut bezprostředně navazuje zobrazení na gamakameře v šikmé přední projekci. Průmět polohy sentinelová uzlina v této projekci na kůži je zakreslen značkovačem. Poloha, počet a transkutánní aktivita (C- trak) lymfatických uzlin byla definitivně

určována 16-18 h při zobrazení v přední a přední šikmé projekci. Následná extirpace sentinelové uzliny byla provedena s použitím sondy C – trak. Histologicky byly zhodnoceny sentinelové uzliny a lymfatické uzliny z exenterované axilly a vlastní tumor s ohledem na lymfoinvazi, receptorovou výbavu a další parametry. (Bioptická laboratoř s.r.o, Plzeň).

Tabulka 4.1.3-1 Charakteristiky sledovaného souboru 50 pacientek

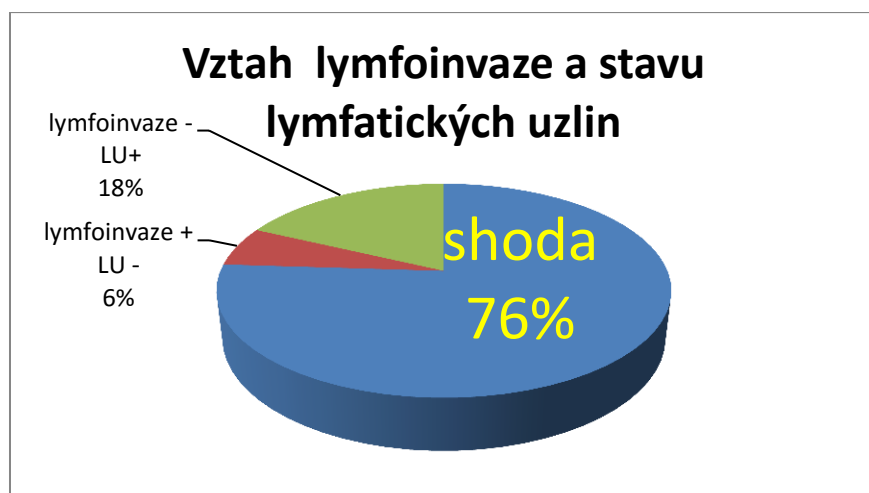
	Průměr/počet	Odchylka	Minimum	Maximum	%
Věk	60,5	9,2	43	79	
Zobrazených uzlin	2,2	1,0	1	5	
Vyjmutých uzlin	2,8	1,3	1	6	
Pravý prs	18				36
ALND, počet pozitivních SLN	20				40

4.1.3.5 Výsledky

Sentinelová uzlina (SLN) se při použití této metodiky zobrazila ve 100 %, vždy v ipsilaterální axile. Ve 100 % byla při pozitivitě axilly pozitivní sentinelová uzlina. V 38 případech (76 %) se shodoval stav sentinelové uzliny s popsanou či nepopsanou lymfoinvazí. Ve 3 případech (6 %) (z toho 1 suspektní) byla popsána lymfoinvaze, sentinelová uzlina negativní (exenterace neproběhla, ale follow up do 11/2014 – u všech negativní nález v axile a bez dalších známek rekurence tumoru). V 9 případech (18%) nebyla popsána lymfoinvaze, sentinelová uzlina pozitivní (exenterace proběhla) a ve 2 případech byla popsána pozitivita ještě dalších LU (4%).

Tabulka 4.1.3-2 Vztah histologického hodnocení lymfoinvaze primárního tumoru a metastatického postižení lymfatických uzlin

		Metastatické postižení lymfatických uzlin	
		ANO	NE
Popsaná lymfoinvaze primárního tumoru	ANO	11	3
	NE	9	27



Obrázek 4.1.3-11 Grafické zobrazení shody histologického hodnocení lymfoinvaze primárního tumoru a metastatického postižení lymfatických uzlin

4.1.3.6 Diskuse

Metastazování buněk karcinomu prsu je závislé na řadě faktorů popsaných v úvodní části celé práce. Lymfoinvaze je pouze jedním z faktorů. S ohledem na způsob zpracování vzorků primárního tumoru nemusí být existující lymfoinvaze vždy prokázána. Negativita sentinelové uzliny při prokázané lymfoinvazi může být způsobena například pozitivní imunitní reakcí organismu a zlikvidování uniklých buněk v sentinelové uzlině.

Neprokázaná lymfoinvaze při pozitivitě sentinelové uzliny bude spíše arteficiálního původu při technické obtížnosti popsat bez zvláštního zaměření všechny možná místa lymfoinvaze. Význam různých faktorů pro riziko metastatického postižení dalších uzlin uvádí následující tabulka. Je patrné, že prokázaná lymfoinvaze znamená 74% riziko postižení lymfatických uzlin, ale i neprokázaná lymfoinvaze znamená téměř 20% riziko. Tan ve své práci (53) uvádí hodnoty 75 % postižení uzlin při průkazu lymfoinvaze, a 29 % postižení uzlin při neprokázané lymfoinvazi. To je ve shodě s našimi nálezy (11 ze 14 tj.79 %, resp. 9 z 36 tj.25 %).

Tabulka 4.1.3-3 Pravděpodobnost metastatického postižení nesentinelových uzlin podle histologického vyšetření sentinelové uzliny a primárního tumoru podle BMC Cancer 2008 (73)

Marker	Zastoupení v našem souboru (%)	Pravděpodobnost postižení nesentinelových lymfatických uzlin (%)	
Izolované buňky do 0,2 mm	2	5	
Mikrometastáza 0,2-2 mm	6	42	
Makrometastáza (nad 10 mm)	32	72 (81)	
Lymfoinvaze ANO (NE)	28 (62)	74 (19)	
Velikost primárního tumoru	T1 (do 2 cm)	84	24
	T2 (2-5cm)	16	46
	T3	0	60
Věk pod 40 let (nad 40 let)	0 (100)	37 (25)	

Ke stavu lymfoinvaze by mohlo být přihlédnuto v hraničních stavech, kdy jsou pochyby o správném zobrazení sentinelová uzlina - zejména při pozdním zobrazení. Dalším hraničním případem je nález pouze izolovaných buněk v sentinelová uzlina a případně mikrometastáz, kdy by masivní lymfoinvaze mohla znamenat argument pro pokračování v exenteraci axilly.

4.1.3.7 Závěr

Mikroskopicky popsaná lymfoinvaze je rizikový faktor pro metastatické postižení lymfatických uzlin u karcinomu prsu. Samotná popsaná či nepopsaná lymfoinvaze ale není spolehlivým prediktorem metastatického postižení lymfatických uzlin včetně stavu sentinelové uzliny.

4.1.4 Lymfoscintigrafické nálezy u metastatického postižení sentinelové a další lymfatické uzliny u karcinomu prsu

Od roku 2007 se soubor pacientů s periareolární aplikací značně zvětšil. Dobré lymfoscintigrafické parametry dosahované u periareolární aplikace mě ještě vedly k posouzení případného dalšího přínosu časné lymfoscintigrafie k identifikaci pacientů s vyšším rizikem metastatického postižení axilárních uzlin. Využití časné lymfoscintigrafie a hodnocení atypického toku a akumulace

radiofarmaka v uzlinách u karcinomu prsu byly publikovány jinými autory až v roce 2013 (74) a 2014 (75).

4.1.4.1 Úvod

Zobrazení toku radiofarmaka je s ohledem na strukturu lymfatického systému častější u povrchových aplikací radiofarmaka. Za normální lymfoscintigrafický nález u SLNB u karcinomu prsu je obvykle považován prokázaný tok radiofarmaka do jedné sentinelové uzliny v přímé nebo mírně vinuté dráze (časná lymfoscintigrafie) a event. následné postupné zobrazování několika (obvykle do 2-3) lymfatických uzlin s postupně klesající akumulací radiofarmaka v jednom řetězci (pozdní lymfoscintigrafie). Anatomické uspořádání bohaté pleteně lymfatických cév prsu vykazuje jednak značné nerovnosti v luminu cév a jednak výskyt kolaterálních větví, které mohou obcházet některé uzliny. Při metastatickém postižení sentinelové uzliny a poklesu či dokonce blokádě filtrační kapacity může pak dojít k otevření bočných kolaterál a lymfa může obejít původní sentinelovou uzlinu. V tomto případě by časná lymfoscintigrafie mohla zachytit atypický tok radiofarmaka.

4.1.4.2 Cíl

Posoudit vhodnost subdermální a periareolární aplikace radiofarmaka k hodnocení toku lymfy. Popis atypických lymfoscintigrafických nálezů, které se vyskytly u metastatického postižení více lymfatických uzlin u karcinomu prsu.

4.1.4.3 Metoda

Subdermální aplikace 75 MBq Sentiscintu v objemech 0,15ml (v kombinaci s peritumorózní aplikací 25 MBq v 0,5ml) a periareolární aplikace 50 MBq Sentiscintu v objemech 0,15ml, lokální masáž, sledování toku lymfy po 5-10 minutách po aplikaci až do zobrazení sentinelové uzliny. Doplnění pozdní lymfoscintigrafie po 2 hodinách nebo 16 hodinách (dvě pracoviště). Hodnocení lymfoscintigrafický nález a zobrazení axilárních uzlin.

Za normální lymfoscintigrafický nález u SLNB u karcinomu prsu je považován prokázaný tok radiofarmaka do jedné sentinelové uzliny v přímé nebo mírně vinuté dráze (*časná lymfoscintigrafie*) a event. následné postupné zobrazování několika (obvykle do 2-3) lymfatických uzlin s postupně klesající akumulací radiofarmaka v jednom řetězci (*pozdní lymfoscintigrafie*). Za atypické zobrazení uzlin bylo považováno pozdní zobrazení sentinelové uzliny více jak za 60 minut, nízká aktivita uzliny do pětinasobku pozadí, neklesající aktivita uzlin podle pořadí. Za atypický tok radiofarmak bylo považováno více směrů toku radiofarmak, chaotický křížící se průběh různých lymfatických cest a všechny další odchylky od „normálního“ vzoru.

4.1.4.4 Soubor

26 pacientek s karcinomem prsu vyšetřených po **subdermální aplikaci** (v kombinaci s peritumorózní) v roce 2005 a části roku 2006. Následně byla u všech pacientů provedena exstirpace sentinelové uzliny a exstirpace axily. Sentinelové uzliny byly detekovány ve 100%, falešná negativita sentinelové uzliny byla v 1 případě (4%).

Od roku 2006 do roku 2010 bylo 180 pacientek s karcinomem prsu vyšetřeno po **periareolární aplikaci** byla provedena lymfoscintigrafie a exstirpace sentinelové uzliny se selektivní exstirpací axilárních uzlin jen po průkazu metastatického postižení sentinelové uzliny. Sentinelové uzliny byly detekovány ve 100%. Přesnost metody již nebyla ověřována exstirpací axily pouze sledováním

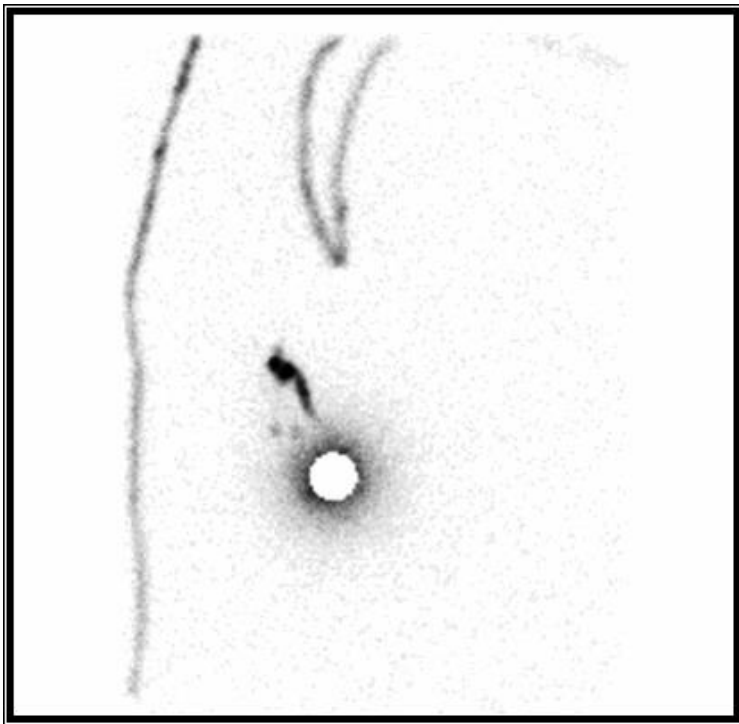
pacientů (vyhodnoceno v práci v roce 2013 bez průkazu falešné negativity sentinelové uzliny u léčených pacientů).

Charakteristiky obou souborů jsou uvedeny v níže uvedených tabulkách spolu se získanými výsledky.

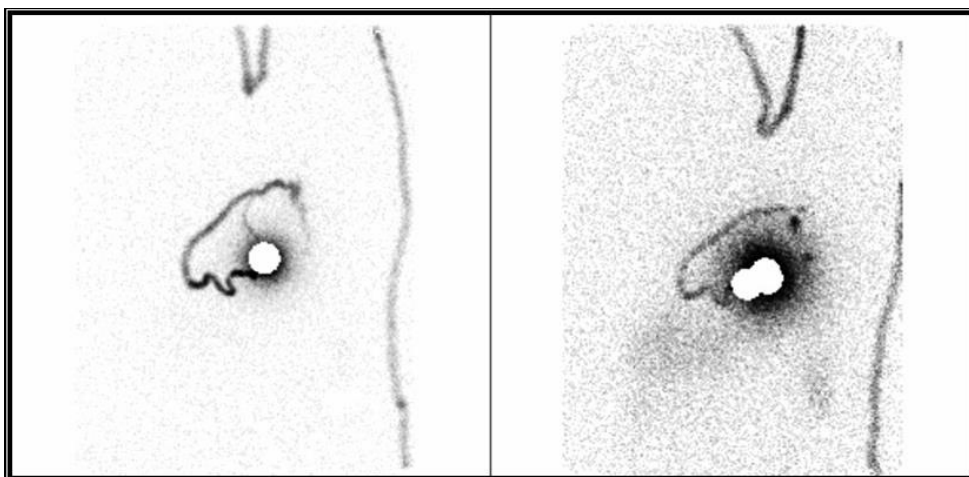
4.1.4.5 Výsledky

U subdermální aplikace jen u 2 (22%) pacientek s **metastatickým postižením** axilárních uzlin z celkem 9 byl zobrazen tok radiofarmak. U 4 (44 %) byly atypicky zobrazeny uzliny – nízká aktivita zobrazených uzlin (2x), pozdní zobrazení (1x), neklesající aktivita (1x). Stejně nálezy jsme ale zaznamenali i u 4 pacientů ze **17 bez metastatického postižení** axilárních uzlin. V relativním počtu šlo ale jen o 26 % případů. U 5 (29 %) byl tok radiofarmak z místa aplikace vizualizován na gamakameře. Při subdermální aplikaci ale nebyl zobrazen atypický tok radiofarmak z místa aplikace.

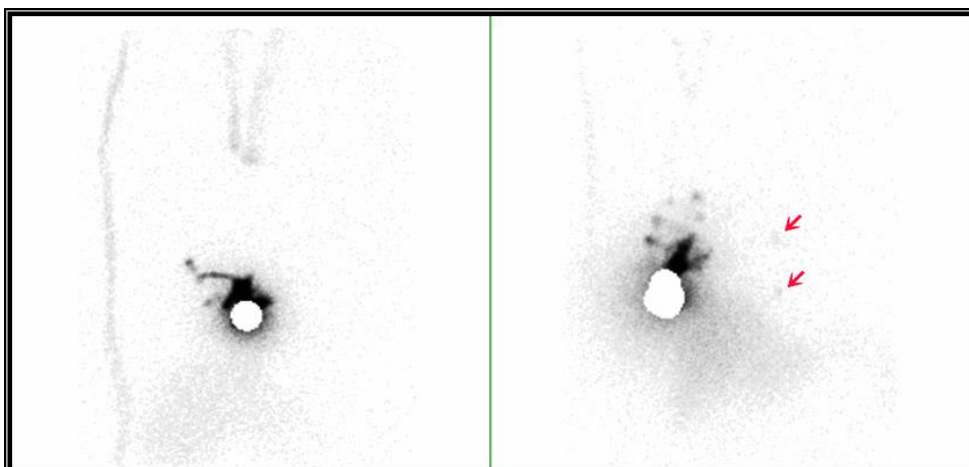
U periareolární aplikace u 8 (32%) z 25 pacientek s metastatickým postižením více axilárních uzlin byl nalezen lymfoscintigrafický nález odlišný od „normálního“. Vedle úplné blokády toku radiofarmak (izolovaný případ) nacházíme další „atypické“ lymfoscintigrafické nálezy: velmi nízká akumulace radiofarmak v SU a LU postižených metastázou, kombinace nepřímého toku radiofarmaka do axilly a nižší akumulace radiofarmak v lymfatických uzlinách, tok radiofarmak neuspořádaně více směry a/nebo zobrazení většího množství lymfatických uzlin.



Obrázek 4.1.4-1 Zobrazeny 2 cesty do axily, metastáza v první sentinelové uzlině a v další navazující uzlině a negativní druhá sentinelová uzlina



Obrázek 4.1.4-2 2 cesty do axily, jedna značně vinutá, nízký uptake radiofarmak v SLN i v dalších lymfatických uzlinách – všechny prostoupeny metastázami



Obrázek 4.1.4-3 3 cesty do axily, dále odtok parasternálně a intramamárně – metastázy v sentinelové uzlině a v dalších 7 lymfatických uzlinách

Tabulka 4.1.4-1 Data ze subdermální aplikace radiofarmaka

26 pacientů	Průměr	Odchylka	Minimum	Maximum
Věk	59,5	8,5	42	79
Zobrazené uzliny	1,6	0,6	1	3
Vyjmuté uzliny	1,7	0,9	1	5
Aktivita zobrazených uzlin	93	76	10	300
Aktivita vyjmutých uzlin	300	211	40	950

Tabulka 4.1.4-2 Data z periareolární aplikace radiofarmaka

180 pacientů	Průměr	Odchylka	Minimum	Maximum
Věk	61.3	7,6	41	85
Zobrazené uzliny	2,2	0,8	1	8
Vyjmuté uzliny	2,5	1,0	1	7
Aktivita zobrazených uzlin	2540	1930	40	16300
Aktivita vyjmutých uzlin	3550	1990	70	9600

Tabulka 4.1.4-3 Porovnání lymfoscintigrafických nálezů po subdermální a periareolární aplikaci radiofarmaka

	Subdermální aplikace		Periareolární aplikace	
	Počet	%	Počet	%
Pacienti	26	100	180	100
Negativní axila –soubor N	17	65	128	71
Metastázy v SU	8	31	52	29
Axilární metastázy – soubor M	9	34	25	14
Zobrazený tok RF u souboru M	2	22% z M	24	96 % z M
Atypický tok RF u souboru M	0	0	8	32% z M
Atypické zobrazení LU u souboru M	4	44% z M	12	48 %z M
Zobrazený tok u souboru N	5	29% z N	119	93 % z N
Atypický tok RF u u souboru N	0	0	7	5 % z N
Atypické zobrazení LU u souboru N	4	26% z N	23	18 % z N

4.1.4.6 *Diskuze:*

Většina autorů srovnávalo zobrazení sentinelových uzlin po subdermální a po periareolární aplikaci radiofarmak pouze z hlediska úspěšnosti identifikace. Někteří autoři nacházejí větší úspěšnost u periareolární aplikace (Mudun 2008 (76)). V naší práci jsme se věnovali více parametrům detekce uzlin - počtu zobrazených a vyjímáných uzlin a jejich aktivitě. Rozdíly mezi oběma metodikami jsou pak zřejmé a odpovídají více teoretickým předpokladům. Je ale potřebné zvážit menší velikost našeho souboru pacientů se subdermální aplikací radiofarmak.

Popsaná atypické zobrazení lymfatických uzlin se častěji vyskytují u metastatického postižení axilárních uzlin, ale mohou se vyskytnout i jako varianta u uzlin bez metastatického postižení. Atypické zobrazení lymfatických uzlin (nižší akumulovaná aktivita) může být způsobeno nejen infiltrací uzliny metastatickými buňkami, ale i například tukovou degenerací uzliny nebo dalšími změnami v parenchymu uzliny – například pozánětlivými. Atypická posloupnost aktivity uzlin na gamakameře (neklesající nebo dokonce stoupající) může být vedle infiltrace prvních uzlin dáno i geometrickými podmínkami (později zobrazené uzliny blíže k povrchu kamery a podobně).

Na základě těchto pozorování doporučujeme při nálezů takového „atypického“ obrazu lymfoscintigrafie maximální obezřetnost při jeho interpretaci onkochirurgickému týmu zejména s ohledem na možnost metastatického postižení nesentinelových lymfatických uzlin.

Jde o záměrné sledování souboru pacientů, kteří se vyskytují ve stále se snižující frekvenci, s mnohočetným postižením axilárních uzlin, které směřovalo zejména k vytvoření pomocného kritéria k identifikaci pacientů s vyšším rizikem postižení axilárních uzlin a potenciálně falešně negativní sentinelovou uzlinou již na základě lymfoscintigrafie.

4.1.4.7 *Závěr*

Subdermální aplikace radiofarmak (v kombinaci s peritumorozní) zobrazuje menší počet axilárních uzlin o menší aktivitě a vede i k menšímu počtu vyjmutých uzlin o nižší detekovatelné aktivitě ve srovnání s periareolární aplikací radiofarmak.

Časná lymfoscintigrafie **u subdermální aplikace** radiofarmak nad tumor je málo přínosná pro hodnocení případných odchylek od normálního průběhu lymfatického toku, protože se zobrazuje relativně málo často (cca 1/3 případů). Nicméně při nálezů atypického zobrazení lymfatických uzlin u SLNB je potřeba zvážit možnost metastatického postižení axily.

Časná lymfoscintigrafie **u periareolární aplikace** je vhodná pro zobrazení toku radiofarmak v lymfatických cévách. V případě blokády sentinelové uzliny a dalších axilárních uzlin může dojít k zobrazení atypického lymfoscintigrafického nálezu na gamakameře. Při takovém nálezů, který ale vždy pro metastatické postižení nesvědčí, doporučujeme maximální obezřetnost při jeho interpretaci onkochirurgickému týmu zejména s ohledem na možnost metastatického postižení nesentinelových lymfatických uzlin.

4.1.5 Metodika detekce sentinelové uzliny a SLNB u karcinomu prsu v České republice

V roce 2010 byla metodika SLNB u karcinomu prsu v České republice již široce využívána v různých variantách, jejichž přehled jsem publikoval v roce 2011.

4.1.5.1 Cílem

práce bylo provedení průzkumu aktuálně používaných lymfoscintigrafických metodik při SLNB na odděleních nukleární medicíny v České republice se základními výstupy při operačních výkonech a porovnání s publikovanými pracemi.

4.1.5.2 Metoda

Dotazníková akce na pracovištích nukleární medicíny v České republice (ČR).

4.1.5.3 Výsledky

Dotazníky o používané metodice vyplnilo 29 pracovišt v ČR z 38 pracovišt, které SLNB provádí, z celkového počtu 45 pracovišt nukleární medicíny ve vcelku rovnoměrném rozložení po ČR, více jak 1/3 aplikuje pro více chirurgických pracovišt. Lokální metodiky byly různými pracovišti podle jejich údajů vypracovány na základě mixů informací ze SNM, EANM, stží a podobně. Některá pracoviště využívají více typů metodik. V přehledu jsou uvedeny základní varianty parametrů používaných v ČR s jejich relativním zastoupením v klinické praxi. Indikace: T1 až T2 a zcela ojediněle do T3, 75 % pracovišt udává maximální velikost tumoru 30 mm, ostatní mají další kritéria, podle nichž SLNB uplatňují i u větších tumorů. U DCIS je prováděna SLNB na 67 % pracovišt. Po neoadjuvantní chemoterapii je prováděna SLNB pravidelně nebo příležitostně na 57 % pracovišt. Radiofarmakum a způsob aplikace: V ČR jsou používány pouze radiokoloidy albuminu. Zhruba stejný počet pracovišt používá větší koloidní částice (nad 100nm) i malé koloidy (pod 100 nm) velmi podobné aktivity (100-120 MBq). Mírně převažuje peritumorozní (o 10 %) aplikace radiofarmaka nad subdermální /intradermální či periareolární aplikací. U multicentrického karcinomu je SLNB indikována v ČR jen u 55 % pracovišt a aplikace radiofarmaka je téměř z 60 % periareolární a z 30 % subdermální /intradermální. Lymfoscintigrafii k orientačnímu zobrazení počtu a lokalizace fokusů s radiofarmakem provádí všechna pracoviště. Lymfoscintigrafické zobrazení spočívá nejčastěji v AP (téměř 100%) projekci, doplněné bočnou projekci (cca 90%) nebo méně častou (cca 1/3 pracovišt) přední šikmou projekcí nebo SPECT či SPECT / CT zobrazením. Vždy dojde k proměření transkutánní aktivity před vlastním řezem, z hlediska použití sond mírně převažuje C-track. Barvivo používá již jen menšina (1/3) pracovišt. Vyjímané uzliny mají vysoký poměr aktivity vůči pozadí - cca 30 násobek, počet

vyjímaných uzlin je v průměru 1.7. Polovina operatérů čeká většinou na výsledek histologického vyšetření SLN během operace, část z nich ale kombinuje operaci i v druhé době pro větší diagnostickou jistotu podrobnějšího histologického vyšetření. Výstupy z histologického hodnocení SLN: Histopatolog používá při hodnocení preparátů z SLNB imunohistochemii - (IHC) - na většině pracovišť (84 %) rutinně nebo v menší četnosti výběrově. Při výskytu pouze mikrometastáz v SLN je disekce lymfatických uzlin axily (ALND) provedena na 80 % pracovištích vždy a u zbytku pracovišť výběrově s uplatněním normogramů podle klinicko- patologických nálezů nebo podle preferenci pacientek. U ITC je ALND provedena na 50 % pracovišť vždy a na 50 % výběrově s obdobnými kritérii. Extraaxiální SLN (včetně vnitřního mamárního řetězce - IMC) jsou exstirpovány s různými omezeními na téměř 40 % pracovišť (např. jen intramamární).

Tabulka 4.1.5-1 Používaná radiofarmaka v ČR v roce 2010

radiofarmakum	na % pracovišť	objem v ml	rozptyl v ml	aktivita v MBq	rozptyl aktivity
1.Sentiscint (Medi-radiopharma HU)	59	1	0,1-6	115	20-500
2.Nanocoll (GE Healthcare S.r.l., IT)	31	0,8	0,1-2	104	37-200
3.Nanocis (CIS bio international, FR)	6,9	1,1	0,1-2	75	50-150
4.Nano-albumon (Medi-radiopharma HU)	21	1,3	0,1-2	133	30-400
Malé koloidy (farmaka 2.-4.) celkem	59	1	0,1-2	104	30-400

Tabulka 4.1.5-2 Používané aplikace radiofarmaka v ČR v roce 2010

sledovaný parametr	na % pracovišť	objem v ml na 1 aplikaci
hluboká peritumorálně	62	0,32
povrchová periareolárně	52	0,23
povrchová subdermálně	52	
kombinace hluboká a povrchová	45	
průměr		0,29

Tabulka 4.1.5-3 Další parametry SLNB v ČR v roce 2010

Sledovaný parametr	na % pracovišť
indikace	
maximální velikost tumoru k použití metodiky SLN do 3cm	74
indikace u velikosti tumoru T1 a 2	100
biopsie SLN u DCIS	67
po chemoterapii občas nebo pravidelně	57
histologie	
použití imunohistochemie	92
vždy disekce axilly při výskytu mikrometastáz v SLN	79
výběrově disekce axilly při výskytu mikrometastáz v SLN	21
vždy disekce axilly při výskytu izolovaných buněk v SLN	47
výběrově disekce axilly při výskytu izolovaných buněk v SLN	53
exstirpace extraaxilárních SLN	42
další	
sledování úspěšnost metody	90
aplikace radiofarmaka i pro další pracoviště, kde ONM nemají	38

Zpětná vazba: Úspěšnost metodiky SLNB je sledováno na 90 % pracovišť i po uplynutí learning time a zpracování vstupního souboru, což umožňuje průběžnou i následnou kontrolu úspěšnosti při používání modifikací obecně užívaných principů metody.

4.1.5.4 Závěr

Přes podstatné rozdíly v metodice lymfoscintigrafické identifikace sentinelové uzliny mezi jednotlivými pracovišti v ČR, které ale obvykle odpovídají uznávaným variantám metodiky, jsou výsledky z jednotlivých pracovišť v České republice projevem robustnosti metodiky. S ohledem na některé speciální klinické případy – izolované buňky- pN0i+, extraaxilární postižení, multicentrický karcinom a další se jeví přístup v České republice jako mírně opatrnější, konzervativnější, nicméně jako připravený na změny, které doporučují postupně dokončované studie.

4.1.6 Dlouhodobá kontrola efektivity biopsie sentinelové uzliny sledováním výsledků komplexní terapie

Dlouhodobé sledování kvality podílu nukleární medicíny na efektivitě SLNB se musí obejít bez provedení ALND u negativních sentinelových uzlin s ohledem na etický důsledek prokázaného přínosu SLNB se selektivní ALND. Falešná negativita sentinelové uzliny vede k odlišné onkologické léčbě a může se projevit v časně rekurenci choroby. Jedním z dostupných nástrojů sledování kvality lymfoscintigrafie je hodnocení statistických dat. K tomu jsme postupně přistoupili v dalších pracích.

4.1.6.1 Úvod

Kontrola kvality převzatých diagnostických a terapeutických postupů se na většině klinických pracovišť obvykle omezuje na iničiální ověření, zda je po zavedení nového postupu dosahováno obdobných výsledků, jaké byly publikovány na pracovištích klinického výzkumu.

V případě metodiky detekce sentinelové uzliny (sentinel lymph node – SLN) u karcinomu prsu je situace odlišná. Od publikace prvních prací o detekci sentinelové uzliny radiokoloidem na konci minulého tisíciletí (Veronesi 1997 (2)) se jednalo o slibnou metodu, adaptovatelnou na většinu klinických pracovišť. Postupně bylo rozpracováno více různě efektivních modifikací často v závislosti na konkrétních podmínkách daného zdravotnického zařízení (dostupnost oddělení nukleární medicíny, zkušenosti s patentní modří, organizace operativy apod.).

Biopsie sentinelové uzliny (sentinel lymph node biopsy - SLNB) je prováděna našem pracovišti u časných stádií karcinomu prsu od roku 2000. Radiofarmakum bylo aplikováno zpočátku do okolí nádoru a později i podkožně nad tumor. Následně bylo provedeno zhodnocení souboru našich pacientek, které po provedení SLNB podstoupily i disekci podpažních lymfatických uzlin (axillary lymph node dissection - ALND). Získané výsledky nám umožnily zavést techniku SLNB do rutinní klinické praxe s prováděním exenterace podpažních lymfatických uzlin pouze v případě pozitivní sentinelové uzliny.

4.1.6.2 Cílem

práce bylo posouzení efektivity biopsie sentinelové uzliny a na ní navazující terapie karcinomu prsu po modifikaci metody SLNB u nového souboru pacientek bez plošného provádění ALND.

4.1.6.3 *Soubor a metoda*

V průběhu let 2006-2010 bylo na onkologickém oddělení Nemocnice Pelhřimov sledováno 94 pacientek s karcinomem prsu po SLNB, průměrného věku 61 (\pm 10) let. Všechny pacientky měly tumor do velikosti T2 v TNM klasifikaci (85 % T1 – do 20 mm, 10 % T2 - 20-50 mm, 5 % TIS). SLNB byla provedena po aplikaci 50 MBq radiofarmaka (RF) s většími koloidními částicemi (průměrně 140 nm) - preparát Sentiscint (MEDI-RADIOPHARMA Ltd., HU) – do okolí prsní bradavky.

V případě positivity sentinelové uzliny byla indikována exenterace axily. V 79 % z celého souboru pacientek byla indikována radioterapie prsu a výběrově i axily. Radioterapie prsu byla provedena ve 100 % u konzervativního chirurgického výkonu na prsu (breast conserving therapy – BCT), ozáření axily ve 100 % u pozitivní sentinelové uzliny, výběrově po mastektomii a mikrometastatickém postižení sentinelové uzliny. Následně byly pacientky sledovány v onkologické ambulanci naší nemocnice a léčeny podle standardního protokolu s důrazem na načasování. Chemoterapie byla obvykle zahajována za 2-3 týdny po operaci, radioterapie prsu následovala bezprostředně po ukončení chemoterapie. Pokud chemoterapie nebyla prováděna, radioterapie prsu následovala do 1 měsíce od operace.

Průměrná doba sledování byla 3,9 roku (47 měsíců) s rozptylem 2-6 let. Byly hodnoceny dlouhodobé parametry související s efektivitou celého diagnosticko-terapeutického řetězce.

4.1.6.4 *Výsledky*

Sentinelová uzlina byla pozitivní u 25 (27 %) pacientek, z nichž se u 6 (23 %) jednalo o histologicky zjištěné postižení uzliny klasifikované jako pN1mi (mikrometastázy 0,2-2 mm a/nebo více jak 200 buněk) nebo pN0i+ (izolované buňky či klustery maligních buněk do 0,2 mm, zjištěné barvením H&E nebo imunohistochemicky).

U jedné pacientky (1 % případů) jsme zachytili ve sledovaném intervalu lokální rekurenci (LR). Jednalo se o recidivu v jizvě po mastektomii, pacientka ale nepodstoupila radioterapii. Nodální rekurence (NR), axilární rekurence (AR) ani vzdálená rekurence (DR) nebyly zjištěny u žádné pacientky. Přežití bez nemoci (DFS) dosáhlo ve sledovaném intervalu 93 pacientek (99 %) a celkové přežití (OS) také 93 pacientek (99 %). Zaznamenali jsme pouze 1 případ úmrtí na interkurentní onemocnění.

4.1.6.5 *Diskuze*

Většina oddělení nukleární medicíny se podílela na lokálním klinickém testování nové metody obvykle na vzorku 20-50 pacientů. Během iniciálního prověřování efektivity SLNB byly sledovány parametry důležité pro rutinní zavedení metody - tj. účinnost nalezení sentinelové uzliny a falešná negativita sentinelové uzliny. Sentinelová uzlina by měla být nalezena ideálně ve 100 %, ve skutečnosti je detekována například podle Chagpara (70) v 91 % až 95 %, podle výsledků studie NSABP B-32 (77) v 97 %. Falešná negativita sentinelové uzliny by měla být ideálně 0 %, je ale akceptovatelná do 5-10 % (78). Metoda byla přijata do rutinní klinické praxe, pokud konkrétní lokálně dosažené výsledky SLNB nepřesáhly výše uvedené přípustné limitní hodnoty. Výsledkem rutinního zavedení SLNB bylo přibližně 70% omezení exenterace axilárních lymfatických uzlin (78) a následně i snížení výskytu lymfedému horních končetin také přibližně o 70 % (79).

Následovaly roky úspěšného využívání metody SLNB na většině pracovišť nukleární medicíny v ČR, během nichž byly postupně uveřejňovány nové výsledky rozsáhlých studií v Evropě i ve světě. Na jejich podkladě docházelo k dalším úpravám metody SLNB, týkajících se například i místa aplikace

radiofarmaka (periareolární, subdermální), využitelnosti výsledků histologického vyšetření sentinelové uzliny (význam izolovaných buněk), až po volbu terapie (ozáření axily při parciálních výkonech).

Vliv nových úprav metody SLNB na osud pacientů s karcinomem prsu ale nebyl na nových souborech pacientů na jednotlivých pracovištích ověřován. Při prokázaném snížení morbidit pacientek po zavedení SLNB nebyl totiž možný návrat k nyní již nezdůvodnitelné plošné axilární disekci lymfatických uzlin u časných stádií karcinomu prsu. Dodatečné ověření kvality změněné metodiky SLNB se tak stalo komplikovanější.

U péče o karcinom prsu v časném stádiu se jedná o poměrně metodicky náročný řetěz navazujících a na sobě závislých činností od diagnostiky, přes chirurgický výkon, histologické vyšetření až ke komplexní onkologické léčbě. Zhoršení efektivity některého z dílčích kroků v tomto diagnosticko - terapeutickém řetězci může negativně ovlivnit celkový osud pacienta.

Považujeme proto za vhodné, aby všechny zúčastněné obory kriticky přistupovaly k hodnocení svého podílu na celkovém klinickém výsledku péče o pacienta. V případě výskytu nepříznivých výsledků krátkodobého i dlouhodobého sledování by mělo dojít k revizi a eventuálně úpravě příslušné části postupu. V případě podílu specialistů nukleární medicíny se může jednat u krátkodobého sledování o změnu v účinnosti nalezení sentinelové uzliny například při změně parametrů radiofarmaka (velikosti částic), která se projeví okamžitě změnou v detekci SLN a na kterou je potřeba reagovat například úpravou objemu injekce, případně změnou místa aplikace.

Změny, které vedou ke zvýšení falešné negativity sentinelové uzliny, se projeví až u dlouhodobého sledování pacientů. Postižení uzlin má nejen lokální význam, ale negativně ovlivňuje celkový klinický osud pacientů (80,81). K dlouhodobému hodnocení efektivity metodiky SLNB je tak vhodné použít zavedené a obecně uznávané kvantitativní parametry v onkologii.

Jde zejména o dlouhodobé hodnocení stavu lymfatických uzlin - nodální rekurence (NR) a axilární rekurence (AR). Dále z celkových parametrů i distální rekurence (DR), přežití bez nemoci (DFS) a celkové přežití pacienta (OS). Tyto parametry sledované ve vhodném časovém úseku mohou odhalit případné nedostatky při detekci sentinelové uzliny (Tabulka 1).

Tabulka 4.1.6-1 Publikované hodnoty sledovaných statistických parametrů vztahované k pětiletému intervalu sledování

Parametr	Publikované hodnoty
Lokální rekurence LR	2,4-2,7 % (82), 1,6-3,1 % (79), 2-3 % (83)
Nodální rekurence NR	0,4-0,7 % (79, 82), dříve 1-6 %
Axilární rekurence AR	0,5-1,5 % (82), dříve 0-4,5 %
Distantní rekurence DR	2,8-3,2 % (82), ale také až 6-8 % (83)
Celkové bezpříznakové přežití DFS	89 % (82), 82,2-83,9 % (79), 86-90 % (83)
Celkové přežití OS	95-96,4 % (82), 91-93,5 (79), 94 % (83), dříve 90,7 -92,3 %

Pro zlepšení zejména peroperační detekce sentinelových uzlin (zvýšení aktivity SLN) byla na našem pracovišti v roce 2006 zavedena u SLNB aplikace radiofarmaka do okolí prsní bradavky. Byla ověřena 100% účinnost detekce SLN a vysoký záchyt radiofarmaka, usnadňující i práci operátora. Falešná negativita sentinelových uzlin ale nemohla být bezprostředně ověřena. Všechny pacientky po SLNB, které byly v péči naší onkologické ambulance, byly tedy dále sledovány v průběhu dalších let. Všechny pacientky byly po SLNB důsledně léčeny chemoterapií a zejména u BCT byla důsledně indikována radioterapie prsu.

Maximum rekurencí karcinomu prsu je přitom udáváno je mezi 2. a 5. rokem 7 a proto i minimální délka sledování pacientů by měla ležet v tomto rozmezí. Při použití hormonální terapie a chemoterapie se medián rekurence posouvá mezi 5-7 let a doba sledování by měla být prodloužena.

Námi dosažené výsledky se vztahují k průměrné době sledování 3,9 roku. Relativně horší referenční hodnoty uvedené v tabulce 1 se vztahují k pětiletému intervalu sledování. Proto v budoucnu proběhne ještě další zpracování našeho souboru pro dobu sledování 5 let.

4.1.6.5.1 Vliv SLNB na lokoregionální rekurenci

Nodální rekurence. Nodální rekurence závisí na přežití maligních buněk v lymfatických uzlinách nebo na jejich přesunu z okolí resektátu karcinomu při jejich přežití. Přežití buněk je minimalizováno dobře provedeným chirurgickým výkonem se SLNB a standardní adjuvantní onkologickou léčbou včetně radioterapie v indikovaných případech (84, 85).

Při zavádění SLNB v různých modifikacích bylo upozorňováno na riziko zvýšení zejména nodální rekurence pro nevyjmutí metastatických LU i neaxilárních (falešná negativita SLNB). Toto se rozsáhlými studiemi uváděných v práci Glehner (78) nepotvrdilo.

Axilární rekurence. Pokud je SLNB s následnou komplexní terapií provedena standardně, lze u pacientek s negativními sentinelovými uzlinami bez axilární disekce lymfatických uzlin očekávat axilární rekurenci mezi 0 a 4.5 % při mediánu sledování 22-39 měsíců. A nověji dokonce pod 1 % (82).

Lokální rekurence. Lokální rekurence závisí na přežití maligních buněk v okolí resektátu a to závisí na vzdálenosti okrajů resektátu tumoru od ponechaných tkání (počet maligních buněk) a provedení radioterapie (zničení maligních buněk).

4.1.6.6 Závěr

Kontrola účinnosti metodiky SLNB je potřebná i po vyhodnocení iniciálního kontrolního souboru pacientů s provedenou ALND. Potřeba dalšího hodnocení kvality SLNB se selektivní ALND je vyvolána přijímáním dalších úprav metodiky podle postupně uveřejňovaných výsledků rozsáhlých studií. Kontrola dlouhodobé efektivity SLNB je realizovatelná výpočtem běžně používaných základních parametrů účinnosti komplexní terapie v onkologii. Je přitom ale nutné kriticky sledovat a posuzovat vlivy případných změn terapeutických postupů. Zejména účinnější chemoterapie a radioterapie může maskovat případné selhání nových modifikací metodiky SLNB.

V současné době se operace řízená výsledky SLNB s periareolární aplikací radiofarmaka u pacientek s karcinomem prsu v kombinaci s radioterapií jeví jako velmi efektivní, splňující požadavky na nodální kontrolu nemoci a při uplatnění standardního léčebného protokolu zabezpečuje dobré celkové výsledky komplexní onkologické léčby.

Za klíčové vlivy pro dosažení dobrých výsledků při péči o pacientky s časným karcinomem prsu přitom považujeme efektivní SLNB, následovanou dobře načasovanou, moderní agresivní chemoterapií v kombinaci s důslednou a cílenou indikací radioterapie.

4.1.7 Indikace axilární disekce uzlin při nálezu mikrometastatického postižení sentinelové uzliny u karcinomu prsu.

Vyšší počet dobře identifikovatelných lymfatických uzlin při SLNB u periareolární aplikace radiofarmaka se začal jevit výhodný při požadavku na vyšetření 3 sentinelových uzlin při makrometastatickém postižení. Snažili jsme se zjistit přínos vyjmutí 2-3 sentinelových uzlin v některých mezních situacích, jako je mikrometastatické postižení sentinelové uzliny.

4.1.7.1 Úvod

Metastatické postižení axilárních uzlin je významným prognostickým faktorem karcinomu prsu rozhodujícím o volbě komplexní onkologické léčby. Před zavedením biopsie sentinelové uzliny (SLNB) byl stav uzlin zjišťován axilární disekcí lymfatických uzlin (ALND). Při použití metodiky SLNB se dnes frekvence ALND významně snížila u časných stádií karcinomu prsu bez hmatných axilárních lymfatických uzlin. Exenterace axily je aktuálně jednoznačně doporučována pouze u 3 a více pozitivních sentinelových uzlin (SLN). Není naopak indikována u sentinelové uzliny bez prokázaných nádorových buněk nebo při přítomnosti pouze izolovaných nádorových buněk (ITC) (3, 26, 69, 86,87).

Přínos ALND je dále zkoumán u pacientek s méně jak 3 pozitivními sentinelovými uzlinami a/nebo pouze s mikrometastatickým postižením. Přehled je uveden v tabulce 1. Nové doporučení Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) pro rok 2014 nevyžaduje ALND u 1 až 2 pozitivních sentinelových uzlin v případě, že prs je zcela ozářen (88). Přesto u makrometastatického postižení SLN uplatňujeme na našem pracovišti prozatím konzervativní přístup s provedením ALND a očekáváme doporučení z dalších velkých studií, které v sobě zřejmě zahrnou i vazbu na komplexní terapii.

Tabulka 4.1.7-1 Indikace ALND po SLNB podle nálezu metastatického postižení sentinelových uzlin

ALND ANO	ALND NE	ALND bez konsensu
3 a více pozitivních SLN (SLN+) dle (26, 69)	negativní SLN (SLN-) dle (3)	mikrometastatické postižení SLN (SLNmi+)
	izolované tumorózní buňky (SLN i+) dle (86)	2 a méně pozitivních SLN

U mikrometastatického postižení, jehož četnost roste, však provedení ALND kriticky zvažujeme a porovnáváme naše lokální výsledky s publikovanými doporučeními. Selektivní výběr uzlin k histologickému vyšetření podle metodiky SLNB s sebou přináší až 2% roční nárůst incidence mikrometastatického postižení uzlin (89,90). Kvůli nejasnému klinickému významu takto zachycených mikrometastáz bylo v rámci TNM klasifikace zavedeno speciální označení pN1mi.

Podle metodiky SLNB je s mírně odlišnou úspěšností zobrazováno a extirpováno různé množství uzlin - závisí zejména na velikosti částic použitého radiofarmaka a na místě vpichu. Optimální počet 3 uzlin není bohužel vždy možno vyjmout - zejména s ohledem na nízkou aktivitu uzliny k okolní tkáni. Při SLNB je tedy často vyjmuta jen jedna či dvě uzliny. Proto je potřebné zvolit jasná kritéria pro

rozhodování o provedení ALND podle míry rizika postižení dalších axilárních uzlin i při menším počtu vyjmutých sentinelových uzlin.

4.1.7.2 *Cíl*

Zhodnocení výskytu metastatického postižení axilárních uzlin po ALND, která byla provedena při nálezu mikrometastatického postižení (některé) sentinelové uzliny. Určení rizika výskytu makrometastatického postižení axilárních uzlin podle počtu a metastatického postižení sentinelových uzlin. Doporučení vhodného postupu při SLNB pro axilární kontrolu nemoci při nálezu mikrometastatického postižení sentinelové uzliny.

4.1.7.3 *Metoda:*

SLNB byla provedena po aplikaci 50 MBq radiofarmaka (RF) s většími koloidními částicemi (průměrně 140 nm) - preparát Sentiscint (MEDI-RADIOPHARMA Ltd., HU) o objemu 0,15-0,25 ml do okolí prsní bradavky u pacientek s velikostí tumoru do 50 mm (T1,T2 v TNM klasifikaci) a klinicky negativními lymfatickými uzlinami.

Časná lymfoscintigrafie po 10 minutách od aplikace je zaznamenána v přední šikmé projekci s horní končetinou zvednutou za hlavu. Po zobrazení uzliny akumulující radiofarmakum je barevně označen průmět uzliny na kůži. Pozdní akvizice probíhá u domácích pacientů po 16-18 hodinách, u pacientů ze spolupracující nemocnice po 2-3 hodinách. Zobrazována je standardně přední šikmá a přední projekce na dvouhlavé gamakameře opět se zvednutou horní končetinou za hlavu a s případným doplněním barevných značek na kůži nad průměty dalších akumulujících uzlin.

Po pozdním scanu je změřena perkutánní aktivita zobrazených uzlin sondou C-trak (výrobce Care Wise Medical Products Corporation, USA) v impulzech za sekundu. Nejprve měříme v přední šikmé projekci v okolí kožních značek, označujících průměty uzlin a zaznamenáváme nejvyšší naměřenou aktivitu. Poté upravujeme polohu paží do upažení – polohy pacientky při operaci. Při upažení ale většinou dochází k posunu uzlin. Opět proto provádíme měření sondou a hledáme aktivitu blízkou původně zaznamenané maximální aktivitě v přední šikmé projekci. Při nalezení obdobné maximální aktivity provádíme definitivní označení na kůži.

Během několika následných hodin je proveden vlastní chirurgický zákrok. Operatér vyjímá ideálně 3 aktivní uzliny. Při zobrazení více než 3 aktivních uzlin se exstirpují pouze ty s aktivitou nad jednu desetinu aktivity nejvíce akumulující uzliny (ta nemusí být vyjmutá nutně jako první, ani nemusí jít nutně o první sentinelovou uzlinu). Při zobrazení nebo vyjmutí méně než 3 uzlin není pravidlo „jedné desetiny“ uplatňováno a jsou vyjímány i uzliny s aktivitou nižší. Dále se vždy exstirpují i neaktivní ale peroperačně hmatné - zvětšené uzliny. Barvivo k vizualizaci lymfatik (patent blau) již v naší upravené metodice nepoužíváme.

Histologické hodnocení zajišťuje Biopstická laboratoř Plzeň včetně imunohistochemického vyšetření. Všechny pacientky jsou dále klinicky sledovány.

4.1.7.4 *Soubor*

V letech 2006-2013 bylo vyšetřeno metodou SLNB s periareolární aplikací radiofarmaka 265 pacientek (průměrný věk 62,4,+- 8,7 roku, rozptyl 35-86 let, pravý prs postižen u 116 (44 %), levý u 149 (56 %). V průměru bylo zobrazeno 2,1 sentinelových uzlin (+- 0,8, rozptyl 1-8), vyjmutu v průměru 2,4 uzlin (+-0,98, rozptyl 1-7). U 82 pacientek (31 %) byla pozitivní sentinelová uzlina (makro nebo mikrometastatické postižení). Z toho u 17 pacientek (6,4 % z celkového počtu pacientek) bylo

prokázáno pouze mikrometastatické postižení (velikost metastázy 0,2-2 mm). U dalších 4 pacientek (1,5 %) byla nalezena kombinace mikrometastatického a makrometastatického postižení dvou různých sentinelových uzlin, přičemž nebylo možné jednoznačně odlišit, která uzlina byla skutečně první sentinelová (obrázek 1 a 2). U 7 pacientek s pouze mikrometastatickým postižením a alespoň jednou negativní uzlinou byla provedena ALND. ALND byla také provedena u všech 4 pacientek s kombinací mikrometastatického a makrometastatického postižení sentinelových uzlin. Pacientky byly následně sledovány v průměru 41 měsíců.



Obrázek 4.1.7-1 Obtížná identifikace první sentinelové uzliny podle polohy

4.1.7.5 *Výsledky*

U všech pacientek s mikrometastatickým postižením SLN byly vyjmuty při SLNB alespoň dvě sentinelové uzliny. Ve skupině 17 pacientek se solitárním mikrometastatickým postižením SLN a alespoň jednou další vyjmutou a negativní uzlinou při SLNB byly u 7 pacientek po ALND nalezeny v axile pouze negativní lymfatické uzliny. U zbylých 10 pacientek bez ALND nebyla prokázána axilární rekurence v průběhu sledování (Poznámka: Sledování do 1-2015). U poloviny (2) pacientek s kombinovaným mikrometastatickým a makrometastatickým postižením různých SLN bylo nalezeno po ALND metastatické postižení i dalších axilárních uzlin. U druhé poloviny byly axilární uzliny negativní.

4.1.7.6 *Diskuze*

Pacientek s kombinovaným mikro a makrometastatickým postižením různých sentinelových uzlin je jen marginální množství v celém sledovaném souboru (4 pacientky z 265 sledovaných, tj. 1,5 %). V podsouboru pacientek s mikrometastatickým postižením SLN ale již tvoří přibližně 20% podíl (4 pacientky z 21). Kdybychom v tomto podsouboru vyjmuli pouze jednu sentinelovou uzlinu, našli mikrometastatické postižení a dále neprováděli ALND, u dvou pacientek z 21 (10 %) bychom nenalezli makrometastatické postižení axily. Při vyjmutí dvou sentinelových uzlin je totiž někdy těžké rozhodnout o jejich pořadí. Polohu ani aktivitu uzliny nelze (v naší metodice SLNB) použít jako jednoznačné kritérium „pravosti“ sentinelové uzliny k cílené exstirpaci ani při radiačně navigovaném výkonu. Proto bychom se pak měli řídit postupem, který uplatňujeme v případě makrometastatického postižení SLN - tedy provést ALND. (Obr 1) Někdy nelze od sebe dobře rozlišit zobrazené uzliny ani na gamakameře. Na obrázku 1 je sice možné na gamakameře vidět odděleně více uzlin, při radiačně navigovaném výkonu je ale nebylo možno bezpečně odlišit in vivo. Nalezená

aktivita uzliny s makrometastázou byla navíc obdobná jako aktivita s mikrometastázou (což není tak zvláštní situace - viz práce Lymfoscintigrafické nálezy u metastatického postižení sentinelové a další lymfatické uzliny).

Vcelku jednoznačný výsledek jsme získali u pacientek s jen solitárním mikrometastatickým postižením SLN a alespoň jednou další negativní uzlinou vyjmutou během SLNB po zhodnocení ALND a dlouhodobého sledování axily.

Protože mikrometastatické postižení i jen jedné exstirpované SLN je považováno za negativní prognostický faktor (91), je nutné provést ještě analýzu prognózy u takto postižených pacientek a posoudit význam axilární kontroly nemoci v rámci komplexní terapie.

4.1.7.7 Závěr

Při vyjmutí pouze jedné sentinelové uzliny s nálezem izolovaného mikrometastatického postižení není možno s dostatečnou pravděpodobností predikovat postižení dalších axilárních uzlin a upustit od ALND. Pokud nalezneme dvě sentinelové uzliny – jednu s mikrometastatickým a jednu s makrometastatickým postižením provedeme ALND. Pokud vyjmeme dvě a více sentinelové uzliny a nalezneme vedle solitárního mikrometastatického postižení uzliny alespoň jednu negativní uzlinu, je riziko postižení dalších axilárních uzlin malé a není nutné indikovat ALND.

Pečlivé sledování doporučení z budoucích větších studií s porovnatelnou metodikou je ale nutností, vyplývající z kontroverznosti výsledků i závěrů již publikovaných prací.

4.1.8 Prognóza pacientek s mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny u karcinomu prsu

Prognostický význam mikrometastatického postižení sentinelové uzliny na vzorku pacientů s více exstirpovanými negativními axilárními uzlinami v průběhu SLNB jsme sledovali po uplynutí dostatečného časového odstupu od SLNB.

4.1.8.1 Úvod

Léčba karcinomu prsu je individualizována podle biologické charakteristiky buněk nádoru a TNM klasifikace, která popisuje velikost nádoru (T), stupeň postižení lymfatických uzlin (N) a metastázování nádoru (M).

Pro určení rozsahu postižení regionálních lymfatických uzlin byla vypracována metodika biopsie sentinelových lymfatických uzlin (SLNB). V klinické praxi se u karcinomu prsu uplatňuje SLNB zejména u axilárních uzlin, sentinelové lymfatické uzliny v interním mamárním řetězci jsou exstirpovány jen zřídka. SLNB v řadě případů nahradila dříve rutinně uplatňovanou axilární lymfadenektomii (ALND) zejména u tumorů v časném stádiu (T1-2) bez hmatných lymfatických uzlin. ALND dnes zůstává vyhrazena pro klinické situace s vysokou pravděpodobností metastatického postižení axilárních uzlin mimo jiné ke zlepšení regionální kontroly nemoci, ale i prognózy pacientek.

Jednoznačnou indikací k provedení ALND je dnes metastatické postižení 3 a více uzlin exstirpovaných v průběhu SLNB. Naopak jednoznačnou indikací k neprovedení ALND je sentinelová uzlina zcela bez nádorových buněk nebo při průkazu pouze izolovaných nádorových buněk (ITC) v sentinelové uzlině (3,26, 69, 86,87).

Přínos ALND je dále zkoumán u pacientek s méně než 3 pozitivními sentinelovými uzlinami a pouze s mikrometastatickým postižením. Nové doporučení Americké společnosti klinické onkologie pro rok 2014 nevyžaduje ALND u 1 až 2 pozitivních sentinelových uzlin v případě, že prs je ozářen (88) (tj. při konvenčním frakcionovaném ozáření celého prsu). Na našem pracovišti v případech prokázaných makrometastáz v SLN postupujeme podle dosud osvědčených postupů a provádíme ALND.

Mikrometastatické postižení sentinelové uzliny je další mezní klinickou situací, pro jejíž řešení není ještě dostatek jednoznačných důkazů. Selektivní výběr uzlin k podrobnějšímu histologickému vyšetření podle metodiky SLNB s sebou přináší nárůst incidence mikrometastatického postižení uzlin (ložiska nádorových buněk větších než 0,2mm nebo více jak 200 buněk a menších jak 2mm) (89, 90). Kvůli nejasnému klinickému významu takto zachycených mikrometastáz bylo v rámci TNM klasifikace zavedeno speciální označení pN1mi. Při tomto nálezu kriticky zvažujeme další postup a porovnáváme naše lokální výsledky s publikovanými doporučeními (92).

Pokud je při SLNB odebráno a vyšetřeno více označených lymfatických uzlin může se zjednodušit situace pro rozhodovací proces. Počet a aktivita zobrazených uzlin závisí zejména na metodice lymfoscintigrafie - volbě radiofarmaka a místa vpichu. Podle zvolené metodiky lymfoscintigrafie se zobrazují lymfatické uzliny s různým poměrem aktivity akumulovaného radioindikátoru k okolní tkáni a jsou tedy s různou efektivitou intraoperačně detekovány a exstirpovány.

4.1.8.2 *Cíl*

Provéřit efektivitu užívané metodiky SLNB s periareolární aplikací radiofarmaka u karcinomu prsu s exstirpací více axilárních lymfatických uzlin. Na souboru pacientů s mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny a alespoň jednou další vyjmutou a histologicky negativní uzlinou posoudit riziko regionální rekurence nemoci spolu s analýzou prognózy. Porovnat prognózu pacientů se solitárním mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny a pacientů s negativní sentinelovou uzlinou při exstirpaci dvou a více uzlin. Posoudit význam některých měřitelných biologických charakteristik tumoru na pravděpodobnost výskytu pouze mikrometastatického postižení sentinelové uzliny.

4.1.8.3 *Metoda*

Metoda vlastní lymfoscintigrafie s periareolární aplikací radiofarmaka byla podrobně popsána v předchozí kapitole.

Data byla analyzována ve statistickém programu IBM® SPSS® Statistics version 22. Pro porovnání souborů v kvalitativních parametrech byl použit Fisherův přesný test. Pro porovnání kvantitativních parametrů byl použit Kruskal-Wallisův test a post hoc Mann-Whitney U test s Bonferroniho korekcí signifikance. Věk byl porovnán pomocí metody ANOVA (Analýza rozptylu). Normalita dat byla testována pomocí Shapiro-Wilk testu. Kaplan-Meierova analýza a Log-rank testy byly použity pro porovnání souborů v celkovém přežívání (OS) a trvání remise (DFS). Všechny testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

4.1.8.4 *Soubor:*

V letech 2006 -2014 bylo vyšetřeno metodou SLNB s periareolární aplikací radiofarmaka a dále klinicky sledováno 156 pacientek s exstirpací více lymfatických uzlin. Z toho u 20 pacientek (medián stáří 65,5 let) byly nalezeny v sentinelové uzlině pouze mikrometastázy (pN1mi – velikost metastáz mezi 0,2 a 2 mm), u 27 pacientek (medián stáří 55,0 let) makrometastázy (pN1) a u 109 pacientek (medián stáří 64,0 let) byly nalezeny alespoň dvě negativní sentinelové uzliny (kontrolní soubor pN0).

U souboru pacientek s pouze mikrometastatickým postižením byla v 8 případech provedena ALND, u souboru pacientek s makrometastázami byla ALND provedena vždy a u pacientek z kontrolního souboru s alespoň dvěma negativními uzlinami nebyla ALND provedena.

4.1.8.5 Výsledky:

V tabulce jsou uvedeny u jednotlivých souborů s pN1mi, pN1 a pN0 základní charakteristiky tumorů, parametry naměřené při lymfoscintigrafii a SLNB a zhodnocení statistické významnosti rozdílů mezi jednotlivými soubory.

Tabulka 4.1.8-1 Charakteristika souborů mikrometastázy, makrometastázy, kontrola pN0, lymfoscintigrafie a SLNB

	Mikrometastázy pN1mi	Makrometastázy pN1	Kontrola bez metastáz pN0	Signifikance p
N	20	27	109	-
Věk průměr ± SD	61,7 ± 11,2	58,1 ± 11,4	62,4 ± 10,4	0,183
Grade				0,001^a
G1	9 (45,0%)	9 (33,3%)	77 (70,6%)	
G2	6 (30,0%)	14 (51,9%)	26 (23,9%)	
G3	5 (25,0%)	4 (14,8%)	6 (5,5%)	
Typ tumoru				0,209
DUCT	15 (75,0%)	24 (88,9%)	89 (81,7%)	
LOB	5 (25,0%)	3 (11,1%)	7 (6,4%)	
DCIS	0	0	8 (7,3%)	
TUB	0	0	1 (0,9%)	
ostatní	0	0	4 (3,7%)	
Maximální rozměr	15,5(6-40)	15,0 (6-30)	10,0 (3-45)	0,0001^b
Lymfoinvaze	9 (45,0%)	15 (55,6%)	0 (0%)	< 0,0001
Počet zobrazených SLN	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (1-4)	0,513
Počet vyjmutých uzlin při SLNB	3 (2-5)	3 (1-6)	3 (2-7)	0,847
Aktivita vyjmutých uzlin	4040 (100-16000)	2670 (220-15400)	4000 (100-16000)	0,121
Aktivita uzlin in vivo	1675 (120-7200)	1100 (60-6200)	1450 (40-9700)	0,555
Délka sledování (měsíce)	40 (5-88)	40 (6-102)	52 (14-109)	0,027^c
Index ex/in vivo	2,75 (0,42-5,24)	2,28 (0,74-5,00)	2,41 (0,76-8,21)	0,135
Index aktivity exvivo/pozadí	248 (20-823)	200 (26-1540)	140 (0-680)	0,043^c
Pozadí	17 (5-50)	10 (5-50)	28 (6-220)	< 0,0001^d

Data v tabulce jsou prezentována jako medián (minimum - maximum)

^a ... V souboru mikro signifikantně více G3 a méně G1 než v kontrole. V souboru makro signifikantně více G2 a méně G1 než v kontrole.

^b ... V souboru mikro a makro signifikantně větší maximální rozměr než v kontrolním souboru.

^c ... Podrobnější analýzou (Mann-Whitney U test s Bonferroniho korekcí signifikance) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl.

^d ... V souboru mikro a makro signifikantně nižší pozadí než v kontrolním souboru.

U souboru pacientek pouze s mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny (pN1mi) bylo zobrazeno a vyjmuto v průměru více než 2 sentinelové uzliny o vysoké a dobře detekovatelné akumulaci radiokoloidu. Z toho bylo postiženo mikrometastázami v průměru 1,2 uzliny (rozptyl 1-3), ostatní lymfatické uzliny byly negativní. Při ALND po SLNB bylo u 8 pacientek v průměru vyjmuto celkem dalších 6 negativních axilárních uzlin. Vždy tedy byla vyjmuta vedle první sentinelové uzliny alespoň ještě jedna negativní lymfatická uzlina - buď při SLNB, nebo následně při ALND.

U souboru pacientek s histologicky negativní sentinelovou uzlinou (pN0) byly při lymfoscintigrafii zobrazeny v průměru 2 uzliny a vždy vyjmuty alespoň dvě uzliny (histologicky negativní) o vysoké a dobře detekovatelné akumulaci radiokoloidu.

U souboru pacientek s mikrometastatickým postižením SLN (pN1mi) jsme našli signifikantně více G3 a méně G1 než v kontrolním souboru a v polovině případů byla mikroskopicky prokázána lymfangioinvaze, zatímco u souboru bez průkazu nádorových buněk v SLN nebyla lymfangioinvaze prokázána.

U souboru pacientek s makrometastatickým postižením SLN (pN1) jsme našli signifikantně více G2 a méně G1 než v kontrolním souboru a opět v polovině případů byla mikroskopicky prokázána lymfangioinvaze. Rozměry primárních tumorů byly v souborech s mikrometastatickým i makrometastatickým postižením SLN signifikantně větší než u kontrolního souboru.

Pacientky z jednotlivých souborů podstoupily po SLNB a případně ALND (viz výše) komplexní terapii včetně radioterapie s tangenciálním ozářením 1. a 2. etáže axily a dále byly sledovány průměrně 40, 40 respektive 52 měsíců. Data ze sledování jsou uvedena v tabulce.

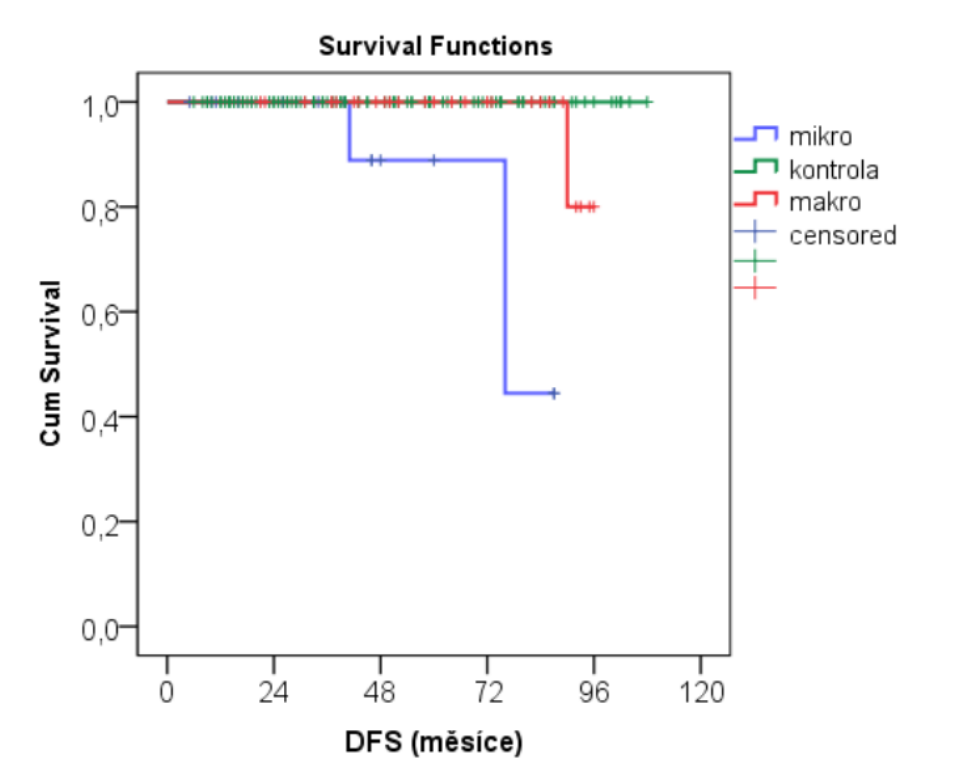
Tabulka 4.1.8-2 Data z follow up

soubor podle SLNB	pN1mi		pN1		pN0	
		%		%		%
počet pacientů	20		27		109	
lokální rekurence LR	2	10	1	4	0	0
axilární rekurence AR	0	0	0	0	0	0
distantní rekurence DR	1	5	0	0	0	0
úmrtí na karcinom prsu	1	5	0	0	0	0
úmrtí jiné	1	5	3	11,0	5	4,5
délka sledování v měsících	40 (5-88)		40 (6-102)		52 (14-109)	

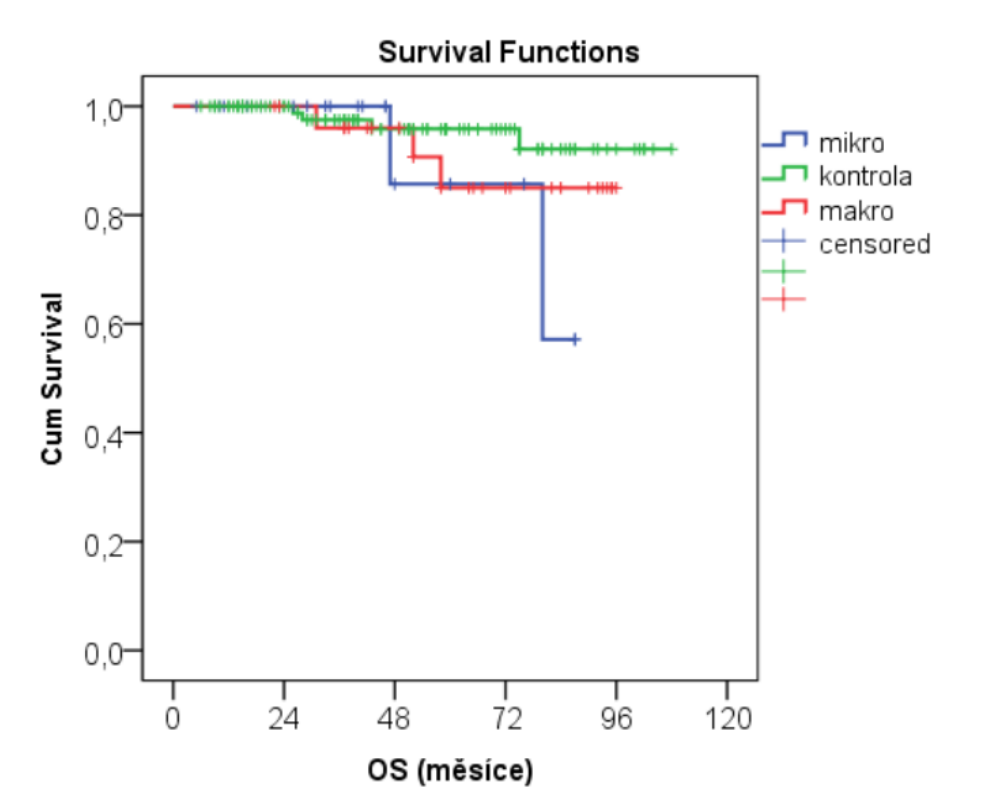
U souboru s pN1mi byla u 2 pacientek (10%) a u pN1 u 1 pacientky (4%) zjištěna lokální rekurence. Distantní rekurence byla u 1 pacientky ze skupiny pN1mi zjištěna po 76 měsících spolu s duplicitním tumorem prsu. Axilární rekurence nebyla prokázána u žádné pacientky s pN1mi s alespoň jednou další negativní uzlinou (a u všech 8 pacientek s ALND byly nalezeny v axile pouze negativní lymfatické uzliny). U souboru s pN1 bylo u 6 pacientek (22%) zjištěno při ALND metastatické postižení dalších axilárních uzlin.

U souboru s pN0 nebyla zaznamenána lokální ani vzdálená rekurence a 5 pacientek zemřelo v průběhu sledování na jiná onemocnění.

Ze získaných dat u obou souborů bylo možno provést Kaplan Meierovu analýzu přežití a přežití bez nemoci – graf 1, 2.



Obrázek 4.1.8-1 Kaplan Meierovu analýzu přežití bez nemoci pro jednotlivé soubory



Obrázek 4.1.8-2 Kaplan Meierovu analýzu přežití pro jednotlivé soubory

Z grafů je zřejmá horší prognóza pacientů v souboru s pN1mi oproti souboru pacientů s pN0 u kontroly nemoci (DFS). Nebyl ale zjištěn statisticky významný rozdíl v celkovém přežívání mezi soubory pacientů s pouze mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny, souborem s makrometastatickým postižením sentinelové uzliny s ALND a pacienty z kontrolního souboru bez průkazu metastatického postižení sentinelové uzliny.

U našeho souboru s pN1mi lze z křivek přežití bez nemoci a celkového přežití z grafu 1 odvodit pětileté přežití bez nemoci u 88 % pacientek a celkového přežití u 86 %. U souboru s pN0 je pětileté přežití bez nemoci v 100%, celkové přežití dosahuje 96 %.

4.1.8.6 *Diskuze*

Karcinomů s klasifikací pN1mi v TNM systému se vyskytuje relativně malé množství. Například podle Chena 2007 (93) se vyskytují v celém souboru pacientů s T1,2 v 7 % (s nárůstem od roku 1992 z 2,3 % nebo podle Reeda 2009 (91) v 5 %. Nicméně jde o důležitou skupinu pacientů, u které jsou klinická data i z menších souborů cenná pro budoucí optimalizaci terapeutických přístupů.

Námi zjištěná frekvence lokální rekurence (tabulka 3) odpovídala přibližně literárním údajům - podle Milese 2012 (94) bylo u vzorku přes 3000 pacientek zjištěna hodnota 6,8 %, při průměrné době sledování 4,5 roku. Naproti tomu námi zjištěná nulová regionální rekurence u mikrometastatického postižení sentinelové uzliny neodpovídala údajům z větších studií (např. Pepels 2012 (95) udává hodnotu 5,6 %). Takto zlepšenou regionální kontrolu nemoci považujeme za důsledek použití naší metodiky s periareolární aplikací, kdy dochází k lepšímu zobrazení axilárních uzlin - v aktivitě a i v počtu v porovnání s například peritumorózní aplikací. Oproti citovaným pracím jsme vždy měli navíc vyšetřenou alespoň ještě jednu negativní lymfatickou uzlinu z axily – to může vysvětlit lepší dosažené výsledky axilární kontroly nemoci (100 % vs. 94,4 % u pN1mi resp. 100 % vs. 98 % u pN0), než jsou uváděny v dostupné literatuře.

Je známé mírné zhoršení celkového přežití (OS) z 96 % u pN0 na 95% u pN1mi (o 1%), přežití bez nemoci (DFS) z 89 % u pN0 na 86 % u pN1mi (o 3%) a bez vzdálených metastáz z 92 na 90 % (87,91). I v našem souboru pacientů s pN1mi zjišťujeme, že mikrometastatické postižení i jen jedné exstirpované SLN je negativní prognostický faktor pro rekurenci onemocnění. Horší přežití bez nemoci u pacientů s mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny zřejmě souvisí s agresivitou tumoru (signifikantně vyšší grading a vyšší frekvence lymfangioinvaze v histologickém vzorku – tabulka 2), hlubšími imunitními mechanismy a zvolenou terapií a nejsou přímo závislé na axilární kontrole nemoci. Neprokázali jsme ale signifikantně horší celkové přežití u námi sledovaných pacientů – což s dobrou axilární kontrolou nemoci souviset může.

Častější zastoupení větších tumorů, s větším gradingem a větší frekvencí lymfangioinvaze v souboru s mikrometastatickým postižením sentinelové uzliny oproti souboru s negativní SLN je signifikantní, nicméně totéž platí pro tumory s makrometastatickým postižením sentinelové uzliny. Mezi pN1mi a pN0 nebyly ve sledovaných biologických parametrech dokázány signifikantní rozdíly.

S ohledem na velikost našeho souboru lze považovat výše uvedená zjištěná data pouze za předběžná.

4.1.8.7 Závěr

Při lymfoscintigrafii s periareolární aplikací radiofarmaka s většími koloidními částicemi a malým objemem se dobře zobrazují sentinelové uzliny v axile, obvykle ve větším počtu. U radiačně navigované SLNB je pak s výhodou možná exstirpace alespoň dvou axilárních lymfatických uzlin se zachyceným radioindikátorem.

Následné histologické vyšetření dalších uzlin v řetězci za sentinelovou uzlinou pomáhá řešit dosud mezní klinické situace, mezi něž patří i (solitární) mikrometastatické postižení sentinelové uzliny (pN1mi). Rizikovými faktory pro nález mikrometastatického postižení sentinelové uzliny je prokázána lymfangoinvaze primárního nádoru a grading G3.

Z našich výsledků u menšího souboru pacientů s pNmi vyplývá, že při vyjmutí ještě alespoň jedné negativní sentinelové uzliny a standardní radioterapii prsu s tangenciálním ozářením části axily, je axilární kontrola nemoci výborná i bez ALND. Nalezli jsme velmi dobrou prognózu celkového přežití. Prognóza přežití bez nemoci - zejména lokální rekurence - je ale horší v porovnání s pacienty s negativní sentinelovou uzlinou.

Poslední práce ukončovala desetileté podrobné sledování našich pacientů po SLNB. Na sérii prací bylo zdůvodněno zavedení SLNB do lokální klinické praxe, modifikace provádění lymfoscintigrafie na periareolární aplikaci radiofarmaka s cílem získání maximální výtěžnosti metody od procesu učení, vysoké detekční účinnosti sentinelových uzlin, vedlejších informací z lymfoscintigrafie, až k významu vyššího počtu zobrazených a vyjmutých sentinelových uzlin pro hraniční klinické situace a s časovým odstupem i statistické zhodnocení větších souborů sledovaných pacientů.

4.2 Použití hybridního SPECT /CT systému v diferenciální diagnostice metastatického postižení skeletu a plic a tromboembolické choroby u karcinomu prsu

4.2.1 Rozšířené použití hybridního zobrazení při vyšetřování kostních metastáz u karcinomu prsu

4.2.1.1 Úvod

Po zjištění primárního karcinomu prsu a při rekurenci onemocnění je potřeba posoudit mimo jiné rozsah onemocnění zejména s ohledem na výskyt metastatického postižení. Podle frekvence postižení se jedná o zjištění kostních metastáz (výskyt 6% u nově zjištěných karcinomů, u vyššího stádia - III - 14%), dále metastáz plicních (u vyššího stádia - III - 7 %), jaterních (u vyššího stádia – III - 6 %) a mozkových. Za tímto účelem bývají indikována další vyšetření - scintigrafie skeletu, CT plic a mozku, UZ břicha.

Konvenční kostní scintigrafie pomocí gamakamery je dnes na řadě pracovišť nahrazována hybridní scintigrafií skeletu, prováděnou na přístrojích SPECT/CT. CT vyšetření je pak podle potřeby cíleně prováděno během scintigrafie na ložiska patologické akumulace radiofarmaka patrná na celotělovém scanu či SPECT řezech. Přínos hybridní scintigrafie skeletu v detekci a diferenciální diagnostice kostních metastáz je podle publikovaných prací nepochybný. Podle Utsunomiya 2006 (53), Delbecke 2009 (17) a dalších se zlepšuje při hybridním zobrazení SPECT/CT senzitivita i specifita každé metody - SPECT i CT pro detekci kostních metastáz.

Další stagingová vyšetření u indikovaných pacientů - CT vyšetření plic a mozku, případně UZ břicha je tradičně prováděno obvykle v jiný termín na radiodiagnostickém oddělení. Neopomenutelný je staging u pokročilých karcinomů prsu (stádium III a IV) a u rekurence onemocnění a u postižení více regionálních lymfatických uzlin (96). U nižších stádií je předmětem diskuzí.

Nově je možné provést CT plic podle kvality CT přístroje v hybridním systému už během kostní scintigrafie a získat tak nejen informace pro fúzi scintigrafického nálezu s CT Th páteře ale i v plicním okénku posoudit plicní parenchym na přítomnost metastáz. Odhadovaná radiační zátěž při tomto vyšetření je cca 1,4mSv (97).

4.2.1.2 Cíl

Posoudit institucionální přínos hybridní scintigrafie skeletu oproti konvenční scintigrafii k diferenciální diagnostice lézí na skeletu, zejména odlišení maligních a benigních lézí.

Určit přidanou hodnotu hybridního zobrazení při scintigrafii skeletu u karcinomu prsu pro zjištění plicních metastáz u pacientů s pokročilým karcinomem prsu nebo rekurencí onemocnění.

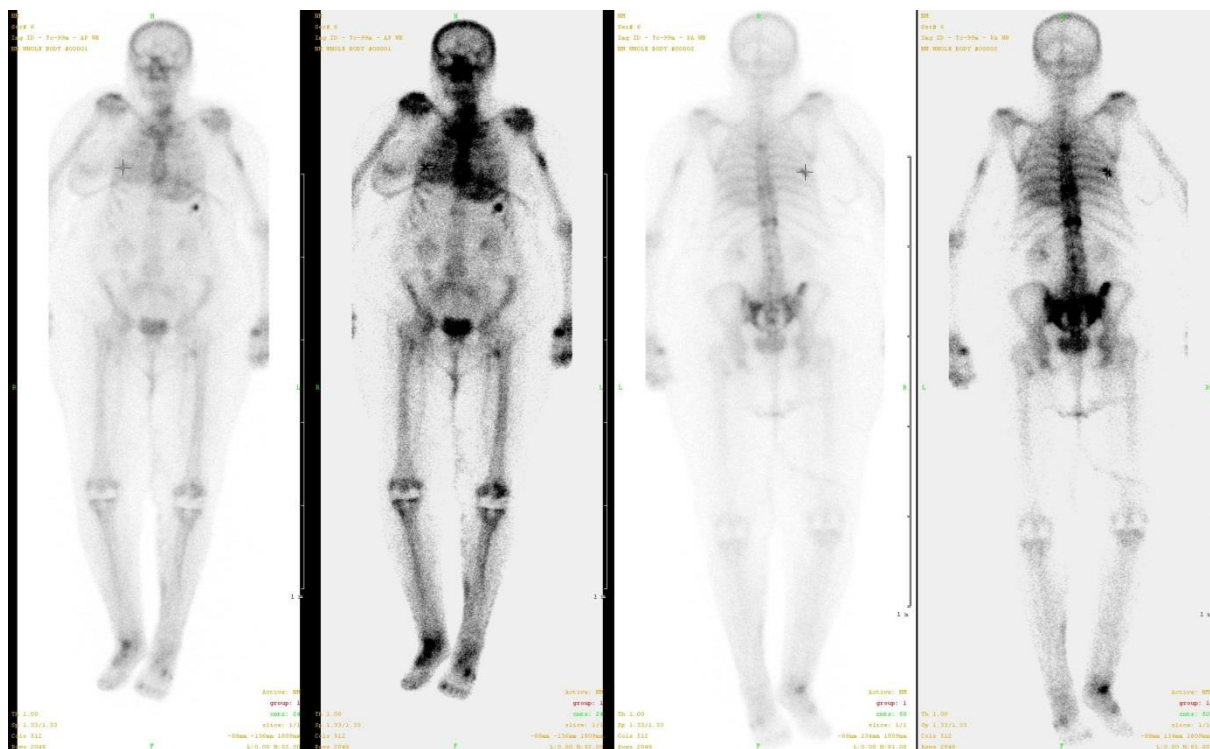
4.2.1.3 Soubor

28 pacientů s kostními metastázami ve věku 77,5 roku (+-9,2, rozptyl 50-86) s různými známkami pokročilého tumoru nebo jeho rekurence či rozvoje metastatického postižení (velikost tumoru 4x, duplicita tumoru 2x, bolesti 2x, elevace tumor markerů, ALP, prokázaná lokální rekurence, klinicky pozitivní uzliny atd.) indikovaných v roce 2014 a 2015 ke scintigrafii skeletu za účelem stagingu či restagingu. U 8 pacientů šlo o první vyšetření kostní scintigrafii, u 20 šlo o opakované vyšetření se známými kostními metastázami.

4.2.1.4 Metoda

Hybridní zobrazení, skládající se z konvenční celotělové scintigrafie a doplněné v případě abnormální nebo nepřehledné akumulace radiofarmaka SPECT vyšetření. Podle scintigrafického nálezu nebo klinických symptomů byla scintigrafie skeletu doplněná o cílené low dose CT dané lokality a low dose CT hrudníku. Břicho bylo na přítomnost jaterních metastáz vyšetřeno UZ, výjimečně CT – v tomto případě není prováděno low dose CT břicha a pro hodnocení L páteře je k off line fúzi použita data externího CT.

Byly zaznamenány místa abnormální akumulace radiofarmaka (vyšší i nižší) - separátně na Th páteři, L páteři, pánvi a S páteři, proximálních končetinách a C páteři s lebkou. Následně byly tyto léze hodnoceny po provedení low dose CT v kostním okně jako benigní či maligní. Výsledky byly porovnány s nálezy předchozích vyšetření, pokud byly k dispozici. Pokud byl CT nálezh neurčitý bez morfologických změn, rozhodoval o charakteru léze scintigrafický obraz, případně časový sled scintigrafických změn. Maligní léze byly na CT hodnoceny jako sklerotické (osteoplastické), smíšené a osteolytické. V plicním okně byl zhodnocen plicní parenchym s ohledem na výskyt metastatického postižení.



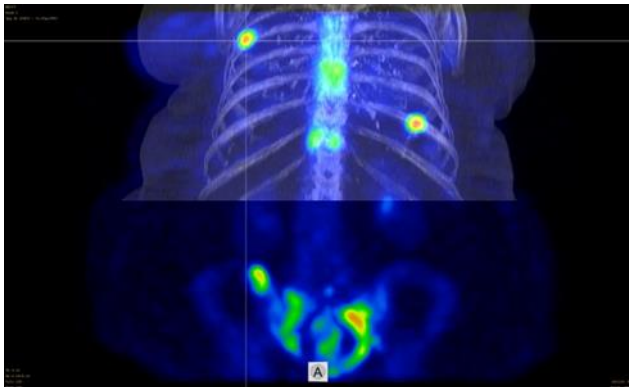
Obrázek 4.2.1-1 Celotělová scintigrafie u pacientky s pokročilým karcinomem prsu a řadou suspektních změn na skeletu, které byly dále vyšetřeny SPECT/CT

4.2.1.5 Výsledky:

Plicní metastázy nalezeny ve 2 případech. U všech pacientů byla definitivně určena alespoň jedna léze jako maligní nebo benigní až s pomocí CT vyšetření, ve většině případů šlo ale o hodnocení více ložisek.



Obrázek 4.2.1-2 Drobné ale jasně patrné plicní metastázy získané při low dose CT hrudníku při hybridní scintigrafii skeletu



Obrázek 4.2.1-3 Hybridní scintigrafie skeletu s CT provedeným na hrudník, kde patrná patologická ložiska ve skeletu žebér a Th obratlů

U jednoho pacienta se obvykle vyskytovalo více nejasných lézí. V polovině případů ležely scintigraficky podezřelé leze v Th páteři a bylo nutné doplnit low dose CT v této lokalizaci – bylo provedeno v rámci vyšetření celého hrudníku.

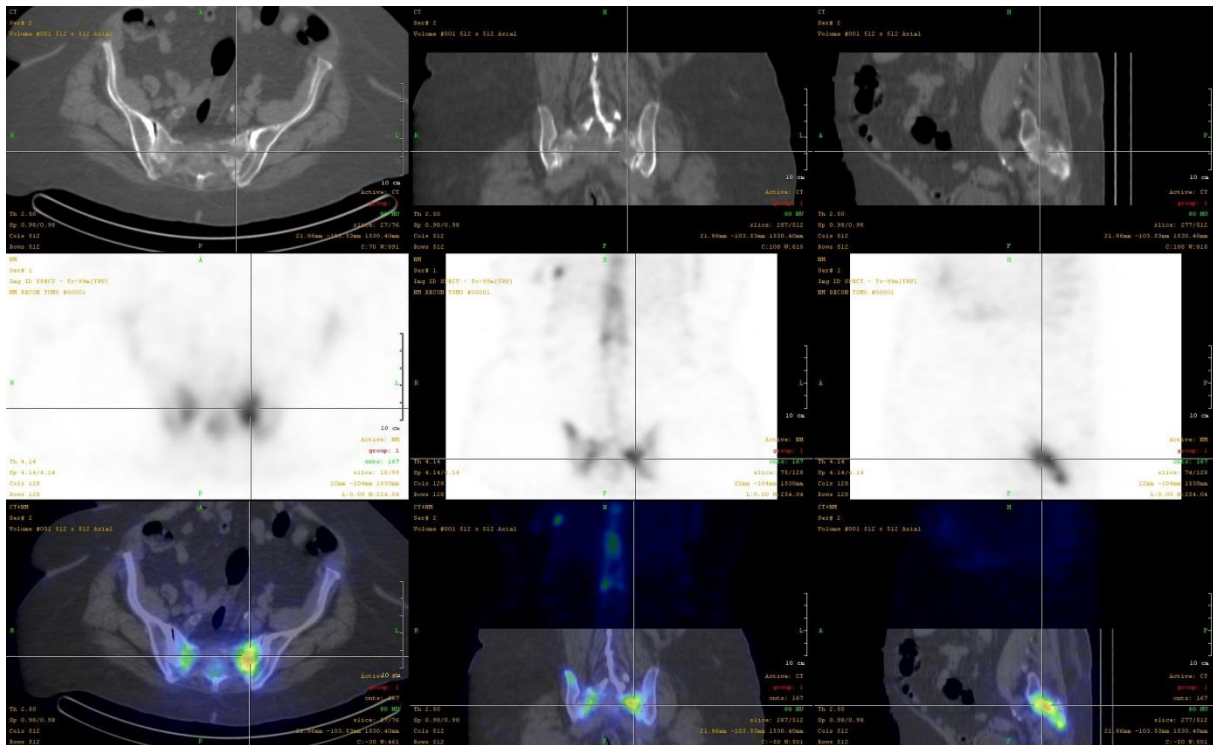
Tabulka 4.2.1-1 Distribuce scintigraficky nejasných lézí ve skeletu, které bylo nutno ozřejmit hybridní tomografií

Úsek skeletu	Th páteř	sternum	žebra	L páteř	pánev	C páteř a lebka	prox.končetiny
Počet pacientů	14	2	13	17	12	10	3
%	50	7	46	61	43	36	11

U všech pacientů byly při netypickém scintigrafickém obraze odlišeny benigní léze podle CT změn (spondylóza a jiné degenerativní změny). Maligní léze byly charakterizovány typickou patologickou akumulací radiofarmaka a maligním vzhledem na CT nebo naopak s žádnými významnými morfologickými změnami na CT při patologické akumulaci radiofarmaka. U řady pacientů se **prolínaly metastázy různého typu.** Většina osteolytických změn podle CT měla na scintigrafii pozitivní akumulaci radiofarmaka na okrajích lézí a řadily by se tedy do smíšených lézí. V 7 případech (25%) šlo o solitární léze.

Tabulka 4.2.1-2 Charakter metastatických lézí podle CT obrazu

CT typ metastázy	osteolytická	smíšená	sklerotická	Na CT není patrná
Počet pacientů	12	17	9	4
%	43	61	32	14



Obrázek 4.2.1-4 Kostní metastatické ložisko smíšeného osteolyticko- osteoplastického charakteru (horní řada CT řezy, střední řada SPECT řezy, dolní řada fúze SPECT/CT v transaxiálním, koronálním a sagitálním řezu).

4.2.1.6 Diskuze

Možnosti jednotlivých hybridních systémů se liší podle technické úrovně integrovaného CT přístroje. Je na radiologích, kteří hodnotí CT vyšetření, aby stanovili limity technické kvality na používané CT. Multidetektorové CT v low dose režimu tvoří jednu stranu kvality. Jednodetektorové CT dedikovaná k mapování atenuace SPECT/CT systému jsou na straně druhé. V některých případech musí sice radiolog provést kontrastní plnohodnotné CT – k němu by ale mohli být indikováni pacienti s celotělovou kostní scintigrafií a s neobjasněným charakterem konkrétní léze na hybridním CT.

Význam řešení problematiky hybridního zobrazení je patrný již na početně omezeném námi sledovaném souboru pacientů s metastatickým postižením skeletu. U pokročilejších karcinomů je patrná existence více typů kostních metastáz, které někdy nemůže jedna modalita v plném počtu diagnostikovat.

Hybridní vyšetření skeletu nepochybně změní i přístup k indikaci scintigrafie skeletu u pacientek s časným stádiem onemocnění zejména se symptomatologií bolesti. U nich hybridní SPECT/CT vyšetření nejenže případně vyloučí metastatické postižení skeletu (s významnými psychologickým dopadem) ale umožní i stanovení alternativní diagnózy netumorózního charakteru (26, 50,51).

Hybridní zobrazení skeletu je příklad vysoce prospěšné spolupráce radiologů a lékařů nukleární medicíny pro komplexní posouzení funkčně - morfologického nálezu. Hybridní scintigrafie skeletu by měla nahradit konvenční scintigrafii skeletu ve většině indikací s ohledem na zvýšení senzitivity i specifity vyšetření u maligních i benigních onemocněních (Palmedo 2014 (20).

4.2.1.7 Závěr:

U pokročilých karcinomů prsu a rekurencí nemoci je použití hybridního vyšetření výhodné u stagingového vyšetření skeletu pro okamžitou (on line) diferenciální diagnostiku většiny scintigraficky podezřelých lézí.

Podstatnou výhodou vyšetření na hybridním systému je i možnost současného provedení stagingového vyšetření plic s využitím low dose CT dat pro hodnocení scintigrafických lézí v Th páteři (50% případů).

4.2.2 Přínos hybridního SPECT/CT vyšetření plic u pacientů s karcinomem prsu

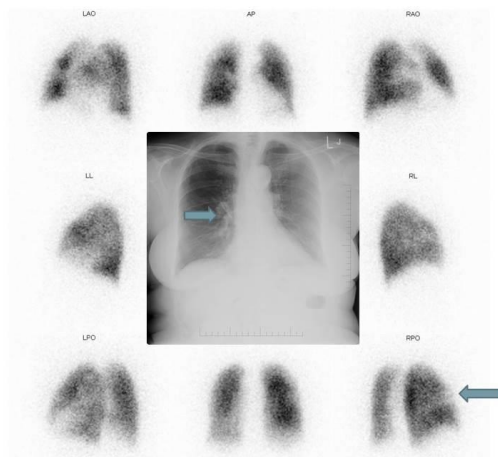
Přínos hybridního SPECT/CT vyšetření plic při vyšetřování pacientů s podezřením na plicní embolii se zaměřením na skupinu pacientů s karcinomem prsu jsem hodnotil na souboru pacientů v roce 2014.

Cílem práce bylo posouzení efektivity zavedení hybridního zobrazení do stávajících postupů nukleární medicíny v diferenciální diagnostice embolie do arteria pulmonalis u pacientů bez známého tumorózního postižení a u pacientů s karcinomem prsu s ohledem na přínos k diagnostice jiných onemocnění.

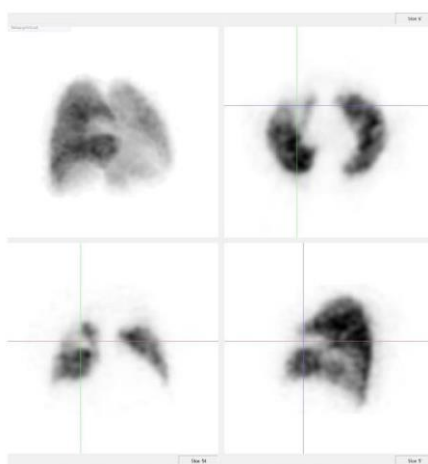
Soubor: 326 pacientů, z toho 24 pacientů s karcinomem prsu vyšetřených v průběhu roku 2014 pro symptomatologii tromboembolické choroby. Celý soubor byl charakterizován průměrným věkem 65 let (+-17,5, rozptyl 19-95 let), 199 žen (61 %). Soubor 24 pacientů s karcinomem prsu byl charakterizován průměrným věkem 66 let (+-13,2, rozptyl 31-87 let), 22 žen (92%), soubor 302 pacientů bez karcinomu prsu věkem 64,9 let (+-17,9, rozptyl 19-95 let), 177 (58 %) žen.

Metoda: Tromboembolická choroba byla vyloučena na základě perfúzní scintigrafie bez typických výpadků perfúze (viz vysoká negativní prediktivní hodnota perfúzní SPECT scintigrafie – kapitola 3.2.3 [Ventilačně –perfúzní scintigrafie](#)). Tromboembolická choroba byla naopak diagnostikována na základě typických mnohočetných segmentálních a subsegmentálních defektů perfúze v různých lokalizacích bez změn v parenchymu. Za zlatý standard jsme (na základě výše uvedeného rozboru v kapitole 3.2.3) považovali kombinaci tomografické ventilace a perfúze plic s low dose CT. Parenchymové změny byly posuzovány na vstupním RTG snímku a v případě atypické perfúze bez odpovídajících RTG změn byl indikován low dose CT plic.

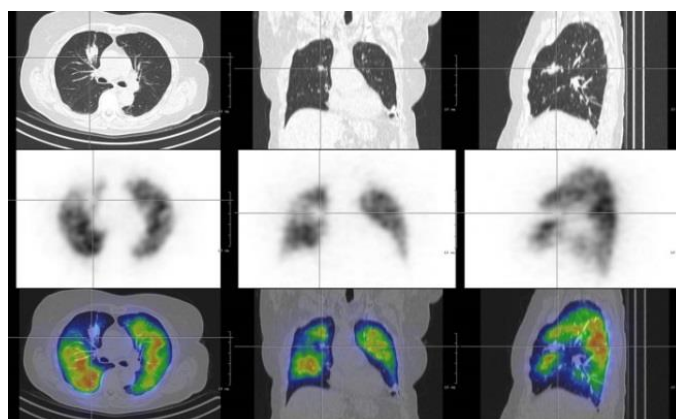
Byl zaznamenáván hlavní klinický důvod k vyšetření. Následoval řetězec zobrazovacích vyšetření podle algoritmu: 1. RTG plic+ scintigrafické vyšetření SPECT plicní perfúze, 2. podle nálezu perfúzních atypií bez RTG odpovídajících změn provedeno low dose CT, 3. při nejasném nálezu doplněno SPECT ventilační vyšetření.



Obrázek 4.2.2-1 Základní perfúzní scintigrafie s RTG snímkem s vyznačenou poruchou perfúze a RTG korelátem



Obrázek 4.2.2-2 Posouzení SPECT perfúze plic u téhož pacienta v tomografických řezech



Obrázek 4.2.2-3 Fúze SPECT perfúze s low dose CT (horní řada CT řezy, střední řada SPECT řezy, dolní řada fúze SPECT/CT v transaxiálním, koronálním a sagitálním řezu).

4.2.2.1 Výsledky:

Hlavní klinické důvody vyšetření a frekvence klinických příznaků u prokázané EAP jsou shrnuty v tabulce 4.2.2-1. U pacientů s karcinomem prsu převládaly při indikaci vyšetření symptomy dušnosti a bolestí na hrudi, což jsou oba vedoucí příznaky i u metastatického postižení plic. U pacientů bez známého tumorózního postižení převládala také dušnost, bolesti na hrudi a (pre-)kolapsové stavy. Dušnost byla přítomna jako symptom u prokázaných embolizací v polovině případů u pacientů bez karcinomu prsu. Při trombózách žil byl relativní výskyt EAP vysoký u obou souborů.

Tabulka 4.2.2-1 Přehled klinických symptomů u pacientů s karcinomem prsu vyšetřovaných pro podezření na embolii do a.pulmonalis (i více symptomů u jednotlivce)

Počet p.	symptomy v %	Dušnost	Elevace DD	Thoralgie	Palpitace	Kolaps	Tromboza	EKG změny
302	bez KP	52	21	24	17	20	14	15
24	s KP	58	8	33	25	8	17	0
U EAP								
46	bez KP	48	12	12	4	8	40	20
4	s KP	14	0	13	17	0	50	0

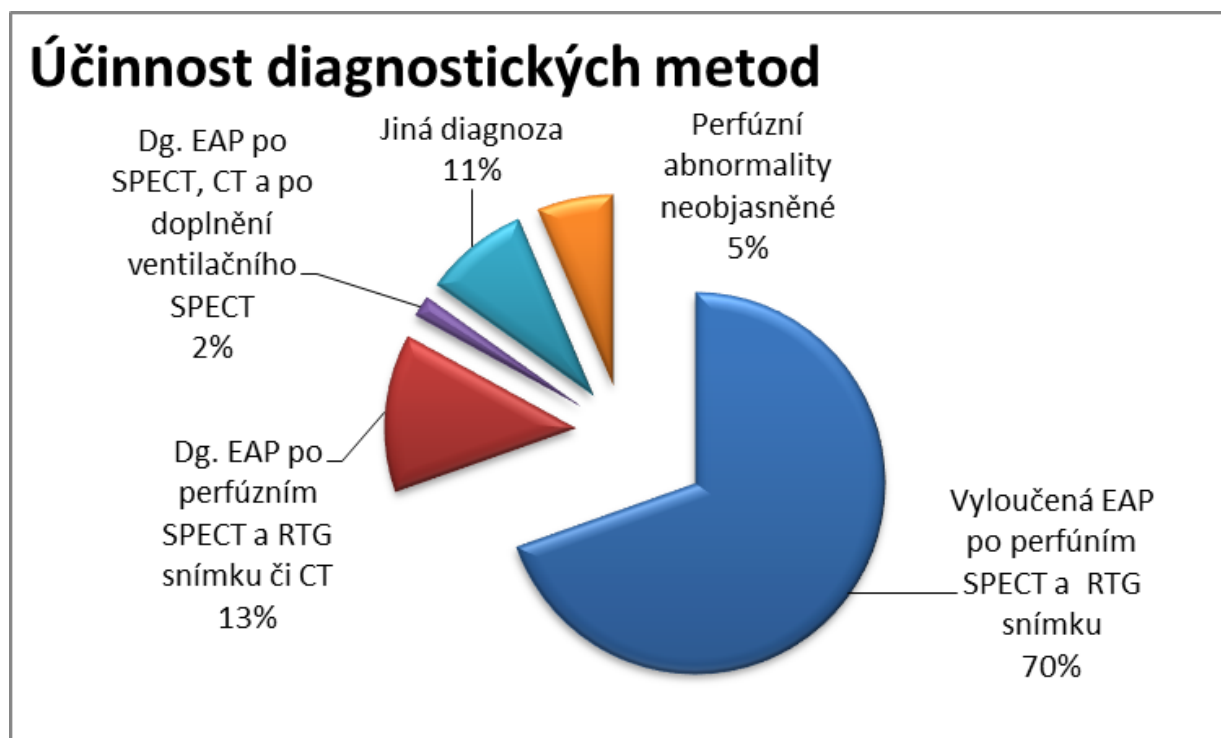
Tabulka 4.2.2-2 obsahuje data o úspěšnosti kombinace zobrazovacích technik pro získání definitivní diagnózy. Ze získaných dat je patrná mírně vyšší frekvence plicních embolizací u vyšetřovaných pacientů s karcinomem prsu oproti ostatní populaci. Výtěžnost SPECT perfúzní scintigrafie s RTG snímkem pro vyloučení EAP je obdobná pro skupinu pacientů s i bez karcinomem prsu. Efektivita algoritmu vyšetření pro celý soubor je patrná i z grafu na obrázku 4.2.2-4. Je patrné, že u 83 % pacientů bylo možno rozhodnout o výskytu EAP či vyloučení EAP na základě pouze perfúzního SPECT vyšetření a RTG či low dose CT.

Tabulka 4.2.2-2 Tabulka porovnávající efektivitu vyšetřovacího algoritmu u všech pacientů a podle výskytu karcinomu prsu

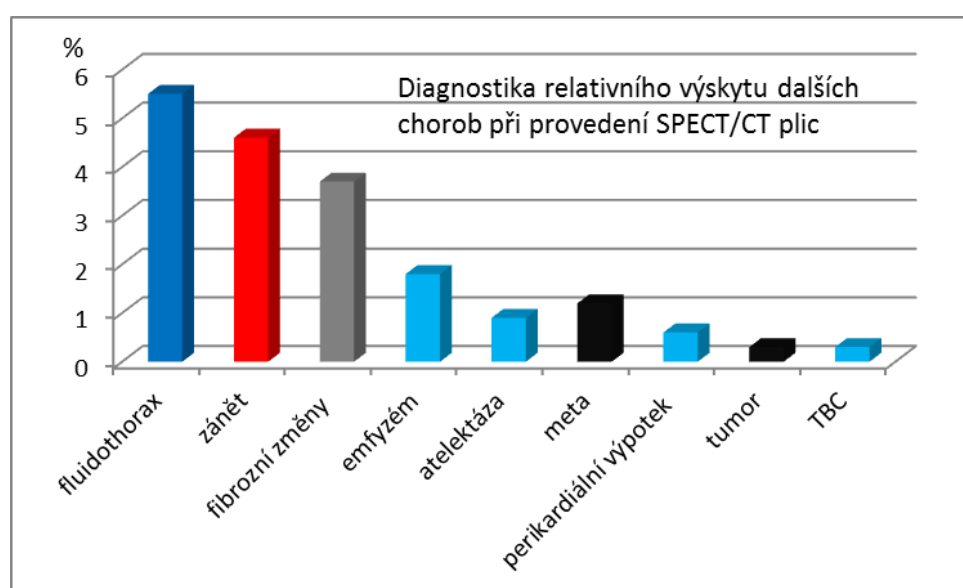
	celý soubor	%	bez karcinomu prsu	%	jen karcinom prsu	%
Počet pacientů	326	100	302	100	24	100
Negativní pro EAP po perfúzní scintigrafii a RTG	227	70	209	69	18	75
Počet CT vyšetření	86	26	76	25	10	42
EAP po perfúzní scintigrafii v kombinaci s RTG, CT	44	13	40	13	4	17
EAP po perfúzní a ventilační scintigrafii a CT	50	15	46	15	4	17
Jiná diagnóza po CT	35	11	27	9	8	33
Jiná diagnóza po CT na počet provedených CT	35	41	27	36	8	80

Na sledovaném souboru bylo low dose CT bylo provedeno u 26 % pacientů. U 41% z nich (11 % ze všech pacientů) byla pomocí low dose CT získána alternativní diagnóza, vysvětlující perfúzní abnormality.

U pacientů s karcinomem prsu byl vyšší podíl indikovaného doplnění low dose CT s vysokou výtěžností (u 80% indikovaných CT) zjištění dalších chorob včetně závažného metastatického postižení plic, pneumonie a fluidothoraxu. Zastoupení diagnóz neembolizačního původu v celém souboru ukazuje obrázek 4.2.2-5.



Obrázek 4.2.2-4 Efektivita jednotlivých kroků algoritmu použití zobrazovacích vyšetření pro diferenciální diagnostiku plicní symptomatologie u celého souboru pacientů



Obrázek 4.2.2-5 Diagnostika výskytu dalších chorob při hybridním vyšetření plic SPECT/CT

4.2.2.2 *Diskuze:*

Zlatým standardem pro diagnostiku EAP bylo na základě výsledků nových studií (62-68) kombinované vyšetření **tomografické** perfúze, ventilace a low dose CT (senzitivita 97%, specificita 100%).

Z logistických a ekonomických důvodů (nejdražší je v tomto řetězci tomografické vyšetření SPECT ventilace plic ultra jemným aerosolem DTPA) bylo přistoupeno ke stratifikaci indikací zobrazovacích metod podle výsledků základní perfúzní scintigrafie s RTG snímkem. **Upravený vyšetřovací algoritmus perfúzní SPECT s RTG - low dose CT – ventilační SPECT** se ukázal jako efektivní pro diferenciální diagnostiku embolizace do arteria pulmonalis.

U všech pacientů se jeví indikované provádění low dose CT jako efektivní z hlediska posouzení plicního parenchymu k posouzení plicní embolizace ale i k průkazu alternativních diagnóz. Význam hybridního zobrazení roste u pacientů s karcinomem prsu, kde je efektivita indikací CT vysoká pro zjištění závažných chorob včetně metastatického postižení plic, které se prezentuje obdobnými klinickými symptomy jako TEN (někdy paraneoplastického původu).

Soubor pacientů s karcinomem prsu s klinickými symptomy postižení plic paraneoplastického původu (tromboembolické choroby nebo metastatického původu) vyšetřených hybridním SPECT/CT není ještě dostatečně velký. I na malém vzorku pacientů je ale patrné, že je nutné při plicních symptomech uvažovat o obou závažných příčinách potíží. Proto je výhodné možnost provedení hybridního zobrazení v minimálním rozsahu perfúzní SPECT/ low dose CT, doplněný při suspekci na plicní embolii ventilačním SPECTem.

Dalším možným použitím hybridního zobrazení plic u karcinomu prsu je možnost paralelního posouzení skeletu hrudníku či jaterního parenchymu, které nebylo předmětem této práce.

4.2.2.3 *Závěr:*

Hybridní zobrazení SPECT/low dose CT je dnes metoda, která umožňuje komplexní a přesné posouzení postižení plic u pacientů. Vedle embolizace do arteria pulmonalis umožňuje posouzení i onemocnění plicního parenchymu – zejména metastatického postižení plic, zánětlivých a fibrotických změn, pleurální výpotek a jiné. Je tak vhodnou metodou u pacientek s karcinomem prsu, které mají vyšší riziko tromboembolické choroby a metastatického postižení plic.

5 Závěr

Vývoj poznatků o biopsii sentinelové uzliny u karcinomu prsu posunul v posledních letech problematiku od obecného posouzení přesnosti a efektivity metody v diagnostice metastatického postižení lymfatického systému k dalšímu využití ve vybraných skupinách pacientů. Cílem mé práce bylo prověření metodiky s použitím periareolární aplikace radiofarmaka a další využití některých výhod, které s sebou tato, dnes již uznávaná varianta nese. Bylo zdokumentováno, že rozdílný přístup k provedení lymfoscintigrafické části metody biopsie sentinelové uzliny má významné důsledky, které mohou být v některých klinických situacích výhodné. Jedná se zejména o možnost využití časně lymfoscintigrafie k přesnému určení první sentinelové uzliny a určení skupiny pacientů, u kterých může být určení sentinelové uzliny nepřesné. Další výhodou námi zkoumané metodiky bylo spolehlivé zachycení 2-3 po řadě jdoucích svodných axilárních uzlin, které mohou být využity k posouzení mezních klinických situací – zejména mikrometastatického postižení sentinelové uzliny, bez nutnosti exenterace celé axily. Námi prověřovaná varianta metodiky se svým speciálním využitím řadí vedle historicky uznávaných možností lymfoscintigrafického mapování sentinelové uzliny.

Hybridní zobrazení se v posledních letech stalo v konvenční nukleární medicíně hlavní metodou pro řadu vyšetření. S ohledem na technicky velmi různorodou skupinu hybridních gamakamer se ale liší, někdy i významně, jejich použitím. Víceřadové spirální CT nejsou dosud standartní součástí všech hybridních přístrojů a tak není zcela dobře zmapován rozsah jejich použití v procedurách nukleární medicíny. Ve své práci jsem se pokusil posoudit jejich přínos zejména s ohledem na možnost zrychlení a zpřesnění diagnostiky komplikací karcinomu prsu ve skeletu a plicích. Byl zdokumentován jejich zásadní přínos pro diferenciální diagnostiku postižení skeletu i diferenciální diagnostiku tromboembolické choroby a metastatického postižení plic. Byly prověřeny nové algoritmy vyšetřování pacientů s karcinomem prsu, které bude možné používat zřejmě i u dalších skupin pacientů.

Větší studie s využitím hybridních přístrojů vyšší technické úrovně nepochybně přinesou ověření dalších možností efektivnější diagnostiky i pro další skupiny pacientů. Předpokladem dalšího rozvoje hybridního zobrazení v nukleární medicíně je ale vysoká úroveň spolupráce s radiology.

6 Literatura

1. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609.
2. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2010;251:595–600.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927–933.
4. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer *EJNMMI*; Vol. 40 Number 12, Dec 2013;
5. Suami H, Pan W-R, Mann GB, et al. The Lymphatic Anatomy of the Breast and its Implications for Sentinel Lymph Node Biopsy: A Human Cadaver Study. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(3):863-871.
6. Földi M, Földi E, editoři. *Lymfologie*. Grada Publishing, a.s., 2014;165-174
7. Pijpers HJ. *Sentinel node imaging and detection in melanoima and breast cancer*. Vrije Universiteit 1999, ISBN 90 64644675
8. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg.* 2004 Feb;239(2):232-7.
9. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 1998 Mar;42(1):49-53.
10. Kraft O. *Sentinelová uzlina z pohledu nukleární medicíny. Komentář k souboru prací. Habilitační práce v oboru radiologie*. MU Brno, září 2012.
Dostupné na: https://is.muni.cz/do/rect/habilitace/1411/Kraft/habilitace/KRAFT_Habilitace.pdf
11. Kesmodel SB, Canter RJ, Terhune KP, et al. Use of radiotracer for sentinel lymph node mapping in breast cancer optimizes staging independent of site of administration. *Clin Nucl Med.* 2006 Sep;31(9):527-33.
12. Koranda P, Švach I, Zlámalová N et al. Detekce sentinelových lymfatických uzlin u karcinomu prsu: aplikace radiofarmaka peritumorózně, subdermálně nebo kombinovaně? *Ces Radiol* 2007;61(4): 442 -447
13. Ahmadzadehfar H, Biersack H, editoři. *Clinical Applications of SPECT-CT*. Springer 2014; 201-216.
14. Leitha T, Staudenherz A. Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging. V Saba L, editor. *Computed Tomography - Clinical Applications*. InTech 2012; 269-294. Dostupné na: <http://www.intechopen.com/books/computed-tomography-clinical-applications/hybrid-pet-ct-and-spect-ct-imaging>
15. James AP, Dasarathy BV. *Medical Image Fusion: A survey of the state of the art*. Information Fusion, 2014. Dostupné na: <http://arxiv.org/abs/1401.0166v1>
16. Pilný M. *Systémy PACS z hlediska databázových informačních systémů*. IT systems 2011. Dostupné na: <http://www.systemonline.cz/it-pro-verejny-sektor-a-zdravotnictvi/systemy-pacs-z-hlediska-databazovych-systemu.htm>

17. Delbeke D, Schöder H, Martin WH, et al. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT): improving therapeutic decisions. *Semin Nucl Med.* 2009 Sep;39(5):308-40.
18. Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System. IAEA-TECDOC-1597, Vienna 2008
19. Wieder H, Freudenberg LS, Czernin J, et al. Variations of clinical SPECT/CT operations: an international survey. *Nuklearmedizin* 2012;51(4):154-60.
20. Palmedo H, Marx C, Ebert A, et al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jan;41(1):59-67.
21. Van der Ploeg IMC, Valdés Olmos RA, Kroon BBR, et al. The Hybrid SPECT/CT as an Additional Lymphatic Mapping Tool in Patients with Breast Cancer. *World Journal of Surgery* 2008;32(9):1930-1934.
22. Van der Ploeg IM, Nieweg OE, Kroon BB, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Jun;36(6):903-9.
23. Roach PJ, Gradinscak DJ, Schembri GP, et al. SPECT/CT in V/Q scanning. *Semin Nucl Med.* 2010 Nov;40(6):455-66.
24. Saha S, Burke C, Desai A, et al. SPECT-CT: applications in musculoskeletal radiology. *The British Journal of Radiology.* 2013;86(1031):20120519.
25. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med* August 2008;49:1305-1319
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Dostupné na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
27. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2942-53.
28. Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer* 2011;11:29.
29. Krishnamurthy S, Cristofanilli M, Singh B, et al. Detection of minimal residual disease in blood and bone marrow in early stage breast cancer. *Cancer.* 2010 Jul 15;116(14):3330-7.
30. Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, et al. Identifying breast cancer patients at high risk for bone metastases. *J Clin Oncol.* 2000 Dec 1;18(23):3925-35.
31. Harries M, Taylor A, Holmberg L et al. Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. *Cancer Epidemiol.* 2014 Aug;38(4):427-34.
32. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 1983; 23:175.
33. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *British Journal of Cancer* 1987;55(1):61-66.
34. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000; 31:578.
35. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nature reviews. Cancer* 2011;11(6):411-425.
36. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 6):11.
37. Kakhki VR, Anvari K, Sadeghi R, et al. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2013;16(2):66-9.

38. Hortobágyi GN. Systémová léčba kostních metastáz: minulost, současnost a budoucnost. ASCO Educational Book 2010. Dostupné na: <http://www.linkos.cz/asco/chapter/systemova-lecba-kostnich-metastaz-minulost-soucasnost-a-budoucnost/>
39. Paulíková S, Petera J, Paulík A. Metastatické postižení kostí. Postgraduální medicína 2011;7:753-759. Dostupné na: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/metastaticke-postizeni-kosti-461279>
40. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, et al. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. Deutsches Ärzteblatt International 2014;111(44):741-747.
41. Bellamy EA, Nicholas D, Ward M, et al. Comparison of computed tomography and conventional radiology in the assessment of treatment response of lytic bony metastases in patients with carcinoma of the breast. Clin Radiol. 1987 Jul;38(4):351-5.
42. Yang HL, Liu T, Wang XM, et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol. 2011 Dec;21(12):2604-17.
43. Monfardini L, Preda L, Aurilio G, et al. CT-guided bone biopsy in cancer patients with suspected bone metastases: retrospective review of 308 procedures. Radiol Med. 2014 Nov;119(11):852-60.
44. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Nucl Med. 2008 Feb;33(2):97-101.
45. Savelli G, Chiti A, Grasselli G, et al. The role of bone SPET study in diagnosis of single vertebral metastases. Anticancer Res. 2000 Mar-Apr;20(2B):1115-20.
46. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, et al. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. Q J Nucl Med. 2001 Mar;45(1):27-37. Review.
47. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med. 2004 Feb;45(2):272-8.
48. Schirrmeyer H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2381-9.
49. Liberati A. The GIVIO trial on the impact of follow-up care on survival and quality of life in breast cancer patients. Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation. Ann Oncol. 1995;6 Suppl 2:41-6. Review.
50. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ 2001; 164:1439.
51. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol 2005; 16:263.
52. Kolář P. Rehabilitace v klinické praxi. 1.vyd. Praha: Galén; 2009.
53. Utsunomiya D, Shiraishi S, Imuta M, et al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. Radiology. 2006 Jan;238(1):264-71.
54. Ben-Haim S, Israel O. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. Semin Nucl Med. 2009 Nov;39(6):408-15.

55. Hušák V, Ptáček J, Mysliveček M, et al. Radiační zátěž pacienta při 18F-FDG PET/CT vyšetřeních – přehled a závěry na základě literárních údajů do konce roku 2005. *Čes. Radiol.*, 2006; 60(4):239–244.
56. Linden HM, Dehdashti F. Novel methods and tracers for breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2013 Jul;43(4):324-9.
57. Arican A, Bozkurt T, Bozcuk H, et al. A cross-sectional survey of the diagnosis and management of bone metastasis in breast cancer patients in Turkey. *Supportive Care in Cancer* 2014;22(10):2629-2634.
58. Choi J, Raghavan M. Diagnostic Imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases *Cancer Control* April 2012, Vol. 19, No. 2
59. Vahid R, Kakhki R et al. Bone scan metastatic pattern *Nuclear Medicine Review* 2013, Vol. 16, No. 2
60. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer-a surprising inverse relationship. *Eur J Cancer.* 2014 Jul;50(10):1697-705.
61. Glendenning J, Cook G. Imaging breast cancer bone metastases: current status and future directions. *Semin Nucl Med.* 2013 Jul;43(4):317-23.
62. Biersack HJ, Freeman LM, editoři. *Clinical nuclear medicine*, Springer 2007
63. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med.* 2009 Dec;50(12):1987-92.
64. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med.* 2004 Sep;45(9):1501-8.
65. Mortensen J Gutte H. SPECT/CT and pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 May;41 Suppl:S81-S90
66. Lu Y, Lorenzoni A, Fox JJ, Rademaker J, et al. Noncontrast perfusion single-photon emission CT/CT scanning: a new test for the expedited, high-accuracy diagnosis of acute pulmonary embolism. *Chest.* 2014 May;145(5):1079-88
67. Palmowski K, Oltmanns U, Kreuter M, et al. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT. *Respiration.* 2014;88(4):291-7
68. Jögi J, Markstad H, Tufvesson E, et al. The added value of hybrid ventilation/perfusion SPECT/CT in patients with stable COPD or apparently healthy smokers. Cancer-suspected CT findings in the lungs are common when hybrid imaging is used. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Dec 18;10:25-30.
69. ¹ Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703.
70. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139(6): 614-8; discussion 618-20
71. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, et al. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World journal of surgery* 2012;36(9):2239-2251.

72. Tan LG, Tan YY, Heng D, Chan MY. Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore. *Singapore Med J.* 2005 Dec;46(12):693-7. Dostupné na: www.sma.org.sg/smj
73. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66
74. Martínez-Rodríguez I, De Arcocha Torres M, Banzo I, et al Evaluation of the contribution of the dynamic phase of lymphoscintigraphy to the detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Sep;57(3):296-300.
75. Kim H, Shin MJ, Kim SJ, Kim IJ, et al. The relation of visualization of internal mammary lymph nodes on lymphoscintigraphy to axillary lymph node metastases in breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2014 Dec;12(4):295-300
76. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, et al Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med.* 2008 Apr;33(4):262-7
77. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-8.
78. Glehner A, Wöckel A, Gartlehner G, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012
79. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group.* *Eur J Cancer* 1999;35(1):32.
80. Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000;180(4):252-6.
81. Jatoi I, Tsimelzon A, Weiss H, et al. Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(2):173-8.
82. Konstantiniuk P, Schrenk P, Reitsamer R, et al. A nonrandomized follow-up comparison between standard axillary node dissection and sentinel node biopsy in breast cancer. *Breast* 2007;16(5):520-6.
83. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333(22):1456-61
84. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2010;28:18
85. Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2008;19(6):1039-44.
86. Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA.* 2011;305(6):606.
87. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(5):412.

88. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014 May;32(13):1365-83. Epub 2014 Apr 7.
89. Cronin-Fenton DP, Ries LA, Clegg LX, et al. Rising incidence rates of breast carcinoma with micrometastatic lymph node involvement. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(13):1044.64 – 1
90. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl 2:S26-32.
91. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, et al. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg*. 2009;208(3):333.
92. Simanek M, Abraham V, Hruska J. Indikace axilární disekce uzlin při nálezu mikrometastatického postižení sentinelové uzliny u karcinomu prsu. *NuklMed* 2015;4(1):4-7
93. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3378.
94. Miles RC, Gullerud RE, Lohse CM, Jakub JW, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Ann Surg Oncol*. 2012 Apr;19(4):1153-9. Epub 2011 Oct 12.
95. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg*. 2012 Jan;255(1):116-21.
96. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72:53.
97. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Nov;197(5):1165-9.