

Az FDG-PET-CT szerepe az emlőrák primer szisztémás kezelése során: a metabolikus változások és a patológiai remisszió összefüggései

Tőkés Tímea dr.¹ ■ Somlai Krisztián dr.² ■ Székely Borbála dr.³
 Kulka Janina dr.³ ■ Szentmártoni Gyöngyvér dr.²
 Torgyík László dr.² ■ Galgóczy Hajna dr.⁶ ■ Lengyel Zsolt dr.⁵
 Györke Tamás dr.^{4,6} ■ Dank Magdolna dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

²Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, ³II. Patológiai Intézet, ⁴Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

⁵Pozitron Diagnosztika Kft., Budapest

⁶Scanomed Kft., Budapest

Bevezetés: Az FDG-PET-CT kiválóan alkalmas az életképes tumorszövetek kimutatására, jelentősége kiemelkedő az onkológiai diagnosztikában. *Célkitűzés:* A szerzők retrospektív vizsgálatukban a PET-CT-n mért metabolikus tumorválasz és a proliferációt jellemző Ki-67 marker összefüggéseit keresték. *Módszerek:* Harminc beteg esetében rögzítették a staging FDG-PET-CT felvételeken (kezelés előtt és után) a SUV (Standardized Uptake Value) és a méret változásait a primer tumor és az axillaris nyirokcsomó régió területén. A SUV-változást összevetették a core-biopsziás, valamint műtéti szövettan KI-67 értékével. *Eredmények:* A primer tumorok, valamint az axilla esetében is a metabolikus aktivitás, valamint – szerényebben ugyan – a méret is szignifikáns csökkenést mutatott a kezelés hatására. A Ki-67 szintén szignifikánsan csökkent. Szignifikáns korrelációt találtak a terápiát megelőző Ki-67 és SUV, a kezdeti Ki-67 és a SUV-változás, illetve a Ki-67-változás és a SUV-változás között is. *Következtetések:* A metabolikus változások érzékenyebb markernek bizonyultak a válaszkövetésben a morfológián alapuló mérésnél a patológiai remisszió tükrében, még nem standardizált, klinikai körülmények között is. Orv. Hetil., 2012, 153, 1958–1964.

Kulcsszavak: PET-CT, emlőrák, primer szisztémás terápia, proliferáció, Ki-67

The role of FDG-PET-CT in the evaluation of primary systemic therapy in breast cancer: links between metabolic and pathological remission

Introduction: FDG-PET-CT is highly sensitive in detection of viable tumour tissue, giving an importance for that in oncological diagnostics. *Aim:* The authors analysed retrospectively the relationship between metabolic response and changes in Ki-67, a proliferation marker. *Methods:* Staging FDG-PET-CT scans (before and after therapy) SUVs (Standardized Uptake Value), and morphological changes in the primary tumour and axillary lymph node region were evaluated in 30 patients with breast cancer. Calculated Δ SUV were compared with Ki-67 proliferation marker (measured in biopsies and surgical specimens). *Results:* The decrease of SUV and size were significant in the primary tumour and the axillary lymph node region. Decrease of Ki-67 was significant. Significant correlation was found

between Ki-67 and SUV before therapy, initial Ki-67 and Δ SUV, and Δ Ki-67 and Δ SUV. *Conclusions:* The metabolic changes were more sensitive in the measurement of the therapeutic response than morphological remission, and they correlated well with the pathological response, in not standardized clinical conditions even. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1958–1964.

Keywords: PET-CT, breast cancer, primary systemic therapy, proliferation, Ki-67

(Beérkezett: 2012. október 4.; elfogadva: 2012. október 25.)

Rövidítések

AL = axillaris nyirokcsomó régió; CT = komputertomográfia; FDG = ^{18}F -fluoro-deoxi-glükóz; GLUT = glükóztanszporter protein; HER2 = a humán epidermális növekedési faktor 2-es típusa; HR = hormonreceptor-státusz; Ki-67 LI = Ki-67 labelling index; LD = (long diameter) hosszabbik átmérő; MRD = minimal residual disease; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses rezonanciás képalkotás; pCR = patológiai komplett remisszió; PD = progresszív folyamat (D = disease); PERCIST = Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors; PET = pozitronemissziós tomográfia; PR = (partial remission) részleges tumorválasz; PST = primer szisztémás terápia = neoadjuváns kemoterápia (NAC); PT = primer tumor; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; ROI = region of interest; SAD = (short axis diameter) rövidebbik átmérő; SD = stabil állapot (D = disease); SD a statisztikában = standard deviation, szórás; SUV = Standardized Uptake Value (SUV_{max} = ennek maximális értéke)

Az utóbbi 20 évben a primer szisztémás terápia (PST) egyre nagyobb teret nyert a lokálisan előrehaladott, de távoli metasztázist nem adott emlőrákok esetében. A PST nevében tartalmazza a módszer lényegét: az emlőrák első aktív daganatellenes kezelését jelenti. A PST eredeti indikációja az inoperábilisnak ítélt esetek ellátása volt, azonban számos esetben ez olyan sikerrel járt, hogy a terápia eredményeként műtétet lehetett végezni, ami több esetben már emlőmegtartást is jelentett. Ezenkívül a gyulladással járó emlőrák esetében tartották megfelelő kezdő lépésnek [1, 2, 3, 4, 5].

Az 1990-es évektől kezdődően a PST indikációs köre kibővült a daganatok biológiai viselkedésének vizsgálata során szerzett tapasztalatok alapján [6, 7], ez sokban köszönhető *Kaufmann és munkacsoportja* eredményeinek [3]. Kutatásaik során feltárták, hogy a PST segítségével in vivo információ nyerhető a daganatsejtek kemoterápiás szer iránti érzékenységről, tehát a kezelés mintegy terápiás tesztként használható, valamint, hogy a patológiai remisszió elérésével és/vagy a nyirokcsomókban lévő mikrometasztázisok eliminálásával a betegség alacsonyabb stádiumba juttatható (ez az úgynevezett down-staging) [8]. A preoperatív kemoterápia mintegy „sterilizálja” a mikrometasztázisok által érintett területeket és megelőzi azok további növekedését a sebészi terápia után is [9, 10]. Fontos kiemelni azt a fentiekből következő jelentős előrelépést, hogy a PST alkalmazásával az emlőmegtartó műtétek

lehetősége és száma is nő, ami csökkenti a betegek pszichés terhelését, hiszen nem alakul ki testsémazavar az emlő elvesztése miatt [5].

A PST elterjedésével hatékonyságának monitorozására is egyre nagyobb igény lépett fel mind a patológiai, mind a képalkotó diagnosztikai eljárások tekintetében. A klinikai onkológia számára legnagyobb jelentőségű a terápiára érzékeny és nem érzékeny tumorok elkülönítése, vagyis a PST célirányos alkalmazásának megvalósítása [11]. A morfológiai válasz, a daganat kezelése során létrejött méretbeli változások detektálására rendelkezésünkre álló módszerek a fizikális vizsgálat, a röntgen-mammográfia, az ultrahangdiagnosztika, valamint az emlő-MRI. Az érzékenyebb képalkotók alkalmazása során körvonalazódott a morfometrián alapuló módszerek hátránya – természetesen az eljárások eltérő felbontási korlátain és szenzitivitásán túl –, amely preferált helyzetbe hozta a nukleáris medicina vizsgálmódszereit: a daganat metabolikus válasza korábban detektálható, mint a morfológiai remisszió [12, 13, 14].

Erre legalkalmasabbnak a PET-CT vizsgálat bizonyult, így kutatásunk alapját is a PET-CT modalitás daganatdiagnosztikában betöltött kiemelkedő jelentősége adja. A képalkotás során a beteg szervezetébe juttatott radiofarmakon, a ^{18}F -fluoro-deoxi-glükóz (a továbbiakban FDG) halmozódása a tumor területén a daganat metabolikus aktivitására enged következtetni – a sejtszintű glükózanyagcsere kiváló markere az FDG-felvétel mértéke, ezáltal a viabilis, aktívan osztódó tumor szövet elkülönül a környezetétől. Az FDG-PET-CT nagy szenzitivitással jelzi a terápiaindukált cukormetabolizmus-változást a tumor területén, így a terápia követésére is kiválóan alkalmas.

Több munkacsoport eredményei bizonyították, hogy a PET-CT már az első és második kemoterápiás ciklust követően képes elkülöníteni a terápiára reagáló és nem reagáló betegeket [12, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. A metabolikus válasz korai, pontos kimutatásával a terápia hatékonyságáról annak megkezdése után már rövid időn belül információhoz juthatunk, így a PST in vivo teszt jellege megvalósul. Fontos kérdés, hogy az FDG-felvétel milyen, a napi gyakorlatban használt hisztopatológiai markerrel mutat szignifikáns korrelációt. Az emlődaganatok patológiai diagnosztizálása során és a PST indikációjában rendszeresen vizsgált Ki-67 proliferációs marker összefüggése az FDG-halmozással ezáltal került vizsgálatunk középpontjába.

Módszerek

Betegek

A Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikáján 2008 és 2011 között PST-kezelésben részt vett 30 beteg adatait ismertetjük. Adatainkat retrospektíve dolgoztuk fel, az eredmények a mindennapi klinikai munka során tapasztaltakat tükrözik.

A betegek megoszlása: 29 nő, 1 férfi; átlagéletkoruk: $48,93 \pm 11,5$ (29–69) év. A vizsgált betegcsoportba azokat választottuk be, akiknél a PST előtt core-biopszia történt, és a terápiát követően műtetre kerültek. További kritérium volt a PST előtt, illetve a terápia végén, a műtétet megelőzően elvégzett FDG-PET-CT vizsgálat. Kizártuk azokat, akiknél a terápia előtti vagy a preoperatív scan hiányzott, illetve akik visszautasították a sebészi kezelést (szöveti minta hiánya), valamint akiknél a PET-CT távoli áttétet igazolt, így további kezelési tervük módosult.

A PST nemzetközi protokollok alapján, betegenként eltérő ciklusszámmal és különböző gyógyszer-kombinációkkal történt – onkoteam döntése alapján – a mindennapi klinikai gyakorlatot tükrözve. Az 1. táblázatban tüntettük fel a betegszámot, az adott betegcsoportban alkalmazott kemoterápiás protokollt és a benne szereplő citosztatikumot.

PET-CT vizsgálat

Minden betegről teljestest-kamerával készült az FDG-PET-CT vizsgálat két központban. A Pozitron Diagnosztika Kft. a Siemens Biograph™ TruePoint™ HD PET-CT kameráját (Siemens Healthcare, Siemens), a Scanomed Kft. pedig a GE Discovery™ ST 8 PET-CT (GE Healthcare, GE Medical Systems) berendezést használta a vizsgálatok elvégzéséhez.

A PET-CT vizsgálatok a PST megkezdése előtt, illetve az utolsó ciklus után legalább két héttel történtek a nemzetközi ajánlások alapján, a vizsgálat retrospektív, nem standardizált jellege miatt azonban nem azonos időpontban [21].

1. táblázat | A PST során alkalmazott protokollok

n	Terápia	Készítmény
13	TXT-CBP	Docetaxel, carboplatin
5	AT	Doxorubicin, paclitaxel
6	HER-TXT	Trastuzumab, docetaxel
2	ET	Epirubicin, docetaxel
2	FEC	5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid
1	AC	Doxorubicin, cyclophosphamid
1	TAC	Docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamid

n = betegek száma

A betegek a standard vizsgálati protokoll szerint a felvétel napja előtt 24–72 órával semmilyen megerőltető fizikai munkát nem végeztek. Hat órával a vizsgálat előtt már nem étkeztek, azonban a megfelelő hidráltásra törekedni kellett. Állapotfelmérés után (anamnézis, vércukorszint, testsúly, testmagasság) az FDG intravénásan került beadásra, 5–10 mCi (185–370 MBq) aktivitással, a testsúllyal arányosan. Ezt egy 45–60 perces nyugalmi, megoszlási időszak követett, amelyet a beteg egy erre a célra felszerelt, ingerszegény helyiségben töltött. A képalkotás során a teljes test low dose, natív CT-felvétele után – amely 0,5–1 percet vesz igénybe – következett a PET-vizsgálat, összességében 15–40 perc alatt megtörtént a leképezés (a teljestest-felvétel általában a tragus szintjétől a combok felső harmadáig történik).

PET-CT vizsgálatok kiértékelése

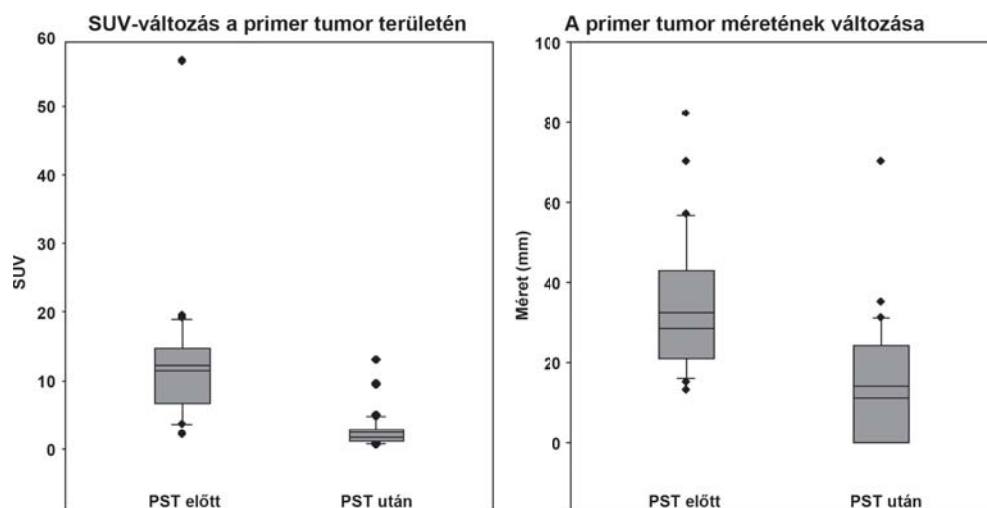
Az elkészült FDG-PET-CT vizsgálatokat OsiriX (v.3.9.4 32 bit) szoftver segítségével elemeztük. A fuzionált PET-CT felvételeken ROI kijelölésével lemértük a SUV (Standardized Uptake Value) maximális értékét (SUV_{max}) a primer tumor (PT) ($n = 30$), illetve az axillaris nyirokcsomó régió (AL) ($n = 17$) területén a terápia előtti, illetve a preoperatív felvételeken. Ezen SUV_{max} -értékek különbségét is meghatároztuk a terápia előtti és utáni felvételek között, ebből adódott a számított ΔSUV . Rögzítettük továbbá a PET-felvételeken a vér-pool háttéraktivitását a mediastinum területén felvett ROI-k segítségével a PERCIST-kritériumoknak megfelelően [22].

A CT-vizsgálatok low dose, natív technikával készültek, hiszen céljuk alapvetően az attenuáció-korrektúra, illetve az anatómiai lokalizáció segítése. Mivel a betegek esetében nem állt rendelkezésre egységesen a tumorméret meghatározására alkalmas egyéb modalitás, a CT-felvételeken igyekeztünk rögzíteni a tumorméretet a szoftver segítségével, két, egymásra merőleges átmérőt meghatározva, a RECIST 1.1 kritériumok [23] szerint.

Hisztológia

A patológiai tumorválaszt a Ki-67 sejtproliferációs marker segítségével követtük nyomon. A PST előtt minden beteg esetében rendelkezésre állt a core-biopsziás minta, illetve a neoadjuváns terápiát követő műteti anyagból is végeztek immunhisztokémiai meghatározást, amelyeket együttesen értékeltünk. A Ki-67 LI értékének változására felvettünk egy $\Delta Ki-67$ -értéket, amely szintén egy abszolút szám, a terápia előtti és utáni Ki-67-érték különbsége.

A tumorok szövettani megoszlása a következőképpen alakult: a 30 betegből 27 esetben invazív ductalis carcinoma igazolódott. Két beteg esetében a végleges szövettani elemzés micropapillaris carcinomát muta-



1. ábra | Adatok a primer tumor területéről. A SUV-változás – vagyis a metabolikus válasz – és a méret változása a primer tumor területén

tott (közülük az egyik beteg esetében a core-biopszia diagnózisa carcinoma lobulare infiltrans volt), egy betegnél medullaris jellegzetességű, rosszul differenciált invazív tumort találtak.

Statisztikai analízis

Az adatokat Microsoft Excel-táblázatokban rögzítettük, kiértékelésükre és az ábrák elkészítéséhez SigmaPlot és SPSS szoftvereket alkalmaztunk. Az elemzéshez párosított T-tesztet, illetve Wilcoxon-próbát, és Spearman-féle rangkorrelációs analízist használtunk. A tesztek eredményeit statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a p-érték kisebbnek bizonyult 0,05-nél.

Eredmények

Külön mutatjuk be a primer tumor (PT) és az axillaris nyirokcsomók (AL) esetében elért eredményeinket. Mindkét helyen megvizsgáltuk a SUV változását a PST-kezelés hatására, illetve értékeltük a laesiók méretének alakulását a terápia során.

A primer tumor területén a SUV szignifikánsan csökkent a terápia hatására ($p < 0,001$, medián: 11,53 vs. 1,6). Az átlag változása: $12,15 \pm 9,7$ SD vs. $2,52 \pm 2,6$ SD, összességében 80%-os csökkenést mutatott.

A PT szignifikáns méretcsökkenést mutatott ($p < 0,001$, medián: 28,5 vs. 11,0). Az átlag változása: $32,43 \text{ mm} \pm 16,6$ SD vs. $13,86 \text{ mm} \pm 16,2$ SD, itt csupán 57%-nak adódott a csökkenés mértéke (1. ábra).

Az axillaris régió területén a metabolikus válasz szintén szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$, medián: 9,3 vs. 1,6). Az átlag változása: $11,34 \pm 7,4$ SD vs. $2,71 \pm 3,7$ SD, összességében 76%-ot csökkent.

Az AL esetében is kimutatható volt a méret szignifikáns csökkenése ($p = 0,00316$, medián: 17,0 vs. 11,0). Az átlag alakulása: $20,06 \text{ mm} \pm 8,6$ SD vs. $12,47$

$\text{mm} \pm 11,8$ SD, csak 38%-os volt az átlagos csökkenés (2. ábra).

A RECIST-kritériumok szerinti méretváltozásokat a primer tumor és az axillaris régió területén a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A bekövetkező patológiai választ, vagyis a Ki-67 értékének változását vizsgálva szintén szignifikáns csökkenést találtunk a kezelés hatására ($p < 0,001$, medián: 55,0 vs. 11,0). A terápia előtti átlagosan $49,57\% \pm 29,6$ SD értékű Ki-67 a terápia után $12,13\% \pm 21,9$ SD értékre csökkent (átlagos csökkenés: 76%) (3. ábra).

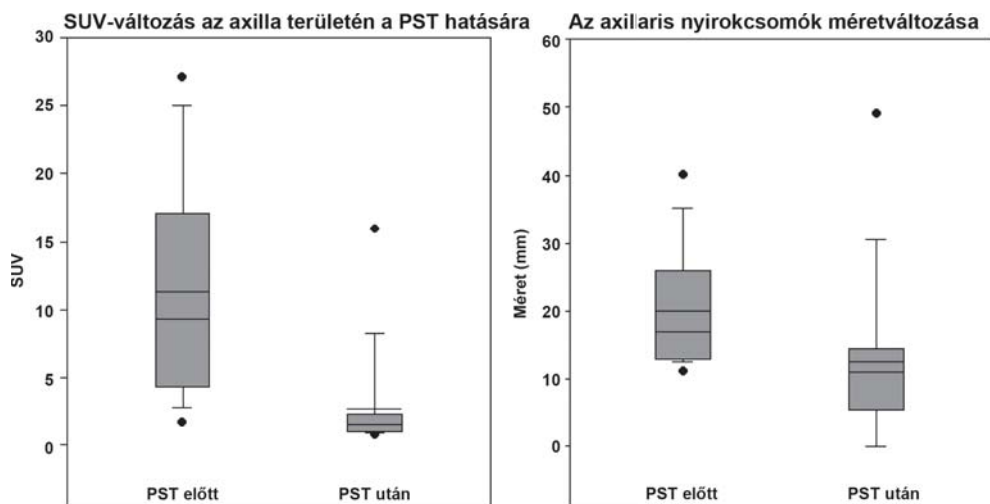
Ezután a patológiai és a metabolikus markerek, illetve azok terápiára bekövetkező változásainak összefüggéseit kerestük. A kezdeti, core-biopsziás Ki-67-értéket összevetettük a kezdeti FDG-halmozással, valamint ennek változásával, a Δ SUV-val is.

Szignifikáns összefüggést találtunk a PST-t megelőző Ki-67- és SUV-értékek között a PT-kban (korrelációs koefficiens: +0,49, $p = 0,006$) [4. a) ábra], valamint a kezdeti Ki-67 és a SUV-változás között (korrelációs koefficiens: +0,41, $p = 0,025$) is [4. b) ábra].

A Ki-67-változás és a SUV-változás összefüggésének vizsgálata során szintén szignifikáns, pozitív korrelációt találtunk (korrelációs koefficiens: +0,57, $p = 0,001$). Tehát a patológiai és a metabolikus válasz között is szignifikáns korreláció mutatkozott (5. ábra).

Megbeszélés

Széles paletta áll rendelkezésre nemzetközi tanulmányokból, amelyek az FDG-felvétel összefüggéseit mutatják be különböző hisztológiai markerekkel [24, 25] a PET-CT képalkotás során. A tumor glükózmetabolizmusának celluláris markerein túl az FDG-felvétel a sejtproliferáció markereivel mutatja a legerősebb összefüggést. A legfontosabb ezek közül a Ki-67, amely a sejtek riboszomális RNS-szintézisében szereplő magi protein, az MKI67 gén terméke, nevét az identifikálásá-

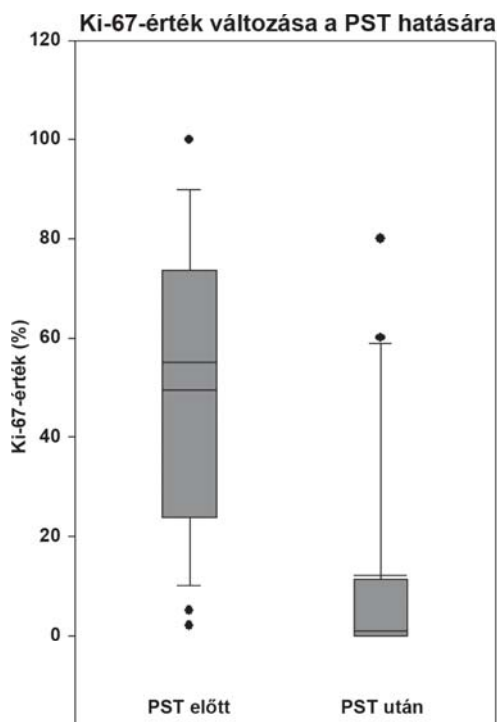


2. ábra | Az axillaris régió elemzése. A SUV-változás – vagyis a metabolikus válasz – és méret változása az axillaris nyirokcsomó régió területén

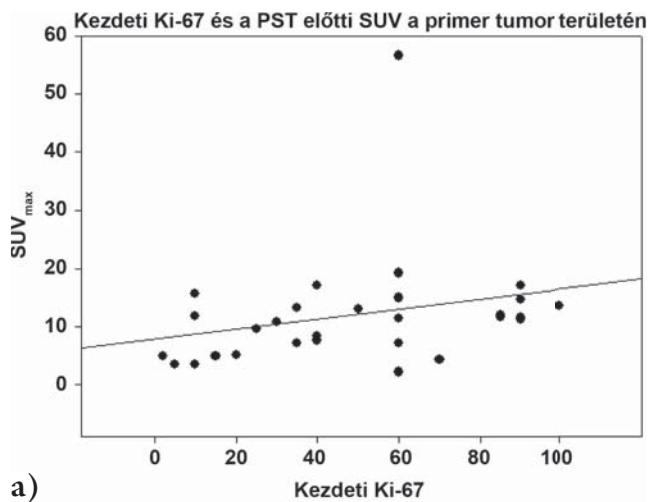
2. táblázat | A betegek megoszlása a tumorméret és az axillaris nyirokcsomók méretének változása szerint a PST után

RECIST	Definíció	Primer tumor	Axillaris régió
CR	Nem maradt mérhető residuum	n = 14	n = 10
PR	A méretcsökkenés $\geq 30\%$	n = 6	n = 5
SD	A méretcsökkenés $< 30\%$	n = 10	n = 1
PD	$20\% \leq$ méretnövekedés	n = 0	n = 1

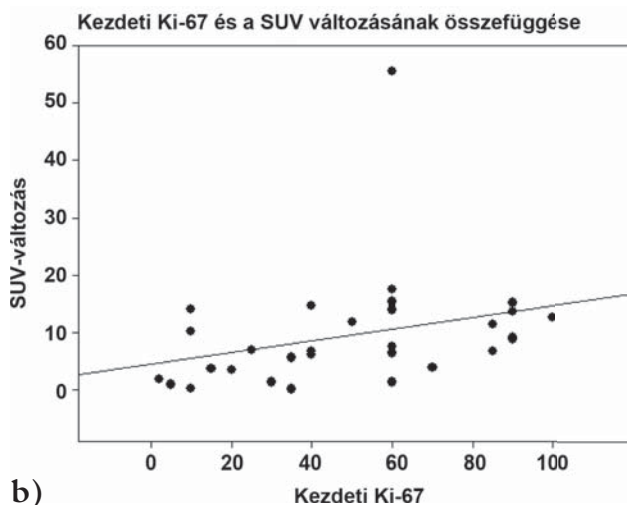
n = betegek száma



3. ábra | A proliferációs marker változása. A Ki-67 változása a PST hatására

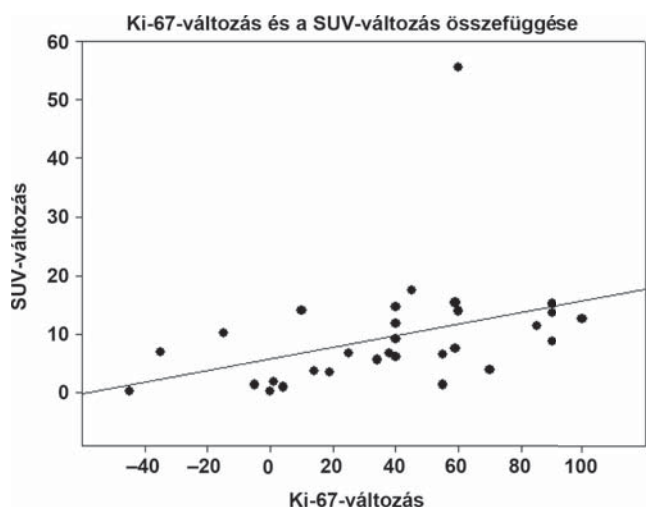


a)



b)

4. ábra | A kezdeti Ki-67 összefüggései. a) A kezdeti Ki-67 és a kezdeti SUV korrelációja. b) A kezdeti Ki-67 és a SUV változásának (Δ SUV) összefüggései



5. ábra A Δ Ki-67 és a Δ SUV. A Ki-67-változás és a SUV-változás korrelációja

hoz használt monoklonális antitestről kapta. Osztódó sejtekben, a sejtciklus G_1 , S, G_2 és M fázisaiban fokozottan expresszálódik, míg nyugvó sejtekben, G_0 fázisban nem kimutatható. A Ki-67 antitesttel jelölhető (MIB-1 monoklonális antitest vagy az eredeti Ki-67 antitest), ezáltal százalékos aránya a mintában megadható (Ki-67 labelling index, Ki-67 LI), amelyből az osztódó sejtek arányára, a sejtproliferációra következtethetünk. Segítségével a tumoros folyamatok malignitási foka, illetve a daganat terápiára adott válasza megítélhető, jelentősége a tumor prognózisának szempontjából is igen nagy [26, 27, 28].

A Ki-67 összefüggését a tumor FDG-felvételével több kutatócsoport is egyértelműen, erősen szignifikánsnak találta. *Buck és munkacsoportja* megvizsgálta különböző osztódási aktivitású invazív ductalis típusú emlőcarcinomák FDG-felvételét. Amennyiben a sejtproliferáció aktivitása, a Ki-67 LI magasnak bizonyul – vagyis a differenciálatlan, magasabb grádusú, több osztódó sejtet tartalmazó tumorok esetén –, az FDG-halmozás is magasabb [25]. *Buck* [24], *Avril* [29], valamint *Bos munkacsoportja* [30] is feltárta azt az összefüggést, amely szerint az invazív ductalis típusú emlőcarcinomákban magasabb a Ki-67 pozitív nucleusok aránya, mint a lobularis szubtypusban. *Shimoda és munkacsoportja* [31] szintén szignifikáns összefüggést talált a Ki-67 LI és a SUV_{max} között, valamint a mitózisszám és az FDG-felvétel között is. *Tchou és munkatársai* arra a következtetésre jutottak, hogy a triple negatív, differenciálatlanabb tumorok Ki-67-értéke, tehát proliferációs rátája magasabb, mint a más szövettani tulajdonságokkal rendelkező tumoroké, és ezek FDG-avidabbak is társaiknál [32].

A fenti eredményekből kitűnik, hogy az emlőtumorok FDG-felvétele – vagyis a SUV – és egy jól ismert proliferációs és prognosztikai marker, a Ki-67 között szignifikáns összefüggés mutatható ki. Saját vizsgálatunkban is ezt az összefüggést találtuk bizonyítottan.

Adataink alapján megállapítható, hogy a metabolikus változások jól közelítik a proliferációs marker jelezte tumorválaszt, még nem standardizált klinikai körülmények között is, hasonlóan a nemzetközi irodalmi eredményekhez. Az FDG-felvétel változása érzékenyebbnek bizonyult a terápiás válasz mérésében, mint a morfológiai regresszió, a méretbeli változások szerepebbnek mutatkoztak a kezelés hatására, különösen a hónaljhi nyirokcsomók esetében.

Emellett a core-biopszia Ki-67-értéke is összefüggést mutat a kezdeti FDG-felvétellel és a későbbi metabolikus változásokkal. Tehát a PST indikálásakor jelentőséggel bírhat a core-biopsziás lelet Ki-67-expressziós értéke mellett az FDG-PET-CT eredménye is.

Az FDG-felvétel összefüggése a Ki-67 proliferációs és prognosztikai markerrel – amelyet saját kutatásunk is alátámaszt – arra enged következtetni, hogy a PET-CT, mint noninvazív diagnosztikus modalitás, képes olyan információt szolgáltatni, amelyhez jelenleg csak patológiai, in vitro diagnosztika segítségével juthatunk. Emellett nem igényel invazív beavatkozást, az egész tumorra és annak környezetére vonatkozó képet ad, valamint az egésztest-leképezés által a nyirokcsomóstátus és a távoli metasztázisok is megítélhetőek. A különböző, új molekuláris traccerek és a folyamatosan új eredményeket produkáló sikermolekula, az FDG segítségével megvalósulhat a személyre szabott, molekuláris alapon nyugvó in vivo daganatdiagnosztika és -terápia. A klinikai onkológus számára a rutin patológiai diagnosztika részeként – ezáltal a beteget terhelő pluszvizsgálat nélkül – meghatározott Ki-67 és az FDG-halmozás összefüggése bizonytalan esetben segítséget nyújthat a megfelelő terápiás döntés meghozatalában. Ezt tovább erősítené a pontos diagnosztikai ajánlások alkalmazása, amelyek jó támpontot adhatnának a mindennapi gyakorlatban a PET-vizsgálatok kezeléshez viszonyított időzítésében, ezáltal segítve a pontos, műtermékek nélküli restaginget.

Irodalom

- [1] *Anderson, E. D., Forrest, A. P., Hawkins, R. A., et al.*: Primary systemic therapy for operable breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1991, 63, 561–566.
- [2] *Jacquillat, C., Weil, M., Baillet, F., et al.*: Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*, 1990, 66, 119–129.
- [3] *Kaufmann, M., von Minckwitz, G., Smith, R., et al.*: International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, 2600–2608.
- [4] *Kaufmann, M., Hortobagyi, G. N., Goldhirsch, A., et al.*: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 1940–1949.
- [5] *Bonadonna, G., Veronesi, U., Brambilla, C., et al.*: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82, 1539–1545.

- [6] *Sachelarie, I., Grossbard, M. L., Chadha, M., et al.*: Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist*, 2006, 11, 574–589.
- [7] *Kulka, J., Tokes, A. M., Toth, A. I., et al.*: Immunohistochemical phenotype of breast carcinomas predicts the effectiveness of primary systemic therapy. [Az emlőcarcinomák immunhisztokémiai fenotípusa előre jelzi a primer szisztémás kezelés hatékonyságát.] *Magy. Onkol.*, 2009, 53, 335–343. [Hungarian]
- [8] *Kaufmann, M., Kubli, F.*: Current state of chemosensitivity testing of tumors. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1983, 108, 150–154.
- [9] *Fisher, B., Gunduz, N., Coyle, J., et al.*: Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res.*, 1989, 49, 1996–2001.
- [10] *Fisher, B., Saffer, E., Rudock, C., et al.*: Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res.*, 1989, 49, 2002–2004.
- [11] *Tardivon, A. A., Ollivier, L., El Khoury, C., et al.*: Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur. Radiol.*, 2006, 16, 2549–2558.
- [12] *Wahl, R. L., Zasadny, K., Helvic, M., et al.*: Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11, 2101–2111.
- [13] *Schelling, M., Avril, N., Nabrig, J., et al.*: Positron emission tomography using [(18)F] Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 1689–1695.
- [14] *Smith, I. C., Welch, A. E., Hutcheon, A. W., et al.*: Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 1676–1688.
- [15] *Basa, P., Kim, E. E., Inoue, T., et al.*: Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J. Nucl. Med.*, 1996, 37, 931–938.
- [16] *Schwarz, J. D., Bader, M., Jenicke, L., et al.*: Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.*, 2005, 46, 1144–1150.
- [17] *Schwarz-Dose, J., Untch, M., Tiling, R., et al.*: Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 535–541.
- [18] *Duch, J., Fuster, D., Muñoz, M., et al.*: 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 36, 1551–1557.
- [19] *Kumar, A., Kumar, R., Seenu, V., et al.*: The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur. Radiol.*, 2009, 19, 1347–1357.
- [20] *Wahl, R. L.*: Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. *Semin. Roentgenol.*, 2001, 36, 250–260.
- [21] *Shankar, L. K., Hoffman, J. M., Bacharach, S., et al.*: Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J. Nucl. Med.*, 2006, 47, 1059–1066.
- [22] *Wahl, R. L., Jacene, H., Kasamon, Y., et al.*: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.*, 2009, 50 (Suppl. 1), 122S–150S.
- [23] *Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al.*: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*, 2009, 45, 228–247.
- [24] *Buck, A., Schirrmeister, H., Kühn, T., et al.*: FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2002, 29, 1317–1323.
- [25] *Buck, A. K., Schirrmeister, H., Mattfeldt, T., et al.*: Biological characterisation of breast cancer by means of PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, 31 (Suppl. 1), S80–S87.
- [26] *Buban, T., Toth, L., Tanyi, M., et al.*: Ki-67 – new faces of an old player. [Ki-67 – egy régi játékos új arcai.] *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 1059–1070. [Hungarian]
- [27] *De Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro, G. Jr., et al.*: Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br. J. Cancer*, 2007, 96, 1504–1513.
- [28] *Colozza, M., Azambuja, E., Cardoso, F., et al.*: Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann. Oncol.*, 2005, 16, 1723–1739.
- [29] *Avril, N., Menzel, M., Dose, J., et al.*: Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J. Nucl. Med.*, 2001, 42, 9–16.
- [30] *Bos, R., van der Hoeven, J. J., van der Wall, E., et al.*: Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 379–387.
- [31] *Shimoda, W., Hayashi, M., Murakami, K., et al.*: The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer*, 2007, 14, 260–268.
- [32] *Tchou, J., Sonnad, S. S., Bergey, M. R., et al.*: Degree of tumor FDG uptake correlates with proliferation index in triple negative breast cancer. *Mol. Imaging Biol.*, 2010, 12, 657–662.

(Tőkés Tímea dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: timi.tokes@gmail.com)