



Meme Kanserlerinde PET/MR Görüntüleme

PET/MR in Breast Cancers

Mine Araz

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Meme kanseri toplumda sık görülen bir malignite olup, ilk tanıda doğru evrelemenin yapılması ve takiplerde nüksün erken dönemde saptanması, doğru tedavi seçeneklerinin sunulabilmesi ve sağkalımın iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Hastalık sürecinin her aşamasında anatomik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri bir arada kullanılarak en doğru sonuçlar elde edilmektedir. Son yıllarda tüm dünyada yaygınlık kazanan pozitron emisyon tomografi (PET) ile elde edilen tüm vücut metabolik görüntülerle, yumuşak dokuların görüntülenmesinde en iyi yöntem olan manyetik rezonans (MR) görüntülemenin kombine edildiği hibrit PET/MR sistemleri, her iki metodun avantajları bir araya getirilerek, onkoloji hastalarında daha güvenilir bilgiler sağlanmaktadır. Bu derlemede meme kanserinde PET/MR'in katkısının olduğu durumlar ve olası dezavantajları konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Breast cancer is a frequent malignancy seen in population and accurate staging at diagnosis and early diagnosis of recurrence in the follow-up have a critical importance in order to offer accurate therapy options and improvement of survival. At every step of the course of the disease, anatomic and functional imaging modalities are used together to obtain the most accurate results. Hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI) systems provide more reliable information in oncology patients combining metabolic information obtained from PET, which has gained worldwide availability recently, and MRI, which is the best method in soft tissue imaging, by putting the advantages of the both methods together. In this review, the contributions of PET/MRI in breast cancer and its probable disadvantages will be discussed in comparison with conventional imaging methods.

Keywords: Breast cancer, positron emission tomography, magnetic resonance imaging.

Giriş

Meme kanseri toplumda kadınlarda en sık görülen ve mortalitesi en yüksek kanserdir (1). Erken tanı, doğru evreleme, nüksün erken tanısı, uygun tedavi ve sağkalım açısından kritik önem taşımaktadır. Lokal evrelemede mamografi ve ultrasonografi çoğunlukla yeterli olmakla birlikte, bazı hastalarda operasyon öncesi meme manyetik rezonans (MR) görüntüleme gerekli olabilmektedir. İleri evre meme kanserinde ise bölgesel lenf nodlarının ve uzak metastazların değerlendirilmesinde kontrastlı bilgisayarlı

tomografi (BT) ile birlikte, F-18 fluorodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT de önerilmektedir (3). PET ile sağlanan metabolik görüntüleme ile MR'dan elde edilen anatomik detayların eş zamanlı kombine olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan PET/MR sistemleri, diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de ümit verici sonuçlar sağlamıştır. Yumuşak dokuda yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyona sahip radyolojik görüntüleme yöntemi olan MR'ın lokal değerlendirmedeki tanısal gücü ile fonksiyonel tüm vücut görüntülemeye olanak tanıyan PET'in aynı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Mine Araz, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: minesoylu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2024



Copyright © 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Copyright © 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society.

This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

hibrit cihaza entegre edilmesi, hem tanısal duyarlılığı ve doğruluğu artırmakta, hem de her iki tetkikin tek basamakta yapılmasına olanak sağlamaktadır. PET/BT ile karşılaştırıldığında ayrıca, radyasyon maruziyeti önemli ölçüde düşüktür (4).

Meme Kanserinde Kullanılan PET Radyofarmasötikleri

F-18 FDG, onkolojik PET çalışmalarında en sık kullanılan metabolik görüntüleme ajanıdır. Kanser hücrelerinde artmış glukoz kullanımı ve heksokinaz enzim aktivitesi, F-18 FDG tutulumunun temel mekanizmasını oluşturur. Meme kanserinde F-18 FDG aviditesini etkileyen çeşitli klinik ve histopatolojik faktörler vardır (5). İnvaziv lobuler karsinom, tübüler karsinom ve duktal karsinoma *in situ* gibi yavaş büyüme eğilimi gösteren ve iyi diferansiye meme kanseri alt tiplerinde F-18 FDG tutulumu, invaziv duktal karsinoma göre daha azdır (6). Ayrıca yüksek tümör grade ve i-67 proliferasyon indeksi de artmış F-18 FDG tutulumu ile ilişkilidir. Bu nedenle, primer meme kanserlerinde, F-18 FDG tutulumunun yoğunluğu prognoz ile ilişkili bulunmuştur (7). Benzer şekilde klinik olarak daha agresif seyirli triple negatif meme kanserlerinde de F-18 FDG tutulumu yükündür. Ancak c-erbB-2, östrojen ve progesteron reseptör durumu ve p53 mutasyonu varlığı ile F-18 FDG tutulumu arasında bir ilişki olup olmadığı halen tartışmalıdır (8,9,10).

Özellikle 1 cm'den küçük, iyi diferansiye tümörlerde F-18 FDG tutulumunun düşük olması, benign meme tümörlerinde de değişen düzeylerde F-18 FDG tutulumu olabilmesi nedeniyle primer lezyonun değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT'nin yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları yüksektir. Aksiller lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde de duyarlılığı sınırlıdır. Bu nedenle meme kanserinde fonksiyonel görüntüleme yeni ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlisi, 2022 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından klinik kullanım onayını da alan F-18-fluoroestradioldür (FES). F-18 FES, östrojen reseptörlerini hedefleyen bir östrojen analogudur. F-18 FDG ile gösterilemeyen bazı metastazlar, F-18 FES ile gösterilebilmekte, reseptör pozitifliği olan iyi diferansiye tümörlerde daha doğru evreleme yapılabilmektedir. Primer tümör ile birlikte metastatik lezyonların da östrojen reseptör durumu hakkında fikir vermesi ve tüm vücutta reseptör haritalaması sağlaması ile F-18 FDG'ye tamamlayıcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pratik olarak tüm metastatik lezyonların

histopatolojik olarak reseptör durumunun araştırılması mümkün olmadığından, tüm vücutta fonksiyonel olarak aktif reseptörlerin varlığının ve dağılımının gösterilmesi, hormonal tedavinin yönlendirilmesinde önemli katkı sağlamaktadır (11,12).

Son yıllarda klinik araştırmalarda çok sayıda kanserde etkinliği gösterilmiş olan, fibroblast aktive edici proteini hedefleyen Ga-68 işaretli "*fibroblast activating protein*" inhibitör (FAPI), meme kanserinde de umut verici bir görüntüleme ajanıdır. Ga-68 ile işaretlenebilir oluşu bu radyofarmasötüğün kullanımının olduğu merkezde majistral ürün olarak hazırlanabilmesine olanak veren önemli bir avantajıdır. F-18 FDG ile kıyaslamalı çalışmalarında tümör/geri plan aktivitesinin yüksek oluşu nedeniyle Ga-68 FAPI'nın primer lezyonun ve aksiller lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde duyarlılığı daha yüksek (%100'e karşı %78,2) bulunmuştur. Buna karşın, primer lezyonların değerlendirilmesinde özgüllüğü kısmen düşüktür (%95,8'e karşı %100) (13). Ga-68 FAPI, sadece tanısal olarak değil, aynı zamanda teranostik uygulamalar açısından da umut vadetmektedir. Meme kanserinde hipoksi görüntüleme ajanı F-18 fluoromisonidazolun (FMISO) etkinliğinin araştırıldığı prelinik ve klinik çalışmalarda, hipoksinin duktal karsinomlarda dediferansiyasyonla ilişkili olduğu ve östrojen reseptör ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (14,15). Dolayısıyla hipoksi, tümörde daha agresif bir seyir, kemoterapiye rezistans ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (16,17,18).

Human epidermal growth factor -2 (HER-2) reseptörlerini hedefleyen bir monoklonal antikor olan Zr-89-trastuzumab, immünoterapi verilmesi planlanan hastalarda tedavi yanıtının öngörülmesinde ve gereksiz tedavilerin önlenmesinde kullanılacağı gösterilmiş olan bir PET radyofarmasötüğüdür (19).

Meme Kanserinde PET/MR Protokolü

Radyofarmasötüğün enjeksiyon sonrası vücutta dağılımı için yeterli süre beklendikten sonra (F-18 FDG için 60 dk) PET ve multiparametrik MR görüntülemesi eş zamanlı olarak başlatılır. Pron pozisyonda, 4, 8 ve 16 kanallı meme-özgün koiller ile görüntüleme yapılmalıdır. PET görüntülemesi kesintisiz devam ederken kontrastlı meme MR görüntülemesi yapılır. Meme MR görüntülemesinde alınan standart sekanslar yağ baskılı T2, difüzyon ağırlıklı sekanslar (DAG) ve T1 ağırlıklı kontrastlı sekanslar oluşmaktadır. Tüm sekanslar genelde aksiyel planda alınmakla birlikte aksillanın optimal değerlendirilmesi

için koronal yağ baskılı T2 sekans da alınmalıdır. Difüzyon katsayısı etkilenmediğinden, difüzyon ağırlıklı görüntüler kontrast enjeksiyonu öncesi veya sonrasında alınabilir. Ancak kontrast enjeksiyonu ile birlikte doku intensitesindeki değişikliklere bağlı olarak doku segmentasyonunda hatalar olabileceğinden, atenuasyon düzeltmesi amacıyla alınan Dixon sekansları, kontrastlı serilerden önce alınmalıdır (20,21,22).


Tüm vücut görüntüleme genellikle meme PET/MR çalışmasından sonra yapılır. Meme PET/MR çalışması sonrasında tüm vücut PET/MR görüntülemenin hasta açısından tolere edilmesi zor olabilir. Hasta tolerabilitesini artırabilmek amacıyla son yıllarda meme MR sekanslarının olabildiğince hızlı alınması önerilmektedir. Pratik olarak, merkezin standartları da göz önünde bulundurularak tüm vücut görüntüleme PET/BT cihazında da yapılabilir. Eğer tüm vücut PET/MR da yapılacaksa, supin pozisyonda yapılması önerilir. Her bir yatak için PET ve MR sekansları eş zamanlı olarak alınır. MR protokolü, T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve T1 ağırlıklı kontrastlı görüntüleri içerir (23,24). Her merkezin tecrübesi ve kliniğin standartlarına göre bu protokollerin farklılıklar

gösterebileceği akılda bulundurulmalıdır. Örnek teşkil etmesi açısından kliniğimizde uyguladığımız meme-özgün PET/MR ve tüm vücut PET/MR iş akış şemaları Şekil 1 ve 2'de verilmiştir.

Evrelemede PET/MR

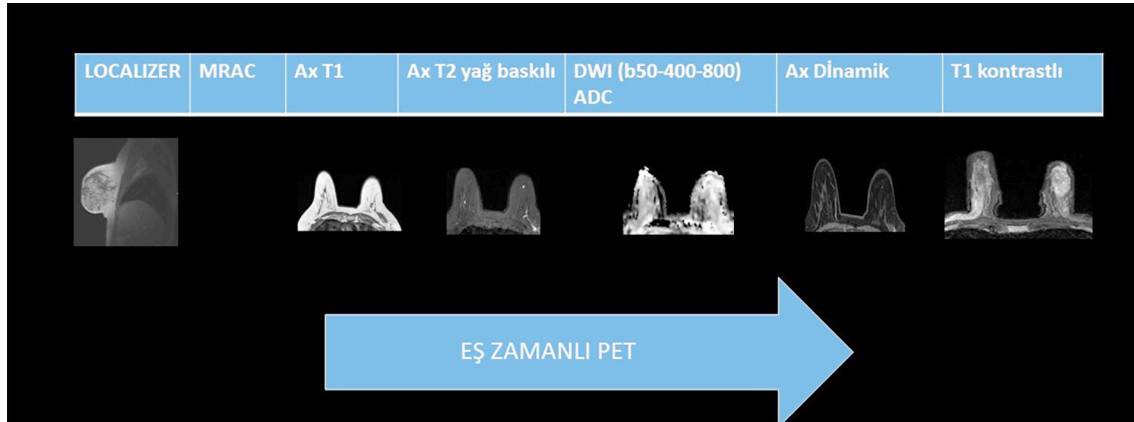
Yeni tanı meme kanserinde lokal ve uzak evrelemenin doğruluğu, operabilite ve neoadjuvan kemoterapi açısından değerlendirerek ilk tedavinin doğru bir şekilde yapılabilmesi açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri içinde tümör (T) evrelemede en başarılı görüntüleme yöntemi MR'dır. MR ile meme tümörlerinin lokal yayılımı (areola-cilt invazyonu gibi), tümör boyutunu ve primer tümör dışında var olabilecek diğer odakları en iyi şekilde değerlendirmek mümkün olabilmektedir (25). Ayrıca duktal karsinoma *in situ* tanısında ve yaygın intraduktal yayılımın gösterilmesinde mamografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda MR daha başarılı bulunmuştur (26). Benzer şekilde F-18 FDG PET/MR da, T evrelemede, hem mamografi ve ultrasonografiye, hem de PET/BT'ye üstün bulunmuştur. Evreleme amacıyla eş zamanlı F-18 FDG PET/BT ve PET/MR yapılan 49 hastaya ait verilerin incelendiği

	MR SEKANSLARI
BAŞ-BOYUN	MRAC Cor T2 Ax T1 LAVA-Flex AxDWI
TORAKS	MRAC Ax T1 LAVA- Flex (solunum denetimli) Ax DWI Cor T2 (Solunum tetiklemeli)
ABDOMEN	MRAC Ax T1 LAVA- Flex (solunum denetimli) Ax DWI Cor T2 (Solunum tetiklemeli)
PELVIS	MRAC Ax T1 LAVA- Flex (solunum denetimli) Ax DWI Cor T2 (Solunum tetiklemeli)



EŞ ZAMANLI PET

Şekil 1. Bölümümüzde kullandığımız tüm vücut PET/MR protokolümüz
PET/MR: Pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans



Şekil 2. Bölümümüzde kullandığımız meme-özgün PET/MR protokolümüz
PET/MR: Pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans

bir çalışmada, PET/MR'ın doğruluk oranı T evreleme için %82 iken, PET/BT'ninki %68 olarak bildirilmiştir. Ancak PET/MR'ın etkinliği, kontrastlı tanısal MR ile benzer bulunmuştur. (27). Bir başka çalışmada ise bir hastada kontralateral memede olmak üzere serideki 40 hastanın 4'ünde PET/BT ile gösterilemeyen multifokal tümörler PET/MR ile gösterilebilmiştir. Ancak yine, bu çalışmada da kontrastlı MR ile tüm tümör odakları başarılı bir şekilde gösterilebilmiş olup, fonksiyonel görüntülemenin bu anlamda belirgin katkı sunmadığı anlaşılmıştır (28). PET/MR'ın PET/BT'ye üstünlüğünün gerekçeleri arasında, donanımsal avantajları dışında, PET/MR görüntülemenin supin, PET/BT görüntülemenin ise pron pozisyonda yapılması da yer almaktadır. Çünkü supin pozisyonda lezyonlar, olduğundan daha küçük ölçülebileceğinden T evresi kesin olarak belirlenemeyebilir (29).

Lenf nodu (N) evrelemede ise PET/BT'nin duyarlılığı genel olarak %37-60 civarındayken, özgüllüğü %97 ve pozitif prediktif değeri %88 olarak hesaplanmıştır (30). Klinik olarak nodal hastalığı olmayan hastalarda en duyarlı yöntem sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) olup, günümüzde cerrahi yaklaşım, F-18 FDG PET/BT'de lenf nodu negatif olan hastalarda SLNB ile karar vermek yönündedir. Yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değeri sayesinde ise, F-18 FDG PET/BT'de lenf nodu tutulumu olan hastalarda SLNB veya ek görüntülemeye gerek duyulmadan lenf nodu diseksiyonu veya neoadjuvan tedavi kararı alınmaktadır (30,31). MR'ın yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde PET/BT yerine PET/MR görüntüleme yapıldığı takdirde özellikle aksiller lenf nodlarının daha doğru değerlendirilebileceği öne sürülmüştür. Erken dönemde yapılan kısıtlı hasta sayısına

sahip çalışmalarda N evrelemede PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri ile tanısal doğruluğu sırasıyla %78, %94, %88, %88 ve %88 olarak, PET/MR'ın ise %78, %90, %82, %88 ve %86 olarak hesaplanmış olup, PET/BT'nin PET/MR ile benzer başarıya sahip olduğu sonucuna varılmıştır (27). Ancak prospektif ve çok merkezli, 182 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, F-18 FDG PET/MR'ın, MR ve BT ile karşılaştırıldığında belirgin daha fazla sayıda lenf nodunu saptayabildiği gösterilmiştir. Hasta bazında analizde de lenf nodu pozitif olan hasta sayısı da PET/MR görüntülemeye daha fazla olup, PET/MR'ın, MR ile karşılaştırıldığında hastaların %16'sında, BT ile karşılaştırıldığında ise %23'ünde hastalığın evresini yükselterek tedavi yaklaşımında değişikliğe sebep olduğu bildirilmiştir (32). Yakın zamanda aynı grup tarafından Almanya'dan yayınlanan bir başka çalışmada, lezyon bazında analizde nodal evrelemede F-18 FDG PET/MR'ın duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri %86,5, %94,1, %91,7, %90,3 iken, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri için %80,9, %99,2, %98,6, %87,4 ve MR için %79,6, %100, %100, %87,0 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada F-18 FDG PET/MR'ın duyarlılığı, diğer yöntemlere göre istatistiksel olarak belirgin yüksek bulunmuştur ($p < 0,0001$ ve $p = 0,0005$). Hasta bazında analizde de benzer şekilde duyarlılığı diğer yöntemlerden yüksektir ($p < 0,05$) (33). Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET/MR'ın, SLNB ile karşılaştırıldığında, başarısı hakkında literatürde yeterince veri bulunmamakla beraber, bu alanda yürüyen prospektif iki ayrı çalışmanın sonuçları yol gösterici olacaktır (clinical trials.gov NCT04829643 ve NCT04826211). Eğer PET/MR'ın yeterliliği kanıtlanabilirse, meme kanseri tedavisinde SLNB gibi girişimsel bir işlemin

gerekliliği azalacak ve hasta için daha rahat tolere edilebilir bir algoritma geliştirilebilecektir (Şekil 3).

Uzak metastaz değerlendirmesinde ise F-18 FDG PET/MR ile diğer konvansiyonel yöntemler arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (33). Ancak literatürde F-18 FDG PET/MR ile F-18 FDG PET/BT'nin kıyaslamalı değerlendirildiği çok sayıda çalışma olup, bir metaanalizde, genel olarak, PET/MR'ın özellikle karaciğer ve kemik metastazlarının gösterilmesinde daha duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (kemik metastazları için %69-99'a %92-98, karaciğer metastazları için %70-75'e %80-100). Özgüllüğü ise daha düşüktür (tüm lezyonlar için %98'e %96 ve kemik metastazları için %100'e %95) (34). Üç çalışmanın dahil edildiği bir diğer metaanalizde ise 182 hastaya ait veriler incelenmiş ve genel olarak da metastaz evrelemede PET/MR'ın duyarlılık ve özgüllüğü PET/BT'ye göre üstün bulunmuştur (%95 ve %96'ya %87 ve %94) (35) (Şekil 4).

Meme kanseri hastalarında Ga-68-FAPI PET/MR'ın evreleme amacıyla kullanıldığı bir çalışmada 1cm'den küçük lezyonlarda dahi primer lezyonların yoğun aktivite tutulumu gösterdiği ve geri plan aktivitesinden kolaylıkla ayırt edilebildiği, nodal hastalığı olan tüm hastalarda lenf nodlarında yoğun tutulum göstererek doğru tanı koyabilmesini sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen 18 hastanın 7'sinde aksilla dışındaki lenf nodlarında da patolojik Ga-68 FAPI tutulumu saptanmış olup, hastalık evresi değişmiştir (36).

PET görüntülemekten elde edilen veriler ile MR'ın sağladığı fonksiyonel verilerin bir arada kullanımının sağladığı avantajlara demonstratif bir örnek, meme kanseri hastalarında F-18-FMISO PET/MR ile hipoksi ve vasküler fonksiyonun eş zamanlı gösterilmesi olmuştur. Otuz iki yeni tanı meme kanseri hastasında yapılan çalışmada, hipoksi ile kontrastlı görüntülerden ölçülen vasküler fonksiyon arasında ters korelasyon olduğu saptanmıştır. Tümörde F-18-FMISO PET/MR ile değerlendirilen hipoksi durumu ve perfüzyon bilgisinin, tümör için uygun olan tedavi seçeneğinin daha doğru belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (37).

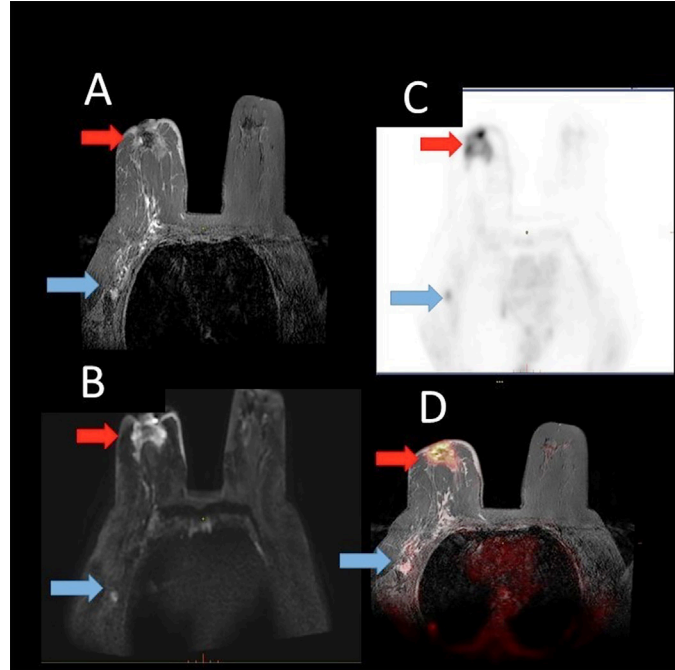
Yeniden Evrelemede PET/MR

Meme kanseri hastalarında ömür boyu nüks gelişme olasılığı %30'dur. Tedavi sonrası takiplerde gelişen nüksün erken tanısı ile tedavinin uygun şekilde yönlendirilmesi ve sağ kalımın uzatılması sağlanabilmektedir. Lokorejyonel hastalıkta halen cerrahi ve radyoterapi gibi seçenekler

mümkünken, yaygın hastalıkta sistemik tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle, evreleme ile benzer şekilde yeniden evrelemenin de doğru bir şekilde yapılması gerekmektedir. Bu amaçla öncelikle BT, MR ve tüm vücut kemik sintigrafisi önerilirken, F-18 FDG PET/BT ile tüm vücut görüntüleme, bu yöntemlerin uyumsuz veya şüpheli sonuçlar verdiği durumlarda önerilmektedir (38). Bunun en önemli nedeni PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlere göre pahalı bir tetkik olmasıdır. Literatürde bu endikasyonda PET/MR'ın yerinin araştıran ve sınırlı sayıda hasta dahil edilen küçük ölçekli çalışmaların ilk sonuçları meme kanseri hastalarında yeniden evrelemede F-18 FDG PET/MR'ın PET/BT'ye göre daha başarılı olduğunu işaret etmektedir. Yeniden evreleme amacıyla kontrastlı F-18 FDG PET/BT ve eşzamanlı tüm vücut PET/MR çekilen 21 meme kanseri hastasının prospektif olarak dahil edildiği bir çalışmada, lezyon bazında analizde, F-18 FDG PET/MR, PET/BT ve kontrastlı BT'nin doğruluk oranları sırasıyla %98,5, %94,8 ve %88,1 olarak bildirilmiştir. Tüm modaliteler için geçerli olmakla beraber özellikle kontrastlı BT için 1cm'den küçük lenf nodları, karaciğer ve kemik lezyonları yanlış negatiflik sebepleri olarak gösterilmektedir (39). Bu alanda yapılan sekiz çalışmanın sonuçlarının derlendiği bir metaanalizde ise hasta bazında F-18 FDG PET/MR'ın ortalama duyarlılık ve özgüllüğü %98 ve %87 olarak hesaplanmıştır. Hasta bazında ve lezyon bazında tanısal doğruluğu ise genel olarak %96 ve %95 olarak bildirilmiştir (40). Tüm bu sonuçlar F-18 FDG PET/MR'ın meme kanseri hastalarında yeniden evrelemede PET/BT'den daha başarılı bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermektedir.

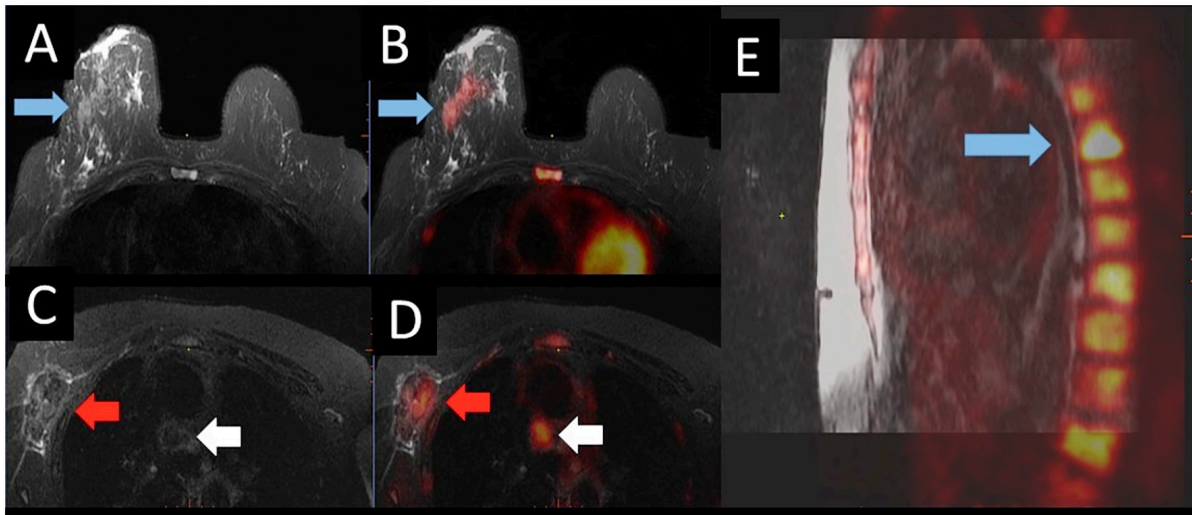
Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/MR

Onkolojik görüntülemede tedavi yanıtının değerlendirilmesi halen temel olarak radyolojik boyut değişikliklerine göre yapılmaktadır. F-18 FDG PET/BT'nin meme kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki rolü tartışmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi verilen hastalarda operasyon öncesi değerlendirmede ve sistemik tedavi alan yaygın hastalıkta primer tümör F-18 FDG tutulumu gösteriyorsa takipte kullanılabilir. PET/BT yerine PET/MR görüntüleme yapıldığı takdirde metabolik yanıtla beraber, MR ile elde edilebilen bazı fonksiyonel veriler de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde katkı sağlamaktadır. Özellikle DAG'da tedavi ile meydana gelen difüzyon kısıtlamasındaki değişiklikler, "signal enhancement ratio" (SER), kontrastlı serilerde saptanabilen farmakokinetik değişiklikler (K^{trans} gibi) yanıt



Şekil 3. Sağ meme retroareolar alanda yerleşimli kitle biyopsisi ile invaziv duktal karsinoma (ER, PR pozitif, C-erb-B2 negatif, Ki-67 proliferasyon indeksi %29) tanısı alan 60 yaşında kadın hastaya ait meme-özgün PET/MR görüntüleri. Aksiyel kesit T1AG'de (A) hipointens, DAG'da difüzyon kısıtlaması gösteren (B), aksiyel PET görüntülerinde patolojik F-18 FDG tutulumu ($SUV_{maks} : 6,2$) izlenen retroareolar lezyon, PET/MR füzyon görüntülerinde areola invazyonu da gözlenmiştir (kırmızı oklar). Ayrıca sağ aksiller bölgede milimetrik boyutlu bir adet metastatik lenf nodunda fokal F-18 FDG tutulumu ($SUV_{maks} : 3,1$) da saptanmıştır (mavi oklar)

PET/MR: Pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, FDG: Florodeoksiglukoz, SUV: Standart uptake değeri



Şekil 4. Yeni tanı invaziv lobuler meme kanseri nedeniyle F-18 FDG PET/MR çekilen 66 yaşında kadın hastaya ait meme-özgün PET/MR görüntüleri. A ve B: aksiyel T2AG'de sağ meme üst dış kadranda yerleşimli primer tümör ve füzyon görüntülerinde patolojik F-18 FDG tutulumu (mavi oklar), C ve D: aksiyel T2AG'de sağ taraf kostada destrüktif kitle lezyonu ve mediastinal metastatik lenf nodu ile füzyon görüntüsünde patolojik F-18 FDG tutulumları, sagittal füzyon görüntülerinde yaygın vertebra metastazlarında değişik yoğunlukta patolojik F-18 FDG tutulumları (mavi ok) izlenmiştir

PET/MR: Pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans,

değerlendirmede faydalı olabilmektedir (41,42,43,44). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PET/MR ile PET/BT'nin başarısının birebir karşılaştırılmasına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak PET/MR'ın diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu bildirilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtın öngörülmesinde PET/MR'ın mamografi ve ultrasonografi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedaviye yanıt kriteri olarak PET'te anlamlı düzeye ulaşan aktivite tutulumu olmaması ile beraber MR'da da belirgin sinyal artışı olmaması kabul edilmiştir. Buna göre F-18 FDG PET/MR, mamografi ve ultrasonografinin duyarlılığı sırasıyla %72, %71 ve %17, özgüllüğü %79, %80 ve %91 olarak bildirilmiştir (45). Görsel değerlendirmenin yanında PET'e ait standart uptake değeri ve diğer kantitatif metabolik parametreler ile MR görüntülemeyen elde edilen kantitatif parametreler arasında SER değerinin tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (46).

Meme kanserinde Ga-68 FAPI PET/MR'ın çalışıldığı diğer alan ise neoadjuvan kemoterapi yanıtının öngörülmesindeki etkinliğidir. Az sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada 13 hastanın tümünde hem vizüel değerlendirme ile hem de hedef/geri plan aktivitesi oranı ile tedaviye yanıt doğru olarak değerlendirilebilmiştir (47).

Sonuç

PET/MR, meme kanseri hastalarında özellikle evreleme ve yeniden evrelemede lokal ve bölgesel nodal değerlendirmede PET/BT'ye üstün görünmektedir. MR komponentinin yumuşak dokuda sağladığı rezolüsyon avantajı, lezyon natürünün daha doğru değerlendirilmesini sağlayarak fonksiyonel görüntülemenin yanlış pozitifliklerinin azaltılması ve PET/BT ile gösterilemeyen küçük lezyonların saptanabilmesi gibi katkılar sunmaktadır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde daha önemli olmakla birlikte, MR görüntülerinden elde edilebilen fonksiyonel veri de meme kanseri görüntülemesinde tüm aşamalarda kantitatif değerlendirme olanağı tanıyabilecektir. Tüm vücut PET/MR görüntülemenin özellikle kemik, karaciğer ve lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde PET/BT'ye göre kısmen üstün olduğu gösterilmiş olup, meme kanseri özelinde meme-özümlü PET/MR çalışmasının lokal değerlendirmede tanısallık doğruluğu da belirgin artırdığı gösterilmiştir. PET/BT cihazları ile kıyaslandığında PET/MR sistemleri pahalı oluşları nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak

bulunmamaktadır. Bu nedenle de onkolojik görüntüleme pratiğinde PET/MR'ın yeri ve PET/BT ile karşılaştırmalı sonuçlarının toplanması henüz tamamlanmamıştır. F-18 FDG dışı radyofarmasötikler ile yapılacak çalışmalar da meme kanserinde önem taşımaktadır. Maliyet analizleri ve geri ödeme koşulları halen araştırılması gereken bir konu olmakla beraber, PET/MR, sağladığı tanısallık avantajları nedeniyle özellikle evrelemede ve takiplerde şüpheli bulguları olan veya odak bulunamayan hastalarda erken tanı avantajı sağlayabilecek niteliktedir.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
2. Roginski M, Sifaki-Pistolla D, Stomby A, et al. Paradoxes of breast cancer incidence and mortality in two corners of Europe. *BMC Cancer.* 2022;22:1123.
3. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology.* 2013;266:388-405.
4. Pujara AC, Kim E, Axelrod D, Melsaether AN. PET/MRI in breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49:328-342.
5. Bos R, van Der Hoeven JJ, 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;20:379-87.
6. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:426-435.
7. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38:250-258.
8. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Ann Nucl Med.* 2012;26:175-183.
9. Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer.* 2008;112:995-1000.
10. Buck A, Schirrmeyer 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.
11. van Kruchten M, de Vries EGE, Brown M, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14:e465-e475.

12. Gemignani ML, Patil S, Seshan VE, et al. Feasibility and predictability of perioperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer. *J Nucl Med.* 2013;54:1697-1702.
13. Evangelista L, Filippi L, Schillaci O. What radiolabeled FAPI pet can add in breast cancer? A systematic review from literature. *Ann Nucl Med.* 2023;37:442-450.
14. Helczynska K, Kronblad A, Jögi A, et al. Hypoxia promotes a dedifferentiated phenotype in ductal breast carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2003;63:1441-1444.
15. Cooper C, Liu GY, Niu YL, Santos S, Murphy LC, Watson PH. Intermittent hypoxia induces proteasome-dependent down-regulation of estrogen receptor alpha in human breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:8720-8727.
16. Carmona-Bozo JC, Manavaki R, Miller JL, et al. PET/MRI of hypoxia and vascular function in ER-positive breast cancer: correlations with immunohistochemistry. *Eur Radiol.* 2023;33:6168-6178.
17. Asano A, Ueda S, Kuji I, et al. Intracellular hypoxia measured by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography has prognostic impact in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018;20:78.
18. Andrzejewski P, Wengert G, Helbich TH, et al. Sequential [18F]FDG-[18F]FMISO PET and multiparametric MRI at 3T for insights into breast cancer heterogeneity and correlation with patient outcomes: first clinical experience. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019;2019:1307247.
19. Mileva M, de Vries EGE, Guiot T, et al. Molecular imaging predicts lack of T-DM1 response in advanced HER2-positive breast cancer (final results of ZEPHIR trial). *NPJ Breast Cancer.* 2024;10:4.
20. Romeo V, Helbich TH, Pinker K. Breast PET/MRI hybrid imaging and targeted tracers. *J Magn Reson Imaging.* 2023;57:370-386.
21. Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, Sijens PE. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014;24:2835-2347.
22. Nguyen VT, Rahbar H, Olson ML, Liu CL, Lehman CD, Partridge SC. Diffusion-weighted imaging: Effects of intravascular contrast agents on apparent diffusion coefficient measures of breast malignancies at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42:788-800.
23. Jannusch K, Lindemann ME, Bruckmann NM, et al. Towards a fast PET/MRI protocol for breast cancer imaging: maintaining diagnostic confidence while reducing PET and MRI acquisition times. *Eur Radiol.* 2023;33:6179-6188.
24. Chung HW, Park KS, Lim I, et al. PET/MRI and novel targets for breast cancer. *Biomedicines.* 2024;12:172.
25. Panico C, Ferrara F, Woitek R, et al. Staging breast cancer with MRI, the T. a key role in the neoadjuvant setting. *Cancers (Basel).* 2022;14:5786.
26. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: state of the art. *Radiology.* 2019;292:520-536.
27. Grueneisen J, Nagarajah J, Buchbender C, et al. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging for local tumor staging in patients with primary breast cancer: a comparison with positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2015;50:505-513.
28. Goorts B, Vöö S, van Nijnatten TJA, et al. Hybrid 18F-FDG PET/MRI might improve locoregional staging of breast cancer patients prior to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1796-1805.
29. Moon EH, Lim ST, Han YH, et al. usefulness of F-18 FDG PET/CT-mammography for preoperative staging of breast cancer: comparison with conventional PET/CT and MR-mammography. *Radiol Oncol.* 2013;47:390-397.
30. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast.* 2011;20:491-494.
31. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol.* 2007;18:473-478.
32. Morawitz J, Bruckmann NM, Dietzel F, et al. Comparison of nodal staging between CT, MRI, and [18F]-FDG PET/MRI in patients with newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:992-1001.
33. Morawitz J, Bruckmann NM, Jannusch K, et al. Conventional imaging, MRI and 18F-FDG PET/MRI for N and M staging in patients with newly diagnosed breast cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15:3646.
34. de Mooij CM, Sunen I, Mitea C, et al. Diagnostic performance of PET/computed tomography versus PET/MRI and diffusion-weighted imaging in the N- and M-staging of breast cancer patients. *Nucl Med Commun.* 2020;41:995-1004.
35. Zhang C, Liang Z, Liu W, Zeng X, Mo Y. Comparison of whole-body 18F-FDG PET/CT and PET/MRI for distant metastases in patients with malignant tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023;23:37.
36. Backhaus P, Burg MC, Roll W, et al. Simultaneous FAPI PET/MRI targeting the fibroblast-activation protein for breast cancer. *Radiology.* 2022;302:39-47.
37. Carmona-Bozo JC, Manavaki R, Woitek R, et al. Hypoxia and perfusion in breast cancer: simultaneous assessment using PET/MR imaging. *Eur Radiol.* 2021;31:333-344.
38. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:691-722.
39. Sawicki LM, Grueneisen J, Schaarschmidt BM, et al. Evaluation of ¹⁸F-FDG PET/MRI, ¹⁸F-FDG PET/CT, MRI, and CT in whole-body staging of recurrent breast cancer. *Eur J Radiol.* 2016;85:459-465.
40. Lin CY, Lin CL, Kao CH. Staging/restaging performance of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in breast cancer: A review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018;107:158-165.

41. Jena A, Taneja S, Singh A, et al. Association of pharmacokinetic and metabolic parameters derived using simultaneous PET/MRI: Initial findings and impact on response evaluation in breast cancer. *Eur J Radiol.* 2017;92:30-36.
42. Wang J, Shih TT, Yen RF. Multiparametric evaluation of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using integrated PET/MR. *Clin Nucl Med.* 2017;42:506-513.
43. Cho N, Im SA, Cheon GJ, et al. Integrated 18F-FDG PET/MRI in breast cancer: early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:328-339.
44. Sekine C, Uchiyama N, Watase C, et al. Preliminary experiences of PET/MRI in predicting complete response in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Mol Clin Oncol.* 2022;16:50.
45. de Mooij CM, van Nijnatten TJA, Goorts B, et al. Prediction of primary tumour and axillary lymph node response to neoadjuvant chemo(targeted) therapy with dedicated breast [18F]FDG PET/MRI in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15:401.
46. Umutlu L, Kirchner J, Bruckmann NM, et al. Multiparametric 18F-FDG PET/MRI-based radiomics for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14:1727.
47. Backhaus P, Burg MC, Asmus I, et al. Initial Results of 68Ga-FAPI-46 PET/MRI to assess response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Nucl Med.* 2023;64:717-723.