

PET/CT vizsgálatok az emlődaganatok ellátásában

Dr. Tőkés Tímea¹, Dr. Szentmártoni Gyöngyvér¹, Dr. Kajáry Kornélia², Dr. Torgyík László¹,
Dr. Lengyel Zsolt², Dr. Györke Tamás^{3,4}, Dr. habil. Dank Magdolna¹

¹ Semmelweis Egyetem Onkológiai Központ, ² Pozitron Diagnosztika Kft.,

³ Semmelweis Egyetem Nukleáris Medicina Tanszék, ⁴ Scanomed Kft.

A ¹⁸F-fluoro-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia és computer tomográfia (FDG-PET/CT) emlődaganatok esetében mind a staging során mind a rekurrencia értékelésében alkalmazható modalitás. Kiemelendő, hogy a PET/CT a primer szisztémás terápiára adott terápiás válasz mérésére is alkalmas, mind a terápiát követő restaging, mind a korai válasz mérése esetén pontosnak bizonyult a patológiai komplett remisszió predikciójában. Az FDG mellett egyéb, emlőspecifikus nyomjelző anyagok is klinikai kutatások tárgyát képezik, mind a daganatok stagingjében, mind a terápiás válasz mérésében. A PET-et érintő technikai fejlesztések emellett új eljárásokat honosíthatnak meg a mindennapi klinikai gyakorlatban.

¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography and computer tomography (FDG-PET/CT) is applicable in breast cancer both for staging and in case of a suspected recurrence. PET/CT imaging is also able to measure therapeutic response when primary systemic therapy is applied. PET/CT accurately predicts pathological complete remission in case of post-therapeutic restaging as well as when early response evaluation is performed. Besides FDG, other, breast-specific tracers are under clinical investigation in the staging as well as in the response evaluation with PET/CT. Technical developments could also be able to introduce novel approaches to the everyday practice.

BEVEZETÉS

A nemzetközi és hazai statisztikákban az emlődaganatok első között szerepelnek a daganatos incidencia és mortalitás tekintetében. Noha a betegség incidenciája növekszik, a mortalitás csökkent – köszönhetően a korai diagnózisnak és az egyre effektívebb terápiás beavatkozásoknak [1]. A molekuláris patológia és az új biomarkerek segítik a patogenezis megértését, valamint új terápiás célpontokat hoznak a klinikai gyakorlatba. Ezáltal a személyre szabott, célzott terápia felé haladunk. A képalkotás tekintetében is a funkcionalitás, a molekuláris folyamatok in vivo leképezése felé mozdulunk. A nukleáris medicina eszköztára ebben nyújthat nélkülözhetetlen segítséget. A ¹⁸F-fluoro-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia és computer tomográfia (FDG-PET/CT) hibrid képalkotó modalitás, a funkció és metabolizmus mellett az anatómiai lokalizációról is információt szolgáltat. Az onkológiai indikációkban a PET/CT szenzitiv-

vebb és specifikusabb modalitásnak bizonyult, mint a PET vizsgálat önmagában [2]. Jelen tanulmányunkban röviden összefoglaljuk az FDG-PET/CT szerepét az emlődaganatok diagnosztikájában, valamint a staging és restaging, továbbá a terápiás válasz mérésének indikációiban. Áttekintjük továbbá a PET képalkotást érintő legújabb fejlesztéseket, a legfontosabb kutatási irányokat.

PET/CT VIZSGÁLAT AZ EMLŐDAGANATOK KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A PET/CT képalkotás emlődaganatok detektálására és szűrésére jelen formájában nem alkalmas [3]. Az emlőszövet esetében szükséges, hogy a még nem tapintható, 1 cm alatti invazív, de esetenként még az in situ malignomákra is érzékeny legyen a detektálásra, szűrésre használt modalitás, azonban az 1 cm alatti tumorok esetén az FDG-PET/CT szenzitivitása mindössze 57%, az in situ daganatokra pedig 25%, szemben az 1 cm-t meghaladó daganatoknál elért akár 91%-os érzékenységgel [4]. Multifokális betegség tekintetében az emlő-MRI meghaladja az FDG-PET/CT szenzitivitását és pontosságát [2].

A lokálisan előrehaladott daganatok regionális stagingjében és a távoli áttétek detektálásában viszont az FDG-PET/CT előnye vitathatatlan. A PET/CT a konvencionális képalkotással szemben 5-56%-kal több nyirokcsomó metasztázist és 7,5-38%-kal több távoli metasztázist képes detektálni [2]. Az axilláris stagingben a PET/CT szenzitivitása 50-79%, míg specificitása 89-96% [5]. Noha a vizsgálat pozitív prediktív értéke magas (~88%), negatív PET/CT alapján az őrszem nyirokcsomó vizsgálat nem elhagyható [6]. A távoli metasztázisok tekintetében az FDG-PET/CT előnye a teljes-test leképezés miatt jelentős, alkalmazásával a multimodális képalkotás kiváltható [2,7,8]. Nem csupán új léziók felfedezésére alkalmas, de meglévő elváltozások viabilitását igazolhatja vagy cáfolhatja. A PET/CT pontos a supra-és infraklavikuláris, pectoralis és mamma interna menti nyirokcsomó stagingjében valamint 27%-kal több N3 stádiumú daganatot ír le, mint a konvencionális képalkotó modalitások [9]. Terápiamódosító jelentősége a stádium előrehaladtával nő (IIA stádium esetén 5,6%, IIB esetén 14,6%, IIIA daganatokban 27,6%) [3,10].

Restaging vizsgálatok tekintetében az FDG-PET/CT önmagában utánkövetésre nem javasolt, de metasztázis klinikai gyanúja esetén potenciálisan alkalmazandó képalkotó eljárás. A PET/CT szenzitivitása restaging esetén 81-96%, míg specificitása 52-100% között mozog, magas pozitív és negatív prediktív értékkel (41-99% és 74-96%). A konvencionális

képalkotást az eddigi vizsgálatokban rendre felülmúlta, különösen ha intravénás kontrasztos CT képalkotás egészíti ki a PET vizsgálatot – ekkor pontossága a 98%-ot is eléri [2].

Az irodalmi adatok alapján az FDG-PET/CT emlődaganatok esetén sikerrel alkalmazható a sugárterápia tervezése során: a hibrid képalkotás képes meghatározni a viabilis tumorszövet pontos kiterjedését. Hasonlóképpen jól alkalmazható a biopsziavétel helyének kiválasztására, amennyiben az más diagnosztikus modalitással nem határozható meg egyértelműen. [3] Emlődaganatokban a stagingben betöltött fent részletezett szerepe mellett az FDG-PET/CT legnagyobb jelentősége a terápiás válasz mérésében lehet. A gyógyszer indukálta morfológiai változásokat megelőzik a daganatban létrejövő metabolikus változások, melyek leképezésével korábban vizsgálhatjuk a tumor reakcióját a kezelésre [2, 11, 12]. Primer szisztémás terápia esetén az FDG-PET/CT szenzitívnek bizonyult a terápiás válasz értékelésében. A primer tumor esetén a patológiai komplett remisszió előrejelzésében – egy 950 beteg adatait feldolgozó metaanalízis alapján – a vizsgálat 84% szenzitivitással, 66%-os specificitással, 50%-os pozitív prediktív (PPV) és 91% negatív prediktív értékkel (NPV) bír. A nyirokcsomók esetén a szenzitivitás 92% volt, 88%-os NPV mellett [13]. Az FDG-halmozás fennmaradása a kemoterápia komplettálása után fordítottan arányos a betegségmentes túléléssel [14].

Az FDG-PET/CT vizsgálat megfelelő időzítése a primer szisztémás terápia során vitatott kérdés. Több munkacsoport eredményei bizonyították, hogy a PET/CT nem csupán a műtétet megelőző restaging esetén, de már az első néhány kezelési ciklust követően is képes elkülöníteni a terápiára reagáló és nem reagáló betegeket [2, 13, 15, 16]. A két ciklust követő interim vizsgálatok tűnnek a legpontosabbnak a nemzetközi eredmények fényében, de a korai metabolikus tumorválasz már az első ciklust követően prediktívnek bizonyult a későbbi patológiai komplett remisszió szempontjából [13, 15].

PET/CT KÉPALKOTÁS ÉS A KLINIKOPATOLÓGIAI PARAMÉTEREK ÖSSZEFÜGGÉSEI

A PET/CT vizsgálat klinikai gyakorlatban történő alkalmazása során figyelembe kell vennünk, hogy az emlődaganatok FDG felvétele összefügg azok klinikopatológiai tulajdonságaival. A daganatok szövettani típusát tekintve elmondható, hogy a ductális karakterű tumorok a legalkalmasabbak az FDG-vel végzett PET/CT képalkotásra, míg a lobuláris, illetve mucinózus tumorok FDG felvétele jellemzően alacsony [17-19]. Szintén bizonyított, hogy a magasabb grádusú daganatok FDG felvétele jellemzően magasabb [17, 18, 20]. Hasonlóképpen, a daganatok mitotikus aktivitása és a proliferációs ráta értéke is szignifikánsan összefügg az FDG felvétel mértékével [21, 22]. A biológiai szubtypusokat tekintve elmondható, hogy a tripla negatív – különösen a bazális típusú tumorok – és a Her2-pozitív daganatok FDG felvétele lényegesen magasabb, mint a hormon pozitív tumoroké, az ösztrogén negativitás pedig önmagában is kor-

relál a magasabb FDG felvétellel [17, 18, 23, 24]. Egyes tumor típusokban tehát (pl. low grade, alacsony Ki-67 expressziójú daganatok, lobuláris carcinomák, lúminális A biológiai szubtypusok) az FDG nem vagy alig halmozódik, így FDG-PET/CT-vel végzett vizsgálatokra ezek a daganatok kevésbé alkalmasak.

Emellett kiemelendő, hogy az emlődaganatok FDG felvétele önmagában is prognosztikai értékkel bír. A magas FDG felvételt mutató daganatok prognózisa rosszabb, bár a prognosztikus vágópont nem egyértelműen definiált [2]. PST esetén az alacsony kiindulási FDG felvétel a kemoterápiás rezisztencia indikátora lehet [25].

EGYÉB RADIOFARMAKONOK: TÚL AZ FDG-N

A klinikai gyakorlatban az onkológiai indikációban végzett vizsgálatok 99%-a FDG-vel történik, az egyéb tracerek jelenleg még kizárólag kutatási céllal alkalmazhatóak emlőtumorok esetében. Azonban a mindennapi gyakorlat számára a terápiás válasz mérésében kiemelkedő szerepe lehet az FDG-n kívül egyéb, az emlőszövetre specifikus izotópoknak is [26-28]. Ilyenek a pozitron sugárzó izotóppal jelölt ösztrogén receptor ligandok pl. a 16- α -¹⁸F-fluoro-17- β -ösztradiol (FES). Endokrin terápiára reagáló betegek esetében a baseline FES felvétel magasabb, mint a tamoxifenre rezisztens esetekben. A progeszteron receptor jelátvitel leképezésére is léteznek vizsgálatok célzott radiofarmakonokkal: a 4-¹⁸F-fluoro-propil-tanaproget (FPTP) alkalmasnak bizonyult a staging során a progeszteron receptor státus in vivo értékelésére. Az emlődaganatok Her-2 expressziója kiemelkedően fontos a kezelés és a prognózis szempontjából. Ennek in vivo megjelenítésére több próbálkozás történt, főleg a trastuzumabot és fragmentumait látták el jelölt antitestekkel. Humán vizsgálatokban a Her2 receptorhoz specifikusan kötődő ⁸⁹Zr-trastuzumabot Dijkers munkacsoportja sikerrel alkalmazta: metasztatikus emlődaganattal diagnosztizált páciensek esetében a tracer képes Her-2 expresszió vizualizálására, még trastuzumabbal előkezelt betegek esetében is. E specifikus nyomjelző anyagot már klinikai gyógyszervizsgálatok keretében is alkalmazták: a ⁸⁹Zr-trastuzumabot a ZEPHIR klinikai vizsgálatban alkalmasnak bizonyult a trastuzumab emtanzin (T-DM1) terápiára mutatott válasz mérésére is [26-29].

Tumorszövetek megnövekedett anyagcseréjét nem csupán FDG-vel képezhetjük le. A fokozott DNS szintézist pirimidin analógok segítségével vizsgálhatjuk in vivo, ilyen például a ¹⁸F-fluoro-dezoxi-L-timidin (FLT). Emlődaganatok esetében a staging és válaszmérés során is jelentősége van az FLT-PET/CT-nek: 1 ciklus után végzett FLT-PET eredménye igen pontosan jelezte előre a későbbi komplett remissziót. A fokozott foszfolipid szintézis leképezésére használható ¹¹C-kolin jól teljesít az emlőtumorok detektálásában és a stagingben is, a kolin felvétel jó összefüggést mutatott a tumor gradinggel és a tumor proliferációval, noha úgy tűnik, nem hordoz hozzáadott értéket az FDG képalkotáshoz képest. A tumorválasz mérésében szintén hatékony, már 1 cik-

lus után jól jelezte a daganat regresszióját. Az aminosav anyagcsere fokozott aktivitását ^{11}C -metioninnal képezhetjük le, mely a kezdeti eredmények szerint alkalmas lehet emlőtumorok detektálására, azok megnövekedett fehérjeszintézise alapján [26-28].

ÚJ MODALITÁSOK AZ EMLŐDAGANATOK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A nukleáris medicina a hibrid képalkotás elterjedésével került igazán előtérbe az onkológiai diagnosztikában. A legújabb, s egyben talán legígéretesebb fejlesztés e téren a PET/MRI megjelenése. A PET képalkotás adta funkcionális és metabolikus információk mellett az MRI a morfológiai karakterizálás és a kiváló légyszöveti kontrasztfelbontó képesség mellett olyan szekvenciák egyidejű alkalmazására is képes, melyek tovább segíthetik a daganatok in vivo karakterizálását. Így mind a specificitás, mind a szenzitivitás növelhető egyaránt a staging és a terápiás válasz mérésének tekintetében [30]. Mindamelllett, hogy a PET/MRI során a teljes test leképezés igen időigényes, így a beteg számára megterhelő lehet, a PET/MRI sugárterhelése a PET/CT-nél alacsonyabb, mely különösen előnyös a gyermekek esetében valamint a kismencede képalkotásánál, így például prosztata-daganatokban. A PET/MRI alkalmazása a központi idegrendszer vizsgálatában hozhat igen nagy hasznot, a neuro-pszichiátriai betegségek molekuláris szintű in vivo vizsgálatával [31,32].

Összességében elmondható, hogy a PET/MR minden indikációban javallt, ahol az MRI képalkotás a CT vizsgálatnál pontosabb, illetve ahol a PET és az MRI szinergistaként szolgáltat adatokat. Kiemelendő, hogy a modalitás mindenképpen célzott megközelítésben lehet jól alkalmazandó, akár előzetes konvencionális képalkotás által vezérelve. A teljes test PET mellett célszerű olyan MRI szekvenciákat alkalmazni, melyek a klinikai kérdéssel összhangban állnak, így csökkenthető a leképezési idő és növelhető a pontosság. Ez a megközelítés prosztata daganatok esetében már jól teljesített (pl. kolin-PET/MRI). Emlődaganatok esetében nagy szerepe lehet a diffúzió súlyozott képalkotás során (DWI) meghatározott diffúziós koefficiensnek (ADC): a magas FDG-aviditás valamint a DWI-MRI-vel mért alacsony ADC a biológiailag agresszív daganatok jó markerei. A két marker kombinálásával jól körülhatárolhatóvá válhat a daganatok esetében a legagresszívabb viselkedésű tumor-részlet, mely a későbbi mintavételt, vagy sugárterápiát vezérelheti [17,33,34]. A kontrasztanyagot használó MRI képalkotás esetén a halmozásdinamika reprezentatív az emlő-

daganatok vérátáramlására, így a kontraszthalmozásból és annak változásából következtethetünk a vaszkularizációra, így az anti-angiogenetikus terápiák hatékonyságára is. Speciális, emlőspecifikus tracers használatával a PET/MR pontos lehet a terápiás válasz, különösen a korai válasz értékelésében [30-32,35].

Az emlő vizsgálatára kifejlesztett, kisméretű PET kamera, a pozitron emissziós mammográfia (PEM) célzottan vizsgál, kisebb területről, de pontosabb felbontást ad (1,5-2 mm) rövidebb leképezési idő és kisebb sugárterhelés mellett. Ez az új modalitás már alkalmas a tumor korai stádiumban történő kimutatására, szenzitivitása az 1 centiméter alatti, kisméretű daganatok és a ductális carcinoma in situ esetén 73%, illetve 88%, de egyes vizsgálatokban a 90%-ot is elérte, azaz jóval pontosabb, mint a teljes test PET. Multiplex folyamatok vizsgálatára is jól használható. Klinikai indikációja a preoperatív beavatkozás tervezés, terápiás válasz mérés lehet, a lokális rekurrencia vizsgálatára illetve denz emlő esetén akár a szűrés kiegészítő modalitásaként is alkalmazható lesz majd [36-38].

Kiemelendő azonban, hogy PEM esetén még hiányoznak a standardizált kiértékelő módszerek, a terápiás válasz mérését tekintve pedig még zajlanak a klinikai vizsgálatok. Ugyancsak hiányzik a csak ezen modalitás segítségével feltalált léziók jelölésének és biopatlásának megoldása is [36].

ÖSSZEFOGLALÁS

Összefoglalva elmondható – összhangban a nemzetközi és hazai ajánlásokkal [3,39] – hogy a PET/CT az emlődaganatok, különösen a lokálisan előrehaladott tumorok staging, illetve restaging vizsgálatára alkalmas modalitás. Metasztázis klinikai gyanúja esetén a távoli szervi és nyirokcsomó áttétek detektálásában leírt magas érzékenysége miatt potenciálisan alkalmazandó képalkotó eljárás. Ezen kívül első helyen szerepel a terápiás válasz mérésére választható modalitások között is, különösen a neoadjuváns terápia esetén, mivel a tumor területén bekövetkező, korai metabolikus változások iránt igen magas a szenzitivitása. Az irodalmi adatok alapján a PET/CT emlődaganatok esetében is sikerrel alkalmazható a sugárterápia tervezése során. Az FDG mellett egyéb, emlődaganatok sejtfelszíni receptoraira specifikusan kötődő nyomjelző anyagokkal végzett PET/CT vizsgálatok legígéretesebb alkalmazási területe a célzott terápiára mutatott tumorválasz mérése. Az új modalitások, mint a PET/MRI és a PEM azokban a klinikai kérdésekben alkalmazhatóak majd sikerrel, ahol a PET/CT diagnosztikai pontossága jelen formájában még nem elégséges.

IRODALOMJEGYZÉK

[1] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, Committee EG: Primary breast cancer: ESMO Clinical

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol, 2015, 26 Suppl 5:v8-v30.

- [2] Groheux D, Espie M, Giacchetti S, Hindie E: Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer, *Radiology*, 2013, 266:388-405.
- [3] Appropriate Use of FDG-PET for the Management of Cancer Patients, IAEA Human Health Series No.9. International Atomic Agency, Vienna, 2010.
- [4] Eubank WB, Mankoff DA: Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging, *Seminars in Nucl Med*, 2004, 34:224-240.
- [5] Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, Wyld L, Ingram C, Wilkinson ID, Lorenz E: Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis, *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37:187-198.
- [6] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, Group PETS: Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group, *J Clin Oncol*, 2004, 22:277-285.
- [7] Groheux D, Hindie E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, de Roquancourt A, Vercellino L, Toubert ME, Merlet P, Espie M: Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer, *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104:1879-1887.
- [8] Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, Buesing KA, Sperk E, Brade J, Wasgindt S, Suetterlin M, Schoenberg SO, Sutton EJ, Wasser K: (18) F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients – Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol*, 2015, 25:2460-2469.
- [9] Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindie E, Vercellino L, Cuvier C, Toubert ME, Merlet P, Hennequin C, Espie M: 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging, *J Nucl Med*, 2013, 54:5-11.
- [10] Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Vercellino L, Hamy AS, Delord M, Berenger N, Toubert ME, Misset JL, Hindie E: The yield of 18F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study, *J Nucl Med*, 2011, 52:1526-1534.
- [11] Cochet A, Generali D, Fox SB, Ferrozzi F, Hicks RJ: Positron emission tomography and neoadjuvant therapy of breast cancer, *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011, 2011:111-115.
- [12] Duch J, Fuster D, Munoz M, Fernandez PL, Paredes P, Fontanillas M, Guzman F, Rubi S, Lomena FJ, Pons F: 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.
- [13] Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G: Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis, *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131:357-369.
- [14] Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJ, Spreeuwenberg MD, Twisk JW, Meijer S, Pinedo HM, Hoekstra OS: Preoperative [18F] FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology, *Ann Oncol*, 2008, 19:1573-1577.
- [15] Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Rubello D, Moretti JL, Hindie E: Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18F-FDG PET/CT: defining a clinical aim, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38:419-425.
- [16] Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis, *Clin Breast Cancer*, 2013, 13:271-279.
- [17] Buck AK, Schirrmester H, Mattfeldt T, Reske SN: Biological characterisation of breast cancer by means of PET, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31 Suppl 1:S80-87.
- [18] Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espie M, Lehmann-Che J, de Roquancourt A, Hamy AS, Cuvier C, Vercellino L, Hindie E: 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.
- [19] Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, Nathrath W, Schwaiger M: Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* (2001) 42:9-16.
- [20] Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, Isik G, Karanlik H, Guzelbey B, Turkmen C, Ozel S, Yavuz E, Mudun A: Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors, *Ann Nucl Med*, 2012, 26:345-350.
- [21] Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodriguez-Spiteri N: Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer, *Br J Surg*, 2009, 96:166-170.
- [22] Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M: The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer, *Breast Cancer*, 2007, 14:260-268.
- [23] Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, Cook JB, Larson S: 18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis, *J Nucl Med*, 2010, 51:543-550.
- [24] Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, Lips EH, Vogel WV, Aukema TS, van Werkhoven E, Gilhuijs KG, Rodenhuis S, Rutgers EJ, Valdes Olmos RA: Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39:1830-1838.

- [25] Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, Harbeck N, Lebeau A, Brenner W, Schwaiger M, Jaenicke F, Avril N: 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.
- [26] Cintolo JA, Tchou J, Pryma DA: Diagnostic and prognostic application of positron emission tomography in breast imaging: emerging uses and the role of PET in monitoring treatment response, *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138:331-346.
- [27] Oude Munnink TH, Nagengast WB, Brouwers AH, Schroder CP, Hospers GA, Lub-de Hooge MN, van der Wall E, van Diest PJ, de Vries EG: Molecular imaging of breast cancer, *Breast*, 2009, 18 Suppl 3:S66-73.
- [28] Tókécs T, Kajáry K, Torgyik L, Lengyel Zs, Györke T, Dank M: PET-CT imaging in breast cancer patients: new tracers, future directions, *J Mol Imaging Dynam*, 2013, 2: 111-116.
- [29] Gebhart G, Lamberts LE, Wimana Z, Garcia C, Emonts P, Ameye L, Stroobants S, Huizing M, Aftimos P, Tol J, Oyen WJ, Vugts DJ, Hoekstra OS, Schroder CP, Menke-van der Houven van Oordt CW, Guiot T, Brouwers AH, Awada A, de Vries EG, Flamen P: Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial, *Ann Oncol*, 2016, 27:619-624.
- [30] Gaeta CM, Vercher-Conejero JL, Sher AC, Kohan A, Rubbert C, Avril N: Recurrent and metastatic breast cancer PET, PET/CT, PET/MRI: FDG and new biomarkers, *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 57:352-366.
- [31] Martinez-Moller A, Eiber M, Nekolla SG, Souvatzoglou M, Drzezga A, Ziegler S, Rummeny EJ, Schwaiger M, Beer AJ: Workflow and scan protocol considerations for integrated whole-body PET/MRI in oncology, *J Nucl Med*, 2012, 53:1415-1426.
- [32] Souvatzoglou M, Eiber M, Takei T, Furst S, Maurer T, Gaertner F, Geinitz H, Drzezga A, Ziegler S, Nekolla SG, Rummeny EJ, Schwaiger M, Beer AJ: Comparison of integrated whole-body [11C]choline PET/MR with PET/CT in patients with prostate cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40:1486-1499.
- [33] Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, de Cremoux P, Varna M, Giacchetti S, Espie M, de Kerviler E, de Bazelaire C: Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer, *Eur Radiol*, 2013, 23:2420-2431.
- [34] Bitencourt AG, Lima EN, Chojniak R, Marques EF, Souza JA, Andrade WP, Guimaraes MD: Multiparametric evaluation of breast lesions using PET-MRI: initial results and future perspectives, *Medicine*, 2014, 93:e115.
- [35] Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, Beer AJ, Furst S, Martinez-Moller A, Nekolla SG, Ziegler S, Ganter C, Rummeny EJ, Schwaiger M: First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses, *J Nucl Med*, 2012, 53:845-855.
- [36] Fowler AM: A molecular approach to breast imaging, *J Nucl Med*, 2014, 55:177-180.
- [37] Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, Tafta L, Adler LP, Uddo J, Stein W, 3rd, Levine EA: High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("positron emission mammography") is highly accurate in depicting primary breast cancer, *Breast J*, 2006, 12:309-323.
- [38] Kalles V, Zografos GC, Provatopoulou X, Koulocheri D, Gounaris A: The current status of positron emission mammography in breast cancer diagnosis, *Breast Cancer*, 2013, 20:123-130.
- [39] Borbély K, Szilágyi, I, Kasler, M: IV. PET/CT Multidiszciplinális Nemzeti Konszenzus Konferencia Állásfoglalása, *Magy Onkol*, 2011, 55:117-128.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Tókécs Tímea általános orvosi diplomáját 2012-ben, summa cum laude minősítéssel szerezte meg. 2010-ben kezdte meg klinikai kutatásait a Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikáján és Nukleáris Medicina Tanszékén, folyamatosan közreműködve a budapesti PET/CT

központokkal. 2012 szeptemberétől a Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok Doktori Iskolájának Onkológia Programjában folytatta kutatómunkáját, disszertációját 2016-ban védte meg. 2015 óta a SE Onkológiai Központ rezidense. Tagja a Magyar Onkológusok társaságának, a Magyar Klinikai Onkológusok társaságának, a Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaságnak, továbbá a European Association for Cancer Research-nek.