



# Meme Kanserinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

## PET/CT Imaging for Evaluation of Treatment Response in Breast Cancer

© Gül Nihal Nursal

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp Bölümü, Adana, Türkiye

### Öz

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan hastalıktır. Tedavisi genel olarak cerrahi, neoadjuvan/adjuvan kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedaviler ve hedef tedavileri içerir. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (PET/BT) radyofarmasötik tutulum parametreleri içinde en sık kullanılanlar maksimum standartlaştırılmış tutulum değeri ( $SUV_{maks}$ ) ve  $\Delta SUV_{maks}$ 'dir. Meme kanserinde, tümör metabolik aktivitesindeki değişikliklerin, özellikle neoadjuvan tedavide olmak üzere, tedavi etkinliğinin erken göstergesi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Metastatik meme kanserinde tümör yanıtının semikantitatif değerlendirilmesinde Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu kriterleri kullanılmaktadır. Meme kanserinde F-18 florodeoksiglikozun yanı sıra tümör metabolizmasını farklı yönlerden değerlendiren çeşitli radyofarmasötikler de kullanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, PET/BT, tedavi yanıtının değerlendirilmesi

### Abstract

Breast cancer is a major disease with high morbidity and mortality in women worldwide. Mainly; surgery, neoadjuvant/adjuvant chemotherapy, radiotherapy, endocrin therapy and targeted therapy are the treatment modalities used. Maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ) and  $\Delta SUV_{max}$  are the most used radiopharmaceutical uptake parameters for tumor imaging with positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT). Changes in tumor metabolic activity have been shown with numerous studies to be an early indicator of treatment effectiveness, mainly in the neoadjuvant setting, for breast cancer. PET Response Criteria in Solid Tumors and European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria are used for semiquantitative evaluation of tumor response in metastatic setting. Besides the F-18 fludeoxyglucose, various radiopharmaceuticals are utilized for tumor metabolism with different aspects.

**Keywords:** Breast cancer, PET/CT, treatment response evaluation

### Giriş

Meme kanseri 2020 global kanser istatistiklerine göre dünyada kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür. İnsidansı hemen tüm ülkeler ve yaş gruplarında artış göstermektedir. Memede sınırlı olduğunda 5 yıllık sağkalım %99 iken, uzak metastaz varlığında %26 civarına düşmektedir. Artan insidansa rağmen erken tanı ve güncel tedavi stratejileri mortalite oranlarında düşüşe neden olmuştur. Meme kanseri tanısı konan kadınların yaklaşık %5-7'si tanı anında metastatik hastalığa sahip olup, metastatik olmayan erken evre

hastaların da yaklaşık %30'unda ilerleyen zamanda metastaz gelişmektedir (1,2). Meme kanseri çeşitli biyolojik alt tiplerin tanımlandığı heterojen bir hastalıktır. Bunlardan üçü majör alt tip olarak tanımlanmıştır:

1. Luminal meme kanseri [östrojen reseptör (ER) pozitif ve/veya progesteron reseptör (PR) pozitif, insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2) negatif]
2. HER2 pozitif meme kanseri
3. Üçlü negatif meme kanseri (ER negatif/PR negatif/HER2 negatif)

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Gül Nihal Nursal, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp Bölümü, Adana, Türkiye

**E-posta:** gnnursal@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5302-4386

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörler genellikle luminal meme kanserine göre daha agresif seyirlidir (3).

Meme kanserinde tedavi stratejileri histolojik tip, tümör derecesi, hastalığın evresi ve klinik faktörlere göre değişiklik gösterir. Tedavi genel olarak cerrahi, neoadjuvan/adjuvan kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedaviler ve hedef tedavileri içerir.

Tümör glikolitik metabolizmasının pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile görüntülenmesinde klinik pratikte en sık kullanılan moleküler görüntüleme ajanı F-18 florodeoksiglukozdur (FDG). F-18 FDG PET/BT'nin meme kanserli hastaların yönetimindeki rolü giderek gelişmektedir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzlarına göre FDG PET/BT, lokal ileri ve enflamatuvar meme kanserleri ile rekürren ve/veya metastatik meme kanserlerinde optimal sistemik evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir (4).

Evre 2-3 meme kanseri hastalarının büyük kısmının tedavisinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanmaktadır. NAK pek çok hastanın meme koruyucu cerrahiye gitmesini ve primer inoperabl hastalığın ameliyat şansının artmasını sağlarken, aynı zamanda kemoterapinin etkinliği konusunda da bilgi verir. NAK yanıtının erken değerlendirilmesi, etkin olmayan kemoterapinin neden olacağı toksisiteyi azaltarak ve tedavinin değiştirilmesini sağlayarak yardımcı olmaktadır. Pek çok çalışma NAK'ye erken yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET/BT'nin etkinliğine işaret etse de henüz rutin klinik uygulamaya girmemiştir (5,6,7,8,9,10). Metastatik hastalık durumunda da erken tedavi yanıtının değerlendirilmesi en etkili ilaçların kullanımı ve etkin olmayan kemoterapinin durdurulması açısından önemlidir. Metabolik aktivitedeki değişiklikler genellikle tümör boyutundaki değişikliklerden önce gerçekleşir. Meme kanserli metastatik hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de FDG PET/BT'nin yüksek etkinliği pek çok çalışmada bildirilmiştir. Geleneksel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT'nin özellikle kemik lezyonlarına yanıtın değerlendirilmesinde doğruluğunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (11,12,13,14,15).

Bu derlemede genel olarak PET/BT ve kullanılan parametreler, erken evre, lokal ileri ve metastatik meme kanserinde tedavi yanıtını ve prognozu öngörmeye F-18 FDG PET/BT'nin yeri ve kısaca FDG dışında PET/BT'de kullanılan radyofarmasötiklerden söz edilecektir.

## PET/BT Görüntüleme Yöntemi

PET/BT görüntüleme FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan 60 dakika sonra başlar; PET ve BT verilerinin ayrı ayrı toplanmasının ardından füzyon görüntüleri elde edilir. Özel durumlar dışında vücut, kafa tabanından uyluk ortasına kadar görüntülenir. PET/BT'nin BT bileşeni kontrastlı tam doz tanısal BT olarak uygulanabileceği gibi genellikle kontrastsız düşük doz BT şeklinde uygulanır. Gerekli durumlarda ek olarak segmental görüntüler alınabilir (5).

PET'in en büyük avantajı görsel değerlendirmenin yanında radyofarmasötik tutulumunu kantifiye de edebilmesidir. Radyofarmasötik tutulumunun ölçümünde en sık kullanılan parametre standartlaştırılmış tutulum değeridir (*standardized uptake value - SUV*). Bu değer enjekte edilen aktivite miktarı ve hastanın vücut ağırlığına göre aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$SUV = \frac{\text{ilgi alanı içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL)}}{[\text{enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq)}/\text{vücut ağırlığı (g)}]}$$

SUV tanımlaması için farklı yöntemler kullanılabilir. Bunlar maksimum SUV ( $SUV_{maks}$ ) (lezyon çevresi ilgi alanı içindeki en yüksek aktiviteli vokselin değeri),  $SUV_{pik}$  ( $SUV_{maks}$  vokselinin çevresindeki  $1 \text{ cm}^3$  küresel alanda ölçülen ortalama voksel aktivite değeri) ve  $SUV_{ort}$  (tümör volümü içindeki ortalama voksel aktivite değeri) olarak sayılabilir. Tedavi yanıtı belirlemedeki etkinliği pek çok çalışmada araştırılan  $SUV_{maks}$  değeri klinik pratikte en sık kullanılan parametredir. Hacim ve FDG yoğunluğunu birlikte kullanan bazı parametreler de tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Metabolik aktif tümör hacmi (MATV), FDG tutulumu olan tümör hacmi olarak tanımlanmıştır. Total lezyon glikolizi (TLG) MATV'nin  $SUV_{ort}$  ile çarpımından elde edilir (16,17,18). Son zamanlarda entropi ve heterojenite gibi doku özellikleri meme kanseri değerlendirme çalışmalarında araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda  $SUV_{maks}$ 'in öngörü değeri TLG'ye üstün bulunurken, özellikle üçlü negatif meme kanseri ile lenf nodu ve karaciğer metastazı olan hastalarda tedavi yanıtı ve genel sağkalım için TLG daha etkin bulunmuştur. Ancak tedavi yanıtının değerlendirilmesinde etkinliklerinin net olarak belirlenebilmesi için daha geniş serilerde araştırmalar gerekli görünmektedir (5,19,20).

SUV ölçümleri kan glikoz düzeyi, radyofarmasötüğün tutulum süresi, enjeksiyon kalitesi, vücut kitle indeksi gibi biyolojik faktörler; PET/BT cihazları arasındaki değişiklik, kalibrasyon hataları, kontrast madde kullanımı, görüntü rekonstrüksiyon ve atenüasyon

düzeltilme teknikleri, ilgi alanı boyutları (*region of interest* - ROI), gözlemciler arası değişkenlikler, PET/BT görüntülerinin piksel boyutu ve parsiyel volüm efekti gibi teknik ve fiziksel pek çok faktörden etkilenmektedir (18).

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine* - EANM) (21) ve Nükleer Tıp Topluluğu (SNM) (22) standardizasyon kılavuzları nükleer tıp çalışanlarına yol göstermektedir. EANM kılavuzu kan glikoz düzeylerinin klinik çalışmalarda 200 mg/dL ve araştırma çalışmalarında 150 mg/dL'nin altında olmasını önermektedir. FDG enjeksiyonu öncesi en az 4 saatlik açlık ve ardından görüntüleme için 60 dk'lık bekleme süresi önerilir. Aynı hastada tekrarlanan FDG PET/BT çalışması için aynı bekleme süresinin  $\pm 10$  dk uygulanması önemlidir. Benzer şekilde aynı hastada yapılan çoklu FDG PET/BT çalışmalarında veri toplama ve işleme ayarları eşit olmalıdır (21). FDG enjeksiyonu sonrası görüntüleme için geçmesi gereken optimal süre her ne kadar literatürde kesin olarak tanımlanmasa da 60 dk tutulum süresi kolaylık ve standardizasyon açısından hemen her klinikte kabul görmüştür (22). Bazal görüntüleme bekleme süresi ile tedavi yanıtı için görüntüleme bekleme sürelerinin aynı olmasına mutlaka dikkat edilmelidir. Bazı araştırmacılar SUV değerleri için kullanılabilir zaman düzeltme yöntemleri geliştirmişlerdir. Yanıt değerlendirmelerinde rezidü tümörün küçük olması durumunda (parsiyel hacim etkisi) SUV değerlerinin olduğundan küçük ölçülme riski söz konusudur. Son kemoterapi üzerinden geçen süre de tedavi yanıt değerlendirmesini etkileyen faktörlerdendir (23,24).

Çeşitli çalışma grupları tedavi yanıtının değerlendirilmesinde SUV ölçümlerine dayanan spesifik PET kriterleri önermiştir. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun önerdiği Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) kriterleri (25) ile Wahl ve ark.'nın (16) önerdiği Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (PET Response Criteria in Solid Tumors - PERCIST) en sık kullanılan kriterlerdir. Tedavi yanıtı tam metabolik yanıt, parsiyel metabolik yanıt, stabil metabolik hastalık ve progresif metabolik hastalık şeklinde kategorize edilmiştir. Her ikisinde de tedavi yanıtına temel olan, bazal ve tedavi sonrası takip görüntülerinde SUV ölçümlerinin değişimlerinin değerlendirilmesidir. Vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla EORTC kriterlerinde SUV<sub>bsa</sub> (vücut yüzey alanına normalize edilmiş SUV) kullanılırken, PERCIST kriterlerinde SUL (yağsız vücut kütlesine normalize edilmiş SUV) kullanılmaktadır (16,25,26).

## Meme Kanserli Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi, asıl olarak hedef ajanlarla kemoterapi, özellikle HER2 pozitif meme kanseri ve üçlü negatif meme kanserinde hastalık operabl olsa bile büyük ölçüde kabul görmüş standart bir yaklaşımdır. Primer endokrin tedavi, cerrahi için kontrendikasyonu olan östrojen reseptör pozitif hastalarda veya meme koruma için "downstaging" istenen endokrin yanıtı meme kanseri hastalarında kullanılır. Patolojik tam yanıt (pTY) sağlanan hastalarda tam yanıt sağlanamayan hastalara göre hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımın daha iyi olması yanıtı olmayan hastalarda ek tedavilerin kullanılmasını gerektirmiştir (27). Non-operabl lokal ileri ve enflamatuvar meme kanserinde ilk tedavi basamağı NAK olup ayrıca operabl fakat büyük tümörlerde de genellikle kullanılır. NAK pek çok hastanın meme koruyucu cerrahiye gitmesini, primer inoperabl hastalığın ameliyat şansının artmasını ve hem meme hem de aksillada ameliyatın genişliğinin azalmasını sağlarken, aynı zamanda kemoterapinin etkinliği konusunda da bilgi verir. HER2 pozitif meme kanseri ve üçlü negatif meme kanseri hastalarının yaklaşık %40'ında başlangıçta öngörülen mastektomi gereksinimini meme koruyucu cerrahiye çevirir (27,28). NAK yanıtının erken değerlendirilmesi, etkin olmayan kemoterapinin neden olacağı toksisiteyi azaltarak ve tedavinin değiştirilmesini sağlayarak yardımcı olmaktadır. Meme kanserinde tümör glikoz metabolizmasındaki erken değişiklikler ilk olarak Wahl ve ark. (16) tarafından 1993'te, kemoterapi ve endokrin tedavi kombinasyonuna yanıt veren tümörlerin metabolik aktivitelerindeki erken azalmanın tanımlanmasıyla ortaya konmuştur (29). Sonrasında pek çok çalışma NAK'ye erken yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET/BT'nin etkinliğine işaret etmiştir (4,6,7,8,9,10). Bununla birlikte meme kanserinde interim PET/BT lenfoma gibi diğer benzer hastalıklarla karşılaştırıldığında yanıt adaptif tedavinin sonuçları hakkında henüz kısıtlı veri olması nedeniyle yeterince yaygınlık kazanmamıştır.

## Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtın Erken Öngörüsünde FDG PET/BT

FDG PET/BT'nin rezidüel hastalığı erken saptama potansiyeli çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4,5,6,7,8). Toplam 3.565 hastanın değerlendirildiği 4 meta-analiz çalışmasında PET'in duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %80-84 ve %66-79 bulunmuştur (5). Genel olarak bu meta-analizlerde, çalışılan popülasyonların farklılığı, PET değerlendirmenin zamanı (1,2 ya da 3. kemoterapi kürü

sonrası), SUV ölçümü yapılan bölgelerin farklılığı (sadece primer tümör bölgesi ve/veya aksiller lenf nodlarının dahil edilmesi), patolojik yanıt kriterlerindeki farklılıklar ve seçilen sayısal parametrelerin ( $SUV_{maks}$ ,  $SUV_{ort}$ , tümör kan akımı, MATV, TLG) farklılığı gibi değerlendirilen çalışmalar arasında standart olmayan ancak önemli faktörler vurgulanmıştır.

Tedavi yanıtını değerlendiren pek çok çalışmada PET/BT görüntülerinden elde edilen sayısal parametre olarak tedavi sırasında  $SUV_{maks}$ 'daki azalma ( $\Delta SUV_{maks}$ ) kullanılmış ve çalışma gruplarının büyük kısmı, metabolik yanıt olanları yanıtı olmayanlardan ayıran ve patolojik yanıtı öngören  $\Delta SUV_{maks}$  için optimal bir eşik değer tanımlamışlardır. Ancak bu eşik değerlerin çalışmadan çalışmaya belirgin değişiklik göstermesi klinik pratiğe uyarlanmasını güçleştirmektedir. On dokuz çalışmayı ve yaklaşık 900 hastayı içeren bir meta-analizde en iyi  $\Delta SUV_{maks}$  eşik değerinin %55 ve %65 arasında olduğu bildirilmiştir (9).

İyi patolojik yanıtın ne olduğunun tanımlanması kimi çalışmalarda %50'nin üzerindeki tümör regresyonu olarak kabul edilirken (6), kimi çalışmalarda hiç rezidüel tümör hücresi kalmaması tatmin edici patolojik yanıt olarak değerlendirilmiştir (30). Uluslararası bir çalışma grubu patolojik tümör yanıtı (pTY) tanımlamasını, meme ve bölgesel lenf nodlarında rezidü insitu karsinom olsun olmasın rezidü invaziv karsinom olmaması şeklinde açıklamıştır (31).

İnterim PET'in zamanlaması da çalışmalarda farklılık göstermektedir. Az sayıda çalışmada interim PET/BT çoklu zamanlarda gerçekleştirilmiş, büyük kısmı ise 1-4 kür arasında yapılmıştır. Birkaç meta-analizde 1 veya 2 kür sonrası yapılan erken yanıt görüntülemenin 3 veya 4 kür sonrası yapılanaya göre doğruluğunun daha yüksek olduğu (%76'ya karşı %65) gösterilmiştir (9,32). NAK sırasında  $\Delta SUV_{maks}$  değerleri kullanılan kemoterapi ajanlarına da bağlı olup,  $\Delta SUV_{maks}$  eşik değerleri için bu faktör de göz önünde bulundurulmalıdır (33).

Meme kanseri, farklı kemoterapi yanıtı, rölaps riski, tedavi seçenekleri ve prognoza sahip farklı tümör grupları içerir. Meme kanseri fenotipleri arasında agresif alt tiplerde, özellikle üçlü-negatif meme kanserinde belirgin yüksek olmak üzere, FDG tutulumu değişiklik göstermektedir (34,35). NAK sırasında FDG tutulumundaki azalma da meme kanseri alt tipleri açısından farklılık gösterir (36).

Bazal PET/BT çalışmasında genellikle yüksek FDG tutulumu gösteren üçlü-negatif meme kanserinde FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını öngörmedeki etkinliği pek

çok çalışma ile değerlendirilmiştir (19,36,37,38,39,40, 41,42,43,44). 1-3 kemoterapi kürü sonrası elde edilen  $\Delta SUV_{maks}$  değerinin pTY'nin yanı sıra hastalısız sağkalımı öngörebileceği, uygulanan kemoterapi rejimlerine göre optimal  $\Delta SUV_{maks}$  eşik değerlerinin %65-50 arasında farklılık gösterebileceği ve 1. kemoterapi siklusu sonunda tümör kan akımındaki sayısal değişikliklerin de hastanın tedavi yanıtı ve sağkalımı üzerine öngörü değerinin yüksek olduğu bu çalışmalarda ortaya konmuştur.

HER2 pozitif meme kanserinde NAK rejimine monoklonal antikör tedavileri de eklenir. Hedef tedaviler (anti-HER2) FDG tutulumunda hızla düşüşe neden olmaktadır. HER2 pozitif hasta grubunda pTY oranının erken öngörüsünde birkaç çalışmada PET/BT'nin doğruluğu düşük saptansa da (39,40) çoğunda olumlu sonuçlar alınmıştır (36,45,46,47). HER2 pozitif hastalarda ikinci kürden sonra saptanan düşük FDG tutulumunun ( $SUV_{maks} < 3$ ) pTY için en iyi gösterge olduğu (45) ve ilk kürden sonra SUV değerinde %60'dan fazla düşüşün yanıtı olmayan HER2 pozitif hastalarda en yüksek negatif öngörü değerine sahip olduğu bildirilmiştir.

Luminal (ER-pozitif/HER2 negatif) meme kanseri düşük metabolik aktivite göstermesi ve nadiren pTY'ye ulaşması ile karakterizedir. ER-pozitif tümörlerde kemosenitivite değişken ve çoğunlukla kısıtlı olup, özellikle luminal A alt tipinde olmak üzere pTY'ye nadiren ulaşılır. Bazal çalışmada metabolik aktivitesi düşük tümörlerde 5 yıllık sağkalım %100 olarak bildirilirken, ikinci kür kemoterapi sonrası  $\Delta SUV_{maks} < \%12$  saptanan hastalarda hastalısız sağkalımın belirgin azaldığı bildirilmiştir (35,36,48,49). Luminal tümörlerde düşük FDG tutulumu ve kemoterapi altında  $\Delta SUV_{maks}$ 'ın düşük olması nedeniyle FDG tutulumu yanı sıra metabolik hacim ölçümü içeren PET/BT parametrelerinin de kullanılması önerilmektedir (49).

### Metastatik Meme Kanserinde (MMK) Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde FDG PET/BT

Metastatik meme kanserinde çeşitli kemoterapi ajanları, hedef endokrin ve anti-HER2 tedavileri kullanılmaktadır. Özellikle kontrastlı BT'nin kullanıldığı anatomik görüntülemenin standardizasyonu için Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) tanımlanmıştır (50,51). Tümör boyutlarındaki anatomik değişimin saptanması için birkaç tedavi siklusu geçmesi gerekliliği ve özellikle kemik metastazlarında duyarlılığın düşük olması RECIST kriterlerinin kullanımını



kısıtlamaktadır (52). Daha sonraki revizyonlarda RECIST kriterlerine FDG PET dahil edilmiştir.

Literatürde MMK'nin sistemik tedavi yanıtı değerlendirilmesinde FDG PET ve FDG PET/BT'nin kullanıldığı pek çok yayın bulunmaktadır. Tedavi sırasında/sonrasında SUV değerlerinin değişimine dayanan kantitatif analizlerin tedaviye yanıtı öngördüğü, MMK hastalarında 1 kür kemoterapi sonrası SUV değerlerindeki belirgin düşüşlerin tedavi sonundaki yanıtı gösterebileceği bildirilmiştir (53,54). Bir çalışmada ise 3 kür kemoterapi sonrası SUV değerinde  $>45\%$  azalmanın sadece tedavi yanıtını değil, genel sağkalımı da öngördüğü gösterilmiştir (55). HER2 pozitif olan ve anti-HER2 hedef tedavi uygulanan MMK hasta grubunda yapılan bir çalışmada tedavinin başlamasından 1 hafta sonraki SUV değerinde  $<25\%$  azalmanın tedavi yanıtı için negatif öngörü değerinin  $91\%$  olduğu saptanmış, ayrıca ilk hafta sonunda yeterli yanıt vermeyen hastaların yanıt verenlere oranla daha kısa sürede hastalık progresyonu gösterdiği bildirilmiştir (56).

Hormon reseptör pozitif MMK'de tümör metabolik aktivitesinde erken değişikliklerin kullanımı antihormonal tedavi alanlarda zorluk yaratabilir. Bazı çalışmalarda antihormonal tedavinin ilk 1-2. haftasında gözlenen FDG tutulumunda artış metabolik alevlenme olarak tanımlanmış ve bu fenomen tamoksifenin başlangıçtaki agonist etkisine bağlanmıştır. Metabolik alevlenme fenomeninin pozitif tedavi yanıtı için bir gösterge olduğu bildirilmiştir (57,58,59).

İlk olarak 2009 yılında tanımlanan PERCIST kriterleri (16) ve daha az oranda EORTC kriterleri (25) tümör yanıtının semikantitatif değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Yine de PET/BT'nin tedavi yanıtı değerlendirme kriterlerinde tam bir konsensus sağlanamamış olması kısıtlayıcı faktör olarak görülmektedir. MMK'li hastalarda yapılan bir çalışmada PERCIST kriterlerinin RECIST'e göre sağkalım öngörüsünde daha üstün olduğu bildirilmiştir (53). Tedavi yanıtı için analiz edilen metastatik lezyon sayısının değerlendirildiği bir çalışmada PERCIST kriterleri ile tek lezyon ve 5 lezyona dayanan karşılaştırmada iki grup arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (60). MMK'de PERCIST kriterlerinin uygulanabilirliği ve yararının değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada PERCIST'te kullanılan takip en düşük  $SUL_{pik}$  değerlerinin, progresyonu görsel değerlendirmeden daha iyi tespit ettiği ve uygulanan kriterlerin özellikle etkin olmayan tedavinin erken sonlandırılması ve klinik kararda etkili olduğunu bildirmişlerdir (61). FDG PET/BT ile tedavi yanıtında karşılaşılabilen majör ve dominant klonun regrese olduğu ancak minör dirençli klonun progrese olduğu "mikst yanıt" durumunun saptanması ve klinik tedavi

seçeneklerinin uyarlanması hastalık yönetimine katkı sağlamaktadır (15).

MMK'de sıklıkla rastlanan kemik metastazlarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG PET/BT'nin etkinliği çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (62,63,64,65,66). Çoğu osteolitik ve mikst paternli kemik metastazları ile bir kısım osteoblastik kemik metastazlarında FDG tutulumu gözlenmektedir. FDG tutulumu göstermeyen pür osteoblastik lezyonlar hibrit PET/BT sistemlerinde saptanabilmektedir. MMK kemik metastazlarında tedavi sonrasında FDG tutulumunda değişiklik saptanmayan hastalarda, metabolik yanıt gösterenlere oranla hastalık progresyonunun yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir (63). Kemik metastazlarında SUV'un  $>8,5$  azalması tedavi sonrası uzun yanıt süresi için anlamlıdır. Ayrıca BT ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT, kemik metastazlarına erken tedavi yanıtında prognostik değerlendirme için etkili bulunmuştur (64,65,66).

### Meme Kanserinde Yeni Radyofarmasötikler

Meme kanserini proliferasyon, metastaz, hipoksi, reseptör varlığı, tümör antijen düzeyleri ve tedavi yanıtı gibi farklı yönlerden değerlendiren çeşitli yeni radyofarmasötikler geliştirilmektedir. F-18 florotimidin (F-18 FLT) tümör proliferasyonu ve metastazların kantifikasyonu yanı sıra tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de yarar sağlamaktadır. F-18 FLT PET/BT görüntülemesinde SUV değerleri ile standart proliferasyon belirteci olan Ki-67 arasında güçlü korelasyon bulunmasına karşın, F-18 FLT tutulumunun FDG'ye oranla zayıf olması F-18 FLT PET/BT'nin evreleme çalışmalarında kullanımını kısıtlamış, çalışmalar tedavi yanıtını öngörme ve değerlendirme üzerine odaklanmıştır (4,67,68). F-18 FLT PET/BT'de 1 kemoterapi kürü sonrası  $SUV_{maks}$  değerlerinde izlenen azalma tedavi yanıtını öngörmeye anlamlı bulunmuştur (69,70).

Sentetik lösin amino asit analogu olan ve prostat kanserinde kullanılan F-18 flusiklovin'in (FACBC) özellikle düşük FDG tutulumu gösteren invaziv lobular meme kanserinde yüksek tutulum gösterdiği ve lokal ileri meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında F-18 FACBC tutulumundaki değişimin pTY ile korele olduğu bir pilot çalışmada gösterilmiştir (71).

C-11 metihyonin tutulumu tümör proliferasyonunun indirekt göstergesi olup, lokal ileri ve metastatik meme kanserlerinde ilk kemoterapi küründen kısa süre sonra C-11 metihyonin PET/BT'de tutulumun azalması tedavi yanıtıyla ilişkili bulunmuştur (72). Benzer şekilde

tümör proliferasyonunu gösteren C-11 kolin de yeni tanı ve metastatik meme kanserlerinde tedavi yanıtı değerlendirmede çalışılmıştır. Ancak C-11'in oldukça kısa olan yarı ömrü genel kullanımlarını kısıtlamaktadır (73,74).

İlk olarak prostat kanseri evrelemesinde kullanılan ve bir tümör spesifik antijen olan Ga-68 PSMA düşük FDG tutulumu olan hastalarda tamamlayıcı radyofarmasötik olarak görülmektedir (75). Meme kanserinde Ga-68 PSMA'nın kullanımı Lu-177 PSMA tedavisi ve tedavi yanıtı değerlendirmesi açısından ümit verici olabilir.

O-15 işaretli su ile tümör kan akımı PET/BT çalışmalarında, NAK öncesi ve 2 ay sonrasında yapılan görüntülemelerde klinik yanıt hastalarda tümör kan akımının arttığı, klinik yanıt veren hastalarda ise azaldığı; ayrıca tedaviden 2 ay sonra yüksek tümör kan akımı gözlenen hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (76,77). Dinamik FDG PET/BT ile tümör kan akımının değerlendirildiği bir çalışmada bir kür NAK sonrası aynı şekilde devam eden ya da artan tümör kan akımının daha düşük genel sağkalımla orantılı olduğu gösterilmiştir (78).

Hipoksi genel olmasa da malign tümörlerde sıklıkla gözlenir ve tedavi yanıtı ile progresyon açısından kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. F-18 floromizonidazol (FMISO) gibi hipoksi göstergesi olan ajanlar ile hipoksinin agresif tümör davranışı ve tedaviye yanıtındaki yeri araştırılmıştır (76,79,80).

## Sonuç

Meme kanserinde tedavi yanıtını değerlendirmede görüntüleme büyük önem taşımaktadır. Kemik sintigrafisi gibi metabolik ve ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada PET/BT yeni tanı ve metastatik meme kanserlerinde tedaviye yanıtın erken öngörüsünde güçlü bir araç olarak kabul edilmektedir. PET/BT'de kullanılan çeşitli radyofarmasötik tutulum parametreleri içinde klinik kullanımda en sık kullanılan  $SUV_{maks}$  ve tedavi yanıtında  $\Delta SUV_{maks}$ 'dir.

Non-operabl lokal ileri ve enflamatuvar meme kanserinde ilk tedavi basamağı NAK'ye tedavi yanıtının erken değerlendirilmesi etkin olmayan tedavinin değiştirilmesini sağlayarak pek çok hastada meme koruyucu cerrahiye gidilmesini veya inoperabl hastalarda ameliyat şansının artmasını sağlar. Bu amaçla yapılan interim PET/BT çalışmalarında  $\Delta SUV_{maks}$  için farklı eşik değerlerin tanımlanmış olması, meme kanserinin

farklı kemoterapi yanıtı, rölaps riski, tedavi seçenekleri ve prognoza sahip farklı tümör grupları içermesi gibi nedenlerle henüz tam olarak klinik uygulamaya yerleşmemekle birlikte 1-2 kür kemoterapi sonrası tedavi yanıtının öngörüsü ile hastalısız ve genel sağ kalım öngörü değerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

Metastatik meme kanserinde sistemik tedavi yanıtı değerlendirilmesinde 1-3 kür kemoterapi sonrası PET/BT'de SUV değerlerindeki azalmanın tedavi yanıtını ve genel sağkalımı öngörü değerinin yüksek olduğu, etkin olmayan tedavinin erken değişimi ile hastalık yönetimine katkı sağladığı bildirilmiştir. Tedavi sonrası tümör yanıtının PET/BT ile semikantitatif değerlendirilmesinde PERCIST ve daha az oranda EORTC kriterlerinin sağkalım öngörüsü ve etkin olmayan tedavinin sonlandırılmasında uygulanabilirliği pek çok çalışmada gösterilmiştir.

F-18 FDG dışında meme kanserini proliferasyon, metastaz, hipoksi, reseptör varlığı, tümör antijen düzeyleri gibi farklı yönlerden değerlendiren çeşitli yeni radyofarmasötikler de geliştirilmektedir. Meme kanserinde gerek F-18 FDG gerekse diğer radyofarmasötikler için PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin standardizasyonunu sağlayacak ileri çalışmalar gerekli görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-387.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.
4. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology* 2017;285:358-375.
5. Groheux D. Role of Fludeoxyglucose in Breast Cancer: Treatment Response. *PET Clin* 2018;13:395-414.
6. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24:5366-5372.

7. McDermott GM, Welch A, Staff RT, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:75-84.
8. 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.
9. 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.
10. Sheikhbahaei S, Trahan TJ, Xiao J, et al. FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Oncologist* 2016;21:931-939.
11. Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6437-6443.
12. Huyge V, Garcia C, Alexiou J, et al. Heterogeneity of metabolic response to systemic therapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:818-827.
13. Lee CI, Gold LS, Nelson HD, Chou R, Ramsey SD, Sullivan SD. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast* 2015;24:3-11.
14. Al-Muqbel KM, Yaghan RJ. Effectiveness of 18F-FDG-PET/CT vs Bone Scintigraphy in Treatment Response Assessment of Bone Metastases in Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3753.
15. Hildebrandt MG, Lauridsen JF, Vogsen M, et al. FDG-PET/CT for Response Monitoring in Metastatic Breast Cancer: Today, Tomorrow, and Beyond. *Cancers (Basel)* 2019;11:1190.
16. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
17. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonnet M, Grégoire V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol* 2003;69:247-250.
18. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:310-320.
19. Groheux D, Majdoub M, Tixier F, et al. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different (18)F-FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1682-1691.
20. Soussan M, Orhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. *PLoS One* 2014;9:e94017.
21. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-354.
22. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2006;47:885-895.
23. Beaulieu S, Kinahan P, Tseng J, et al. SUV varies with time after injection in (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *J Nucl Med* 2003;44:1044-1050.
24. Stahl AR, Heusner TA, Hartung V, et al. Time course of tumor SUV in 18F-FDG PET of breast cancer: presentation of a simple model using a single reference point for time corrections of tumor SUVs. *J Nucl Med* 2011;52:18-23.
25. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
26. Atasever T, Demirci E, Soydal Ç, et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Tedavi Yanıtının Belirlenmesi. *Nucl Med Semin* 2020;6:358-369.
27. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021;397:1750-1769.
28. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer Version 4. 2021. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
29. Avril S, Muzic RF Jr, Plecha D, Traughber BJ, Vinayak S, Avril N. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(Suppl 1):34S-39S.
30. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, et al. [18F] FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1915-1924.
31. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28:1185-1201.
32. Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol* 2017;27:4786-4796.
33. Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast Cancer Res* 2010;12:R37.
34. 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.
35. 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.
  36. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, et al. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol* 2012;23:2572-2577.
  37. Groheux D, Biard L, Giacchetti S, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Treatment in Triple-Negative Breast Cancer: Influence of the Chemotherapy Regimen. *J Nucl Med* 2016;57:536-543.
  38. Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, et al. Triple-negative breast cancer: early assessment with 18F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse. *J Nucl Med* 2012;53:249-254.
  39. Zucchini G, Quercia S, Zamagni C, et al. Potential utility of early metabolic response by 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in a selected group of breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013;49:1539-1545.
  40. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast* 2013;22:691-697.
  41. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, et al. Sequential (18)F-FDG PET/CT for early prediction of complete pathological response in breast and axilla during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:32-40.
  42. Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, et al. Early assessment with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:1864-1871.
  43. Connolly RM, Leal JP, Goetz MP, et al. TBCRC 008: early change in 18F-FDG uptake on PET predicts response to preoperative systemic therapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative primary operable breast cancer. *J Nucl Med* 2015;56:31-37.
  44. Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5460-5468.
  45. Groheux D, Giacchetti S, Hatt M, et al. HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment. *Br J Cancer* 2013;109:1157-1164.
  46. Humbert O, Cochet A, Riedinger JM, et al. HER2-positive breast cancer: <sup>18</sup>F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1525-1533.
  47. Coudert B, Pierga JY, Mouret-Reynier MA, et al. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1493-1502.
  48. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, et al. Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:416-427.
  49. Groheux D, Sanna A, Majdoub M, et al. Baseline Tumor 18F-FDG Uptake and Modifications After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Are Prognostic of Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer. *J Nucl Med* 2015;56:824-831.
  50. Eisenhauer EA, 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.
  51. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132-137.
  52. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing <sup>18</sup>FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011;21:2604-2617.
  53. Gennari A, Donati S, Salvadori B, et al. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2000;1:156-161.
  54. Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Jänicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144-1150.
  55. Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6437-6443.
  56. Lin NU, Guo H, Yap JT, et al. Phase II Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical Outcomes and Predictive Value of Early [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging (TBCRC 003). *J Clin Oncol* 2015;33:2623-2631.
  57. Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, et al. PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:509-517.
  58. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2797-2803.



59. Mortazavi-Jehanno N, Giraudet AL, Champion L, et al. Assessment of response to endocrine therapy using FDG PET/CT in metastatic breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:450-460.
60. Pinker K, Riedl CC, Ong L, et al. The Impact That Number of Analyzed Metastatic Breast Cancer Lesions Has on Response Assessment by 18F-FDG PET/CT Using PERCIST. *J Nucl Med* 2016;57:1102-1104.
61. Vogsen M, Bülow JL, Ljungström L, et al. FDG-PET/CT for Response Monitoring in Metastatic Breast Cancer: The Feasibility and Benefits of Applying PERCIST. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:723.
62. Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Acad Radiol* 2002;9:913-921.
63. Specht JM, Tam SL, Kurland BF, et al. Serial 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP). *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:87-94.
64. Du Y, Cullum I, Illidge TM, Ell PJ. Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3440-3447.
65. Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HW, Cristofanilli M, Macapinlac HA. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology* 2008;247:189-196.
66. Al-Muqbel KM, Yaghan RJ. Effectiveness of 18F-FDG-PET/CT vs Bone Scintigraphy in Treatment Response Assessment of Bone Metastases in Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3753.
67. Smyczek-Gargya B, Fersis N, Dittmann H, et al. PET with [18F] fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:720-724.
68. Kenny L, Coombes RC, Vigushin DM, Al-Nahas A, Shousha S, Aboagye EO. Imaging early changes in proliferation at 1 week post chemotherapy: a pilot study in breast cancer patients with 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1339-1347.
69. Kostakoglu L, Duan F, Idowu MO, et al. A Phase II Study of 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET in the Assessment of Early Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy: Results from ACRIN 6688. *J Nucl Med* 2015;56:1681-1689.
70. Wesolowski R, Stover DG, Lustberg MB, et al. Phase I Study of Veliparib on an Intermittent and Continuous Schedule in Combination with Carboplatin in Metastatic Breast Cancer: A Safety and [18F]-Fluorothymidine Positron Emission Tomography Biomarker Study. *Oncologist* 2020;25:e1158-e1169.
71. Ulaner GA, Goldman DA, Corben A, et al. Prospective Clinical Trial of 18F-Fluciclovine PET/CT for Determining the Response to Neoadjuvant Therapy in Invasive Ductal and Invasive Lobular Breast Cancers. *J Nucl Med* 2017;58:1037-1042.
72. Lindholm P, Lapela M, Någren K, Lehtikainen P, Minn H, Jyrkkio S. Preliminary study of carbon-11 methionine PET in the evaluation of early response to therapy in advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2009;30:30-36.
73. Contractor KB, Kenny LM, Stebbing J, et al. [11C]choline positron emission tomography in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:5503-5510.
74. Contractor KB, Kenny LM, Stebbing J, et al. Biological basis of [11C]choline-positron emission tomography in patients with breast cancer: comparison with [18F]fluorothymidine positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2011;32:997-1004.
75. Ming Y, Wu N, Qian T, et al. Progress and Future Trends in PET/CT and PET/MRI Molecular Imaging Approaches for Breast Cancer. *Front Oncol* 2020;10:1301.
76. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002;43:500-509.
77. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2003;44:1806-1814.
78. Humbert O, Riedinger JM, Vrigneaud JM, et al. 18F-FDG PET-Derived Tumor Blood Flow Changes After 1 Cycle of Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Outcome in Triple-Negative Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1707-1712.
79. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.
80. Peeters SG, Zegers CM, Lieuwes NG, et al. A comparative study of the hypoxia PET tracers [18F]HX4, [18F]FAZA, and [18F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:351-359.