

Η Πυρηνική Ιατρική στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού

Ιωάννης Ιακώβου¹ MD, PhD,
Ευανθία Γιαννούλα² MD

1. Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΓΝ Παπαγεωργίου
2. Ειδικευόμενη Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΑΝΘ «Θεαγένειο»

Λέξεις ευρετηρίου: Καρκίνος μαστού
-Επιδημιολογία - Διάγνωση
- Σπινθηρομαστογραφία
- Μαστογραφία

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Ι. Ιακώβου, Επ. Καθηγητής Πανεπιστημιακό Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Γ.Ν. Παπαγεωργίου 56403, Θεσσαλονίκη

Υποβλήθηκε:
14 Μαΐου 2014
Εγκρίθηκε τροποποιημένη:
8 Νοεμβρίου 2014

Περίληψη

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το συχνότερο τύπο καρκίνου στο γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως. Η αυξημένη επίπτωση της νόσου καθιστά επιτακτική την ανάγκη χρήσης και εξέλιξης νέων απεικονιστικών μεθόδων. Το πλεονέκτημα της μοριακής απεικόνισης έναντι άλλων απεικονιστικών μεθόδων, όπως επιβεβαιώνεται από την κλινική εμπειρία, είναι η δυνατότητα ανάδειξης βιολογικών διεργασιών. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται με την επισήμανση ενός βιολογικού μορίου με ένα ισότοπο επιλογής. Ως εκ τούτου η απεικόνιση με μεθόδους πυρηνικής ιατρικής όπως το σπινθηρογράφημα του μαστού - σπινθηρομαστογραφία (scintimammography, SM), υβριδική απεικόνιση με ¹⁸F-FDG PET/CT (¹⁸F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/ Computed Tomography), η μαστογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PEM), η λεμφοσπινθηρογράφηση, καθίστανται εξαιρετικά αποτελεσματικές συγκριτικά με απεικονίσεις μορφολογικών, ανατομικών αλλοιώσεων, καθώς επιτρέπουν τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την εκτίμηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και την παρακολούθηση των ασθενών, ώστε να συμβάλλουν κατά το δυνατόν στη βελτίωση της πρόγνωσης. Η ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων στην PET απεικόνιση, που επιτρέπουν τον προσδιορισμό βιολογικών δεικτών, όπως η ¹⁸F-fluoro-17-estradiol, η οποία δεσμεύεται από τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), είναι η ¹⁸F-fluoro-l-thymidine (FLT) που αποτελεί δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η ¹⁸F-fluoromisonidazole (FISO) που αποτελεί δείκτη υποξίας του όγκου καθώς και δείκτες αγγειογένεσης όπως ο ¹⁸F-fluoroazomycin-arabinoside, είναι δυνατόν να μας δώσουν επιπλέον πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά και την πορεία της νόσου και να επιτρέψουν τη διενέργεια στοχευμένης θεραπείας. Σημαντικός τέλος είναι ο ραδιοανοσομετρικός προσδιορισμός μοριακών δεικτών (CA 15.3, CEA, κυτοκερατίνες TPA, TPS και Cyfra 21.1) απαραίτητων στην διάγνωση τόσο μιας πιθανής υποτροπής της νόσου και όσο και του βαθμού ανταπόκρισης στη θεραπεία αυτής. *Συμπερασματικά*, η σύγχρονη έρευνα εστιάζοντας στην εξέλιξη νέων ειδικών για το μαστό λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων επιτρέπει τη σωστή διαγνωστική και θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του μαστού.

Hell J Nucl Med 2014; 17(3): 221-227 Epub ahead of print: 12 November 2014 Published online: 22 December 2014

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το συχνότερο τύπο καρκίνου στο γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως [1]. Υπολογίζεται ότι το 12,3% των γυναικών θα διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους καθώς και ότι κατά το έτος 2014 θα αναγνωριστούν 232.670 νέες περιπτώσεις και θα επισυμβούν 40.000 θάνατοι οφειλόμενοι σε αυτόν, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ). Για τα έτη 2007-2011 υπολογίζεται ότι ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του μαστού ανήλθε σε 22,2 ανά 100.000 γυναίκες. [2]. Η αυξημένη επίπτωση της νόσου καθιστά επιτακτική την ανάγκη χρήσης και εξέλιξης εργαστηριακών μεθόδων και μέσων που επιτρέπουν τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την εκτίμηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και την παρακολούθηση των ασθενών, ώστε να συμβάλλουν κατά το δυνατόν στη βελτίωση της πρόγνωσης. Η πυρηνική ιατρική κατέχει πρωτεύοντα διαγνωστικό ρόλο σε όλα τα στάδια διαχείρισης των ασθενών με κακοήγη νεοπλασμάτα του μαστού.

Το πλεονέκτημα της λειτουργικής μοριακής απεικόνισης έναντι άλλων απεικονιστικών μεθόδων, όπως είναι η ακτινολογική μαστογραφία, οι υπέρηχοι για την εξέταση του μαστού, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική μαστογραφία, όπως επιβεβαιώνεται από την κλινική εμπειρία είναι η δυνατότητα ανάδειξης βιολογικών, τόσο φυσιολογικών όσο και παθολογικών διεργασιών σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Ως εκ τούτου, εφαρμόζονται επιτυχώς: το σπινθηρογράφημα του μαστού με sestamibi, η υβριδική απεικόνιση με ραδιενεργό φθόριο-φθοριωμένη δεοξυγλυκόζη με ποζιτρονική τομογραφία και αξονική τομογραφία (¹⁸F-FDG PET/CT) και η PET μαστογραφία [3]. Σημαντικός είναι και ο ραδιοανοσομετρικός προσδιορισμός μοριακών δεικτών (CEA, CA15-3 και κυτοκερατινών), ιδιαίτερα στη διάγνωση τόσο μιας υποτροπής της νόσου και της ανταπόκρισής της στη θεραπεία.

Η ακτινολογική μαστογραφία

Μετά από 30 έτη ευρείας χρήσης της ακτινολογικής μαστογραφίας ως εξέτασης ελέγχου για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, εξακολουθεί να υπάρχει έντονη αντιπαράθεση σχετικά με την ηλικία, τη διάρκεια και τη συχνότητα που θα πρέπει να διενεργείται [4]. Η ακτινολογική μαστογραφία αποτελεί τη μοναδική απεικονιστική μέθοδο μαζικού ελέγχου (screening test), του καρκίνου του μαστού. Ως προς τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ακτινολογικής μαστογραφίας δημοσιεύτηκαν εργασίες που δείχνουν ότι συμβάλλει στη μείωση της θνησιμότητας από τη νόσο [5]. Στη διεθνή βιβλιογραφία σημειώνεται μείωση της θνησιμότητας έως και 15% σε ασθενείς ηλικίας 39 έως 49 ετών που υποβάλλονταν σε μαστογραφία συγκριτικά με ομάδα ελέγχου που δεν πραγματοποιούσε την εξέταση ως screening test [6]. Τα ποσοστά ευαισθησίας της εξέτασης κυμαίνονται μεταξύ 78% και 85% πέφτοντας στο 42% έως 68% [7, 8] όταν πρόκειται για γυναίκες με πυκνούς μαζικούς αδένες. Επίσης η ευαισθησία της μεθόδου εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, την ηλικία της ασθενούς, τη φάση του εμμηνορρυσιακού της κύκλου, τη συνολική ποιότητα της απεικόνισης και βεβαίως την εμπειρία του διενεργούντος την εξέταση ακτινολόγου [9].

Αντίθετα με τα παραπάνω, υποστηρίζεται πρόσφατα ότι τα ποσοστά υπερδιάγνωσης της ακτινολογικής μαστογραφίας κυμαίνονται μεταξύ 0%-52% και παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με *in situ* καρκίνωμα των πόρων του μαστού (Ductal carcinoma *in situ*, DCIS), εκ των οποίων οι μισοί μόνο θα αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους [10, 11]. Η χρήση της μαστογραφίας ως εξέταση ελέγχου σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, ενέχει υψηλότερο κίνδυνο υπερδιάγνωσης, γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη λήψη διαγνωστικών αποφάσεων [12]. Κρίνεται θεμιτή και σκόπιμη η ενημέρωση του γενικού πληθυσμού σχετικά με την ευαισθησία και την πιθανότητα υπερδιάγνωσης της μεθόδου, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων ελέγχου για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, καθώς η πρόθεση των γυναικών για πραγματοποίηση εξετάσεων ελέγχου, εξαρτάται άμεσα από τα ποσοστά υπερδιάγνωσης της μεθόδου [13]. Η παροχή τεκμηριωμένης και αμερόληπτης ενημέρωσης και πληροφόρησης του πληθυσμού, θα συμβάλει στην αποφυγή υπερδιάγνωσης και υπερθεραπείας, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερο όφελος και μικρότερο κόστος της διενέργειας μαστογραφίας, ως εξέτασης ελέγχου [14].

Διαγνωστικές εξετάσεις της πυρηνικής ιατρικής

Σπινθηρογράφημα του μαστού - σπινθηρομαστογράφηση (scintimammography, SM)

Το σπινθηρογράφημα του μαστού - σπινθηρομαστογράφηση (scintimammography, SM) επιτρέπει τη λειτουργική απεικόνιση του μαζικού αδένου με τη χρήση των επισημασμένων με τεχνητίο ισονιτριλίων ^{99m}Tc -sestamibi και ^{99m}Tc -tetrofosmin, καθιστώντας το μια εξαιρετικά χρήσιμη συμπληρωματική απεικονιστική τεχνική, καθώς δεν επηρεάζεται από τη μορφολογία των μαστών, η οποία περιορίζει την ευαισθησία και την ειδικό-

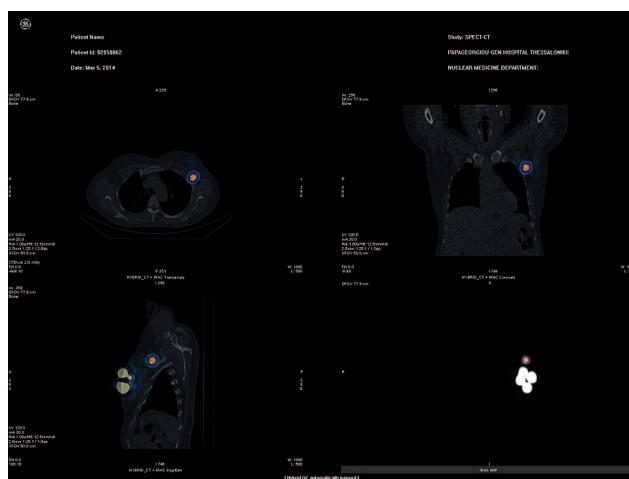
τητα της κλασικής μαστογραφίας. Η δυνατότητα του SM να διακρίνει τα κακοήγη νεοπλασμάτα από καλοήθεις εξεργασίες του μαστού, σε περιπτώσεις όπου η ακτινολογική μαστογραφία δεν είναι σε θέση να αποφανθεί, συμβάλλει είτε στον περιορισμό της διενέργειας βιοψιών που δεν είναι αναγκαίες είτε στην αναγνώριση νέων εστιών καρκίνου [15]. Επίσης η απεικόνιση του μαστού με σπινθηρογράφημα φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται από ανατομικές αλλαγές που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία ανίχνευσης αλλοιώσεων μικρότερων από 1cm. Ωστόσο, η εξέλιξη στη δημιουργία υψηλής ευκρίνειας γ-καμερών για τη διενέργεια SM, μπορεί να βελτιώσει τη διακριτική ικανότητα της τεχνικής [16].

Οι υψηλής ευκρίνειας γ-κάμερες για τη διενέργεια SM έχουν τη δυνατότητα να αυξάνουν τη χωρική διακριτική ικανότητα χωρίς να μειώνεται η ευαισθησία τους στον υπολογισμό κρούσεων καθώς και να περιορίζουν το «φαινόμενο υποβάθμισης της εικόνας» λόγω της υψηλής πρόσληψης των όμορων ιστών όπως του ήπατος και του μυοκαρδίου [17]. Η χρήση υψηλής ευκρίνειας, μικρού πεδίου, ειδικής για τη SM γ-κάμερας (Breast Specific Gamma Imaging, BSGI) φαίνεται να αυξάνει την ευαισθησία της σπινθηρογραφικής μελέτης. Σχετικές έρευνες σημειώνουν έως και 92% ευαισθησία συγκριτικά με το 85% της απεικόνισης του μαστού με την κλασική γ-κάμερα, για εστίες μεγαλύτερες του 1cm και 67% σε σχέση με το 47% για εστίες μικρότερες του 1cm, όταν αυτές απεικονίζονται με BSGI [18]. Η ειδική για την απεικόνιση μαστών γ-κάμερα διαθέτει υπερευαίσθητους φωτοπολλαπλασιαστές, με ανάλυση μικρότερη του 1cm και είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να απεικονίζει τους μαστούς σε θέσεις ανάλογες με την ακτινολογική μαστογραφία, επιτρέποντας τη βέλτιστη απεικόνιση του έσω και οπισθίου τμήματος του μαζικού αδένου. Επίσης παρέχει τη δυνατότητα πραγματοποίησης καθοδηγούμενης βιοψίας. Ως εκ τούτου, παρακάμπτοντας τους περιορισμούς της SM σε ό,τι αφορά την ανάλυση και την θέση απεικόνισης των μαστών, η BSGI βελτιώνει τη διάγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού [19].

Η εξέταση με ^{18}F -FDG PET/CT

Η υβριδική απεικόνιση με ^{18}F -FDG PET/CT παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πρόσληψη και το μεταβολισμό της γλυκόζης, στοιχεία αυξημένα στις κακοήθεις εξεργασίες, όπως φαίνεται από πολλές σχετικές μελέτες [20]. Το πλεονέκτημα της απεικόνισης με ^{18}F -FDG PET/CT συγκριτικά με τις υπόλοιπες κλασικές απεικονιστικές μεθόδους (ακτινολογική μαστογραφία, υπέρηχο μαστού, σπινθηρομαστογράφηση, απλή ηλεκτρονική αξονική τομογραφία, απλή μαγνητική μαστογραφία), έγκειται στη δυνατότητα εντοπισμού με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα, λεμφαδενοικών μεταστάσεων, απομακρυσμένων μεταστάσεων και σύγχρονων νεοπλασμάτων [21]. Η συμβολή της PET απεικόνισης είναι ιδιαίτερα σημαντική στις περιπτώσεις ασθενών όπου παρατηρείται αύξηση των καρκινικών δεικτών, χωρίς να επιβεβαιώνεται επιδείνωση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους (Εικ. 1) [22]. Επίσης σημαντικός είναι ο ρόλος που διαδραματίζει στη σταδιοποίηση τοπικά προχωρημένης ή φλεγμονώδους κακοήθειας του μαστού με την πρόσληψη της ^{18}F -FDG να εξαρτάται από τα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, το βαθμό κακοήθειας, την έκφραση του δείκτη πολλαπλασιασμού των κυττάρων (Ki 67)

και των υποδοχέων στεροειδών ορμονών (ER, PR, HER-2) καθώς και της p53 μετάλλαξης [23]. Η τοπικά προχωρημένη νόσος στο μαστό συνιστά μια ξεχωριστή κλινική οντότητα με υψηλά ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων, στην αναγνώριση των οποίων η υβριδική απεικόνιση είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική [24]. Επίσης η PET/CT επιτρέπει τον εντοπισμό ακόμη και λανθάνουσών μεταστάσεων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [25]. Η υβριδική απεικόνιση συμβάλλει σημαντικά στην επανασταδιοποίηση, με όχι σπάνια αναφερόμενες τις περιπτώσεις υπό-σταδιοποίησης. Σε ό,τι αφορά την απεικόνιση του σκελετού υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την υπεροχή της PET συγκριτικά με την ηλεκτρονική αξονική τομογραφία (CT), στην ανάδειξη λυτικών ή μικτών οστικών μεταστάσεων, με χαμηλότερη όμως την ευαισθησία της πρώτης, όταν πρόκειται για σκληρυντικές εστίες. Για το λόγο αυτό το σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc-διφωσφονικά, ακόμη και σε ασθενείς που ήδη έχουν υποβληθεί σε PET/CT, διατηρεί τον σημαντικό του ρόλο στην καθημερινή κλινική πρακτική [26].



Εικόνα 1. Προεγχειρητική εντόπιση φρουρού λεμφαδένα σε ασθενή με καρκίνο μαστού και χρήση υβριδικής απεικόνισης, μελέτη SPET/CT (από το 3ο Πανεπιστημιακό τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής ΑΠΘ).

Σημαντική είναι και η συμβολή της PET/CT στην αναγνώριση λεμφαδενικών μεταστάσεων, χωρίς βεβαίως να είναι σε θέση να αντικαταστήσει τη βιοψία του φρουρού λεμφαδένα ή τη ραδιοισοτοπική λεμφαδενογραφία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο [27]. Η απεικόνιση με ¹⁸F-FDG PET/CT παρέχει χρήσιμες πληροφορίες στη σταδιοποίηση ασθενών σταδίου IIB και IIIA. Αντίθετα, η χωρική διακριτική ανάλυση της PET (περίπου 5-6mm) δεν επαρκεί για την ανίχνευση πρώιμων μεταστάσεων σε μασχαλιαίους λεμφαδένες ή μικρομεταστάσεων. Επιπλέον η χρήση της PET απεικόνισης δε συστήνεται για την αρχική εκτίμηση ασθενών σταδίου I. Οι πληροφορίες σχετικά με το μεταβολισμό που μας παρέχει η PET, αποδεικνύονται σημαντικές για την εκτίμηση απόκρισης στη χημειοθεραπεία τόσο σε νεοεπικουρική θεραπεία (neoadjuvant) όσο και σε ασθενείς με προχωρημένη μεταστατική νόσο, χρίζοντας ωστόσο περαιτέρω μελέτης [21].

Η PET απεικόνιση με ¹⁸F-FDG δε στερείται μειονεκτημάτων: η πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, όπως επί χρόνιας ή οξείας φλεγμονής του μαστικού αδένα, κοκκιωμάτων σε προθέσεις σιλικόνης, νέκρωσης του λίπους ή άλλων εξεργα-

σιών του μαστού όπως ινοκυστική νόσος, εκτασίες των πόρων, σωληνώδες αγγειομυοεπιθηλίωμα, φυλλοειδές κυστοσάρκωμα κ.α. υφίσταται και καταγράφεται στη βιβλιογραφία [28]. Αυξημένη πρόσληψη ¹⁸F-FDG μπορεί επίσης να παρατηρηθεί κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ως αποτέλεσμα σχηματισμού κοκκιωματώδους ιστού, κατά την ουλοποίηση του τραύματος και την απορρόφηση νεκρωμάτων και αιματωμάτων. Τέλος η ακτινοθεραπεία, λόγω της πρόκλησης φλεγμονής ακόμη και σε φυσιολογικούς ιστούς, είναι δυνατόν να αποτελέσει αιτία ψευδώς θετικής πρόσληψης ¹⁸F-FDG στο μαστό. Οι περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να διαπιστώνονται άμεσα, καθώς είναι δυνατόν να προκύψουν διαγνωστικά διλήματα έως και λάθη αποδίδοντας στον καρκίνο του μαστού εστίες παθολογικής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου οφειλόμενες σε άλλη πρωτοπαθή νόσο ή υποτροπή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και βρίσκονται υπό παρακολούθηση [29]. Ωστόσο δεν θα πρέπει να υποεκτιμώνται καθώς αναφέρονται στη βιβλιογραφία περιπτώσεις ασθενών με περισσότερες από μία πρωτοπαθείς εστίες, εντοπιζόμενες τυχαία κατά την απεικόνιση με ¹⁸F-FDG PET [30].

Η PET/CT παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση εστιών κάτω του 1cm (in situ καρκινώματα), ως αποτέλεσμα είτε της χωρικής διακριτικής ικανότητας της, είτε των χαρακτηριστικών ορισμένων νεοπλασιών όπως η χαμηλή πρόσληψη της ¹⁸F-FDG, σταδίου I κακοήθειες, λοβιακό καρκίνωμα κ.α. [31]. Επίσης, η απεικόνιση με ¹⁸F-FDG PET/CT δε συστήνεται σε νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, για τον εντοπισμό μασχαλιαίων λεμφαδενικών μεταστάσεων, ως διαδικασία ρουτίνας, λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της. Η χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου δεν επιτρέπει την αναγνώριση εστιών και ιδίως μικρομεταστάσεων (<2mm). Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μάλιστα, σημειώνεται ευαισθησία της μεθόδου μεταξύ 44% και 67% [32]. Μολονότι η ενσωμάτωση νέων λογισμικών στα συστήματα PET, έχει επιφέρει βελτίωση της ευαισθησίας τους, η χρήση τους για εντοπισμό ή καθοδηγούμενη διενέργεια βιοψίας σε φρουρό λεμφαδένα δεν ενδείκνυται για ασθενείς με πρωτοπαθή εστία 30mm ή αρνητική για μετάσταση σε μασχαλιαίους λεμφαδένες PET απεικόνιση [26].

Η μαστογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

Η μαστογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PEM), αποτελεί μία νέα απεικονιστική μέθοδο, εξειδικευμένη στο μαστό. Αποτελείται από δύο παράλληλους ανιχνευτές ποζιτρονίων τοποθετημένους σε διάταξη ανάλογη του απλού μαστογράφου [33]. Η PEM επιτρέπει τη λήψη ακριβέστερων πληροφοριών σχετικά με την εκτίμηση του μεταβολισμού εξεργασιών του μαστικού αδένα, αφενός λόγω της μικρής απόστασης μεταξύ του μαστού της ασθενούς και των κεφαλών της PEM και αφετέρου λόγω της υψηλότερης ανάλυσης συγκριτικά με την ολόσωμη τεχνική. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σημειώνεται ευαισθησία της μεθόδου περί το 90%. Παρατηρείται δηλαδή υψηλότερη ευαισθησία ακόμη και σε σύγκριση με την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) [34]. Η δυνατότητα που παρέχει η PEM για διενέργεια PEM-καθοδηγούμενης βιοψίας μαστού, την καθιστά επίσης χρήσιμη μέθοδο ακόμη και κατά την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών υπογραμμίζουν τη χρήση της PEM ως διαγνωστικό εργαλείο, για τον καρκίνο του μαστού, σημειώνοντας παράλληλα την ανάγκη περαιτέρω έρευνας και βελτιώσεων της μεθόδου [35].

Η λεμφοσπινθηρογράφιση

Ο εντοπισμός και η εκτομή του φρουρού λεμφαδένα-sentinel node (SN) αποτελεί καθοριστικής σημασίας διαδικασία στη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του μαστού. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε το 1992 από τον Morton και τους συνεργάτες του, επαναπροσδιορίζοντας την προγνωστική αξία της βιοψίας του SN με τη χρήση του κυανού του μεθυλενίου (blue dye) σε ασθενείς με μελάνωμα σύμφωνα με τους οποίους SN είναι ο πρώτος εκείνος λεμφαδένας ο οποίος βρίσκεται πάνω στο μονοπάτι της άμεσης λεμφικής αποχέτευσης της πρωτοπαθούς εστίας «direct drainage pathway» [36] (Εικ. 2). Ο συνδυασμός ραδιονουκλιδικής λεμφαγγειογραφίας προεγχειρητικά και διεγχειρητικής χρήσης ανιχνευτή γ-ακτινοβολίας (probe) ή κυανού του μεθυλενίου, αυξάνει την ευαισθησία της διαδικασίας εντοπισμού και διενέργειας βιοψίας σε SN. Αποτελέσματα που επιβεβαιώνονται επίσης με την εξέλιξη και χρήση υβριδικών ανιχνευτών όπως το σύμπλοκο πράσινου του υδροκυανίου με νανοκολλοειδές επισημασμένο με ^{99m}Tc (ICG- ^{99m}Tc -nanocolloid), το οποίο επιτρέπει παράλληλα προεγχειρητική απεικόνιση και διεγχειρητικά καθοδηγούμενη βιοψία και εκτομή λεμφαδένων [37]. Στόχος της λεμφοσπινθηρογράφισης είναι: ο καθορισμός της δεξαμενής λεμφικής αποχέτευσης το όγκου και του αριθμού των SN, η διαφοροποίηση αυτών από τους υπόλοιπους λεμφαδένες που εμφανίζονται, ο εντοπισμός SN εκτός της τυπικής οδού λεμφικής αποχέτευσης, η ανατομική εντόπιση των SN και η τοπογραφική τους σήμανση στο σώμα του ασθενή. Ο λεμφαδένας ή οι λεμφαδένες που ανευρίσκονται εξετάζονται και εάν δεν περιέχουν καρκινικά κύτταρα, ο χειρουργός δεν προχωρά στον λεμφαδενικό καθαρισμό της περιοχής, ο οποίος κάθε άλλο παρά σπάνια προκαλεί επιπλοκές όπως οίδημα, πόνο, δυσκινησία κλπ. Η αναίτια εκτομή (αρνητικών ή ψευδώς θετικών) λεμφαδένων σχετίζεται με πλήθος ανεπιθύμητων ενεργειών και αυξημένη θνησιμότητα και ως εκ τούτου επιβάλλεται να αποφεύγεται [38]. Ο ακριβής προσδιορισμός του SN είναι ουσιαστικός τόσο για την πρόγνωση της νόσου πρώιμου σταδίου όσο και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και τον έλεγχο της τοπικής νόσου και της υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού [39].

Η όλη μεθοδολογία προϋποθέτει την παρουσία μιας λεμφικής οδού αποχέτευσης από τον πρωτοπαθή όγκο αρχικά προς έναν ή περισσότερους κύριους λεμφαδένες, στη βάση των



Εικόνα 2. Μελέτη PET/CT με χρήση ^{18}F -FDG σε ασθενή με καρκίνο μαστού και λεμφαδενική/οστική μεταστατική νόσο. (Ευχαριστίες στον Dr. G. Farmakis, Zentrum für Nuklearmedizin und PET/CT, Schwachhauser Heerstr.54, 28209 Bremen.)

επιχωρίων λεμφαδένων, και στη συνέχεια από αυτόν στους υπόλοιπους. Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη διαδικασία της μελέτης ανίχνευσης του SN είναι νανο-κολλοειδή μέσης διάστασης 80nm (95% < 25nm), επισημασμένα με ^{99m}Tc . Εισέρχονται στο λεμφικό σύστημα και φαγοκυτταρώνονται από τα ιστιοκύτταρα του φρουρού λεμφαδένα. Επιτρέπουν κατά αυτόν τον τρόπο την απεικόνιση του φρουρού λεμφαδένα με τη χρήση γ-κάμερας, προεγχειρητικά και τον εντοπισμό του διεγχειρητικά με τη χρήση ανιχνευτή γ-ακτινοβολίας χειρός. Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από τον φρουρό λεμφαδένα είναι περίπου 1% της συνολικά ενεθείσας δόσης [27]. Η απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPET/CT) αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τον εντοπισμό του SN, ειδικά σε επιπλεγμένες περιπτώσεις όπου η κλασική απεικόνιση δεν είναι αποτελεσματική ή αναδεικνύει μη αναμενόμενη λεμφική ροή [40].

Μολονότι σε γενικές γραμμές υπάρχει συμφωνία σε ότι αφορά τα πρωτόκολλα ανίχνευσης του SN, οι αντιπαραθέσεις που απαντώνται στη βιβλιογραφία και την κλινική πράξη σχετίζονται αφενός με το ποιος χαρακτηρίζεται τελικά ως SN και εάν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προεγχειρητική λεμφοσπινθηρογράφιση, αφετέρου με τεχνικά ζητήματα όπως το μέγεθος των σωματιδίων του ραδιοφαρμάκου, τη βέλτιστη οδό χορήγησής του, το χρόνο διενέργειας του σπινθηρογραφήματος ή της διεγχειρητικής ανίχνευσης και την αφαίρεση ή μη επιπλέον μασχαλιαίων λεμφαδένων [33]. Η σταδιοποίηση με τη βιοψία φρουρού λεμφαδένα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της χειρουργικής θνησιμότητας. Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες αναφέρουν ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων μεταξύ 3,1% έως και 16,7%, καθιστώντας επιβεβλημένη την ανάγκη βελτιστοποίησης της μεθόδου [41]. Ο συνδυασμός της διπλής χαρτογράφησης, δηλαδή της ραδιονουκλιδικής λεμφαγγειογραφίας προεγχειρητικά και διεγχειρητικής χρήσης ανιχνευτή γ-ακτινοβολίας (probe) ή κυανού του μεθυλενίου αυξάνει την ακρίβεια. Παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλή ευαισθησία όπως προηγηθείσα εκτομή λεμφαδένα για διενέργεια βιοψίας ή νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη. Η διενέργεια βιοψίας σε περιπτώσεις που ενέχουν μεγάλη πιθανότητα παρουσίας θετικών λεμφαδένων, όπως επί μεγάλου μεγέθους πρωτοπαθούς εστίας ή πολυεστιακότητας αποτελεί σημείο αντιπαραθέσεων. Ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ποικίλει μεταξύ 1% έως 4% για ασθενείς σταδίου T1 και ανέρχεται σε 15% σε T3 στάδιο νόσου [34], ενώ παρουσιάζονται συχνότερα σε λοβιακό ή πτωχά διαφοροποιημένο καρκίνο του μαστού [36]. Η συνεργασία πυρηνικού ιατρού, χειρουργού και παθολογοανατόμου δημιουργεί μία μέθοδο υψηλής ευαισθησίας και ακρίβειας, περιορίζοντας τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ποσοστό < 5%, όπως τέθηκε ως στόχος από τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2005 από την American Society of Clinical Oncology.

Στοχευμένη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Με δεδομένη την ετερογένεια της βιολογίας, των φαινοτυπικών εκδηλώσεων και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού, είναι ευνόητη η ανάγκη για εξατομικευμένη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Καθώς η αντιμετώπιση της νόσου τείνει να γίνεται περισσότερο στο-

χευμένη και εξατομικευμένη η έρευνα εστιάζεται στην ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων στην PET απεικόνιση, που θα επιτρέπουν τον προσδιορισμό βιολογικών δεικτών, καθοριστικών για τα χαρακτηριστικά και την πρόγνωση της νόσου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ^{18}F -fluoro-17-estradiol, η οποία δεσμεύεται από τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), επιτρέποντας τον *in vivo* προσδιορισμό της συγκέντρωσης των υποδοχέων και κατ' επέκταση την απόκριση στη θεραπεία του ER+ καρκίνου του μαστού. Η εξέλιξη ραδιοφαρμάκων όπως είναι η ^{18}F -fluoro-l-thymidine (FLT) που αποτελεί δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η ^{18}F -fluoromisonidazole (FISO) που αποτελεί δείκτη υποξίας του όγκου καθώς και δείκτες αγγειογένεσης όπως ο ^{18}F -fluoroazomycinarabinoside, αν και εφαρμόστηκαν μέχρι σήμερα σε αρχικό στάδιο, είναι δυνατόν να μας δώσουν επιπλέον πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά και την πορεία της νόσου [42]. Τα νέα ραδιοφάρμακα επιτρέπουν την ποσοτικοποίηση του θεραπευτικού στόχου, τον προσδιορισμό παραγόντων που δημιουργούν ανθεκτικότητα στα χημειοθεραπευτικά (resistance factors) καθώς και την εκτίμηση της πρώιμης απάντησης στη θεραπεία.

Η σύγχρονη τάση για στοχευμένη θεραπεία, απαιτεί την εκτίμηση του ποσοστού έκφρασης του μορίου-στόχου στον όγκο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μορίων-στόχων και στοχευμένης θεραπείας αποτελούν για τους ER υποδοχείς τα φάρμακα: tamoxifen και letrozole, για τους HER2 το φάρμακο trastuzumab, ειδικό για τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor receptor) το φάρμακο gefitinib και για την αντιμετώπιση της αγγειογένεσης ο αντιαγγειογενετικός παράγοντας bevacizumab. Το PET είναι ιδανική μέθοδος για τον υπολογισμό της έκφρασης αυτών των μορίων, έχοντας τη δυνατότητα να αναγνωρίσει σε ποιες εστίες εκφράζεται κάθε μόριο καθώς και σε ποιο βαθμό σε κάθε μία από αυτές. Η PET επίσης εστιάζει στην απεικόνιση των ER υποδοχέων με το ραδιοφάρμακο [^{18}F] Fluroestradiol (FES) και των HER2 υποδοχέων με το ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab, η χρήση του οποίου επιτρέπει την υψηλής ευαισθησίας απεικόνιση του μεταστατικού HER2 θετικού καρκίνου του μαστού και τη διερεύνηση υποτροπής αυτού [43]. Επίσης απεικονίζει την αγγειογένεση με προσδιορισμό της αιματικής ροής (H_2^{15}O -PET), την απεικόνιση παραγόντων όπως η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ που εκφράζονται από τα νέα αγγεία με ^{18}F -Galacto-RGD, έναν εισημασμένο με ^{18}F γλυκοζυλιωμένο ανταγωνιστή της $\alpha_v\beta_3$ ιντεγκρίνης (όπου «RGD» η τριπεπτιδική αλληλουχία αργινίνη-γλυκίνη-ασπαραγικό οξύ) καθώς και την εκτίμηση νέων στόχων όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, αποβλέποντας μελλοντικά στην αναγνώριση και γονιδιακή απεικόνιση για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της γονιδιακής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού [44]. Συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ εκφράζεται στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα κατά την αγγειογένεση, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης του όγκου, της τοπικής υποτροπής και της πιθανότητας μετάστασης. Ως εκ τούτου η απεικόνιση της αυξημένης έκφρασης της $\alpha_v\beta_3$ ιντεγκρίνης, στον καρκίνο του μαστού, με ^{18}F -galacto-RGD PET, επιτρέπει την εκτίμηση του βαθμού αγγειογένεσης και τον σχεδιασμό στοχευμένης θεραπείας [45].

Ακόμη και στις περιπτώσεις που το μόριο-στόχος εκφράζεται επαρκώς, είναι δυνατόν η στοχευμένη θεραπεία να αποτύχει λόγω της ανθεκτικότητας των κυττάρων του όγκου.

Η υποξία του όγκου περιγράφεται ως παράγοντας ανθεκτικότητας στη θεραπεία καθώς προάγει γενετικές αλλαγές που καθιστούν την κακοήθεια πιο επιθετική. Η απεικόνιση της υποξίας του όγκου με PET κερδίζει συνεχώς έδαφος στον καρκίνο του μαστού, με συνεχή την ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων όπως η ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO), η ^{18}F -fluoroetanzidazole (FETA), η ^{18}F -fluoroazomycinarabinoside (FAZA) και η ^{64}Cu -diacetyl-bis-N(4)-methylthiosemicarbazone (ATSM). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η υποξία που εκτιμάται από το PET προσδιορίζει με σχετική ακρίβεια την πορεία της νόσου καθώς δίνει τη δυνατότητα εντοπισμού πρώιμης υποτροπής ή επιδείνωσής της, ενώ παράλληλα συμβάλλει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ενδεχομένως τοπικής ή εκλεκτικής για υποξικούς ιστούς [46, 47].

Καθώς το εύρος των θεραπευτικών επιλογών επεκτείνεται, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη για εκτίμηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και δη άμεσα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αποτελεί πρώιμο γεγονός χαρακτηριστικό της επιτυχημένης απόκρισης στη θεραπεία. Ως εκ τούτου τα εισημασμένα ανάλογα θυμιδίνης για την απεικόνιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της απόκρισης στην θεραπεία. Η αρχικά χρησιμοποιούμενη εισημασμένη με ^{11}C θυμιδίνη (^{11}C -thymidine) αντικαταστάθηκε, λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της (20min), από την 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT) [48]. Επίσης δείκτης αποτελεσματικής θεραπείας είναι ο κυτταρικός θάνατος, ο οποίος εκτιμάται με τη χρήση ραδιοφαρμάκων όπως είναι το ^{18}F -Annexin V κατά την απεικόνιση με PET και αντίστοιχα το μεθοξυισοβουτυλισονιτρίλη ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi) κατά την απεικόνιση με γ-κάμερα [49]. Η σύγχρονη ανάπτυξη νέων PET και CT λογισμικών, «υπόσχεται» να βελτιώσει έτι περισσότερο τα διαγνωστικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τα κλινικά αποτελέσματα.

Ο ραδιοανοσομετρικός προσδιορισμός των μοριακών δεικτών

Ένας μεγάλος αριθμός δεικτών έχουν προταθεί για τη διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του μαστού, μεταξύ αυτών όμως μόνο οι CA 15.3, CEA και κυτοκερατίνες TPA, TPS και Cyfra 21.1 χρησιμοποιούνται επί του παρόντος, στην κλινική πράξη. Τα επίπεδα των δεικτών αυτών στον ορό των ασθενών, δεν είναι αρκετά ευαίσθητα ή ειδικά ώστε να χρησιμοποιούνται ως εξετάσεις ελέγχου (screening tests) ή για την έγκαιρη διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού. Αναφορικά με το CA 15.3 μελέτες ασθενών μαρτύρων, καταγράφουν ευαισθησία των tests ως 93,3% και ειδικότητα ως 96,6% [50]. Ο ρόλος των καρκινικών δεικτών είναι πολύ σημαντικός στη διάγνωση της υποτροπής της νόσου και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στην πρώτη περίπτωση, ωστόσο, απαιτείται η πραγματοποίηση προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών προκειμένου να αποδειχθεί όφελος στην επιβίωση των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις, κατά την αύξηση των επιπέδων των δεικτών στον ορό. Στη δεύτερη περίπτωση, η αξιολόγηση των καρκινικών δεικτών, αντιπροσωπεύει μια απλή, αντικειμενική μέθοδο για την παρακολούθηση της θεραπευτικής απόκρισης, η οποία φαίνεται να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών μεθόδων απεικόνισης (π.χ. αντικειμενικότητα, τροποποι-

ήσεις στη βιολογία του όγκου κτλ.). Περαιτέρω ερευνητικές μελέτες για τον εντοπισμό και την επικύρωση νέων βιοχημικών παραμέτρων με τις μεθόδους της ραδιοανοσομετρίας θα επιτρέψουν την εκτίμηση όχι μόνο ασθενών σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, αλλά και σε πρωιμότερα στάδια κατά την παρακολούθηση αλλά και τη διαγνωστική διαχείριση ασθενών με καρκίνο του μαστού [51].

Συμπερασματικά, η διάγνωση και η παρακολούθηση της εξέλιξης του καρκίνου του μαστού απαιτεί πολύπλευρη προσέγγιση. Η πυρηνική ιατρική με τη μοριακή λειτουργική απεικόνιση της σπινθηρομαστογραφίας του φρουρού λεμφαδένων και με τους δείκτες καρκίνου, όπως είναι ο CA 15-3, συμβάλλει σε αυτό. Η σύγχρονη έρευνα εστιάζοντας στην εξέλιξη νέων ειδικών για το μαστό λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων όπως είναι οι γ-κάμερες (BSGI) και PEM ως και ειδικών ραδιοφαρμάκων απεικόνισης και προσδιορισμού βιολογικών δεικτών επιτρέπει τη σωστή διαγνωστική και θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του μαστού.

Ο συγγραφέας δηλώνουν ότι δεν έχουν αλληλοσυγκρουόμενα συμφέροντα.

Βιβλιογραφία

- World Health Organization (WHO). *Breast cancer: prevention and control*. Available at: <http://www.who.int/cancer/detection/breast-cancer/en/>. Assessed 19/04/2014.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). *SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer*. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Assessed 19/04/2014.
- Magometschnigg HF, Helbich T, Brader P et al. Molecular imaging for the characterization of breast tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14(6): 711-22.
- Seidenwurm D. Counterpoint: The New England Journal of Medicine article suggesting overdiagnosis from mammography screening is scientifically correct and should not be withdrawn. *J Am Coll Radiol* 2013; 10(5): 320-2.
- Suzuki A, Ishida T, Ohuchi N. Controversies in Breast Cancer Screening for Women Aged 40-49 Years. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(7): 613-8.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(10): 727-W242.
- Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138(3): 168-75.
- Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998; 209(2): 511-8.
- National Cancer Institute (NCI). *Breast Cancer Screening Concepts*. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional/page4#Reference4.2>. Assessed 19/4/2014.
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 998-2005.
- Berlin L. Point: Mammography, Breast Cancer, and Overdiagnosis: The Truth Versus the Whole Truth Versus Nothing but the Truth. *J Am Coll Radiol* 2014; 11(7): 642-7.
- Coldman A, Phillips N. Incidence of breast cancer and estimates of overdiagnosis after the initiation of a population - based mammography screening program. *CMAJ* 2013; 185(10): E492-8.
- Hersch J, Jansen J, Barratt A et al. Women's views on overdiagnosis in breast cancer screening: a qualitative study *BMJ* 2013; 346: f158.
- Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1965-7.
- Krishnaiah G, Sher-Ahmed A, Ugwu-Dike M et al. Technetium-99m sestamibi scintimammography complements mammography in the detection of detection of breast cancer. *Breast J* 2003; 9(4): 288-94.
- Spanu A, Chessa F, Sanna D et al. Scintimammography with a high resolution dedicated breast camera in comparison with SPECT/CT in primary breast cancer detection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(3): 271-80.
- Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(Suppl 1): S35-45.
- Brem RF, Schoonjans JM, Kieper DA et al. High resolution scintimammography: A pilot study. *J Nucl Med* 2002; 43: 909-15.
- Brem RF, Michener KH, Zawistowski G. Approaches to improving breast cancer diagnosis using a high resolution, breast specific gamma camera. *Phys Med* 2006; 21(Suppl 1): 17-9.
- Escalona S, Blasco JA, Reza MM et al. A systematic review of FDG-PET in breast cancer. *Med Oncol* 2010; 27: 114-29.
- Riegger C, Herrmann J, Nagarajah J et al. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(5): 852-63.
- Karantanis D, Allen-Auerbach M, Czernin J. Sources and resources for oncologists to help answer the question: is PET/CT appropriate for my patient? *Hell J Nucl Med* 2012; 15(1): 2-8.
- 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(4): e94017.
- Bochev P, Klisarova A, Kaprelyan A et al. Brain metastases detectability of routine whole body ¹⁸F-FDG PET and low dose CT scanning in 2502 asymptomatic patients with solid extracranial tumor *Hell J Nucl Med* 2012; 15(2): 125-9.
- Mittal BR, Manohar K, Kashyap R et al. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in initial staging of patients with locally advanced breast carcinoma with an emphasis on M staging. *Hell J Nucl Med* 2011; 14(2): 135-9.
- Groheux D, Espié M, Giacchetti S et al. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology* 2013; 266(2): 388-405.
- Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I et al. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med* 2011; 52(3): 405-14.
- Buscombe JR, Holloway B, Roche N et al. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic work-up of breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48(2): 109-18.
- Adejolu M, Huo L, Rohren E et al. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. *Am J Roentgenol* 2012; 198(3): W304-14.
- Agrawal KL, Mittal BR, Manohar K et al. A seldom case of primary urethral malignant melanoma and breast cancer detected by ¹⁸F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med* 2012; 15(2): 157-8.
- Bellevre D, Blanc Fournier C, Switers O et al. Staging the axilla in breast cancer patients with ¹⁸F-FDG PET: how small are the metastases that we can detect with new generation clinical PET systems? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(6): 1103-12.
- Cooper KL, Harnan S, Meng Y et al. 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: 187-98.
- Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic Performance of Dedicated Positron Emission Mammography Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in Women With Suspicious Breast Lesions: A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2014; 14(4): 241-8.
- Eo JS, Chun IK, Paeng JC et al. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to tumor size. *Breast* 2012; 21(1): 66-71.
- Kalles V, Zografos GC, Provatopoulou X et al. The current status of positron emission mammography in breast cancer diagnosis. *Breast Cancer* 2013; 20(2): 123-30.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392-9.
- Schaafsma BE, Verbeek FP, Rietbergen DD et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence - guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 2013; 100(8): 1037-44.
- Bekker J, Meijer S. The historical perspective of sentinel lymph node concept. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(1): 38-45.

39. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(12):1932-47.
40. Vercellino L, Ohnona J, Groheux D et al. Role of SPECT/CT in Sentinel Lymph Node Detection in Patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2014; 39(5): 431-6.
41. Wei S, Bleiweiss IJ, Nagi C et al. Characteristics of Breast Carcinoma Cases with False-Negative Sentinel Lymph Nodes. *Clin Breast Cancer* 2014; 14(4): 280-4.
42. Lavayssière R, Cabée AE, Filmont JE. Positron Emission Tomography (PET) and breast cancer in clinical practice. *Eur J Radiol* 2009; 69(1): 50-8.
43. Mortimer JE, Bading JR, Colcher DM et al. Functional imaging of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer using ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET. *J Nucl Med* 2014; 55(1): 23-9
44. Mankoff DA, Eary JF, Link JM et al. Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [¹⁸F] fluorodeoxyglucose and beyond. *Clin Cancer Res* 2007; 13(12): 3460-9.
45. Beer AJ, Niemeyer M, Carlsen J et al. Patterns of alphavbeta3 expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by ¹⁸F-Galacto-RGD PET. *J Nucl Med* 2008; 49(2): 255-9.
46. Rajendran JG, Krohn KA. Imaging hypoxia and angiogenesis in tumors. *Radial Clin North Am* 2005; 43(1): 169-87.
47. Barthel H, Wilson H, Collingridge DR et al. In vivo evaluation of [¹⁸F] fluoroetanidazole as a new marker for imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer* 2004; 90(11): 2232-42.
48. Kenny L, Coombes RC, Vigushin DM et al. 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(9):1339-47.
49. Yagle KJ, Eary JF, Tait JF et al. Evaluation of ¹⁸F-annexin V as a PET imaging agent in an animal model of apoptosis. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 658-6.
50. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(2): 91-102.
51. Seregini E, Coli A, Mazzucca N. Circulating tumour markers in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(Suppl 1): S15-22.

Review Article

Nuclear Medicine in the diagnosis of breast cancer

Ioannis Iakovou, Evanthia Giannoula

Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide, creating a significant need for improved imaging modalities. The advantage of molecular imaging over other imaging methods, as confirmed by clinical experience, is the ability of providing functional information. This process is achieved by labeling a biomarker with an isotope of choice. Therefore imaging methods such as scintimammography (SM), ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography (¹⁸F-FDG PET/CT), positron emission mammography (PEM), lymphoscintigraphy, have proved to be extremely efficient compared to morphological imaging of anatomical lesions, as they allow the diagnosis, staging, assessment of therapeutic efficacy and patient monitoring to contribute as much as possible to improve the prognosis. The development of new radiopharmaceuticals in PET imaging, allowing the visualization and quantification of biomarkers, such as ¹⁸F-fluoro-17-estradiol, which is bound by the estrogen receptors (ER), ¹⁸F-fluoro-l-thymidine (FLT) which is a marker of cell proliferation, ¹⁸F-fluoromisonidazole (FISO) a marker of tumor hypoxia and angiogenesis markers such as ¹⁸F-fluoroazomycinabinoside, may give us additional information on the characteristics and progress of the disease and allow the conduct of targeted therapy. Radioimmunoassay (RIA) using monoclonal antibodies in order to recognize serum markers such as CA 15.3, CEA, cytokeratins TPA, TPS and Cyfra 21.1, are necessary in the diagnosis of a possible recurrence of the disease as well as the degree of response to treatment. Modern research focusing on the development of new specific functional breast imaging methods improves diagnostic and therapeutic management of patients with breast cancer.