

Recente ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek van het mammacarcinoom

Het gebruik van moleculaire beeldvorming met [¹⁸F]FDG PET-CT voor diagnostiek van het mammacarcinoom is in de afgelopen jaren toegenomen. Dit artikel bespreekt de recente en toekomstige ontwikkelingen binnen de moleculaire diagnostiek van het mammacarcinoom.



Thiemo van Nijntzen



Lenka Pereira Arias-Bouda

[¹⁸F]FDG PET-CT heeft een belangrijke rol als stadiëringstool in geval van locoregionaal uitgebreide ziekte (bijvoorbeeld \geq stadium IIB ziekte) of een recidief mammacarcinoom, en in sommige gevallen ook bij bijvoorbeeld kleinere tumoren (cT1; \leq 2 cm) in aanwezigheid van een lymfekliermetastase.¹ Daarnaast lijkt [¹⁸F]FDG PET-CT een rol te hebben bij het bepalen van vroegtijdige respons van neoadjuvante systemische therapie, in het bijzonder in subtypen met hoge responskansen (zoals HER2+ mammacarcinoom of triple negatief mammacarcinoom).^{1,2} Er zijn ontwikkelingen op het gebied van PET-diagnostiek in de zin van indicatie-uitbreiding en introductie van nieuwe (niet-FDG) radiotracers. Verder heeft de moleculaire beeldvorming van de mamma, gebruikmakende van mammaspecifieke gammacamera's, bewezen een goed alternatief te zijn voor MRI als aanvullende modaliteit om borstkanker op te sporen.

Meer uniformiteit

Tot nu toe blijkt er (inter)nationaal een grote praktijkvariatie te bestaan ten aanzien van zowel indicatiestelling als toegepaste beeldtechnieken bij (stadiëring van) borstkanker. Recent is er een multidisciplinaire internationale richtlijn gepubliceerd die aanbevelingen doet rondom toepassing van [¹⁸F]FDG PET-CT bij no-special type (NST) borstkanker. Dit geldt zowel voor (re)stadiëring als voor therapiemonitoring. De verwachting is dat dit leidt tot meer uniformiteit, zowel nationaal als internationaal. Overigens sluit de bestaande Nederlandse richtlijn

goed aan bij deze recent gepubliceerde internationale richtlijn.

Voorspeller voor respons

16 α -¹⁸F-fluoro-17 β -fluoroestradiol ([¹⁸F]FES) is een radioactief gemerkt ligand voor de oestrogeenreceptor (ER). Het heeft in de Verenigde Staten een registratie voor toepassing bij patiënten met gemetastaseerd ER-positief mammacarcinoom. Met [¹⁸F]FES PET is in vivo de ER-expressie te kwantificeren.³ De voornaamste toepassing is het selecteren van patiënten voor anti-hormonale therapie (waarbij met name een lage activiteit in de metastasen zeer voorspellend is voor wegblijven van respons). Daarnaast kan [¹⁸F]FES PET-CT ingezet worden als

van het mammacarcinoom met Wholebody PET-MRI in vergelijking tot Wholebody PET-CT ten minste non-inferieur is en accurater lijkt met name voor laesiedetectie en botmetastasen.⁴ Voor implementatie van [¹⁸F]FDG Wholebody PET-MRI dient de zorgprofessional rekening te houden met non-inferieure detectie van niet-FDG avide longnoduli, in vergelijking tot PET-CT. Momenteel is het nog de vraag in hoeverre deze eventuele niet-FDG avide longnoduli klinisch relevant zijn voor de stadiëring van patiënten.⁵

Daarnaast biedt [¹⁸F]FDG Wholebody PET-MRI dé mogelijkheid om locoregionale stadiëring (met MRI-mamma)

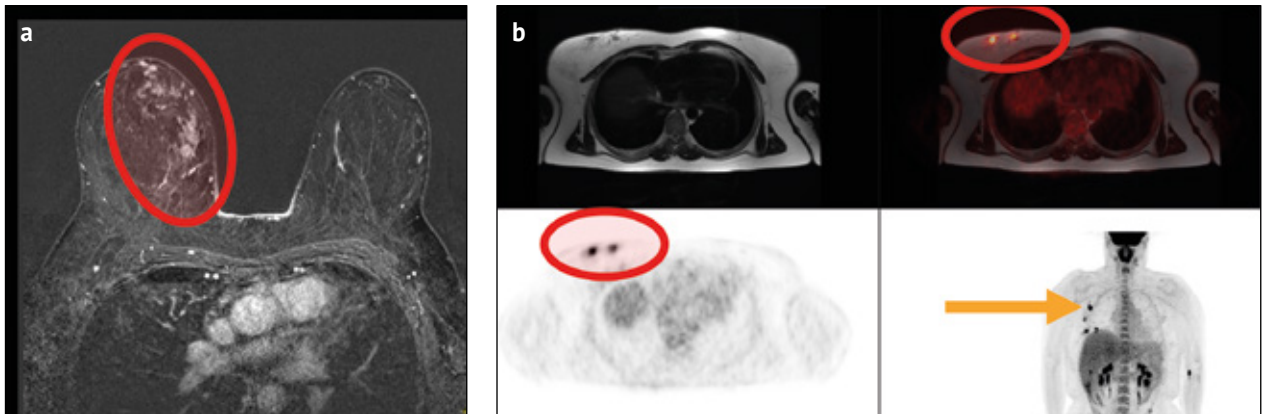
‘Het hormoongevoelige-subtype borstkanker toont een lager metabolisme op [¹⁸F]FDG PET, hetgeen suboptimale stadiëring kan betekenen’

probleemoplosser, bijvoorbeeld als een solitaire verdachte laesie bij een patiënt met ER-positief mammacarcinoom niet goed bereikbaar is voor punctie, of voor het stadiëren van invasief lobulair carcinoom (ILC) (zie onder).

Accurater dan PET-CT

Een recente review van De Mooij et al. heeft aangetoond dat PET-diagnostiek

te combineren met afstandsstadiëring (middels [¹⁸F]FDG Wholebody PET-MRI) binnen één sessie, waarbij de acquisitie van de MRI-mamma is uit te voeren gedurende de rusttijd voorafgaande aan de Wholebody PET-MRI.⁶ Naast het voordeel voor de patiënte van slechts een eenmalig bezoek, heeft de aanvragend arts met één onderzoek direct de volledige stadiëring. Daarnaast is er ►



Figuur 1: [¹⁸F]FDG PET-MRI van een 40-jarige vrouw met een recente diagnose van een multifocaal multicentrisch mammacarcinoom (figuur 1a, rode cirkel). Figuur 1b toont de Whole-Body PET-MR-opname met zichtbaar hypermetabool mammacarcinoom (rode cirkel) met lymfogene axillaire metastase axillair rechts (oranje pijl).

PET-informatie te verzamelen tijdens de MRI-mamma (vooral nog wetenschappelijk met potentieel een klinisch voordeel) en biedt dit onderzoek de uitstekende mogelijkheid voor verdere ontwikkeling binnen hybride verslaggeving tussen de mammaradioloog en nucleair radioloog/nucleair geneeskundige (zie figuur 1).

Alternatief voor MRI-mamma

MBI is een functionele beeldvormingstechniek uitgevoerd met een gammacamera die specifiek is ontwikkeld voor afbeelding van de mammae, waarmee hoge-resolutiebeelden verkregen

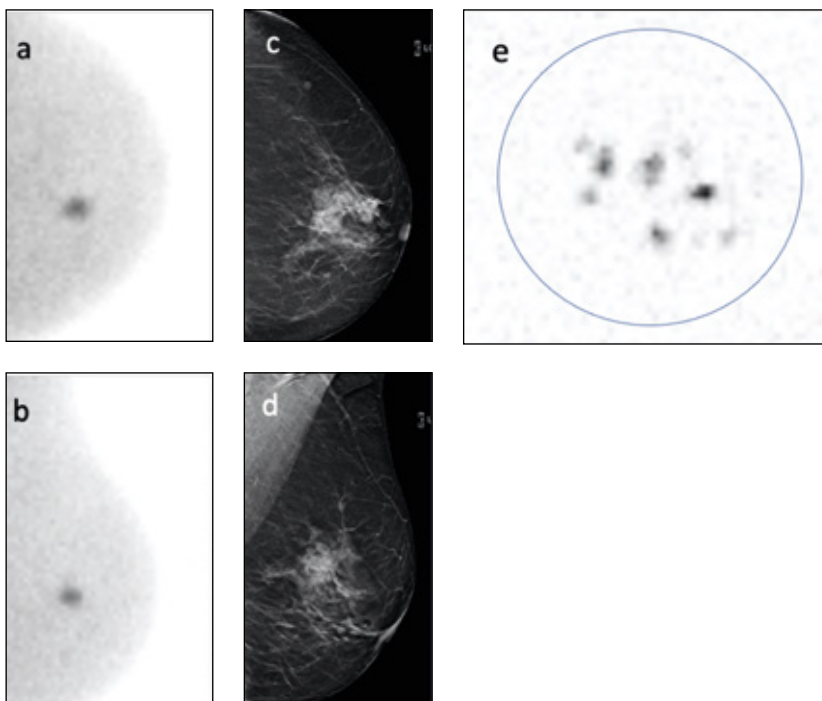
kunnen worden. Als radiotracer wordt [^{99m}Tc]Sestamibi gebruikt, een tracer die weefsels met verhoogde mitochondriale activiteit, zoals tumoren, in versterkte mate opnemen. Deze techniek heeft zich het laatste decennium ontwikkeld tot een goed alternatief voor MRI⁷ en lijkt volgens een eerste studie ook non-inferieur te zijn aan CEM.⁸ Technologische ontwikkelingen in de afgelopen jaren hebben ertoe geleid dat de stralenbelasting significant is verlaagd. Deze modaliteit kan voor dezelfde indicaties toegepast worden als MRI-mamma (waaronder *problem solving* en preoperatieve lokale staging) en is ge-

schikt als een patiënt bijvoorbeeld een contra-indicatie heeft voor MRI. Ook is het mogelijk om MBI-geleid te bioteren als een afwijking occult is bij mammoografie en/of echografie.⁹ In Nederland passen we deze techniek toe in het Alrijne Ziekenhuis in Leiderdorp (zie figuur 2).

Toekomstige ontwikkelingen

De nauwkeurigheid voor beoordeling van het [¹⁸F]FDG PET-onderzoek is afhankelijk van de mate van metabolisme

‘Vroege studies, vooral retrospectieve data, suggereren dat [¹⁸F]FES PET-CT en [¹⁸F]FACBC PET-CT mogelijk superieur zijn aan [¹⁸F]FDG voor detectie van metastasen bij ILC’



Figuur 2: een 69-jarige vrouw met dubieuze asymmetrie op het mammogram centraal craniaal in de linkermamma (c, CC-opname en d, MLO-opname), zonder echografisch substraat (BI-RADS 3). MBI toont ter plekke een focale accumulatie van 1,4 cm (a, CC-opname, b, MLO-opname). MBI-geleide biopsie toont representatieve, actieve bipten (e); PA: hormoongevoelig mammacarcinoom NST graad 1.

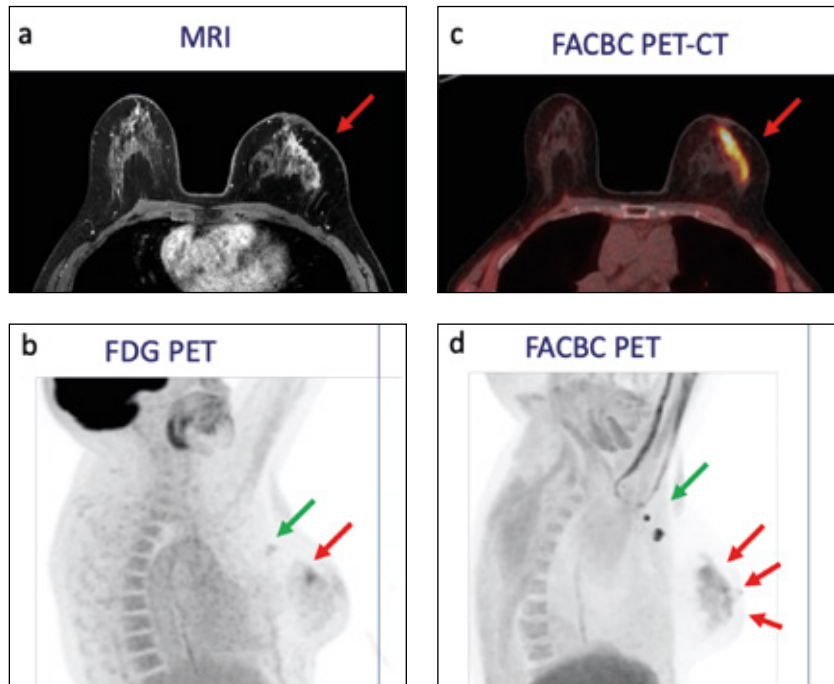
van de tumor en eventuele uitzaaiingen. Indien de nucleair radioloog/nucleair geneeskundige een laag metabolisme vaststelt op [¹⁸F]FDG PET, suggereert dit een suboptimale beoordeling voor stadiëring. Een recente meta-analyse van 74 studies heeft aangetoond dat binnen het mammacarcinoom het hormoongevoelige-subtype borstkanker een significant lager metabolisme toont op [¹⁸F]FDG PET, hetgeen suboptimale stadiëring kan betekenen.¹⁰ Data uit retrospectie-

ve studies die gekeken hebben naar de impact van [¹⁸F]FDG PET-CT bij stadiëring van invasief lobulair carcinoom¹¹ en laaggradige NST-tumoren,¹² ondersteunen dat dit daadwerkelijk ook het geval is. De stadiëring van deze laaggradige hormoongevoelige mammatumoren is daarom een belangrijk focus voor wetenschappelijk onderzoek, gericht op PET-optimalisatie met niet-FDG-tracers, zoals [¹⁸F]FES, [¹⁸F]FACBC (anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carbonzuur) en [68Ga]FAPi (fibrogeenactivatie proteïneremmer).

Accurater bij laaggradige tumoren

Vroege studies, vooral retrospectieve data, suggereren dat [¹⁸F]FES PET-CT mogelijk superieur is aan [¹⁸F]FDG voor detectie van metastasen bij ILC, voornamelijk met betrekking tot ossale metastasen.¹³ Een studie uitgevoerd bij patiënten met ER-positief mammacarcinoom (NST en ILC) toont weliswaar een vergelijkbare diagnostische accuratesse van [¹⁸F]FES en [¹⁸F]FDG, echter een significant hogere positief voorspellende waarde voor [¹⁸F]FES. De negatief voorspellende waarde van [¹⁸F]FES is daarentegen vrij laag, wat waarschijnlijk verklaard kan worden door het feit dat bij een significant percentage onbehandelde patiënten met ER-positief borstkanker discordantie bestaat in ER-expressie tussen primaire tumor en synchrone lymfeklier- en afstandsmetastasen.¹⁴

[¹⁸F]FACBC heeft het voordeel boven [¹⁸F]FES dat het geen specifieke tracer is en dus niet afhankelijk is van expressie van specifieke eiwitten/receptoren. [¹⁸F]FACBC is een synthetisch L-leucine-analoog. Weefsels met verhoogd aminozuurmetabolisme nemen deze tracer in versterkte mate op. [¹⁸F]FACBC PET meet



Figuur 3: een 58-jarige vrouw met recent gediagnosticeerd hormoongevoelig ILC graad 2 met lage Ki-67 (< 10%) in de linkermamma. MRI (a) lokaliseert de tumor in het laterale onder- en bovenkwadrant, max. diameter 8 cm, en toonde daarnaast 3 suspecte lymfeklieren in level 1 van de linker axilla, iT3N1.

[¹⁸F]FDG PET (b) toont slechts gering verhoogde uptake centraal craniaal in de linkermamma (rode pijl), lastig af te grenzen, max. 3 cm, en 1 gering actieve lymfeklier in de axilla (groene pijl); FACBC PET-CT (figuur c en d) toont een veel groter tumorgebied lateraal in de linkermamma van max. 9 cm (rode pijlen) conform beeld op MRI en daarnaast minimaal 5 suspecte lymfeklieren in de linker axilla in level 1 en 2 (groene pijl), iT3N2. PA (na ablatie en okselklierdissectie) toont een tumorgebied van 7,5 cm en 8 tumorpositieve lymfeklieren, pT3N2.

[¹⁸F]FACBC) in mammatumoren. Vroege studies laten zien dat [¹⁸F]FACBC PET-CT potentie heeft voor locoregionale en ook afstandsstadiëring van (laaggradig) ILC en mogelijk ook hormoongevoelige NST-tumoren.¹⁵

Klinische ervaring

In het LUMC en het Alrijne Ziekenhuis is klinische ervaring opgedaan met [¹⁸F]FACBC PET-CT bij graad 1-2 ILC. Een initiële evaluatie suggereert dat [¹⁸F]FAC-

van [¹⁸F]FACBC en [¹⁸F]FDG is nodig om uit te zoeken in welke mate deze tracer inderdaad superieur is niet alleen voor stadiëring van ILC, maar ook voor stadiëring van laaggradige (hormoongevoelige) NST-tumoren.

Veelbelovende tracer

Een veelbelovende radiotracer voor stadiëring van mammatumoren is 68Ga- of ¹⁸F-gemerkt FAPi.^{16, 17} Deze radiotracer bindt aan FAP (fibroblasten activerend proteïne) dat tot expressie komt op CAFS (cancer associated fibroblasts) maar niet op normale fibroblasten. CAFS komen in hoge mate voor in stroma van tumoren, zoals ook in mammatumoren. Vroege studies laten zien dat FAPi in hoge mate accumuleert in mammacarcinomen. In tegenstelling tot de situatie bij [¹⁸F]FDG is er in het geval van FAPi geen associatie gevonden tussen traceraccumulatie enerzijds en tumorgraad, receptorstatus of histologisch type anderzijds.¹⁸ Hierdoor kan FAPi-PET mogelijk een belangrijke rol gaan spelen bij laaggradige tumoren, zoals ILC en hormoongevoelig NST. In een nieuwe prospectieve pilotstudie in het Maastricht UMC+ vindt de komende jaren verder onderzoek ►

‘Een veelbelovende radiotracer voor stadiëring van mammatumoren is 68Ga- of 18F-gemerkt FAPi’

een ander biologisch fenomeen in tumorweefsel dan [¹⁸F]FDG, aangezien er geen correlatie bestaat tussen glucosemetabolisme (gemeten met [¹⁸F]FDG) en aminozuurmetabolisme (gemeten met

BC PET-CT superieur is ten opzichte van MRI mammae voor regionale stadiëring en de MRI benadert voor wat betreft het T-stadium (ongepubliceerde data, zie figuur 3). Een prospectieve vergelijking

plaats naar de potentiële meerwaarde van [68Ga]FAPi bij patiënten met een hormoongevoelig mammacarcinoom (NCT: 06335069).

Samenvatting

- Een recent verschenen internationale richtlijn over de rol van [¹⁸F]FDG PET-CT bij NST-mammacarcinoom leidt naar verwachting tot een meer uniform gebruik van [¹⁸F]FDG PET-CT in de borstkankerzorg.
- Recente moleculaire ontwikkelingen binnen de PET-diagnostiek van het mammacarcinoom hebben geleid tot meer geïndividualiseerde diagnostiek op maat, op het gebied van subtype afhankelijke PET-diagnostiek (gebruikmakende van niet-FDG-tracers), selectie van patiënten voor anti-hormonale therapie en de mogelijkheid tot het uitvoeren van locoregionale en afstandsstadiëring binnen één sessie met de introductie van PET-MRI.
- MBI heeft zich het laatste decennium ontwikkeld tot een goed alternatief voor MRI voor lokale staging van de mamma.

Thiemo van Nijnatten

fellow nucleaire geneeskunde, afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde en GROW (Research Institute for Oncology and Reproduction), Maastricht UMC+

Lenka Pereira Arias-Bouda

nucleair geneeskundige, afdeling radiologie, sectie nucleaire geneeskunde LUMC en afdeling nucleaire geneeskunde Alrijne ziekenhuis, Leiderdorp

Referenties

1. Vaz, S.C., Woll, J.P.P., Cardoso, F., et al. Joint EANM-SNMMI guideline on the role of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT in no special type breast cancer: (endorsed by the ACR, ESSO, ESTRO, EUSOBI/ESR, and EUSOMA). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024 Jul;51(9):2706-32.
2. Mooij, C.M. de, Mitea, C., Mottaghy, F.M., et al. Value of 18F-FDG PET/CT for predicting axillary pathologic complete response following neoadjuvant systemic therapy in breast cancer patients: emphasis on breast cancer subtype. *EJNMMI Res*. 2021 Nov 22;11(1):116.
3. Ulaner, G.A. 16 α -18F-fluoro-17 β -Fluoroestradiol (FES): clinical applications for patients with breast cancer. *Semin Nucl Med*. 2022 Sep;52(5):574-83.
4. Mooij, C.M. de, Sunen, I., Mitea, C., et al. Diagnostic performance of PET/computed tomography versus PET/MRI and diffusion-weighted imaging in the N- and M-staging of breast cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2020 Oct;41(10):995-1004.
5. Van de Weijer T., van der Meer W.L., Moonen R.P.M., et al. Limited additional value of chest CT in whole-body staging with PET-MRI: a retrospective cohort study. *Cancers (Basel)*. 2024 Jun 19;16(12):2265.
6. Nijnatten, T.J.A. van, Moosdorff, M., Munck, L. de, et al. TNM classification and the need for revision of pN3a breast cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Jul;79:23-30.
7. Covington, M.F., Parent, E.E., Dibble, E.H., et al. Advances and future directions in molecular breast imaging. *J Nucl Med*. 2022 Jan;63(1):17-21.
8. Sumkin, J.H., Berg, W.A., Carter, G.J., et al. Diagnostic performance of mri, molecular breast imaging, and contrast-enhanced mammography in women with newly diagnosed breast cancer. *Radiology*. 2019 Dec;293(3):531-40.
9. Collarino, A., Olmos, R.A.V., Neijenhuis, P.A., et al. First Clinical experience using stereotactic breast biopsy guided by 99mTc-sestamibi. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Dec;209(6):1367-73.
10. Mooij, C.M. de, Ploumen, R.A.W., Nelemans, P.J., et al. The influence of receptor expression and clinical subtypes on baseline [¹⁸F]FDG uptake in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *EJNMMI Res*. 2023 Jan 23;13(1):5.
11. Hogan, M.P., Goldman, D.A., Dashevsky, B., et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT for systemic staging of newly diagnosed invasive lobular carcinoma versus invasive ductal carcinoma. *J Nucl Med*. 2015 Nov;56(11):1674-80.
12. Iqbal, R., Mammatas, L.H., Aras, T., et al. Diagnostic Performance of [¹⁸f]fdg pet in staging grade 1-2, estrogen receptor positive breast cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 21;11(11):1954.
13. Liu, C., Ma, G., Xu, X., et al. Can 18F-FES PET improve the evaluation of 18f-fdg pet in patients with metastatic invasive lobular carcinoma? *Clin Nucl Med*. 2024 Apr 1;49(4):301-7.
14. Kiatkittikul, P., Mayurasakorn, S., Promteangtrong, C., et al. Head-to-head comparison of 18F-FDG and 18F-FES PET/CT for initial staging of ER-positive breast cancer patients. *Eur J Hybrid Imaging*. 2023 Dec 18;7(1):23.
15. Ulaner, G.A., Goldman, D.A., Gönen, M., et al. Initial results of a prospective clinical trial of 18F-fluciclovine pet/ct in newly diagnosed invasive ductal and invasive lobular breast cancers. *J Nucl Med*. 2016 Sep;57(9):1350-6.
16. Kömek, H., Gündoğan, C., Etem, H., et al. A case with 68Ga-FAPi positive and 18F-FDG negative breast cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2021 Oct 15;30(3):201-4.
17. Kömek, H., Can, C., Güzel, Y., et al. 68Ga-FAPi-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the 18F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2021 Jun;35(6):744-52.
18. Backhaus, P., Burg, M.C., Roll, W., et al. Simultaneous FAPi PET/MRI Targeting the fibroblast-activation protein for breast cancer. *Radiology*. 2022 Jan;302(1):39-47.