



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2021; 35 (3): 201 -208
http://www.fusabil.org

Mesut YUR ^{1, a}
Erdem KARADENİZ ^{2, b}
Müfide Nuran AKÇAY ^{2, c}
Mesud FAKİRULLAHOĞLU ^{2, d}

Meme Kanserinin Bölgesel Değerlendirilmesinde PET/BT'nin Etkinliği

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim
Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Atatürk Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim
Dalı,
Erzurum, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-7845-5169

^b ORCID: 0000-0002-8190-1163

^c ORCID: 0000-0001-8470-1741

^d ORCID: 0000-0002-5871-5688

Geliş Tarihi : 03.08.2021
Kabul Tarihi : 24.11.2021

Yazışma Adresi Correspondence

Mesut YUR
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim
Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

mesutyur@hotmail.com

Amaç: Meme kanserinin evrelemesinde Fluorine-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (PET/BT) özellikle uzak metastazların saptanması için kullanılmasının yanında bölgesel durumu değerlendirmede de kullanılmaktadır. PET/BT'nin hem aksillayı hem de tümörün reseptörel durumunu değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Bu çalışmada, PET/BT'nin hem aksillayı hem de primer tümörün reseptörel durumu değerlendirmedeki etkinliğinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015-Haziran 2017 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan tedavi almadan PET/BT çalışılan 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tüm verileri retrospektif olarak incelendi. Uzak metastazı olan, aksilla dışı lenf nodu metastazı olan ve PET/BT öncesi neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmadaki 75 hastanın 53 ünde histopatolojik olarak lenf nodu metastazı varken 22 tanesinde yoktu. PET/BT sonuçlarına göre 36 hasta pozitif ve 39' u negatif idi. PET/BT'nin aksillayı değerlendirmedeki sensitivitesi %62.3 spesifitesi %86.3 doğruluk %69.3 pozitif prediktif değer %91.6 ve negatif prediktif değer %48.7 idi. Luminal gruplar arasında SUVmax açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Tümördeki östrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitifliği arttıkça SUVmax azalıyordu.

Sonuç: PET/BT'nin aksillayı değerlendirmedeki spesifitesinin yüksek olmasına rağmen sensitivitesi yeterli seviyede bulunmamıştır. Ayrıca primer tümörün SUVmax değeri histolojik reseptörler açısından farklılık sergilese de tahmin etmek için yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, pozitron emisyon tomografi

The Effectiveness of PET/CT in the Regional Evaluation of Breast Cancer

Objective: In the staging of breast cancer, Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron- emission tomography (PET/CT) is used especially for detecting distant metastasis, as well as for evaluating regional status. Conflicting results are seen in studies evaluating both the axilla and the receptor status of the tumor in PET/CT. In this study, we aimed to perform the efficacy of PET/CT in evaluating both axilla and receptor status of the primary tumor.

Materials and Methods: Between January 2015-June 2017, seventy-five patients, diagnosed breast cancer and performed PET/CT before neoadjuvant therapy, were included in the study. All the patient's data were analyzed retrospectively. Patients with distant metastasis, non-axillary lymph node metastasis and given neoadjuvant therapy before PET/CT were excluded from the study.

Results: While 53 of the 75 patients in the study had lymph node metastasis histopathologically, 22 of them did not. According to the PET/CT, 36 patients were positive and 39 were negative. The sensitivity of PET/CT in evaluating the axilla was 62.3%, while specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value were 86.3%, 69.3%, 91.6% 48.7% respectively. No significant difference was observed between the luminal groups in terms of SUVmax. As the positivity of estrogen and progesterone receptors in the tumor was increased, SUVmax was decreasing.

Conclusion: Although the specificity of PET/CT in evaluating the axilla is high, its sensitivity was no longer found to be sufficient. In addition, although the SUVmax value of the primary tumor differed in terms of histological receptors, it is not sufficient to predict.

Key Words: Breast cancer, estrogen receptor, progesterone receptor, positron-emission tomography

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup kanser nedeni ile ölümlerden ikinci sırada sorumlu tutulmaktadır (1). Meme kanserinin tedavisinde günümüzde birçok prognostik faktör vardır. Bunlardan en önemlileri tümörün çapı, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, lenfovasküler invazyon, östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptör2 (HER2) ile Ki-67 proliferasyon indeks markeridir. Bu faktörler sadece adjuvan tedaviyi değil aynı zamanda preoperatif kemoterapi (Kt) kararını da etkilemektedir. Bu bağlamda National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu da uygun hastalarda neoadjuvan Kt'yi önermektedir (2).

Fluorine-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (PET/BT) günümüzde birçok kanserin evrelemesinde kullanıldığı gibi meme kanserinin uzak metastaz ve bölgesel evrelemesinde de kullanılmaktadır (3, 4). Meme kanserinde özellikle aksillanın lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde sensitivitesinin düşük olması nedeni ile kullanımı

sınırlıdır (5). Aksillanın değerlendirilmesinde ultrasonografi (USG) eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi veya tru-cut biyopsi, PET/BT'den daha sensitif olmakla birlikte, PET/BT aksillada yüksek standardized uptake value-maximum (SUVmax) verebilmektedir (6, 7).

Bu çalışmada, PET/BT'nin hem aksiller lenf nodu metastazını değerlendirmedeki etkinliğini hem de primer tümörün SUVmax değerinin hormon reseptörleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17/09/2020 tarih ve 2020/12-07 sayılı onayı sonrası çalışmaya başlandı.

Çalışmada Ocak 2015 ile Haziran 2017 tarihleri arasında (Atatürk Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinde) meme kanseri nedeniyle meme cerrahisi uygulanan kadın hastaların tüm verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya meme kanseri tanısını patolojik olarak almış ve kliniğimizde meme cerrahisi uygulanarak aksiller lenf nodu diseksiyonu veya sentinel lenf nodu örnekleme yapılan tüm hastalar dahil edildi. Preop PET/BT çekilmeyen veya PET/BT öncesinde neoadjuvan Kt alan, geçirilmiş meme cerrahisi olan, aksilla dışı lenf nodu tutulumu olan/örnekleme yapılan ve uzak metastazı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar PET/BT sonucuna göre Grup I (pozitif/metastatik) ve Grup II (negatif/non-metastatik) olanlar şeklinde ve histopatolojik inceleme sonucuna göre lenf nodu metastatik (Grup A) ve non-metastatik (Grup B) olmasına göre sınıflandırıldı. İncelemede hastaların yaş, ER, PR, HER2, Ki-67, grade, tümör SUVmax, tümör çapı ve luminal tipleri değerlendirildi.

Reseptör Boyama Prosedürü: Tüm rezeksiyon örnekleri, kurumumuzun patoloji bölümü tarafından standart klinik protokolleri kullanılarak değerlendirildi. Patolojik verilerden histolojik tip, histolojik grade, ER, PR, HER2 reseptör durumları ve Ki-67 proliferasyon indeksi incelendi. Histolojik grade, Modifiye Bloom-Richardson Nottingham Skor indeksi kullanılarak değerlendirildi. ER, PR ve HER2 ekspresyonu, immünohistokimyasal boyama ile değerlendirildi. Değerlendirmede boyanmanın yoğunluğu ile skorlama yapıldı (0:negatif, 1+:zayıf, 2+:orta ve 3+:güçlü). Ayrıca HER2, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzlarına göre skorlandı. Reseptör durumu, ER ve PR için nükleer immün boyama ve HER2 için nükleer veya membran boyama kullanılarak pozitif veya negatif (0, 1+, 2+, 3+) olarak puanlandırıldı (8, 9).

Çalışmada tümörler, histopatolojik hormon reseptör boyama durumuna bağlı olarak dört moleküler alt gruba ayrıldı:

- (a) *Luminal A:* ER (+) ve/veya PR (+), HER2 (-).
- (b) *Luminal B:* ER (+) ve/veya PR (+), HER2 (+).
- (c) *HER2 tip:* ER (-), PR (-), HER2 (+).
- (d) *Triple negatif:* ER (-), PR (-), HER2 (-).

18F-FDG PET / BT Prosedürü: 18F-FDG PET/BT görüntüleme her hasta için 8 saatlik açlık sonrası yapıldı. FDG dozu, tüm hastalarda vücut ağırlığına göre 7.4 MBq/kg olarak uygulandı. Plazma glukoz seviyesi <200 mg/dL idi. 18F-FDG enjeksiyonunu takiben, hastalar görüntüler alınmadan önce 60 dakika boyunca dinlendirildi. Enjekte edilen FDG'nin dağılımı sırasında kaslardan FDG alımını önlemek için tüm hastalara konuşma, çiğneme veya herhangi bir kas aktivitesinden kaçınmaları konusunda bilgi verildi. Siemens Biograph LSO High Definition entegrasyon PET/BT scanner cihazı kullanılarak intravenöz enjeksiyondan 60 dakika sonra sırtüstü pozisyonda olan hastalardan verteksten üst femura kadar olan alan dahil tüm vücut PET/BT görüntülemesi elde edildi. Her yatak pozisyonu için 3 dakikalık bir çekim süresi içerecek şekilde yatak pozisyonu kullanıldı. Vizüel olarak değerlendirilen her kesitte saptanan lezyonlardan ilgi alanı belirlenerek SUVmax bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Lenf nodu pozitifliği için aksillada SUVmax ≥ 2 olarak alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada kullanılan tümör SUVmax değişkeni için iki grup arasında anlamlı fark elde edecek şekilde 0.80 güç ve 0.05 anlamlılık seviyesinde $d=0.63$ etki büyüklüğüne göre güç analizi gerçekleştirildiğinde her bir grupta yaklaşık 40'ar adet vaka olması gerektiği hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analizler SPSS istatistik yazılımı 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normalliğini kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım değişkenler için ortalamaya±standart sapma, normal dağılmayan değişkenler içinse ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılarak verildi. Nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında çoklu gruplar için Kruskal-Wallis testi ve ikili gruplar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi için Post hoc test olarak Dunn's testi uygulandı. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare veya Fischer Exact testleri kullanıldı. Nonparametrik verilerin korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Testin gereklilikleri sağlanmadığı durumlarda analiz yapılmamıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak tanımlandı.

Bulgular

Çalışmaya gerekli kriterleri taşıyan toplam 75 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaşı 52.37(18-87) yıl olarak bulundu. 75 hastanın tümör çapı 3 (1.2-7) cm ve SUVmax değerleri 7.05 (1.31-30.1) olarak bulundu. Grup I de 36 hasta Grup II de 39 hasta vardı. Grup I'deki hastaların yaşı 55(18-87) yıl olup tümör çapı ve SUVmax değerleri ise sırası ile 3(1.2-7) cm ve 8.57(2.13-30.1) olarak bulundu. Grup II'deki hastaların yaşı 44(32-83) yıl olup tümör çapı ve SUVmax değerleri ise sırası ile 3(1.4-7) cm ve 5.63(1.31-26.28) olarak bulundu.

Grup I ve Grup II aksiller lenf nodu histopatoloji sonuçları açısından karşılaştırıldığında Grup I'deki 36 hastanın 3'ü (%8.3) non-metastatik 33'ü (%91.7) metastatik olup Grup II'deki 39 hastanın 19'u (%48.7) non-metastatik ve 20'si (%51.3) metastatik olarak bulundu (Tablo 1). Bu bulgular ışığında PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivitesi %62.3, spesifitesi % 86.3, accuracy (doğruluk) %69.3, pozitif prediktif değeri(PPV) %91.6 ve negatif prediktif değeri(NPV) %48.7 olarak hesaplandı.

Grup I ve Grup II arasında; yaş, tümör çapı, ve Ki-67 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$) kitle SUVmax'ları ($p=0.023$) arasında anlamlı farklılık saptandı. Grup A ve Grup B arasında, Grup I ve Grup II arasındaki gibi kitle SUVmax'ları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 2 ve Tablo 3). Benzer şekilde yaş, tümör çapı, ve Ki-67 açısından da bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 1. Aksiller lenf nodu tutulumu için PET/BT değerlendirme sonuçlarının histopatolojik sonuçlarla karşılaştırması (Sensitivite: %62.3, Spesifite: %86.3, PPV: %91.6, NPV: %48.7)

	Grup A (n=53) (Metastatik Lenf nodu)	Grup B (n=22) (Non-metastatik Lenf nodu)
Grup I (n) (PET/BT pozitif)	33	3
Grup II (n) (PET/BT negatif)	20	19

Tablo 2. Aksiller lenf nodlarının PET / BT'deki değerlendirmelerinin diğer parametrelere göre farklılıkları ($p<0.05$)

	Grup I n=36	Grup II n=39	Total n=75	p değeri
Yaş	55 (18-87)	44(32-83)	50(18-87)	0.173*
Tümör çapı	3(1.2-7)	3(1.4-7)	3(1.2-7)	0.385*
Tümör SUVmax	8.57(2.13-30.1)	5.63(1.31-26.28)	7.05(1.31-30.1)	0.023*
Ki-67	57.5(1-95)	50(2-99)	50(1-99)	0.434*
Östrojen	Pozitif	30	65	***
	Negatif	6	10	
Progesteron	Pozitif	31	63	0.436**
	Negatif	5	12	
HER2	Pozitif	30	61	***
	Negatif	6	13	
Luminal	Luminal A	10	22	***
	Luminal B	16	37	
Grade	Grade I	1	8	***
	Grade II	21	48	
Grade	Grade III	14	19	***
	Grade	14	19	

*= Mann Whitney U testi, **= Ki-kare testi, ***= Test uygulanamaz) (HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör2

Tablo 3. Aksiller lenf nodlarının histolojik değerlendirmelerinin diğer parametrelere göre farklılıkları (p<0.05)

		Grup A n=53	Grup B n=22	Total n=75	P değeri
Yaş		51(18-82)	46(34-87)	50(18-87)	0.903*
Tümör çapı		3,1(12-7)	2.6(1.4-7)	3(1.2-7)	0.127*
Tümör SUVmax		8.07(1.63-30.1)	5.01(1.31-18.07)	7.05(1.31-30.1)	0.126*
Ki-67		50(1-95)	55(2-99)	50(1-99)	0.670*
Östrojen	Pozitif	46 %61.3	19 %25.3	65 %86.7	***
	Negatif	7 %9.3	3 %4	10 %13.3	
Progesteron	Pozitif	46 %61.3	17 %22.7	63 %84	0.244**
	Negatif	7 %9.3	5 %6.7	12 %16	
HER2	Pozitif	43 %58.1	18 %24.3	61 %82.4	***
	Negatif	10 %13.5	3 %4.1	13 %17.6	
Luminal	Luminal A	11 %14.7	3 %4	14 %18.7	***
	Luminal B	31 %41.3	13 %17.3	44 %58.7	
	HER2+	9 %12	4 %5.3	13 %17.3	
	Triple Negatif	2 %2.7	2 %2.7	4 %5.3	
Grade	Grade I	4 %5.3	4 %5.3	8 %10.7	***
	Grade II	36 %48	12 %16	48 %64	
	Grade III	13 %17.3	6 %6	19 25.3	

*= Mann Whitney U testi, **= Ki-kare testi, ***= test uygulanamaz, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör2

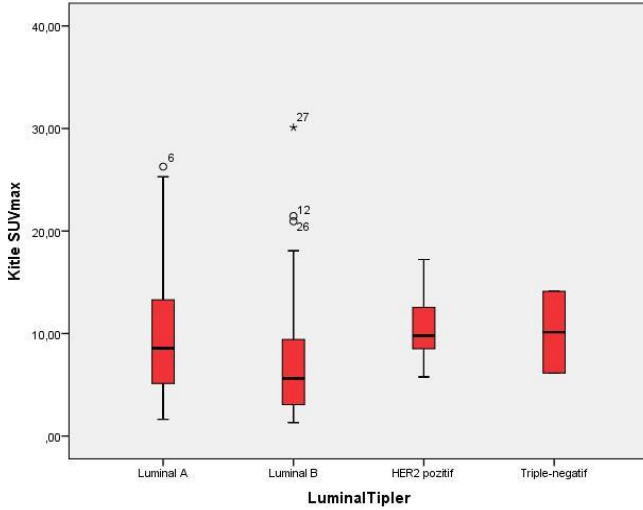
Tablo 4. Reseptörlerin pozitifliklerine göre korelasyon analizleri ve ortanca (Minimum-Maksimum) SUVmax değerleri

		SUVmax Ortanca(min-max)	p ve r değeri*
Östrojen	Negatif	10.69 (5.76-17.22)	p=0.009 r=-0.301
	1+	6.01 (5.63-12.13)	
	2+	6.18 (1.31-20.95)	
	3+	4.32 (1.63-30.1)	
Progesteron	Negatif	9.785 (3.32-30.1)	p<0.001 r= -500
	1+	7.665 (4.25-11.98)	
	2+	4.095 (1.31-18.07)	
	3+	3.78 (1.4-14.6)	
HER2	Negatif	8.57 (1.63-26.28)	p>0.05
	1+	8.6 (2.01-20.95)	
	2+	4.275 (1.31-18.07)	
	3+	6.01 (2.07-30.1)	
Ki-67			p<0.001 r= 0.405

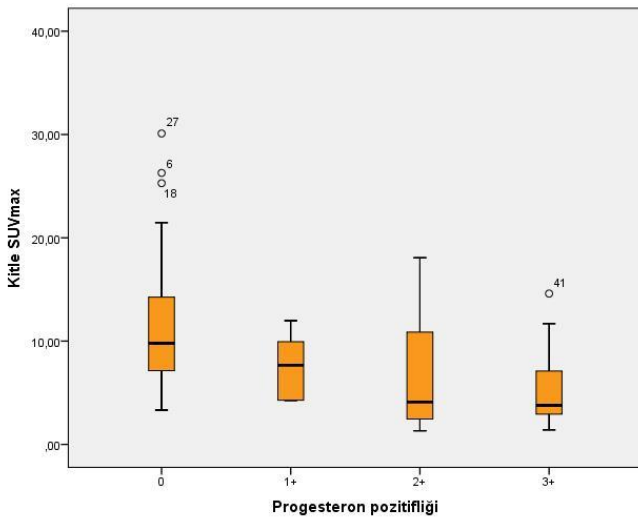
*=spearman korelasyon analizi, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör2

Tüm hastaların 22'si (%29.3) luminal A, 37'si (%49.3) luminal B, 11'i (%14.7) HER2(+), ve 5'i (%6.7) triple negatif olarak bulundu. Luminal gruplar arasında primer kitlenin SUVmax'ı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.011$ - Kruskal Wallis test). Yapılan ikili karşılaştırmalarda (Post hoc-Dunn's test), luminal grupların kitle SUVmax'ları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 1). Luminal gruplar kendi içine yaş, tümör çapı, ve Ki-67'e göre değerlendirildiğinde tümü istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Her bir hormon reseptörünün kendi pozitifliğinin kitle SUVmax ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak PR ($r= -0,500$ ve $p<0.001$) (Şekil 2) ve ER ($r= -0.301$ ve $p=0.009$) için negatif yönlü, Ki-67 için ($r= 0.405$ - $p<0.001$) pozitif yönlü anlamlı düzeyde bir korelasyon izlendi (Tablo 4). HER2 pozitifliği için ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmedi ($p>0.05$).



Şekil 1. Luminal tiplerin kitle SUVmax ile ilişkisi



Şekil 2. Progesteron reseptör pozitifliğinin kitle SUVmax ile ilişkisi

Tümör histolojik tiplerine bakıldığında 51 hastada invaziv duktal karsinom (IDC), 5 hastada invaziv lobuler kanser, 8 hasta mix tip, 2 müsinöz, 2 medüller, 2 papiller ve 5 diğer nadir tip kanserler mevcuttu. Kitlelerin histopatolojik tiplerine göre SUVmax değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Tümör histopatolojik tipleri

Hisopatolojik tip	Primer Kitle SUVmax*	(n)
İnvaziv Duktal	8.34(1.31-30.1)	51
Lobuler	3.40(1.63-4.94)	5
Mix tip	9.13(2.01-25.29)	8
Medüller	5.74(4.26-7.22)	2
Papiller	5.98(3.35-8.60)	2
Müsinöz	2.87(2.07-3.67)	2
Diğer nadir tipler	14.64(9.84-26.28)	5

*= median (minimum-maksimum)

Primer tümörün çapı ile SUVmax değeri karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyon mevcuttu ($p=0.007$, $r=0.307$). Nükleer gradeler SUVmax açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlendi ($p=0.010$) (Grade II SUVmax= 6,965(1.31-30.1) ve Grade III SUVmax= 11,057(3.22-21.46) – ($p=0.008$ – Post hoc Dunn's test)).

Tartışma

Meme kanserinin tedavisinde aksiller lenf nodlarının durumu önem taşımaktadır. Bu hem neoadjuvan-adjuvan tedavinin hem de cerrahi tedavinin planlanmasında rol oynar. Ayrıca tümörün hormon reseptör durumu verilecek olan medikal tedaviyi (Kt) etkileyen bir faktördür. Bu amaçla ilk tanı sonrası PET/BT, uzak metastazların tanınmasında ve aksiller lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesinde diğer konvansiyonel yöntemlerle birlikte kullanılabilen bir yöntemdir (10, 11).

Bu çalışmada PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamada sensitivite ve spesifitesinin (sırasıyla %62 - %86) birkaç çalışmayla (6, 12) yakın sonuçlar sergilediği görülmüştür. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla (5, 7, 13-17) kıyaslandığında benzer sonuçlar görülmekle birlikte çoğunda sensitivitenin daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda PPV ve NPV oranları açısından da çok farklı sonuçlar bulunmaktadır. Choi ve ark. (15) çalışmasında PPV ve NPV sırası ile %37.2 - %95.7 iken Song ve ark. (14) PPV'yi %86.2 ve NPV'yi %72.7 olarak bulmuştur. Yapılan bu çalışmada PPV ve NPV oranları sırası ile %92 ve %49 olarak bulunmuştur. Sonuçlardaki bu farklılıkların sebebi lenf nodu pozitifliğinin, çalışmaların çoğunda semi-kantitatif olarak farklı yollarla (görsel değerlendirme/aktivite konsantrasyonu) ölçülmüş olması olabilir. Bu semi-kantitatif yöntemlerin sonuçları etkilemiş olması muhtemeldir.

Zhang ve ark. (17) lenf nodu pozitifliği için lenf nodu SUVmax'ını 2'ye, Kitajima ve ark. (5) 1.5'e sabitlediklerinde birbirlerine yakın sonuçlar elde etmişlerdir. Kitajima ve ark. (5) görsel değerlendirme ve sabit SUVmax(1.5) ile elde ettiği sonuçları birbiri ile

kıyasladığında da benzer sonuçlar elde ettiklerini bildirmekteler. Tüm bu farklılık ve benzerliklere rağmen çalışmaların birçoğunun doğruluk (accuracy) oranı, yapılan bu çalışmayla birlikte birbirine yakın izlenmektedir.

Çalışmalardaki PET/BT ile aksiller lenf nodu pozitifliğini saptamada sensitivitenin düşüklüğü ve birçok farklı sonuçların elde edilmesi sonrasında, Song ve ark. (14) PET/BT'nin düşük olan sensitivite değerinde artış sağlamak için farklı bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, moleküler subtiplere göre (luminal gruplar) kitle SUVmax değerlerini nodal SUVmax değerleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda da PET/BT için doğruluk oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0.0047$) artış saptamışlardır. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik pratikte kullanımına rastlanmamıştır. Nakano ve ark. (16), PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazı üzerindeki etkinliğini lenf nodundan USG eşliğinde tru-cut biyopsi yaparak histopatoloji sonuçları ile karşılaştırmış ve sensitivitede artış dışında fark bildirmemiştir. Machida ve ark. (7) ise kendi çalışmalarında bu yöntemin sınırlı bir etkinliği olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada ise hiçbir hastaya lenf nodundan tru-cut biyopsi yapılmadığı için bir sonuç verilemedi.

Luminal tiplendirme, hastanın neoadjuvan - adjuvan Kt'sinin hangi protokolda olacağına yön veren önemli bir faktördür. PET/BT ile yapılan birçok çalışmada (14, 18-20) luminal tiplendirmenin tümörün SUVmax'ı üzerinden tahmin edilip edilemeyeceği değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda luminal gruplar arasında primer tümörün SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılıklar bildirilmektedir (14, 18-20). Ancak bu sonuçlar, klinik pratiğe SUVmax ile luminal tiplendirmeyi belirlemek ya da tahmin edecek düzeyde yansımamıştır. Bu çalışmada luminal tipler arasında tümörün SUVmax'ı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu sonucun diğer çalışmalardan farklılık arz etmesinin nedeni hasta sayısının az olması olabilir. Ayrıca bu çalışmada, luminal gruplar arasında SUVmax dışında diğer parametreler (yaş, , tümör çapı ve Ki-67) açısından da anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Luminal tipler PR, ER, Ki-67 ve HER2 reseptörlerine göre belirlenmektedir. Groheux ve ark. (6) çalışmasında PR ve ER pozitifliği arttıkça SUVmax değerinin azaldığını bildirmektedir Arslan ve ark. (18) ve Khare ve ark. (19)'nın çalışmasında PR ve ER için benzer sonuçlar bulunmakla birlikte ilaveten Ki-67 indeksinde artışla birlikte SUVmax'ta da artış bildirilmektedir. Wang ve ark. (21)'nin çalışmasında da PR ve ER için hem PET/BT hem de PET mamografide benzer sonuçlar izlenmektedir. Tüm bu çalışmalara karşın, Moon ve ark. (22)'nin çalışmasında ER ve PR için pozitif ve negatif reseptörler arasında primer kitlenin SUVmax değeri açısından fark olmadığı bildirilmektedir. Daha eski çalışmalara baktığımızda, hormon reseptörlerinin tümör SUVmax'ı ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (23-25). Bu çalışmada ise PR, ER ve Ki-67 reseptörlerinin pozitifliklerine göre SUVmax'lar farklılık gösteriyordu. PR ve ER pozitifliği arttıkça primer kitlenin SUVmax değeri azalmaktaydı. Ki-67 arttıkça da SUVmax artıyordu. Ayrıca diğer çalışmalarda HER2'nin SUVmax ile ilişkili olmadığı bildirildiği gibi bu çalışmada da ilişkili

bulunmamıştır. Çalışmaların farklı sonuçlar vermesi PET/BT'nin reseptörler üzerinde prediktif değerinin güvenilir olamayabileceğini düşündürmektedir.

Meme kanserinde en sık görülen histolojik tip IDC olmakla birlikte birçok alt tip görülebilmektedir. Yapılan iki ayrı çalışmada (18, 26) histolojik tiplerle primer kitle SUVmax'ları arasında anlamlı farklılıklar bildirilmiştir. Arslan ve ark. (18), apokrin tümörlerde SUVmax'ın en yüksek olduğunu, Şanlı ve ark. (26) da duktal kanserlerde, duktal+lobuler kanser olanlara göre SUVmax'ın daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Diğer çalışmalarda (5, 7, 15, 16, 27, 28) histolojik farklılıklar, ya çalışma limitasyonu olarak verilmişti ya da Zhang ve ark.' (17) nın ki gibi istatistiksel olarak anlamsız olduğu bildirilmekteydi. Bu çalışmada farklı tümör tipi gruplarında karşılaştırma yapacak sayıda hasta olmadığı için ($n<5$) sonuç verilemedi. Sadece tümörün SUVmax'ı yönünden diğer nadir tip kanserlerin en yüksek ve müsinöz tiplerin ise en düşük değere sahip oldukları görüldü. Tümörün histolojik tipi için çok çeşitli SUVmax değerlerinin bulunması, SUVmax ile tümörün histolojik tipini tahmin etmenin mümkün olmayacağını düşündürmektedir.

Histolojik grade tümör SUVmax'ını etkileyen faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda (6, 20, 21, 26, 29) grade arttıkça tümörün SUVmax değeri de artmaktadır ve genelinde SUVmax grade III olan tümörlerde yüksek bulunmuştur. Yaptığımız bu çalışmada grade II ile grade III tipler arasında anlamlı farklılık izlenmiş olup grade III olanlarda tümörün SUVmax değeri daha yüksek izlenmektedir. Ancak farklı olarak grade I grubun farklılığı izlenmemekteydi. Bu nedenle grade tahmin etmek için bir referans değer bulamadık.

Yapılan çalışmalarda (14, 18, 26, 29) tümör çapı ile SUVmax'ın arasındaki ilişki araştırılmış ve farklı sonuçlar izlenmekle beraber çoğunlukla tümör çapı ile SUVmax'ın doğru orantılı olduğu görülmektedir. Yaptığımız çalışmada da tümör çapı arttıkça SUVmax artıyordu ve bu literatürle bezer sonuçlar ortaya koymaktaydı.

Song ve ark. (14)'nin çalışmasındaki histopatolojik (metastatik ve non-metastatik karşılaştırma) verilerin sonuçları yaptığımız çalışmanın sonuçlarıyla (Grup A - Grup B) benzer verilere sahipti. Ancak, Futamura ve ark. (28) histopatolojik lenf nodu metastatik ve non-metastatik gruplar arasında tümör çapı ve primer kitle SUVmax açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu bildirmektedir. Zhang ve ark.'nın çalışmasında (27) da tümör çapı ile lenf nodu metastazı arasında farklılık izlenmekte olup, çapı 2.45 cm ve üzerindeki tümörlerde lenf nodu metastazının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Zhang'ın (27) bu çalışmasında histopatolojik lenf nodu metastatik olan gruptaki kitlelerin histolojik gradelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada Grup A ile Grup B arasında tümör çapı ve kitle SUVmax açısından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca Grup I ile Grup II'nin karşılaştırılmasında ortaya çıkan kitle SUVmax ve PG arasındaki farklılıklar Grup A ve B arasında izlenmemekteydi.

Bu çalışmanın limitasyonları öncelikle hasta sayısının 75 ile sınırlı olması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Ayrıca luminal tiplerin sınıflamasındaki farklılık

diğer çalışmalarla olan karşılaştırmamızda olumsuzluk yaratabilmektedir. PET/BT raporları tekrardan değerlendirmeye alınmamış olması bulunan sonuçların yanıltıcı ve güvenilirliğinin düşük olmasına neden olabilir. Lenf nodu SUVmax değerleri Grup II'deki hastalarda (lenf nodu SUVmax<2.00) verilmemişti. Histolojik olarak da tek tip kanser seçilmemiş olması ve gruplardaki sayı azlığı çalışmanın değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada; Aksiller lenf nodu metastazını tahmin etmede PET/BT'nin sensitivite ve

spesifitesinin düşük olduğunu görmekteyiz. Ayrıca primer tümörün SUVmax değeriyle ilişkili bazı parametreler olmasına karşın bu verilere dayanarak, PET/BT'nin, aksiller lenf nodu metastazını ve tümörün reseptörel durumunu değerlendirmede yüksek bir etkinlikte olmadığı görülmektedir. Meme kanserinin bölgesel değerlendirilmesinde etkin sonuç alabilmek için daha yüksek vaka sayılarıyla, farklı ve daha sensitif yöntemlerle yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
2. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 452-478.
3. Groheux D. Role of Fludeoxyglucose in Breast Cancer: Treatment Response. *PET Clin* 2018; 13: 395-414.
4. Groheux D, Cochet A, Humbert O, et al. (1) (8)F-FDG PET/CT for Staging and Restaging of Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016; 57 Suppl 1:17S-26S.
5. Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of (18)F-FDG PET/CT for axillary lymph node staging in patients with breast cancer. *Jpn J Radiol* 2016; 34: 220-228.
6. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology* 2013; 266: 388-405.
7. Machida Y, Kubota K, Katayama T, Toriihara A, Shibuya H. Diagnostic performance of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography combined with ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology for identifying axillary lymph node status in patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 26-30.
8. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: e48-72.
9. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
10. Yararbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18: 72-79.
11. Aliyev A, Yilmaz Aksoy S, Ozhan M, et al. The role of FDG PET/CT in detection of distant metastasis in the initial staging of breast cancer. *Turk J Med Sci* 2016; 46: 349-360.
12. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, et al. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1543-1550.
13. 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: 187-198.
14. Song BI, Kim HW, Won KS. Predictive Value of (18)F-FDG PET/CT for axillary lymph node metastasis in invasive ductal breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2174-2181.
15. Choi YJ, Shin YD, Kang YH, et al. The effects of preoperative (18)F-FDG PET/CT in breast cancer patients in comparison to the conventional imaging study. *J Breast Cancer* 2012; 15: 441-448.
16. Nakano Y, Noguchi M, Yokoi-Noguchi M, et al. The roles of (18)F-FDG-PET/CT and US-guided FNAC in assessment of axillary nodal metastases in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2017; 24: 121-127.
17. Zhang X, Wu F, Han P. The role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis of breast cancer and lymph nodes metastases and micrometastases may be limited. *Hell J Nucl Med* 2014; 17: 177-183.
18. Arslan E, Cermik TF, Trabulus FDC, Talu ECK, Basaran S. Role of 18F-FDG PET/CT in evaluating molecular subtypes and clinicopathological features of primary breast cancer. *Nucl Med Commun* 2018; 39: 680-690.
19. Khare S, Singh SS, Irrinki S, et al. (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Features in Locally Advanced Breast Cancer and Their Correlation with Molecular Subtypes. *Indian J Nucl Med* 2018; 33: 290-294.
20. Tural D, Kivrak Salim D, Mutlu H, et al. Is there any relation between PET-CT SUVmax value and prognostic factors in locally advanced breast cancer? *J BUON* 2015; 20: 1282-1286.
21. Wang CL, MacDonald LR, Rogers JV, et al. Positron emission mammography: correlation of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status and 18F-FDG. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W247-255.
22. Moon H, Noh WC, Kim HA, et al. The Relationship Between Estrogen Receptor, Progesterone Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression of Breast Cancer and the Retention Index in Dual Phase (18)F-FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2016; 50: 246-254.
23. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med* 2007; 48: 1266-1272.
24. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14: 260-268.

25. Buck AK, Schirmeister H, Mattfeldt T, Reske SN. Biological characterisation of breast cancer by means of PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 Suppl 1: S80-87.
26. Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, et al. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors. *Ann Nucl Med* 2012; 26: 345-350.
27. Zhang H, Sui X, Zhou S, Hu L, Huang X. Correlation of conventional ultrasound characteristics of breast tumors with axillary lymph node metastasis and Ki-67 expression in patients with breast cancer. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 1833-1840.
28. Futamura M, Asano T, Kobayashi K, et al. Prediction of macrometastasis in axillary lymph nodes of patients with invasive breast cancer and the utility of the SUV lymph node/tumor ratio using FDG-PET/CT. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 49.
29. Orsaria P, Chiaravalloti A, Caredda E, et al. Evaluation of the Usefulness of FDG-PET/CT for nodal staging of breast cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 6639-6652.