

Groot verschil SUVmax op [¹⁸F]FDG PET/CT scan tussen het mammacarcinoom en de axillaire lymfeklier metastase: vraag ook PA van de axilla aan!

C.D.L. Bavelaar-Croon, MD, PhD

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Abstract

A 75 years old woman was diagnosed with breast cancer and lymph node metastasis. The breast tumour was diagnosed as a lobular breast cancer with 100% oestrogen receptor expression and HER2 negative. In the axilla a lymph node metastasis was proved but there was no immunohistochemistry information of this metastasis. The patient underwent a [¹⁸F]FDG PET/low-dose CT for staging. This PET scan revealed a very low maximum standardized uptake value (SUVmax) of 1.9 in the breast tumour, which is commonly seen in patients with a lobular breast cancer, but there was a very high SUVmax of 9,6 in the axillary metastasis. This striking difference could be due to difference in immunohistochemical properties of the cancer cells. The pathologist was asked to investigate the immunohistochemical properties of the axilla lymph node metastasis; it showed a negative oestrogen receptor expression and HER2negative. This information resulted in a major change of treatment plan for this patient. The patient underwent a breast conserving operation and a total axillary node dissection instead of a neo adjuvant treatment with hormone therapy. The literature confirms that the immunohistochemistry properties of the axillary metastasis do not always match that of the primary

tumour in up to around 30% of the patients. This is important information which may alter the treatment plan of patients with breast cancer and axillary metastasis. We should be aware of this phenomenon if we find a striking difference in SUVmax between the primary tumour and lymph node metastasis, as this may imply different characteristics of the tumour cells.

Casus

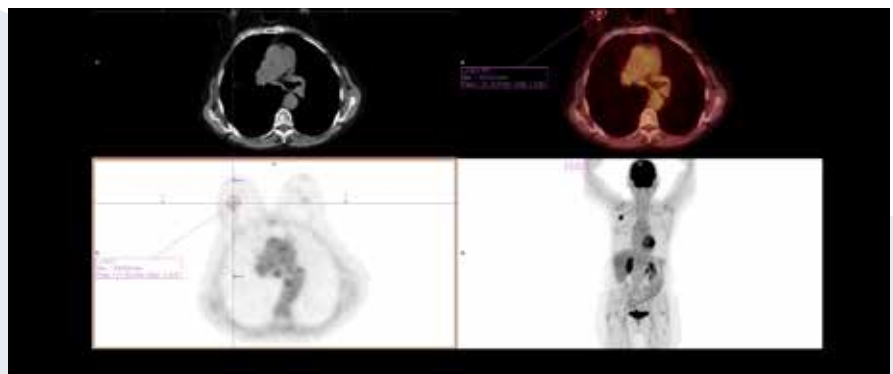
Patiënte A van 75 jaar werd verwezen naar het ziekenhuis vanwege een zwelling in de rechter oksel sinds 2 maanden. Na aanvullend onderzoek, met onder andere een echo van de axilla, mammogram en echo mamma, was er verdenking op mammacarcinoom rechts met een pathologische lymfeklier rechts axillair. Er werd een histologisch biopt verricht van de tumor in de mamma; deze toonde een infiltrerend lobulair mammacarcinoom, Bloom

Richardson (BR) graad II, oestrogeen receptor (ER) 100% en progesteron receptor (PR) negatief, Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) negatief. Het histologische biopt van de pathologisch vergrote klier toonde een metastase van het mammacarcinoom.

In de richtlijn mammacarcinoom (1) wordt aangegeven dat een stadiëringsonderzoek middels [¹⁸F]FDG PET/low-dose CT geïndiceerd is bij patiënten met een volgens TNM stadiering T_≥3 en/of N+ mammacarcinoom. Patiënt kwam derhalve in aanmerking voor stadiering met een [¹⁸F]FDG PET/low-dose CT.

In het verslag van deze [¹⁸F]FDG PET/low-dose CT scan werd het volgende beschreven:

- Maximum Standardised Uptake Value (SUVmax) van de tumor in de mamma 1,9 (figuur 1).
- SUVmax van de lymfekliermetastase in de axilla: 9,6 (figuur 2).
- Geen metastasen op afstand.



Figuur 1. [¹⁸F]FDG-PET/low-dose CT scan transversale coupes CT, PET, PET/CT en MIP beelden van de tumor in de rechter mamma.

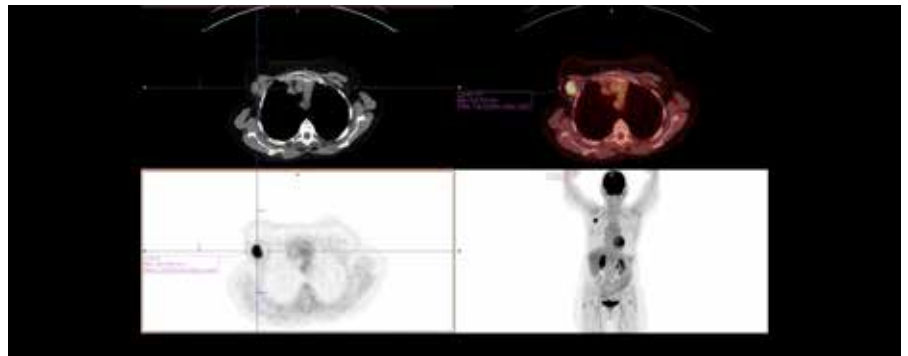
Op grond van de uitslag van onderzoeken werd door de chirurg een voorlopig beleid geadviseerd: neoadjuvante hormonale therapie met als doel te zijner tijd een oksel sparende behandeling.

Intermezzo

Zowel de histologie als de hormonale receptor status hebben invloed op de intensiteit van [¹⁸F]FDG opname bij het mammacarcinoom. In een artikel in 2012 werd door Koolen et al. (2) in 214 patiënten onderzocht of er een verband bestaat tussen de [¹⁸F]FDG opname in de primaire tumor en de klinische, histopathologische en moleculaire eigenschappen. De resultaten toonden dat er bij 95% van de patiënten voldoende [¹⁸F]FDG opname was voor betrouwbare diagnostiek. Er kon geen subgroep worden geanalyseerd met consistente lage tumor opname. Wel werd aangetoond dat de SUVmax hoger was bij tumoren met de volgende eigenschappen: niet-lobulair, negatieve hormoonreceptoren, triple negatieve tumoren, BR graad III tumoren en tumoren met een hoge Ki67. Ervan uitgaande dat de primaire tumor en de lymfekliermetastasen dezelfde tumor eigenschappen hebben mag ook een vergelijkbare SUVmax verwacht worden.

Vervolg casus

Bij de patiënte in dit artikel was er een forse discrepantie tussen de SUVmax van de primaire tumor en de lymfekliermetastase. Met deze forse discrepantie werd gedacht aan een verschil in tumorkenmerken en werd de patholoog gevraagd om een receptor bepaling te doen op het weefsel verkregen bij de punctie uit de pathologische lymfeklier; dit wordt namelijk niet standaard gedaan. Deze metastase bleek voor zowel ER als PR als HER2 negatief te zijn: een triple negatief tumor profiel. Hierop werd het behandeltraject gewijzigd. Er werd afgezien van



Figuur 2. [¹⁸F]FDG-PET/low-dose CT scan transversale coupes CT, PET, PET/CT en MIP beelden van de lymfekliermetastase.

neoadjuvante behandeling met hormoontherapie, hormonale therapie zal geen effect hebben op de axillaire lymfekliermetastase. Patiënte werd nu primair geopereerd en onderging een lumpectomie met een okselklierdissectie (OKD). Bij de OKD werden 3 lymfeklieren met macrometastasen gevonden. De definitieve diagnose van het pathologisch onderzoek (PA) van de primaire tumorkenmerken en axillaire lymfekliermetastasen veranderde niet ten opzichte van de preoperatieve PA. Patiënt werd aanvullend behandeld met radiotherapie van de mamma. Vanwege de tumorkenmerken van de axillaire metastase (triple negatief), zou patiënte in aanmerking komen voor aanvullende chemotherapie echter vanwege de leeftijd en conditie van patiënte werd hiervan afgezien. Patiënt is wel gestart met adjuvante hormonale therapie.

Bespreking

Voor de keuze van de behandeling van een patiënte met een primair mammacarcinoom zonder afstandsmetastasen is het van belang om geïnformeerd te zijn over de histologische kenmerken (ductaal of lobulair), hormonale receptor status (ER +/-ER-en PR+/PR-) en moleculaire eigenschappen (HER2 + / HER2-) van de primaire tumor. In de praktijk wordt bij patiënten met een primair mammacarcinoom met alleen

lymfekliermetastase de behandeling afgestemd op de tumorkenmerken van de primaire tumor. Echter, bij patiënten die bekend zijn met metastasen buiten de axilla wordt altijd getracht PA te verkrijgen en de tumorkenmerken te analyseren van minstens 1 metastase, omdat het algemeen bekend is dat er bij 30-40% van de patiënten een discordantie is tussen tumorkenmerken van de primaire tumor en afstandsmetastase (3-6) hetgeen belangrijke consequenties heeft voor de therapie keuze. Standaard tumorkenmerken bepalen van het weefsel van de lymfkliermetastase in de axilla bij patiënten zonder bekende afstandsmetastasen wordt echter in Nederland niet routinematig gedaan daar een discrepantie tussen de tumorkenmerken in de primaire tumor en axillaire metastase weinig voor zou komen. Dit is opvallend, daar er toch meerdere artikelen aantonen dat in een substantieel deel van de patiënten er een discrepantie bestaat tussen de tumorkenmerken van de primaire mamma en de lymfekliermetastase in de axilla. In een recent artikel uit 2020 (7) werd de immunohistochemie tussen het primaire mammacarcinoom en de lymfekliermetastase onderzocht bij 99 patiënten. Bij 11 patiënten (11%) was er een discrepantie tussen de ER status in primaire tumor en axillaire metastase. Bij 7 patiënten (7%) was er een positieve oestrogenen

receptor op de primaire tumor terwijl de lymfekliermetastase geen oestrogene receptor toonde. In een oudere studie van 2009 van Aitken et al (8) met 194 patiënten werden bij 10% van de patiënten positieve ER receptoren gevonden in axilla maar niet in de primaire tumor en bij 18% werden er positieve ER receptoren gevonden in primaire tumor maar niet in de lymfekliermetastasen. Indien meerdere artikelen bij elkaar worden genomen varieert de discrepantie in ER receptor expressie tussen de tumor in de mamma en de axillaire lymfeklier metastase tussen 7 en 33% (3,7-10); dit heeft belangrijke consequenties voor therapie keuze en prognose. Indien bij patiënten met een ER positieve mamma tumor en een niet onderkend triple negatieve axillaire metastase gekozen wordt voor een neoadjuvante hormonale therapie dan is dit een inferieure behandeling. Bij patiënten zonder ER expressie in de mamma tumor en met een niet onderkende axillaire metastase met ER+ receptor expressie wordt ten onrechte een hormonale behandeling onthouden. In het verlengde hiervan geldt dit ook voor de HER2 receptor status. De literatuur toont ook voor HER2 receptor expressie een discrepantie tussen primaire tumor en axillaire metastase in ca. 10-30% (3,7-10). Bij een niet onderkende discrepantie in HER2 receptor status tussen primaire tumor en axillaire metastasen zal dit ook gevolgen hebben voor het effect van de ingestelde behandeling. Het is derhalve van belang om de tumorkenmerken van zowel de primaire tumor als de axillaire metastasen goed in kaart te brengen. Nu er vaker wordt gekozen voor neoadjuvante therapie zal de informatie over de tumorkenmerken in de axilla naast de reeds standaard onderzochte kenmerken van de tumor in de mamma toch in een substantieel deel van de patiënten invloed hebben op de behandelkeuze en derhalve het

resultaat van de behandeling. Zolang het nog niet gangbaar is om standaard de tumoreigenschappen van de axilla metastase te bepalen kunnen wij als nucleair geneeskundigen/ nucleair radiologen wel alert zijn op forse discrepanties in SUVmax tussen primaire tumor en axillaire metastase. In voorkomende gevallen kan de patholoog worden gevraagd om een receptor bepaling te verrichten van het weefsel verkregen van de lymfeklier metastase.

bavelaarc@zgv.nl ♦

Referenties

1. Richtlijn mammacarcinoom. <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>
2. Koolen BB, Vrancken Peeters MJTFD, Wesseling J et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1830-8
3. Yao ZX, Lu LJ, Wang RJ et al. Discordance and clinical significance of ER, PR, and HER2 status between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis. *Med Oncol* 2014;31:798
4. Simmons C, Miller N, Geddie W et al. Does confirmatory tumour biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol*. 2009;20:1499-504
5. Holzer I, Farr A, Tan Y, Deutschmann C, Leser C, Singer CF. Receptor Discordance of Metastatic Breast Cancer Depending on the Molecular subtype. *Breast Care* 2020;15:648-54
6. Lower EE, Khan S, Kennedy D, Baughman RP. Discordance of the oestrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2017;9:515-20
7. Sujarittanakarn S, Himakhun W, Worasawate W, Prasert W. The Case to Case Comparison of Hormone Receptors and HER2 Status between Primary Breast Cancer and Synchronous Axillary Lymph Node Metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21:1559-65
8. Aitken SJ, Thomas JS, Langdon, SP, Harrison DJ, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Annals of Oncology* 2010;21:1254-61
9. Georgescu R, Boros M, Moncea D, et al. Discordance Rate in Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER2 Status, and Ki67 Index Between Primary Unifocal and Multiple Homogenous Breast Carcinomas and Synchronous Axillary Lymph Node Metastases Have an Impact on Therapeutic Decision. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26:533-8
10. Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in primary breast cancer compared with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. *Clinical Breast Cancer* 2015;15:307-12