

**T.C.
NÖNÜ ÜN VERS TES
TIP FAKÜLTES**

**MEME KANSER OLGULARINDA GEÇ ÇEK M
PET/CT BULGULARININ
KL N K ve MMÜNOH STOK MYASAL
PROGNOST K FAKTÖRLERLE L K S**

UZMANLIK TEZ

**Dr. Vedat SUBA I
NÜKLEER TIP ANAB L M DALI**

**TEZ DANI MANI
Yrd. Doç. Dr. Ersoy KEK LL**

MALATYA – 2014

**T.C.
NÖNÜ ÜN VERS TES
TIP FAKÜLTES**

**MEME KANSER OLGULARINDA GEÇ ÇEK M
PET/CT BULGULARININ
KL N K ve MMÜNOH STOK MYASAL
PROGNOST K FAKTÖRLERLE L K S**

UZMANLIK TEZ

**Dr. Vedat SUBA I
NÜKLEER TIP ANAB L M DALI**

**TEZ DANI MANI
Yrd. Doç. Dr. Ersoy KEK LL**

**nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik
kurul onayı almıştır (Etik kurul no: 2013/41).**

TE EKKÜR

Nükleer Tıp eitimimde en büyük katkısı olan ve tezimi hazırlamamda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ'ye, mesleki tecrübeleri ile eitimime önemli katkısı olan ve tez konumu verip olgularımı toplamama yardım eden Yrd. Doç. Dr. Reyhan KÖROĞLU'na, meslektaşlarım Uzm. Dr. Ömer Murat AYDIN'a, Uzm. Dr. Mustafa Arif ALUÇLU'ya, Uzm. Dr. İker TAŞBENT'e, Uzm. Dr. Fatih BATTI'ya, Uzm. Dr. İsmail KÖKSAL'a, Uzm. Dr. Aylin ÇOMAK'a, Uzm. Kim. Erman KARACA'ya, birlikte çalışmaktan onur duyduğum bölümümüz teknisyenleri Arzu TUTAL KARAASLAN'a, Serdar KAYA'ya, Sinan TAŞKIRAN'a, Burak YILDIRIM'a, hem irelimiz Nimet TEKEREKÖĞLU'na ve Canan ATEŞ'e, bölüm sekreterimiz ve personelimize, tez yazımında yakın desteği ve özverisini esirgemeyen Uzm. Kim. Battal Barı YILDIRIM'a, bu mesleği seçmemde en büyük pay sahibi ve bende en büyük emeği olan rahmetli babam Arslan SUBAŞI'ya, annem Ayşe SUBAŞI ve kardeşlerim Sedat ve İnan'ın varlıkları ile yaşamama sebep olan çocuklarım Kerem Mert, Emre Berk ve Kaan Burak'a ve yıllardır bana sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşi Serhan SUBAŞI'ya çok teşekkür ederim.

Ç NDEK LER

| | |
|---|----|
| TE EKKÜR | |
| Ç NDEK LER | |
| TABLolar D Z N | V |
| EK LLER D Z N | V |
| S MGELER VE KISALTMALAR | X |
| 1. G R | 1 |
| 2. GENEL B LG LER..... | 3 |
| 2.1. MEME EMBR YOLOJ S | 3 |
| 2.2. MEME H STOLOJ S VE ANATOM S | 4 |
| 2.2.1. MEMEN N KAN DOLA IMI..... | 7 |
| 2.2.2. MEMEN N LENFAT K S STEM | 9 |
| 2.2.2.1. YÜZEYEL LENFAT KLER | 10 |
| 2.2.2.2. DER N LENFAT KLER..... | 11 |
| 2.2.2.3. AKS LLER LENF NODLARI | 12 |
| 2.2.2.4. MAMMAR A NTERNA LENF YOLU..... | 12 |
| 2.2.2.5. SUPRAKLAV KÜLER LENF NODÜLLER NE G DEN LENF YOLU | 14 |
| 2.2.2.6. MEMEDEN KARAC İRE G DEN LENF YOLU | 14 |
| 2.2.2.7. ORTA HATTI ÇAPRAZLAYARAK KAR İ MEMEYE G DEN LENF YOLU | 15 |
| 2.3. MEMEM N NERVASYONU..... | 15 |
| 2.4. MEME F ZYOLOJ S | 15 |
| 2.5. MEME KANSER | 15 |
| 2.5.1. ETYOLOJ | 17 |
| 2.5.2. H STOPATOLOJ K SINIFLAMA..... | 17 |

| | |
|---|----|
| 2.5.2.1. MEME KANSERİNİN DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLANDIRMASI..... | 19 |
| 2.5.3. MEME KANSERİ VE TNM EVRELEME SİSTEMİ | 20 |
| 2.5.4. PROGNOSTİK FAKTÖRLER | 22 |
| 2.5.4.1.TÜMÖR ÇAPI..... | 22 |
| 2.5.4.2.AKSİLLER LENF NODU METASTAZLARI | 22 |
| 2.5.4.3.LENFOVASKÜLER İNVAZYON..... | 23 |
| 2.5.4.4.MULTİSENTRİKLEME..... | 23 |
| 2.5.4.5.HİSTOLOJİK TİP VE GRADE | 24 |
| 2.5.4.6. HORMONAL RESEPTÖRLER | 25 |
| 2.5.4.7.TÜMÖR PROLIFERASYON HIZI..... | 26 |
| 2.5.4.8.BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER | 27 |
| 2.5.4.9.TÜMÖR MARKERLERİ | 28 |
| 2.5.4.10.YAŞ | 28 |
| 2.5.4.11.ETNİK ÖZELLİKLER | 28 |
| 2.6. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ | 28 |
| 2.6.1.MAMOGRAF | 28 |
| 2.6.2.ULTRASONOGRAF | 30 |
| 2.6.3.MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME..... | 31 |
| 2.7. NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ | 32 |
| 2.7.1.SİSİNTEZ MAMOGRAF | 33 |
| 2.7.2.KEMİK SİSİNTEZ GRAFİSİ | 35 |
| 2.7.3. POZİTRON EMİSYON MAMMOGRAFİ | 37 |
| 2.7.3.1. POZİTRON EMİSYON MAMMOGRAFİ ENDİKASYONLARI..... | 38 |
| 2.7.4. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ | 38 |

| | |
|---|----|
| 2.7.4.1.PET RADYONÜKLİLER VE KULLANIM ALANLARI | 44 |
| 2.7.4.2.PET UYGULAMALARI..... | 45 |
| 2.7.4.2.1. ONKOLOJİK KULLANIM ALANLARI | 45 |
| 2.7.4.2.2.PET GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİK AVANTAJLARI | 46 |
| 2.7.4.2.3.PET GÖRÜNTÜLEMENİN SPECT GÖRÜNTÜLEMeye OLAN AVANTAJLARI..... | 47 |
| 2.7.4.3.FDG'NİN BİYODENİZİMİ | 47 |
| 2.7.4.3.1. ¹⁸ F FDG NORMAL BİYODENİZİMİ VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI | 49 |
| 2.7.4.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLER | 51 |
| 2.7.4.5. ATENÜASYON DÜZELTMESİ | 52 |
| 2.7.4.6. FDG TUTULUMUNUN SAYISALLAŞTIRILMASI VE SUV DEĞERLERİ | 52 |
| 2.7.4.7. PRİMER TÜMÖR TANISI | 53 |
| 2.7.4.8. EVRELEME VE HASTA YÖNLENDİRİLMESİ | 54 |
| 2.7.4.9. TEDAVİ YANITININ BELİRLENMESİ | 54 |
| 2.7.4.10. PROGNOZ TAHMİNİ | 55 |
| 2.7.4.11. TÜMÖR NÜKSÜNÜN SAPTANMASI | 55 |
| 2.7.5.MEME KANSERİNDE DEĞER PET AJANLARIYLA YAPILAN UYGULAMALAR | 55 |
| 2.7.6.PET/BT GÖRÜNTÜLERİN YORUMLAMA KRİTERLERİ | 56 |
| 2.7.7.RAPORLAMA ÖNCESİ PET/BT ÇALIŞMASI ÇİN HASTA HAKKINDA BELİRLENMESİ GEREKENLER | 56 |
| 2.7.8. PET/BT KABUL KRİTERLERİ | 57 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 66 |
| 3.1. HASTA SEÇİMİ | 66 |

| | |
|---|------------|
| 3.2. PET/BT ÇEKİM | 67 |
| 3.3. STATİSTİK DEĞERLENDİRME | 68 |
| 4. BULGULAR | 69 |
| 5. TARTIŞMA | 84 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 88 |
| 7. ÖZET | 89 |
| 8. ABSTRACT | 91 |
| 9. KAYNAKLAR | 93 |
| 10. EKLER | 113 |
| 10.1. ETİK KURUL ONAYI | 113 |

TABLULAR DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Tablo 1. Primer tümör (T) | 20 |
| Tablo 2. Koltuk altı lenf nodları (N) | 21 |
| Tablo 3. Uzak metastaz (M) | 21 |
| Tablo 4. Evre grupları | 21 |
| Tablo 5. Meme kanserinin histolojik alt tipleri | 24 |
| Tablo 6. Prognoz açısından meme karsinomları | 25 |
| Tablo 7. BI-RADS raporlama sistemi | 30 |
| Tablo 8. Farklı kristal materyallerinin özellikleri | 43 |
| Tablo 9. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler. | 44 |
| Tablo 10. PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları | 45 |
| Tablo 11. Sensitivite ölçüm fantomu kalınlıkları | 61 |
| Tablo 12.E. PET ve PET/BT standart kalite kontrol testleri | 65 |
| Tablo 13. İnvaziv duktal karsinom ve d1 grubunda ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması | 69 |
| Tablo 14. Hastaların deskriptif ve parametrik değerleri. [Patolojik tanı: 1. İnvaziv duktal kanser, 2. diğer meme kanserleri (Miksidüğümlü), 3. Mikst tip meme kanserleri] | 70 |
| Tablo 15. Estrojen reseptörü pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması | 73 |
| Tablo 16. Progesteron reseptörü pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması | 74 |
| Tablo 17. Cerb-B2 pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması | 75 |
| Tablo 18. Grade'ini düşük ve yüksek grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması | 76 |

| | |
|---|----|
| Tablo 19. Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif grupların yaşı, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması | 77 |
| Tablo 20. Bütün olgularda, invaziv kanser ve duktal karsinomda lezyonun erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI değerleri. | 79 |
| Tablo 21. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax değerleri arasındaki ilişki | 80 |
| Tablo 22. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax RI değerleri arasındaki ilişki | 81 |

EK LLER D Z N

| | Sayfa No |
|--|----------|
| ekil 1. Memenin mikroskopik yapısı | 5 |
| ekil 2. Memenin makroskobik anatomisi ve toraks duvarı ile ili kisi | 6 |
| ekil 3. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları | 10 |
| ekil 4. Mamaria interna lenf yolu ve karaci ere giden lenfatik yol | 13 |
| ekil 5. Anhilasyon | 41 |
| ekil 6. PET detektör yapıları | 44 |
| ekil 7. 2-deoxy-2-(¹⁸ F) fluoro-D-glucose [(¹⁸ F FDG)]'un kimyasal yapısı | 47 |
| ekil 8. FDG Uptake'inin kompartman modeli | 48 |
| ekil 9. Spatial rezolüsyonda kullanılan ¹⁸ F damla konulmu kapiller tüp | 58 |
| ekil 10. FWTM ve FWHM de erlerinin ölçümü | 59 |
| ekil 11. NEMA skatter fraksiyon fantomu | 60 |
| ekil 12. Sensitivite fantomu kesit ekli ve görünümü | 61 |
| ekil 13. 3D modda tipik aksiyel sensitivite profili | 62 |
| ekil 14. Enerji spektrumu örne i. | 63 |
| ekil 15. maj kalite fantomu | 64 |
| ekil 16. Aksiler lenf nodu pozitifli i ile tümör alanı arasında yapılan ROC analizi | 78 |
| ekil 17. nvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax de erleri arasındaki ili ki | 82 |
| ekil 18. nvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax RI de erleri arasındaki ili ki | 82 |
| ekil 19. nvaziv duktal karsinom dı ı meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax de erleri arasındaki ili ki | 83 |
| ekil 20. nvaziv duktal karsinom dı ı meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax RI de erleri arasındaki ili ki | 83 |

S İMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| MRG | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| PET/BT | Pozitron Emisyon Tomografisi |
| BRS | Bloom Richardson Skoru |
| DCIS | n Situ Duktal Karsinom |
| LCIS | n Situ Lobuler Karsinom |
| T | Tümör |
| N | Lenf Nodları |
| M | Uzak Metastaz |
| ER | Estrojen Reseptörü |
| PR | Progesteron Reseptörü |
| EGF | Epidermal Growth Factor |
| TGF | Transforming Growth Factor |
| IGF-I | Insulin-Like Growth Factor-I |
| IGF-II | Insulin-Like Growth Factor-II |
| PDGF | Platelet Derived Growth Factor |
| FGF | Fibroblast Growth Factor |
| EGTM | European Group On Tumor Markers |
| ACS | American Cancer Society |
| BI-RADS | Breast Imaging Reporting And Data System |
| USG | Ultrasonografi |
| SMG | Sintimamografi |
| MDP | Metilendifosfonat |
| M B | Metoksi- zobütıl- zonitriI |
| MDR | Multi Drug Rezistans |
| PEM | Pozitron Emisyon Mammografi |
| PMT | Foton Ço altıcı Tüp |
| FDG | Florodeoksiglukoz |
| RI | Retansiyon ndeksi |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |

1. G R

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Kansere ba lı ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Nadiren erkeklerde de görülebilmektedir. Son yıllarda meme kanseri sıklı ının artmasına kar ın meme kanserine ba lı ölümlerde dü ü görülmektedir. Bunun nedeni, son yıllarda geli en erken tanı yöntemleri hem de etkin ve farklı tedavi modalitelerinin daha etkin ve do ru kullanılmasıdır.

Meme kanseri genellikle uzun ve sinsi bir seyre sahiptir. Hastalık çok farklı karakterde olabildi inden tanı ve tedavide bu durum daima göz önünde bulundurulmalıdır. Meme kanserli hastaların % 70'inde ilk bulgu memede bir kitlenin varlı ıdır. Bu kitle ço u zaman a rısız, sert ve hareketsizdir. Ço unlukla hasta tarafından rastlantısal olarak bulunur.

Meme hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılan mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) gibi görüntüleme yöntemleri hastalı ın tedavi sürecinde ve tedavi sonrasındaki takibinde de kullanılmaktadır. Biyopsi tümörün histopatolojik karakterizasyonu için gereklidir.

Solid tümörler genellikle sistemik kemoterapiye iyi yanıt vermezken, meme kanseri kemoterapiye en iyi yanıt veren solid tümörlerden biridir. Böyle olmasına kar ın erken evrede tanı alan ve adjuvan tedavilerdeki geli melere ra men, birçok olguda nüks veya metastaz ile kar ıla ılmaktadır. Bu nedenle erken te his, nüks ve

metastazların erken tespiti, hasta takibinin do ru biçimde yapılması büyük önem kazanmaktadır.

PET/BT meme kanserinin evrelemede, tedavi sonrası takibinde, nüks veya metastaz üphesi ile yeniden evrelemede, kemoterapi ve radyoterapi sonrası tedaviye yanıtın de erlendirilmesinde kullanılmaktadır. Meme kanserinin prognozunu; ya , cinsiyet, tümör tipi, tümör büyüklü ü, estrogen ve progesteron hormon reseptörleri, lenfatik invazyon, tümör derecesi, uzak metastaz varlı ı, kanser genleri (cerb-B2), radyolojik patern, tümör markerları, tümörün proliferasyon hızı (Ki-67 proliferasyon indeksi), Bloom Richardson Skoru (BRS), cerrahi sınır gibi faktörler etkilemektedir.

Bu çalı manın amacı; yeni tanı almı ve operasyon öncesi de erlendirilen meme kanseri hastalarında ¹⁸F FDG PET/BT ile elde edilen erken ve geç SUVmax de erleri ile biyokimyasal, histopatolojik ve immünohistokimyasal prognostik faktörlerin ili kisini ara tırmaktır.

2. GENEL B LG LER

2.1. Meme Embriyolojisi

nsanlarda embriyonel hayatın 6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye uzanan çizgi ekinde ektodermal kalınlama olur (1,2). Süt çizgisi olarak adlandırılan, alt 2/3'ü atrofiye olarak kaybolan ve üst 1/3'lük parçasının orta kısmı daha belirgin bir ekinde olarak memenin ilk taslağını oluşturur. Ortaya çıkan bu olumsuz bir taraftan gelişmeye devam ederken diğer taraftan bu yapıdan epitelyal tomurcuklar gelişir. Gebeliğin son trimesterinde plasenta kaynaklı seks hormonları fetal dolaşıma katılarak bu epitelyal dokuların kanalize olmasına neden olurlar(1). Bu yapılar memenin ana duktal sistemini oluşturur. Erken dönemde bu yapıların sekonder olarak dallanması sonucu duktus ve asiniler ortaya çıkar. Meme parankiminin farklılaşması gebeliğin 32. ile 40. haftasında lobüller ve alveoler yapıların gelişmesiyle olur. Memenin kitlesinde artışı olurken, meme başı-areola kompleksi gelişerek pigmente hal alır. Yeni doğan döneminde uyarılan meme dokusu kolostral süt salgılar ve bu salgı meme başının sıkılmasıyla 4-7 gün kadar sürebilir. Plasental hormonların etkisinin ortadan kalkmasından sonra memenin involüsyonu sonucu 3-4 hafta içinde kolostral sekresyon kesilir. Erken çocukluk döneminde uç veziküller tekrar kanalize olur, büyüme ve dallanmalar yaparak duktal yapılar gelişir. Sonraki dönemde puberteye kadar gelişim yönünden çok az değişimlik olur. Puberte

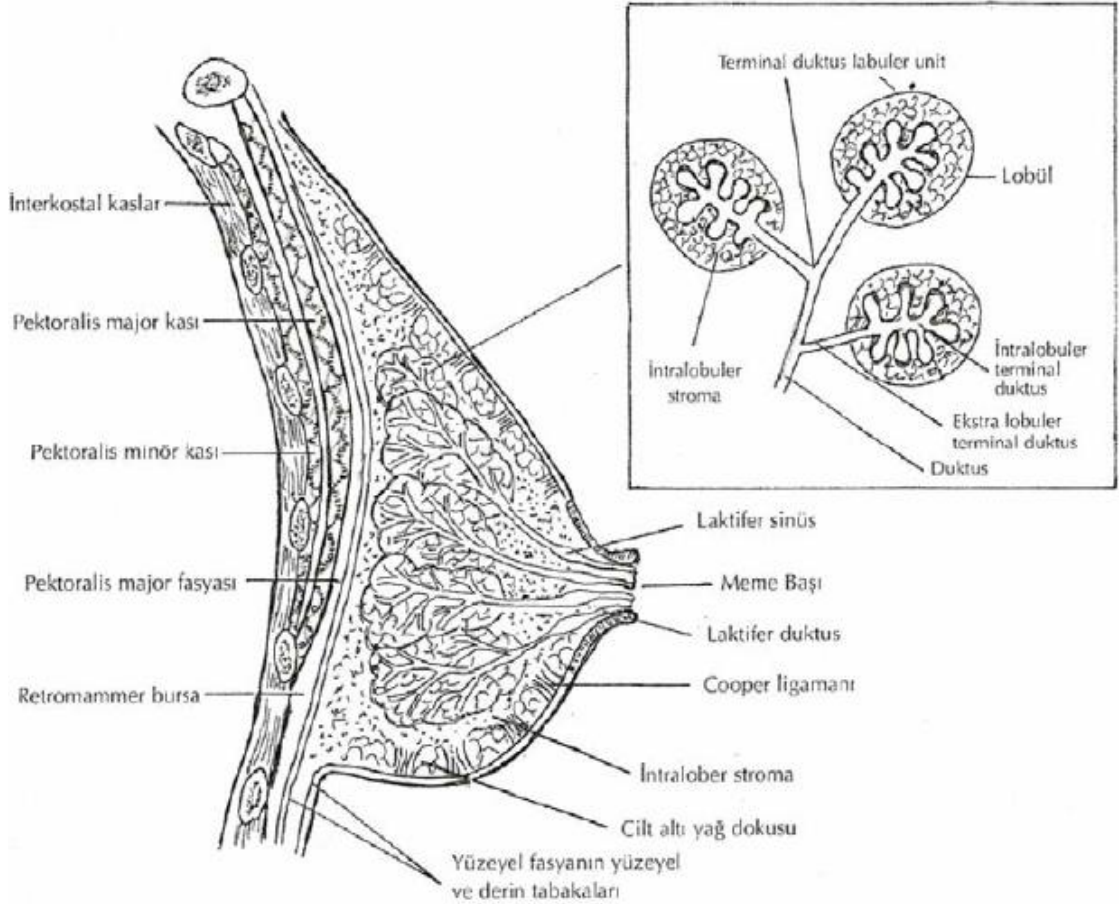
ile beraber meme bezlerindeki elemanların, ba ve ya doku oranının artmasıyla kadın memesi geli meye ba lar. Bu dönemde memenin duktal sisteminin dallanmasında belirgin bir artı olurken, puberteye kadar net ayırt edilemeyen meme ucu ve areola daha da belirginle ir. Aksilla aksesuar meme dokusunun en sık bulundu u yerdir. Bu doku ana meme dokusuyla devamlılık halinde veya bir yapı halinde olabilece i gibi üçüncü bir meme ve meme ba ı ekinde de görülebilir. Meme kanseri geli imi açısından bu dokuları görüntülemek de önemlidir(3-5).

2.2. Meme Histolojisi ve Anatomisi

Meme dokusu asini ve duktusları olu turan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve faysa elemanları, de i ik miktarlarda ya , kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden olu ur. Epitelyal parankim, her biri ayrı ayrı salgı kanalları ile meme ba ına açılan 15-20 kadarlobdan olu ur(6-9). Her lob 20-40 civarında lobül içerir. Duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her lobülde, toplayıcı bir duktus çevresinde grupla mı ve sayıları 10 ile 300 arasında de i en miktarda asini bulunur. Bu lobüller meme bezinin esas yapısal birimlerini meydana getirirler. Aktif olmayan meme bezinde asiniler, kübik veya silindrik epitel hücrelerinin olu turdu u tek katlı bir epitel tabakası ile dö elidir.

Asinilerde epitel tabakasından ba ka miyoepitelyal hücrelerden olu an ikinci bir tabaka daha vardır(7,9). Bu hücreler uzamı ekilleri, oval çekirdekleri ve ince sitoplazmik fibrilleri ile düz kas hücrelerine benzerlik gösterirler. Bu hücreler sütün asini ve duktuslardan atılmasını sa layan müsküler bir mekanizma görevini görürler. Miyoepitelyal hücre tabakası asinilere yakla tıkça incelirken büyük toplayıcı duktuslarda ise kaybolur. Meme dokusunda süt kanalları asinilerin birle erek olu turdu u terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla ba lar. Terminal duktus biri lobül içinde (intralobüler segment) ve di eri lobül dı nda (ekstralobüler segment) olmak üzere iki segmentten olu ur(10). Birkaç adet lobülün terminal duktuslarının birle mesiyle laktifer (segmental) duktus olu ur. Her lobun ayrı bir laktifer duktusu olup bunlar arasında bir ili ki bulunmamaktadır. Bu duktuslar birbirlerine yakla arak meme ba ına do ru ilerlerler ve meme ba ının altında “laktifer sinüs” olarak isimlendirilen bir geni leme olu turlar. Daha sonra

ampulla olarak isimlendirilen ve koni şeklindeki bo altıcı bir bölümle meme başından dışarı doğru açılır(ekil 1). Laktifer sinüslerin meme başının altındaki ampulla kısmı çok katlı yassı epitel ile örtülüdür(9).

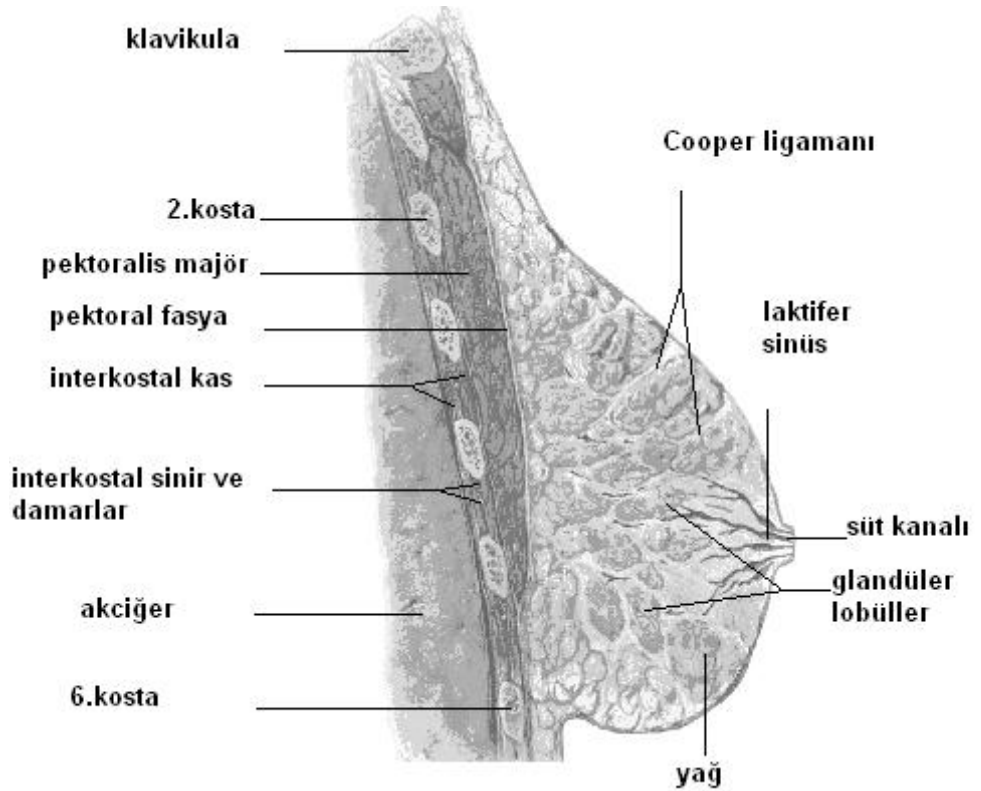


ekil 1. Memenin mikroskopik yapısı

Erikin bir kadında meme dokusu göğüs ön duvarında, pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında yer alır (6). Meme dokusu 2. veya 3. kosta ile 6. veya 7.kostalar arasında bulunur. Sternumun kenarından başlar ve ön veya orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Yukarıda klavikülden başlayarak ağızda kaburga kemerine, iç kısımda sternumun ortasından dış kısımda latissimus dorsi kasının kenarına kadar yayılabilir(ekil 2).

Memenin üst-dış kadranı diğer kadranlara göre daha fazla glandüler elemanlar içerir. Memenin aksillaya doğru olan uzantısına Spence'in aksiller kuyruğu adı verilmiştir. Bu yapı, derin fasyayı "Langer" deliği olarak adlandırılan bir

aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanım göstermektedir. Erikin bir kadında her iki memede konik şeklindedir. Memelerin şekli ve büyüklükleri, içerdikleri yağ dokusunun miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir(7). Her iki memenin büyüklüğü farklı olabilmektedir. Genellikle kadınların çoğunda menstruasyon öncesinde memelerin büyüklüğünde, yoğunlukta ve nodüleritesinde bir artış izlenir (11). Bu duruma en önemli etken memelerdeki sıvı birikimidir. Toplam meme hacmi menstrüel siklusun 6. ve 15. günleri arasında en düşük düzeydedir(6). Memenin vertikal çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgedeki maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm civarındadır. Laktasyon döneminde olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gr civarındayken laktasyonda ise 400-500 gr kadardır(6).



ekil 2. Memenin makroskopik anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi

Areola ve meme başının epidermisi pigmentlidir ve keratinize olmuş çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Pubertede, areola ve meme başının pigmentasyonu artarak meme başı daha belirginleşir. Gebelikte areola ve meme başının

pigmentasyonu daha belirgin hal alır. Meme başı ve areolanın derininde bulunan düz kas lifleri 1 insal ve dairesel bir şekilde meme başına doğru uzanan laktifer duktuslar boyunca sıralanmışlardır (7). Bu düz kas lifleri uyarılara bir cevap olarak meme başının ereksiyon haline geçmesini sağlar. Areolada sebace glandlar, ter bezleri ve aksesuar areolar glandlar (Montgomery glandları) bulunur. Bu glandların görevi emme sırasında koruyucu olarak meme başının yalanmasıdır. Meme başının uç kısmında çok sayıda serbest duyuşal sinir ucu ile beraber dermal papillada Meissner cisimcikleri yer alır(12). Memede, özellikle meme başı ve areolanın, zengin duyuşal innervasyonu fonksiyon açısından önemli rol oynar. Çocuğun meme emmesi dolayısıyla memeden süt salgılanması ve laktasyonun devam etmesi için esas olan nöral ve nörohumoral olaylar zincirini başlatılmış olur.

Meme dokusunun aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın, yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Sir Astley Cooper tarafından ilk defa tarif edilen meme dokusundan dışarıya doğru uzanan fibröz çıkıntılar bulunur. Bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak adlandırılmıştır(13). Bu ligamanlar, yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derin olarak da yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapıktır(7). Meme kanseri, yanekrozu veya infeksiyon gibi hastalıklarda lezyonun içinde bulunan fibrozisten etkilenen Cooper ligamanlarında kısalma ve anormal bir çekilme meydana gelir. Bu çekilme memecildini içeri doğru çekerek çöküntülere neden olur. Bu durum, özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir.

2.2.1. Memenin Kan Dolaşımı

Meme dokusu, kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları (6,7,14);

- internal meme arterinin (internal torasik arter) ön perforan dalları
- Lateral torasik arter (eksternal meme arteri)
- Torakoakromiyal arterin pektoral dalı
- En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
- Posteriyör interkostal arterlerin lateral dalları

- Subskapüler arter
- Torakodorsal arter

Meme dokusunun yaklaşık % 60'ı, özellikle mediyal ve santral kısımları, internal meme arterinin ön perforan dallarıyla beslenir (8). Subklaviküler arterin bir yan dalı olan internal meme arteri bu arterden ayrıldıktan sonra plevranın üstünden geçerek a a ıya, öne ve iç yana do ru ilerler. Memenin yaklaşık % 30'u, özellikle de üst ve dı kadranslar, lateral torasik arterden kanlanır (8). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar, pektoralis minör kasının dı yanından a a ıya do ru ilerler ve daha sonra memenin lateral kısmına ula ır. Torakoakromiyal arter ise aksiller arterin ikinci kısmından do ar ve klavipektoral fasyayı delip geçmesinden sonra hemen pektoral dalını verir. Bu dal da memeye bazı dallar verir. Aksiller arterin en üst torasik dalı (Supreme torasik arter) genellikle gö üs duvarının kanını verir, ancak memeye de giden bazı dalları mevcuttur. Posteriyor interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye kan verirler. Subskapüler arter, aksiller arterin en büyük dalıdır ve subskapüler kasın dı kenarının kar ısındaki aksiler arterin 3. kısmından çıkar. Sonra hemen sirkümfleks skapüler arteri verir. Lateral gö üs duvarında a a ıya do ru ilerleyen arter de torakodorsal arter olarak adlandırılır. Bu arter latissimus dorsi kasının kanlanmasını sa lar ve serratus magnus kasınada birçok dal verir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz. Fakat sıklıkla metastaz içeren santral ve skapüler lenf nodülleri ile torakodorsal damarlar arasında çok yakın bir ili ki bulundu u için aksiller disseksiyon esnasında çok dikkatli olunmalıdır.

Memenin venleri, arterlerine e lik eder. Memenin yüzeysel subkutanöz venleri yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen altında yer alır ve çok belirgindir. Yüzeysel venler kızıl ötesi ık altında alınan foto raflarla incelenmi , transvers ve longitudinal tip olmak üzere iki esas tip tarif edilmi tir (15).

Memenin ve gö üs duvarının kanını ta ıyan üç derin ven grubu mevcuttur (7,9).

1. nternal meme veninin perforan dalları memeden kanı ta ıyan en büyük venlerdir. nternal meme venleri aynı taraftaki innominate venlere dökülürler.

Bu venöz yol, metastatik karsinom embolilerinin akci erlerin kapiller sistemine gitmesini sa layabilir.

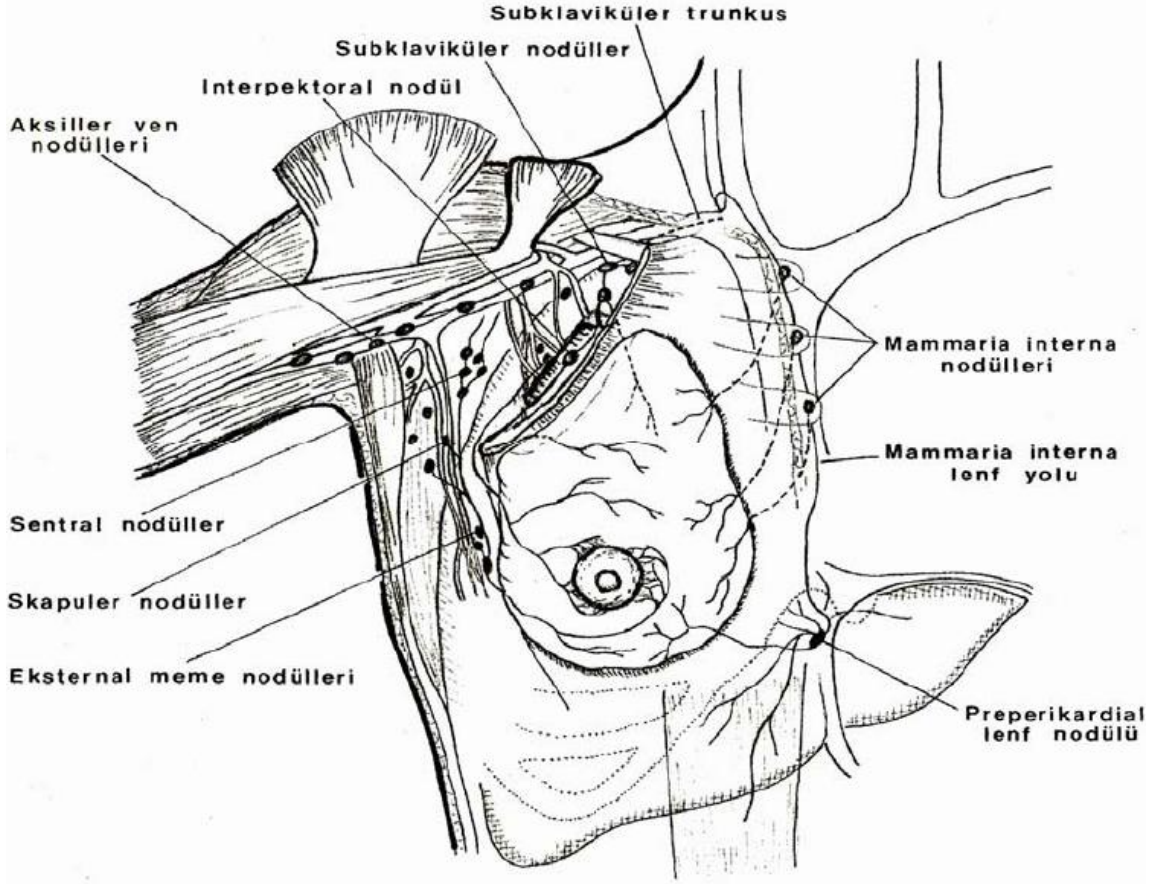
2. Aksiller ven gö üs duvarından, pektoral kaslardan ve memenin derinyüzeylerinden gelen birçok dalı alır. Bunlar genellikle aksiller arterin dalları ile birlikte uzanırlar. Bu venöz yol da akci erlere karsinom embolilerinin ulaşmasını sa layabilir.
3. İnterkostal venler memeden venöz drenajı sa layan en önemli yollardan biridir. Bu venler ile vertebral venler ve sonuç olarak döküldü ü azigos venler arasında ili ki mevcuttur. Bu yol, interkostal ve azigos venleri vasıtasıyla süperiyor vena kava ve akci erlere ula ır. Karsinom embolilerinin akci er metastazlarına neden oldu u üçüncü bir yolu meydana getirirler.

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında bağlantı bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşmasını izahı bakımından önemlidir (7). Batson teorisine göre memenin venöz kanınının bir kısmını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ili ki mevcuttur (16). Bu sebeple venöz kan ile memeden gelen metastaz elemanları öksürme ve karın içibasıncındaki küçük de iimler sırasında doğrudan vertebralara ulaşabilmektedir. Batson kadavralarda yaptığı ı enjeksiyon çalışmalarında vertebral sistem venlerinin yalnız vertebraların değil, pelvis kemiklerinin, femurun üst kısmının, omuz kemiklerinin, humerusun üst kısmının ve kafatasının venöz kanını da drene etti ini göstermiştir. Bu venöz sistemde basınç düşük olup valv bulunmamaktadır. Bu sebeple meme kanseri belirtilen bu kemiklerde metastaza neden olabilmektedir.

2.2.2. Memenin Lenfatik Sistemi:

Meme kanserinin yayılması bakımından memenin lenfatik sistemi meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir (ekil 3):

1. Yüzeyel lenfatikler (deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (parankimal lenfatikler)



ekil 3. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları

2.2.2.1. Yüzeysel Lenfatikler

Meme dokusunun üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme dokusu embriyolojik olarak ektodermden oluştuğu için bir deri organı sayılır. Deride başlıca 2 lenfatik ağı mevcuttur.

1. Subepitelyal veya papiller pleksus
2. Subdermal lenfatik pleksus

Memenin ve vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır. Lenfatik kanallar valv içermezler ve lenf akımı bir yönden herhangi bir yöne doğru olabilir. Bu lenfatik damarlar vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlanırlar. Subdermal lenfatiklerin valvleri bulunduğundan bunlarda lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında subareoler pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Subareoler pleksus meme başı ve areoladan lenfatik drenajını alır.

Subepitelyal ve subdermal pleksusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantısı vardır. Memenin yüzeyel lenfatikleri esasen derin lenfatikler aracılığıyla aksiller lenf nodüllerine, sekonder olarak da mammaria interna lenf nodüllerine ve subklaviküler lenf nodüllerine drenaj olurlar.

2.2.2.2. Derin Lenfatikler

Meme dokusunun lenfatik drenajının esas yönü hakkında değişik görüşler vardır. Vogt-Hoerner'e göre memedeki lenfatik drenajın esas yönü sentripedal olup subareoler pleksusa doğrudur (17). Sampson Handley ve Fraser gibi araştırmacılara göre meme kanserinin lenfatik drenajı vertikal yöndedir (18,19). Yani memenin arkasında bulunan derin pektoral fasyadaki lenfatik pleksuslara doğrudur. Turner- Warwick'e göre memenin lenfatik drenajında subareoler lenfatik trunkusun önemli bir rolü yoktur ve asıl lenfatiklerin memenin yüzeyel ve derin tabakalarından ziyade, meme dokusunun içinde bulunduğunu göstermiştir (20). Hem aksiller lenf nodülleri hem de mammaria interna lenf nodülü zinciri memenin bütün kadrantlarından lenfatik alır. Bununla beraber memenin herhangi bir kadrantının lenf drenajının tek bir yönde drenaj olmadığını bildirmiştir. Halsell de lenfanjiyografi ile meme içindeki lenfatiklerin, sentrifügal olarak areolar bölgeden aksillaya doğru seyrettiğini göstermiştir (21). Meme dokusunun lenfini drenaj eden esas lenfatik trunkuslar, meme dokusu içinde yukarı ve lateral yönde seyrederler ve memenin aksiller uzantısı düzeyinde aksiller fasyayı delerek aksiller lenf nodüllerinin santral grubuna drenaj olurlar. Diğer toplayıcı lenfatik trunkuslar memenin arkasından doğurlar, pektoralis major kasını delerler ve her iki pektoral kas arasından yukarı doğru seyrederler aksiller nodül grubuna veya subklaviküler nodüllere ulaşırlar. Günümüzde kabul gören görüş, meme dokusu içindeki lenf drenajının derin subkütanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve mammaria interna lenf nodüllerine doğru olduğunu yönündedir. Hultborn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au-198) enjeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını ölçmüşler ve memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller lenf nodüllerine ve % 3'ünün internal meme zincirine drenaj olduğunu sonucuna varmışlardır (22).

2.2.2.3. Aksiller Lenf Nodları

Memeden gelen lenf drenajının en önemli çıkı bölgesini aksiller lenf nodülleri olu turur. Aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ile 40 arasında de i ir. Bu lenf nodülleri altı alt gruba ayrılır (23).

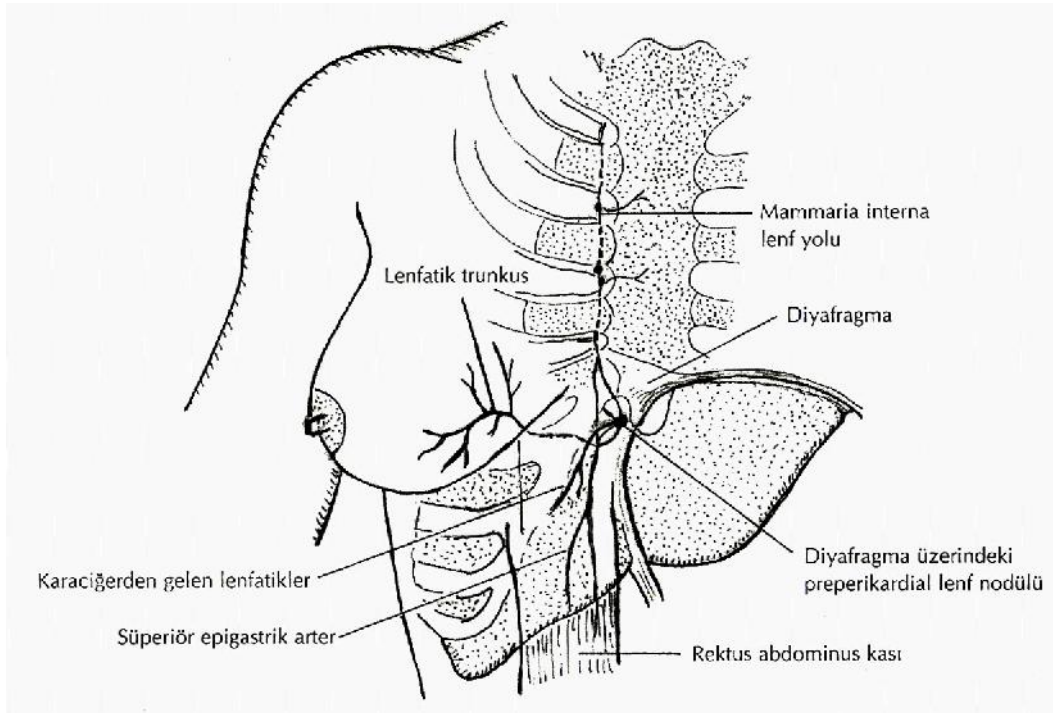
- 1. Eksternal Meme Lenf Nodülleri:** Anteriyor veya pektoral grup olarak adlandırılan bu lenfatik zincir 2-4 lenf nodülünü içerir ve lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dı kenarı alt kısmında bulunur.
- 2. Skapüler Lenf Nodülleri:** Posteriyor veya subskapüler grup olarak adlandırılan bu Grupta 5-7 civarında lenf nodülü bulunur. Bu nodüller subskapüler damarlar ve onların torakodorsal dalları ile yakın bir kom uluk gösterirler. Lateral gö üs duvarında bulunurlar. Bu grubun üst bölümündeki lenf nodülleri arasından interkostobrakiyal sinirler geçer. Torakodorsal damarlar ile birlikte seyreden torakodorsal sinir de skapüler lenf nodüllerinin arasından geçer.
- 3. Santral Lenf Nodülleri:** Pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında bulunan 6-12 adet lenf nodülünü içerir. Deri altında yüzeysel olması nedeni ile en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Di er Grupların lenfi de santral nodüllere drene oldu u için metastazlar da en sık bu nodüllerde olu ur.
- 4. nterpektoral Lenf Nodülleri (Rotter nodülleri):** 1-4 lenf nodülünü içerir ve pektoralis major ile minör kasları arasında bulunur.
- 5. Aksiller Ven Lenf Nodülleri:** Genellikle lateral grup olarak da adlandırılan bu Grupta 6-10 adet lenf nodülü bulunur. Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve venin iç tarafında veya arkasında bulunur.
- 6. Subklaviküler Lenf Nodülleri:** 3-7 adet lenf nodülünü içerir ve aksillanın en tepesinde, torakoakromiyal venin çıkı noktasının hemen iç tarafında bulunur. Apikal grup olarak da adlandırılır.

2.2.2.4. Mammaria nterna Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmındaki ön preperikardiyal lenf nodüllerinden kaynaklanır (7). Preperikardiyal lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla a a ıdaki bölgelerden lenfatik drenaj gelir(ekil 4).

- Ligamentum falsiform yoluyla karaci erin ön ve üst bölgesinden
- Diyafragmanın ön bölgesinden
- Rektus abdominus kasının üst bölgesinden
- Rektus kılıfından
- Meme bezinin alt-iç kadranından

Preperikardiyal lenf nodüllerinden çıkan mamma interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında mamma interna damarlarının yakınında seyrederek yukarı doğru gider. İlk altı kıkırdak kostanın arkasında yer alırlar. Mamma interna lenfatik trunkusları, aynı taraf gö üs duvarının, pariyetal plevranın ön kısmının, gö üs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve aynı taraf meme dokusunun bir kısmının lenf drenajını sağlarlar. Mamma interna lenfatik trunkuslarındaki lenf nodülleri genellikle çok küçük olup nadiren 5-6 mm büyüklüğünde olabilirler.



ekil 4. Mamma interna lenf yolu ve karaciğere giden lenfatik yolu

2.2.2.5. Supraklaviküler Lenf Nodüllerine Giden Lenf Yolu

Supraklaviküler lenf nodullerinde metastaz 3 ekilde olu abilir.

1. Vena jugularis interna ile vena subklaviyanın birle im yerinde, lenfatik sonlanma civarında bulunan lenfatik nodüller karsinom metastazı ile tutuldu u ve lenfatik akım bu nodüller tarafından bloke oldu u zaman, hastalık sentinel nodüllerle ba lantılı di er lenfatikler boyunca retrograd ilerleyerek supraklaviküler bölgedeki servikal grubun di er lenf nodüllerine yayılabilir.
2. Bazı vakalarda aksiller nodüllerden do rudan supraklaviküler nodüllere ula an direkt bir lenfatik yolun varlı ı tespit edilmi tir. Barties ve Rouviere yaptıkları ara tırmalarda subklaviküler lenf nodüllerinden transvers servikal zincir nodüllerine giden efferent lenfatikler tespit etmi lerdir (23,24). Bobbio ve arkadaş ları yaptıkları lenfanjiyografik tetkiklerde vakaların yarısında verilen kontrast maddenin aksiller ven lenf nodüllerinden transvers servikal zincirin supraklaviküler lenf nodüllerine ula tı nı kanıtlamı lardır (25).
3. Tümör hücrelerinin aksiller lenf nodülü filtresini atlayarak do rudan supraklaviküler lenf nodüllerine gidebildi i de bilinmektedir.

2.2.2.6. Memeden Karaci ere Giden Lenf Yolu

Mammaria interna lenfatik sistemine memelerin alt iç kadrانlarından, falsiform ligamandan, karaci erin ön ve üst bölümünden, diyafragmanın ön bölümünden, rektus abdominus kasının üst bölümünden ve rektus kılıfından lenfatik drenaj olur. Bu lenfatik sistemden çıkan lenfatik trunkuslar yukarı do ru seyrederek. Memelerin alt iç kadrانların lenfi süperiyor epigastrik kan damarlarına e lik eden lenfatikler ile rektus fasyasını delerek rektus abdominis kasına girer ve oradan da ön preperikardiyal lenf nodüllerine bo alırlar. Böylece rektus abdominus kasının lenfatikleri, meme kanseri metastazlarının karaci ere ulaşmasını sa layan bir yol meydana getirmi olurlar. Ayrıca mammaria interna lenf sistemindeki ilk üç interkostal aralık düzeyinde olu an metastazlara ba lı bir obsrüksiyon olu tu unda, lenf akımının yönü tersine çevrilebilir ve kanser embolisi rektus kasındaki lenfatik lenf sistemi ile memeden karaci ere ulaşabilir(18).

2.2.2.7. Orta Hattı Çaprazlayarak Karşı Memeye Giden Lenf Yolu

Yapılan anatomik çalışmalarda meme ve buna bağlı cilt lenfatiklerinin karşı taraf lenfatiklerine drenaj olmadıkları gösterilmiştir. Fakat bir memede gelişen karsinom, o memenin esas lenfatik drenaj sistemini metastaz ile bloke ettiğinde ve yayılmaya başladığında karşı taraftaki göğüs duvarı cildine, memeye ve aksillaya lenfatik bir yayılma söz konusu olabilmektedir.

2.3. Memenin nervasyonu

Memenin duyuşal innervasyonu 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve ön deri dalları tarafından sağlanır(9,26). Torasik interkostal sinirlerin lateral deri dalları meme derisinin lateral kısmının ve ön deri dalları ise meme derisinin mediyal kısmının innervasyonunu sağlar. Meme sinirleri esas olarak 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerden oluşurlar. Bu interkostal sinirlerin tamamı sempatik dallarını memeye ve meme derisine gönderirler ve bu yüzden bu sinirlere refakat eden damarlar vasıtasıyla kan akımı ve derinin ter glandlarının salgılayıcı fonksiyonlarını da düzenlemeye yardımcı olurlar. Memenin salgı fonksiyonunda asıl görev over ve hipofiz hormonlarıdır.

2.4. Meme Fizyolojisi

Memenin gelişmesi ve fonksiyonlarında birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri estrogen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin kontrolü altındadır. Meme üzerine etkili olan bu hormonların etkileri; estrogen duktus gelişimini başlatırken, prolaktin ve progesteron lobül ve asinüs gelişimini kontrol eder. Prolaktin ise süt salgısını oluşturur(27).

2.5. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır. Meme kanseri insidansı 1973'den itibaren ABD'de yılda % 1,8 oranında artış göstermekte

olup, dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni meme kanseri tanısı konulmaktadır(28). Meme kanseri insidansı dünyada ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Amerika kıtasında Hawaii, Kaliforniya ve Kanadada yılda yüz binde 80-90 görülme sıklığı ile ilk sıralarda yer alırken, Japonya'da insidansı sadece yüz binde 12-15 civarındadır(29). Dünyada ülkeler arasındaki meme kanseri insidansındaki bu farklılık özellikle menopoz sonrası kadınlarda görülmekte olup, menopoz öncesi dönemde ülkeler arası fark oldukça azdır(30). Aynı ülkede yaşıyan farklı etnik gruplar arasında ve beyaz-siyah ırk arasında da meme kanseri insidansında farklılıklar izlenmekte olup bunun sebebi çevresel etkenlere, yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik duruma bağlıdır(31).

Meme kanserinin kadınlarda gelişme riski tüm yaşları boyunca % 7-10 arasındadır. Meme kanserine bağlı ölüm olasılığı ise % 3,4 civarında hesaplanmıştır(28). Erkeklerde meme kanseri görülme insidansı ise % 1 civarındadır (32). Meme kanseri 25 yaş altında nadir görülürken insidansı yaşla birlikte olarak artar. 45-74 yaşları arasında ise en sık görülür(33). Sol memede sağ memeye oranla meme kanseri görülme sıklığı biraz daha fazladır. Meme kanseri % 4 hastada iki taraflı birincil tümör olarak görülür ya da sonradan ikinci bir tümör gelişir. Meme kanserini olgularının % 50'sinde tümör üst-dış kadranda lokalizedir. Diğer meme kadranslarının her birinde % 10 oranında görülür. Meme tümörlerin ortalama % 20'si santral veya subareolar bölgede görülürler (34). Meme tümörün yerleşim yeri lenf nodu metastazlarının ortaya çıkma eğilimini etkileyen en önemli faktördür.

Meme kanseri elle palpe edilebilir bir büyüklüğe ulaşması (yaklaşık 10mm) ya da mamografi ile saptanabilmesi için (yaklaşık 3-5mm) tümörün 28-29 eksponensiyel bölünmesi gerekmektedir. Meme kanserinin 1mm³'lük hacime ulaşması ile tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılmaya başladığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (35). Meme kanseri metastazları en sık kemik, akciğer ve karaciğere olmaktadır(36). Metastazlar çok uzun bir zaman diliminden sonra klinik belirti vererek ortaya çıkabilmektedir. Meme kanseri hastalarında metastaz gelişen olgulara bakıldığında tedaviden metastaza kadar geçen süre ortalama 42 ay civarındadır. Tümör çapı ne kadar küçükse, uzak metastazlarda o kadar geç ortaya çıkmaktadır.

2.5.1. Etyoloji

nsanlarda meme kanserinin kesin nedeni bilinmemekle beraber etyolojisinde genetik, çevresel faktörler, yaş, diyet, reproduktif yaşam tarzı, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, alkol kullanımı, endojen ve ekzojen hormonal faktörler gibi birçok faktör rol oynamaktadır(37).

Genetik faktörler

1. Ailede meme kanseri öyküsü olması
2. Herediter Meme-Over Kanseri Sendromu
3. Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Muir Sendromu, Klinefelter's Sendromu
4. BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonları
5. C-myc, C-erb-2 (Her-2/neu) onkogenleri
6. Beyaz ırk ve Museviler

Edinsel Faktörler

1. Erken menar , geç menopoz
2. İlk doğum yaşının geç olması veya nulliparite
3. Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı,
4. Beslenme alışkanlıkları (yaşadan zengin diyet, alkol kullanımı), egzersizden uzak yaşam
5. Bazı benign meme hastalıkları
6. Radyasyona maruz kalmak (puberte esnasında ya da sonrasında) (32,38).

2.5.2. Histopatolojik Sınıflama

Meme kanserinin histopatolojik tipinin belirlenmesi tedavi planlaması açısından çok önemlidir. Bu kanserlerinin % 95'i glandüler epitel kaynaklı olup terminal duktal toplayıcı kanalların distalinde yer alan fonksiyonel birim olarak kabul edilen duktal lobüllerden oluşurlar. Diğer nadir görülen meme tümörleri ise squamöz hücreli karsinom, phylloides tümör, sarkom ve lenfomalardır. Meme

kanserleri, mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre başlıca iki ana gruba ayrılmaktadır.

in situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlı olup ilk mikroskopunda stromaya invazyon görülmez.

invaziv karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromal invazyon yaparlar. Bu yüzden invaziv meme karsinomları, lenfovasküler invazyonla bölgesel lenfnodlarına ve uzak organlara metastaz yapabilmektedir (39). invaziv kanser meme tümörlerinin herhangi biri içinde sınıflandırılmayan tüm meme kanserleri için kullanılan ortak bir terimdir. Son yıllarda duktal karsinom olarak da adlandırılmaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık % 65-80'lik bölümünü oluşturur ve hemen her zaman in situ duktal karsinom (DCIS) komponenti de içerir. Bu tümörlerde kalsifikasyona sık olarak rastlanır. Perinöral invazyon (% 28), lenfatik invazyon (% 33) ve kan damarı invazyonu görülebilmektedir (40-43). invaziv duktal karsinomda 10 yıllık yaşam beklentisi % 30-% 50 arasında değişmektedir. Grade, tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve estrogen-progesteron reseptör durumu, c-erbB-2, tümörün memedeki lokalizasyonu hastanın prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir.

invaziv lobüler karsinom invaziv meme karsinomlarının yaklaşık % 15'ini oluşturur(44). invaziv duktal karsinoma göre kalsifikasyon daha nadir olmakla birlikte diffüz büyüme eğilimi ve multifokal olabilmesi dolayısıyla mamografide saptanması güçtür. invaziv lobüler karsinomun bilateral olma olasılığı da diğer invaziv kanserlere göre daha fazladır. Lobüler karsinomlarda sıklıkla normal glandüler yapılar korunur. Malign hücreler diğer meme tümörlerine oranla daha küçük, pleomorfizm daha az, mitotik index düşük ve nekroz daha nadir olarak görülmektedir(50). invaziv lobüler karsinomların % 80-90'ında % 50'den az ihtimalle in situ lobüler karsinom birlikteliği görülebilmektedir. Bu kanser türü diğerlerinden farklı olarak metastaz sıklığı düşük olan meningeal ve peritoneal yüzeyler gibi bölgelere sık metastaz yapar.

2.5.2.1. Meme Kanserinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

1. İn situ Karsinomlar
 - a. İn situ duktal karsinom (DCIS)
 - b. İn situ lobuler karsinom (LCIS)
2. İnvaziv Karsinomlar
 - a. İnvaziv duktal karsinom
 - Pleomorfik karsinom
 - Osteoklastik dev hücreli karsinom
 - Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom
 - Melanositik özellikleri olan karsinomlar
 - b. İnvaziv lobuler karsinom
 - c. Tubuler karsinom
 - d. İnvaziv kribriform karsinom
 - e. Medüller karsinom
 - f. Müsinöz (kolloid) karsinom
 - Müsinöz karsinom,
 - Müsinöz kist adenokarsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
 - g. İnvaziv papiller karsinom
 - h. İnvaziv mikropapiller karsinom
 - i. Apokrin karsinom
 - j. Sekretuar (juvenil) karsinom
 - k. Adenoid kistik karsinom
 - l. Metaplastik karsinom
 - Skuamöz tip
 - İnce hücreli tip
 - Kartilaginöz ve osseöz tip

- Mikst tip

m. Nöroendokrin karsinom

n. İnflamatuvar karsinom

o. Meme ba ının Paget karsinomu

2.5.3. Meme Kanseri ve TNM evreleme sistemi

TNM evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından tavsiye edilen sistemdir.

AJCC/UICC 'ye göre

T: İlk ameliyatta çıkarılan tümör boyutunu

N: Koltuk altı lenf nodlarını

M: Uzak organ metastazı olup olmadığını tanımlar.

Tablo 1. Primer tümör (T)

| | |
|------------|--|
| TX | Primer tümör değerlendirilemedi. |
| T0 | Primer tümör saptanamadı. |
| Tis | in situ karsinoma: intraduktal karsinoma, lobuler karsinoma in situ, veya Paget's hastalığı. |
| T1 | Tümör 2 cm ve altı |
| T2 | Tümör 2 cm den büyük fakat 5 cm den küçük |
| T3 | Tümör 5 cm den büyük |
| T4 | Tümör herhangi bir çapta, ancak göğüs duvarı veya deriye direkt invazyon gösteriyor |

Tablo 2. Koltuk altı lenf nodları (N)

| | |
|-----------|---|
| NX | Koltuk altı lenf nodları de erlendirilemedi |
| N0 | Metastaz yok |
| N1 | Aynı taraf koltuk altında ve hareket ettirilebilir lenf nodlarında metastaz var. |
| N2 | Aynı taraf koltuk altında ve hareket ettirilebilir lenf nodlarında metastaz var. Birbirlerine veya çevreye sabitlenmi durumdalar. |
| N3 | Aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz var. |

Tablo 3. Uzak metastaz (M)

| | |
|-----------|---|
| MX | Uzak metastaz varlı ı de erlendirilemedi. |
| M0 | Metastaz yok. |
| M1 | Metastaz var. |

Tablo 4. Evre grupları

| | | | |
|------------------|-------|--------|----|
| Evre 0 | Tis | N0 | M0 |
| Evre I | T1 | N0 | M0 |
| Evre IIA | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Evre IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Evre IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Evre IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1, N2 | M0 |
| Evre IIIB | T4 | Tüm N | M0 |
| | Tüm T | N3 | M0 |
| Evre IV | Tüm T | Tüm N | M1 |

2.5.4. Prognostik Faktörler

Meme kanserli hastalarda tanıdan sonraki klinik seyir hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Bu yüzden meme kanseri tanısı alan hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın seyrini öngörmek, risk grubunu tayin etmek için prognostik faktörler kullanılır. Prognostik faktör; kanser tanısı alan hastanın o anda var olan ve tedaviden bağımsız olarak hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalımı etkileyebilecek her türlü parametreyi ifade etmektedir. Prognoz tayininde kullanılan bu parametreler meme kanserinin ileride nasıl bir seyir izleyeceği hakkında öngörüde bulunmaya yardımcı olur. Tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tip, multisentrisite, nükleer ve histolojik grade, tümör proliferasyon hızı, estrogen ve progesteron reseptör durumunu gibi birçok parametre kullanılmaktadır. Hastanın yaşı, menapoz durumu, ırk, onkojenler, tümör supresör genler, büyüme faktörleri vb. parametreler de muhtemelen diğer prognostik faktörler olarak kullanılabilirlerdir.

Prediktif faktör ise; hastanın tedaviye yanıt verip vermemeye ihtimali hakkında öngörüde bulunulmasını sağlayan göstergelerdir. Sistemik tedavi planlanan hastalarda kemoterapi veya hormonal tedavi seçimi yapılırken yaş ve hormon reseptör durumu gibi prediktif parametreler göz önünde bulundurulur.

2.5.4.1. Tümör Çapı

Meme kanserinde tümör çapı nüks açısından ve özellikle lenf nodu metastazı olmayan hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (46,47). Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında bazen büyük çelişkiler olduğundan patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve dikkate alınması gerektiği yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (47). Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında da korelasyon bulunmaktadır.

2.5.4.2. Aksiller Lenf Nodu Metastazları

Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu tutulumu günümüzde de en güçlü prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu negatif

hastalarda 10 yıllık hastaliksız sa kalım % 70-80 civarında iken aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran yaklaşık % 30'dur(48,49). Yapılan çalışmalarda ara tırmacılar meme kanserinde prognozu belirlemede aksiller lenf nodu tutulumunu 3 grupta sınıflandırmışlardır.

- a. Aksiller lenf nodu negatif
- b. 1-3 pozitif aksiller lenf nodu
- c. 4 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu

Metastatik lenf nodu sayısı ile sistemik metastaz riski ve hastanın klinik seyri arasında paralellik bulunmuştur(50,51).

n-situ (non-invaziv) meme kanserlerinde aksiller lenf nodu tutulumu çok sık izlenmez (% 2-3). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yılda nüks oranı % 20 iken, 4 veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olgularda nüks oranı % 71'dir. 13 ve üzeri aksiller lenf nodu pozitifleri ise nüks oranını % 87'e yükseltmektedir. Yani tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz da kötüleşmektedir (52).

Meme kanserinde aksiller evrelemenin güvenilir olabilmesi için en az 10 lenf nodu çıkarılması gereklidir. Aksiller lenf nodu negatif olgularda sa kalım için en iyi prognostik faktör primer tümörün büyüklüğüdür (46).

2.5.4.3.Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler yapıların tümör hücrelerince invazyonu önemli prognostik faktörlerden birisidir. Lenf nodu metastazının varlığını gösterir ve kötü prognoz belirtisidir. Tümörün büyümesi için gerekli olan vaskülarite artışı da kötü prognostik faktörlerdendir.

2.5.4.4.Multisentrisite

Memede multipl primer tümör olması, koruyucu cerrahi düşünülen hastalarda prognostik bir faktördür (53).

2.5.4.5.Histolojik Tip ve Grade

Meme kanserlerinde histolojik alt tipler arasında farklı prognozlar izlenir.

Tablo 5. Meme kanserinin histolojik alt tipleri

| Grubu | Kanser tipi |
|--------------------|--|
| Non invaziv | intraduktal karsinom Lobuler karsinoma insitu |
| invaziv | 1- invaziv duktal karsinom a) Klasik invaziv duktal karsinom b) Tübüler karsinom c) Kribriform karsinom d) Müsinöz karsinom e) Medüller karsinom f) invaziv papiller karsinom g) Apokrin karsinom h) Juvenil (sekretuar) karsinom j) Nöroendokrin özellikte karsinom (karsinoid tümör) k) Metaplastik karsinom l) Lipidden zengin karsinom m) Skuamöz hücreli karsinom n) Varyantlar: inflamatuvar karsinom, Paget hastalığı 2- invaziv lobuler karsinom a) Klasik tip b) Histiositoid tip c) Taslı yüzük hücreli karsinom d) Diğer tipler 3- Miks duktal ve lobuler karsinom 4- Sınıflanamayan karsinom |

Tablo 6. Prognoz açısından meme karsinomları

| iyi prognoza sahip olanlar | Kötü prognoza sahip olanlar |
|---|------------------------------------|
| Tübüler karsinom | invaziv duktal karsinom |
| Kribriform karsinom | inflamatuar meme karsinomu |
| Müsinöz karsinom | Ta lı yüzük hücreli karsinom |
| Papiller karsinom | Karsinosarkom |
| Adenoid kistik karsinom | Metaplastik karsinom |
| Dü ük dereceli adeno-skuamoz karsinom | Lipidden zengin karsinom |
| Sekretuar karsinom tübülobüler karsinom | Medüller karsinom |
| Klasik lobüler karsinom | |

Histolojik grade'leme sisteminde en sık Scarff-Bloom-Richardson ve Fisher'in grade'leme sistemi kullanılmaktadır. Bu grade'leme sistemlerinin modifiye ekileri de kullanılmaktadır. Bu sistemlerde tümör hücreleri ile normal meme hücreleri kar ıla tırılır.

Grade 1: Dü ük grade (iyi diferansiye) tümörlerdir ve yava büyümeye e ilimlidirler.

Grade 2: 1 ve 3 arasında yer alır, de i kendir.

Grade 3: Tümör hücreleri normal hücrelerden belirgin ekilde farklıdır, hızlı geli ir.

Evrelemeden ba ımsız olarak prognostik önemi vardır ve histolojik grade ile prognoz arasında güçlü bir ili ki oldu u saptanmı tır. Meme tümörlerinden grade 1 olanların daha iyi bir prognoza sahip oldu u bildirilmektedir (51,54,55).

2.5.4.6. Hormonal Reseptörler

Hormon reseptörleri, bir hormona ait özel noktalara ba lanarak, hormon-reseptör kompleksi olu turan ve o hormonun fizyolojik etkilerinden sorumlu olan intrasellüler ya da membran proteini niteli indeki molekül ya da moleküllerdir (56,57). Estrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir. Bu reseptörler

hücre içinde hormon moleküllerine selektif olarak bağlanarak hormon-reseptör kompleksini meydana getirirler. Meme kanserinin günümüz koşullarında tedavisinin belirlenmesi ve idame ettirilmesinde immünohistokimyasal yöntemlerle hormon reseptörlerinin belirlenmesinin önemli bir yeri vardır. Estrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotör etkiye neden olmaktadır. Estrojen hormonunun bu etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalarda fonksiyonel estrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücrelerinde mutajenik etki yapıldığı kanıtlanmıştır(58).Estrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri pozitif tümörler postmenapozal dönemde daha sık görülür ve prognozları negatif olanlara oranla daha iyidir. ER pozitif hastalarda prognoz ER negatif hastalara oranla daha uzundur ve bu oran 5 yılda % 10 olarak bildirilmiştir (59-61).

Primer meme kanserlerinin % 55-65'i, meme kanserine bağlı metastazların ise yaklaşık % 45-55'i ER pozitifdir (62). ER pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt % 55-60 iken, ER negatiflerde % 8 civarındadır.

Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık % 45-60'ı PR pozitifdir(62). PR hastalık nükslerinde hormonal tedaviye yanıtı göstererek prognoz açısından ER'ne göre daha belirleyici role sahiptir. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt % 75-80'e ulaşmaktadır (62). İntraduktal karsinomalarda nükleer derece arttıkça ER ve PR pozitifliklerinin azaldığı belirtilmiştir. Meme kanseri tanısı sonrasında ilk 3 yılda ER pozitif tümörlere oranla ER negatif tümörlerde nüks daha fazla görülmüştür. ER pozitif tümörlerin kemik ve yumuşak dokuda, ER negatif olanların ise karaciğer ve beyinde daha sık metastaz yapıldığı bildirilmiştir.

2.5.4.7.Tümör proliferasyon hızı

Meme kanserli hastalarda yüksek tümör proliferasyon oranları tedavi edilmemiş olgularda kötü prognoz ile ilişkilidir. Proliferasyon oranı; mitotik indeks, Timidin i aretleme indeksi, flowsitometri ile S faz reaksiyon ölçümü, immünohistokimyasal yöntemlerle Ki-67 ve Siklin A, Bromodeoksiüridin (BrDu) i aretleme indeksi, proliferasyon hücre nükleer antijeni gibi antijenlere karşı monoklonal

antikorlar kullanılarak proliferen hücrelerin bulunması gibi yöntemlerle yapılır (63-65).

2.5.4.8. Büyüme faktörleri ve Moleküler prognostik faktörler

Hücrede büyüme faktörü sentezindeki artı ya da büyümei inhibe eden faktörlerin sayısındaki azalmanın kanser oluşumuna neden olduğunu bilinmektedir. İnsanlardaki başlıca büyüme faktörleri; EGF (Epidermal Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor), IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I), IGF-II (Insulin-like Growth Factor-II), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ve FGF (Fibroblast Growth Factor) dir. Bu büyüme faktörleri EGFR (HER) ailesi olarak bilinen reseptörlere bağlanırlar. EGFR ailesi hücre membranında monomer olarak bulunan 4 adet reseptörden meydana gelmiştir. Bu reseptörler; HER-1, HER-2/neu, HER-3, HER-4 olarak adlandırılırlar. HER-3 hariç hepsinin tirozin kinaz (TK) aktivitesi vardır. Bu reseptörlerden sadece HER-2'nin spesifik ligandı bulunmamaktadır. Ligandsız HER-2 gen amplifikasyonuna bağlı olarak hücre membranında aşırı ekspresyon edilirse kendiliğinden dimerize olarak tirozin kinaz aktivasyonu nedeniyle nükleustaki transkripsiyon faktörlerine ulaşan sinyal iletim yolunun uyarılmasına neden olurlar (66).

Meme kanserlerinin % 20-35'inde HER-2 (c-erbB2) aşırı ekspresyon gösteren en önemli EGFR dir. Yapılan çalışmalarda HER-2 (c-erbB2) onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir düzenleyicisi olduğu görülmüştür (67). Hücre çoğalması ve diferansiasyonunu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezde rol oynadığı bilinmektedir. HER-2 (c-erbB2) pozitifliği ile sağ kalımda azalma arasında bir ilişki vardır. Bu ilişkiye daha spesifik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda saptanamamı olsada c-erb B2'nin amplifikasyonuya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilir (68).

2.5.4.9.Tümör markerları

Meme kanserinde en sık kullanılan tümör markeri, insan süt yağı globül membranında bulunan tümör ile ilişkili bir antijen olan kanser antijeni 15-3 (CA 15-3)'tür. Meme kanserinde CA 15-3 tedavi sonrası asemptomatik rekürrensi belirlemede, kemik ve karaciğer metastazlarının erken dönemde belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Avrupa Tümör Markers Grubu ("European Group on Tumor Markers" = EGTM) uzak metastazların erken tanısında CA 15-3'e ilave olarak karsinoembriyjenik antijen (CEA)'in de kullanılmasını önermektedir(69).

2.5.4.10.Ya

Genç yaş grubu, konservatif cerrahi ve göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar için bir risk faktörüdür. Genç hastalarda ekstensif intraduktal komponent daha yüksek sıklıkla izlenir. Bölgesel rekürrens riski genç hastalarda daha yüksektir.

2.5.4.11.Etnik özellikler

Siyah ırkta beyaz ırka göre prognoz daha kötüdür (63,70).

2.6. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanserinin tanısının erken ve doğru olarak konulması hastalığın etkin tedavi ve takibi açısından oldukça önemlidir. Toplumda semptomu olmayan kadınların meme kanseri açısından taranmasındaki temel amaç hastalığın erken evrede tespit edilerek mortalite oranının azaltılmasıdır. Bu amaçla çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

2.6.1.Mamografi

Memenin temel inceleme yöntemidir. Meme kanseri tanısında standart referans tarama yöntemidir(71). Asemptomatik kadınlarda tarama amaçlı (tarama mamografisi) ya da tanı amacıyla ve semptomatik hastalarda ise ileriye yönelik

tedavinin planlanması (tanısal mamografi) için kullanılabilir. Tetkikin fizik muayene bulguları ile birlikte de erlendirilmesi önemlidir(72). Tarama mamografisinde temel amaç hastalığın herhangi bir klinik bulgu vermeden kanseri saptamaktır(73). Kadınlarda tarama mamografisinin yaygın olarak kullanılması sonucu meme kanserinden kaynaklanan ölümlerin % 50 oranında azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(74,75). Tanısal mamografi incelemesi memede ele gelen kitle, akıntı, meme başı akıntısı, tarama mamografisinde anormallik gibi durumlarda yapılmalıdır(76). ACS (American Cancer Society) 40 yaş ve üzeri kadınlara yıllık tarama mamografisi önermektedir(77). 40 yaşın altındaki kadınlarda kanser riskinin düşük olması, meme dokusunun radyasyona duyarlı olması ve gençlerde daha yoğun meme dokusundan dolayı çok faydalı olmamasından bu inceleme rutin olarak önerilmez(78,79). Standart mamografide mediolateral oblik (MLO) ve kraniyokaudal (CC) imajlar alınır(72). Üst üste bölgelerin daha detaylı incelenmesi amacıyla düz lateral görüntü, aksiller kuyruk görüntüsü (Kleopatra görüntüsü), vadi görüntüsü (cleavage), spot kompresyonlu magnifiye görüntüler ve yuvarlanmamış görüntülerde alınabilir(72,80). Mamografide temel amaç malignite bulgusu sayılabilecek asimetrik dansite, parankimal kontur değişikliği, yapısal distorsiyon ve bir tümör ile birlikte olsun ya da olmasın mikrokalsifikasyonları saptamaktır(81). Tetkikin sensitivite ve spesivitesi yüksek oranda meme parankiminin durumuna bağlıdır. Yaş, geçirilmiş cerrahi operasyonlar ve hormonal duruma bağlıdır(82). Yaşın artması ile birlikte memede genellikle yağ replasmanı görülür ve tetkikteki anormalliklerin görülebilirliğini artırır(83). Ayrıca kistler ve solid tümörler mamografide her zaman ayırt edilemeyebilirler. Bu yüzden bazı karsinomlar benign, bazı benign lezyonlar da karsinom görünümüne verebilirler(82).

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology), mammografide saptanan bir lezyonun üphe derecesini tanımlamak için oluşturulmuş bir grup sınıflamayı tanımlar.

Tablo 7. BI-RADS raporlama sistemi

| | |
|-------------------|--|
| BI-RADS 0 | USG veya ek görüntüleme gerekmektedir |
| BI-RADS 1 | Malignite açısından negatif |
| BI-RADS 2 | Benign bulgular |
| BI-RADS 3 | Olasılıkla benign |
| BI-RADS 4A | Dü ük malignite olasılı ı. |
| BI-RADS 4B | Orta derecede üpheli |
| BI-RADS 4C | İlimli yüksek malignite olasılı ı |
| BI-RADS 5 | Yüksek olasılıkla malign. |
| BI-RADS 6 | Malign oldu u kanıtlanmı |

BI-RADS 1 ve 2 için rutin (yıllık) takip, BI-RADS 3 için kısa aralıklı takip önerilirken BI-RADS 4 ve 5 lezyonlar için ise biyopsi önerilir (84).

2.6.2.Ultrasonografi

Mamografiyi tamamlayıcı ve 30-35 ya altındaki kadınlarda primer inceleme yöntemi olarak kullanılır (78). Tetkikin ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi avantajları iken mikro kalsifikasyonların ve derin yerle imli lezyonların saptanamaması ise dezavantajlarıdır(73). Ultrasonografi (USG) ba lıca semptomatik hastaların de erlendirilmesinde, mamografide saptanan kitlelerin detaylı incelenmesinde ve solid-kistik ayrımı ile bazı kitlelerde benign-malign ayrımının yapılmasında kullanılmaktadır(85,86). Bununla birlikte enfeksiyon geli en bir memede abse ara tırılmasında, meme kanseri tedavisinden sonra takibinde, aksiller lenf nodlarının de erlendirilmesinde ve giri imsel i lemlerde kılavuz olarak da kullanılmaktadır(82). Fakat memede en önemli endikasyonu bir kitlenin solid-kistik ayrımının yapılmasıdır(78). Memede en az 10 Mhz'lik lineer bir prob kullanılmalıdır(87).

Kistin sonografik özellikleri: Yuvarlak ya da oval konfigürasyon, düzgün sınırlar, anekoik iç yapı, kist posteriyorunda akustik güçlenme görülür(73).

Malign lezyonların sonografik özellikleri: Spikülasyon, angular kenar, belirgin hipoekojenite, gölgelenme, kalsifikasyon, duktal uzanım, dallanma paterni,

vertikal orientasyon ve mikrolobulasyondur. Bu özelliklerden sadece bir tanesinin varlığı lezyonun benign olarak kabul edilmemesi için yeterlidir (88).

Benign lezyonların sonografik özellikleri: Yoğun hiperekojenite, elipsoid konfigürasyon, hafif bilobulasyon veya trilobulasyon, ince ekojenik psödokapsül ve malign bulguların olmamasıdır(88).

2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme, noninvaziv ve iyonizan radyasyon kullanılmayan bir görüntüleme yöntemidir. Meme dokusu ile ilgili olarak mamografi ve ultrasonografi ile elde edilemeyen oldukça önemli bilgiler verir(73). Meme kanseri tanısı, evrelemesi ve diğer meme patolojilerinin saptanmasında mamografi ve ultrasonografiyle birlikte kullanılabilir(89). Dezavantajı klostrofobik hastalarda problem oluşturmalarıdır. Kontrast rezolüsyonu çok yüksek olduğundan yumuşak doku detayı mükemmeldir. Meme görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek sensitiviteye sahiptir. Duyarlılığı % 85-100 arasında değişir(90). Noninvaziv duktal karsinomda duyarlılığı % 95, invaziv lobuler karsinomda % 96, duktal karsinoma in situ da % 89'dur(91). Manyetik Rezonans Görüntülemenin benign meme patolojilerinde de duyarlılığı oldukça yüksektir. Ancak özgüllük % 37-87 arasında değişmektedir(90).

Meme MRG için genel kabul gören optimal bir teknik bulunmamaktadır. Görüntülemelerde intravenöz kontrast madde uygulanması gereklidir (82). Ayrıca meme tümörlerinin görüntülenebilmesi için yeterli düzeyde sinyal-gürültü oranı sağlanabilen yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyonla beraber yüksek basınçta gereklidir(92).

Yapılan görüntülemelerde en azından kontrast uygulamasından önce ve sonra T1 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır. Bazı meme lezyonları kontrast tutulumu sonrasında yüksek izointens görülebileceklerinden yüksek basınçlı kesitler ya da subtraksiyon görüntüleri almak gerekebilmektedir(93). T2 ağırlıklı görüntüler kist veya fibroadenomların saptanmasında faydasızdır(94,95).

Manyetik Rezonans Görüntülemede kontrast tutan lezyonların yapısal özellikleri 3 kategoriye ayrılır(96,97).

- 1. Duktal kontrastlanma:** Meme duktuslarının traselerinde lineer veya dallanmış şekilde kontrastlanma olmasıdır. Bu görünüm malignite için ipuçları uyandırıcı olmalıdır çünkü bunların çoğu duktal karsinoma in situ'dur(98).
- 2. Bölgesel kontrast tutulumu:** Meme konturlarına uyan alanda kontrast tutulumu olan ve kitle etkisi göstermeyen meme parankimidir. Bu arada kalan bir durumdur.
- 3. Kontrast tutan fokal alanlar fokal kitlelerdir:** Malign ya da benign fokal kitle en sık görülen durumdur. Lobule yada düzgün sınırlı, internal septasyonları olan lezyonlar benignite lehine değerlendirilirken lezyonda çevresel kontrast tutulumu veya spiküle olanlar ise malignite lehine değerlendirilir(93).

Manyetik Rezonans Görüntülemede tek seansta sagittal, aksiyel ve koronal kesitlerin alınabilmesi önemli avantajlarından birisidir.

2.7. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

1946 yılında meme kanseri görüntülemesi ile ilgili ilk nükleer tıp çalışmaları fosfor-32 ile başlamış olup, devamında da birçok radyofarmasötik madde ve görüntüleme yöntemi denenmiştir. Talyum-201, Teknesyum-99m-tetrofosmin, Teknesyum-99m-sestamibi ve günümüzde en çok kullanılan bir PET radyofarmasotiği olan ^{18}F -FDG'dir (99).

Meme kanseri tanısı alan hastalarda evrenin doğru olarak belirlenmesi tedavi yaklaşımlarında en önemli noktadır. Çünkü hastalığın yaygınlığının bilinmesi ile prognozun belirlenmesi ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi arasında önemli bir korelasyon bulunmaktadır(100). Meme kanserli hastaların doğru bir şekilde evrelendirilmesi hasta ve klinisyenini uygun tedavi seçimine yönlendirmesi ve sistemik tedavi yerine bölgesel tedavi kararının verilmesi gibi alternatifler için yol gösterici olmaktadır.

Günümüzde meme kanserinde geleneksel olarak ve en sık metastaz izlenen alanlar dikkate alındığında non invaziv tetkikler rutin başlangıç evrelemede kullanılmaktadır. Bu tetkikler kemik sintigrafisi, karaciğer USG ve akciğer grafisidir. Bu tetkikler dışında hastalığın evreleme, tedavi yanıtı ve takibinde PET/BT de oldukça faydalı olmaktadır.

2.7.1.Sintimamografi

Meme kanseri taraması ve tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri MG ve USG'dir. Bu iki yöntemde de benign ve malign meme lezyonları bazen benzer görünümde olabilmekte ve bu durum da gereksiz negatif meme biyopsilerine neden olmaktadır. Bu yüzden biyopsiden yararlanabilecek hastaların non-invaziv yöntemlerle seçimi gereksiz biyopsi sayısının azaltılmasında önemlidir.

Sintimamografi (SMG) meme kanseri tanısında çeşitli radyonüklidler kullanılarak uygulanan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ga-67, Tc-99m MDP (metilendifosfonat), Tl-201 klorid ve iaretli somatostatin analogları ile Tc-99m MB (metoksi-izobütil-izonitril) sintimamografide meme kanserinin görüntülenmesinde kullanılacak ajanlardır. Bu ajanlardan Tc-99m MB sintimamografi yüksek duyarlılığa sahip olması ve meme kanseri teshisinde MG'nin özgünlüğünü artırması nedeni ile günümüzde meme kanseri görüntülenmesinde de yerini hala korumaktadır(101,102).

Tc-99m MB'nin tümör hücreindeki tutulumunda daha çok transmembran potansiyeli, hücre içindeki mitokondri sayısı ve multi drug rezistans (MDR) mekanizmasında rol oynayan P-glikoproteininin varlığı önemlidir(103,104). Tc-99m MB SMG yöntemi MG'nin meme kanseri tanısında özgünlüğünü artırmakta, memenin benign ve malign lezyonlarının ayırıcı tanısına yardımcı olmakta ve sonucu negatif gelen meme biyopsisi sayısının azaltılmasını sağlamaktadır(103,104). Bu tetkik ile yapılan 5340 hastanın değerlendirildiği, 64 çalışmanın meta analizinde Tc-99m MB sintigrafisinin duyarlılığı % 85,2, özgüllüğü % 86,6 ve doğruluk oranı % 85,9 olarak bulunmuştur(105).

Ayrıca Tc-99m M B SMG yöntemi ile aksiller lenf nodu metastazlarının belirlenmesi, kemoterapiye dirençli yada duyarlı hastaların saptanması, kitlenin kemoterapiye cevabını de erlendirmede ve meme kanserinin skar dokusundan ayırt edilmesinde invaziv olmayan, güvenilir bir tanı metodu olarak kullanılabilir(106-109). Meme kanserli multi drug rezistans pozitif hastalar kemoterapiye dirençli yada dü ük düzeyde yanıt vermektedir. Sintimamografi (SMG) multi drug rezistans pozitif hastaları noninvaziv olarak belirleyebilmekte ve hastaların tedavi seçimine yardımcı olmaktadır(110,111).

Sintimamografi endikasyonları(112,113):

- üpheli MG bulgular
- Yo un meme dokusu ve parankimal meme bozukluklu u olan hastalarda
- Memede palpe edilen kitlesi olan ancak MG ile tanı konulamayan hastalarda
- Meme implantlarında
- Memenin iyatrojenik yapısal bozukluklarında
- Primeri bilinmeyen bir adenokarsinomun aksiller lenf nodu metastazında
- Postmenapozal hormon replasman tedavisi alan ancak MG ile tanı konamayan hastalarda
- Meme kanserinin yaygınlı nı saptamada
- Serum tümör belirteçleri yüksek olan palpe edilen kitlesi olmayan hastalarda
- Bilateral meme kanseri yada multisentrite üphesinde
- Biyopsi alanlarının belirlenmesinde kullanılabilir.

Yapılan çalı malarda SMG'nin nonpalpabl veya 1 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılı ı belirgin ekilde dü ük bulunmu olup fibroadenom, apse gibi benign bazı patolojilerde yanlı pozitiflikten kaynaklanan özgülük dü ü üne de dikkat çekilmi tir(114).

Son yıllarda genel kabul gören görü SMG'nin bu sınırlamaları nedeniyle bir tarama testi olarak kullanılamayaca ı fakat nondiyagnostik olan yada de erlendirmede problemlerle kar ıla ılan MG olgularında yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabilce i görü ü a ırlık kazanmı tir(105, 114).

2.7.2.Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi radyofarmasötikler kullanılarak, planar ve-veya tomografik görüntüleme yapılabilen çok duyarlı bir nükleer tıp yöntemidir. Tüm vücut kemiklerinin metastaz yönünden non-invaziv bir şekilde aynı anda taranmasına olanak sağlayan tek görüntüleme yöntemidir. Kemik sintigrafisinde radyofarmasötik olarak genellikle Teknesyum 99m ile ba lanmış fosfat bile ikleri (Tc-99m-MDP, Tc-99m-HMDP gibi) kullanılır. Tc-99m'in gama enerjisi 140 keV olup yarılanma ömrü 6 saattir. Yeti kin bir hastaya verilen aktivite dozu 740–1110 MBq (20–30 mCi) arasındadır. Kullanılan bu radyofarmasötikler kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından kemorezorpsiyon yoluyla tutulurlar. Kemik dokudaki artmış aktivite tutulumunun nedeni öncelikle artmış osteoblastik aktiviteye ve o bölgedeki artmış kan akımına veya her ikisine ba lıdır(115-118).

Normal artlarda kemik metastazları trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm.'ye ulaşmaya ve kemik mineral dokunun % 40-50'si kaybedilinceye kadar radyolojik yöntemlerle görüntülenemezler. Bu sebepten dolayı kemik sintigrafisi metabolik değişiklikleri anatomik değişiklikler başlamadan önce görüntüleyebildi inden radyografiye üstündür(119,120).

Malign hastalıklarda yapılan kemik sintigrafisi taramalarında izlenen soliter kemik lezyonlarının yaklaşık üçte biri benign veya kemi in normal varyasyonlarından oluşmaktadır. Kemik sintigrafisinde aktivite artışı ile izlenen benign lezyonlar; kırık dokunun benign tümörleri, osteoid osteoma, paget hastalığı, fibröz displazi, fraktür, travma, osteoartrit, osteomyelit, yumu ak doku enflamasyonu ve daha önce geçirilmiş cerrahi müdahalelerdir. Kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu gösterebilecek normal kemik alanları ise kafa tabanı, kalsifiye tiroid kırık dokunun, kostokondral eklemler, paranasal sinüsler, sternum, sakroiliak eklemlerdir. Ayrıca daha önce radyoterapi görmüş kemiklerde, ileri derecede indifferansiye hücreli tümörlerde veya çok hızlı büyüdüğü için osteoblastik reaksiyon göstermeyen kemik metastazlarında yalancı negatif görünüm izlenebilir. Bu yüzden hastalardan kemik sintigrafisindeki bu yanlış pozitif/negatif sonuçları

azaltmak için detaylı bir anamnez alınması, laboratuvar sonuçları ve di er görüntüleme yöntemleriyle birlikte de erlendirilmesi önemlidir(119,120).

Yapılan çalı malarda meme kanseri tanısı alan hastaların yakla ık % 70'inde hastalı ın herhangi bir döneminde kemik metastazı geli mektedir(121). Evre I meme kanserinde pozitif sintigrafi sıklı ı % 2,5 iken Evre III'de % 16 olarak bildirilmi tir(122,123). Meme kanserli hastalarda ortalama 4 yıllık izlem sonrası % 36 oranında rekürrens görülmü ve ilk rekürrens oda ı ise iskelet sistemi olmu tur (123).Evre I, TI ve iyi diferansiye tümörlerde rekürrens hızı dü ük olmasına ra men kötü prognostik faktörlere sahip meme kanserli hastaların takibinde kemik sintigrafisi önerilmektedir.

Cook ve ark (124) yaptıkları çalı mada meme kanserli hastalarda kemik sintigrafisi ile PET karşıla tırmı lar osteolitik kemik metastazlarını saptamada PET'nin üstün oldu u sonucuna varmı lardır. Buna kar ın osteoblastik metastazlar dü ük metabolik aktivitesi nedeniyle PET 'te dedekte edilememektedir (124,125).Bu yüzden PET/BT görüntülemeye BT kesitleri osteoblastik metastazlar açısından iyi de erlendirilmelidir.

Kemik sintigrafisi tedaviye yanıtın de erlendirilmesi amacıyla kullanılacaksa tedavi sonrası ilk 6 ay içinde kemiklerdeki osteoblastik aktivite artı na dikkat edilmesi gerekir. Bu dönemde kemik sintigrafisinde lezyonların aktivite tutulumunda artı izlenir ve bu duruma alevlenme (flare) fenomeni denir(126-129).

Metastatik hastalık kemik sintigrafisinde farklı ekillerde görülebilir;

- Lezyon bölgesinde fokal artmı aktivite tutulumu ekinde görülebilirler. E er çok sayıda metastatik odak varsa kemiklerde yaygın ve düzensiz birden fazla aktivite tutulumu görülür.
- leri derecede yaygın kemik metastazlarına superscan adı verilir. Bu durum aksiyel iskelette düzenli ve artmı aktivite tutulumu, zemin aktivitesinin çok dü ük izlenmesi, böbreklerin vizüalize olmaması ile karakterize bir tablodur. En

sık prostat ve meme kanserleri metastazlarında görülürken hiperparatiroidizm gibi metabolik hastalıklarda da superscan görünümü izlenebilir.

- Kemik metastazları % 3 oranında normal görünebilir. Böyle durumda kemiklerde metastaza karşı cevap gelişimi olup sintigrafi yalancı negatif sonuç verebilir.
- Nadiren metastazlar (% 2 oranında) fotopenik alanlar şeklinde görülebilir. Bu hastalarda metastaz olan bölgedeki kan akımının azalması veya durması; kemik iliğinin tümör hücreleri tarafından invazyonu; reaktif osteoblastik cevabın çok az olması ve yaygın osteolizis olması sonucu bu durum oluşabilir (120,126,139,130).

Kemik sintigrafisinde protezler, radyografik kontrast maddeler ve diğer atenüasyon kaynağı maddeler normal yapıların görülmesini engelleyebilir. Bununla beraber idrar bulaşması, enjeksiyon hataları, hasta hareketi, tetkikten hemen önce başka bir radyonüklid kullanılması ve enjeksiyon sonrası normal süreden daha erken görüntüleme yapılması da artefaktlara yol açabilmektedir(131).

2.7.3. Pozitron Emisyon Mammografi

Meme kanserinin erken dönemde tanısı ve evrelendirmenin doğru yapılması hastalığın seyri ve prognozunu belirleyen çok önemli faktörlerdir. Günümüzde memede saptanan üpheli lezyonların değerlendirilmesinde ve meme kanserinin doğru evrelendirilmesinde USG, mammografi ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri bazen yetersiz kalabilmektedir.

Pozitron Emisyon Mammografi (PEM) adı verilen ve son yıllarda geliştirilmiş olan teknoloji ile memede çok küçük boyutlarda bulunan lezyonlar henüz anatomik olarak görüntülenebilecek düzeye gelmeden gösterilebilmektedir. Dünyada az sayıda merkezde bulunmaktadır.

Hastalara diğer nükleer tıp tetkikleri ve PET’te olduğu gibi intravenöz yolla verilen radyofarmasötik maddenin vücutta 60-90 dk içerisinde dağılması beklendikten sonra yüksek rezolüsyonlu PEM çekimi ile memede bulunan anormal dokuya ait tutulumlar 1.6 mm’ye varan duyarlılıkla detaylı bir şekilde ortaya konabilmektedir. PEM ile memenin sıkı tırılmasından ziyade yalnızca hareketsiz

hale getirilmesi hedeflendi inden çekim sırasında mammografiye göre daha fazla hasta konforu sunulmaktadır.

PEM meme lezyonlarını göstermede duyarlılığı % 90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Evreleme ve cerrahi planlamanın daha doğru olarak yapılmasını sağlayarak gereksiz meme biyopsilerin ve reeksiyonların önlenmesine ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilmektedir. Bunun yanında hastanın medikal tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde ve lokal nükslerin saptanmasında da anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu vurgulanmıştır.

2.7.3.1. Pozitron Emisyon Mammografi Endikasyonları

- MR veya mammografideüpheli lezyon görülen hastalarda tanı amaçlı
- Cerrahi öncesi planlama ve evreleme
- Multisentrik/Multifokal tümörlerde diğer memede malignite araştırması
- Aksiller lenf nodu metastazı araştırması
- Lokorejyonel nükste yeniden evreleme
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

PEM meme kanseri üphesinde daha erken evrede tanı; MR'ın tanı duyarlılığının düğü (menstrüasyon proliferasyon fazı gibi) durumlarda; obez, kifotik, metal implantlı, klostrofobik hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda faydalı olduğu görülmüştür(132).

2.7.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT, pozitron yayan radyonüklidlerin gama ışınlarını dedekte ederek farklı uzaysal düzlemlerde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntüler elde edilebilen bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. PET, çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografiye ek olarak fonksiyonel ve metabolik görüntüleme yapmaktadır. Bu yüzden birçok fizyopatolojik durumda dokularda henüz anatomik değişiklikler ortaya çıkmadan fonksiyonel ve metabolik değişikliklerin görüntülenebilmesi erken tanı adına avantaj oluşturmaktadır. Günümüzde anatomik görüntülemede yaygın olarak

bilgisayarlı tomografi, daha azda manyetik rezonans görüntülemeyle entegre cihazlar halinde kullanılmaktadır.

1930' lu yıllarda pozitronun ve siklotronun ke fi, takip eden yıllarda yapay radyoaktivitenin ve ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F gibi pozitron salıcı bazı radyonüklidlerin tanımlanması ile nükleer tıbbın temelleri atılmıştır. 1950 ve 1960'lı yıllarda ise pozitron salıcı fizyolojik radyonüklidlerin biyomedikal ara tırmalarda efektif olarak kullanılmaya başlanması, sintilasyon kameraların geliştirilmesi, Back Projection yöntemi ile gama ışınlarından görüntü oluşturma çalışmaları ve ilk medikal siklotron ünitesinin kurulması nükleer tıbbın gelişmesine katkıda bulunmuştur.

1970' li yıllarda Hounsfield ve Ambrose'nin x-ışınlı bilgisayarlı tomografiyi ke fi ile tıbbi görüntüleme alanında yeni bir dönem başlatması (133), çok detektörlü PET tarayıcısının geliştirilmesi ve ilk rekonstrüksiyon, örnekleme ve atenuasyon düzeltme çalışmaları ile beraber Amerikadaki Massachusetts General Hospital gibi bazı önemli tıp merkezlerinin siklotron kullanarak pozitron salıcı radyonüklidlerin üretimine başlaması ve üretilen radyonüklidlerin biyomedikal ara tırmalarda kullanılması pozitron görüntülemeye bir ivme kazandırmıştır. 1976 yılında ilk ticari PET görüntüleme sistemi (ECAT) piyasaya sürülmüştür. Sonraki yıllarda PET cihazları geliştirme süreci içerisinde sisteme daha çok sayıda detektör, ring ve foton çoğaltıcı tüp (PMT) eklenmesi ile sistem duyarlılığı ve rezolüsyonu artırılmış, görüntüleme süresi ise kısaltılmıştır(134,135).

Günümüzde tıptaki gelişmelerin yanı sıra teknolojik ve bilimsel gelişmeler (çekirdek fiziği, radyofarmasi, elektronik, biyomedikal ve bilgisayar teknolojisi gibi) yüksek rezolüsyonlu PET görüntülemeyi mümkün kılmıştır. PET cihazları ilk yıllarda sadece bilimsel ara tırmalarda kullanılırken BT ile entegre edilen PET/BT cihazları sonraki yıllarda yüksek tanimsal potansiyeli ile rutin klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. PET tarayıcıları başlangıçta tek kesitlik görüntü alan ve ortalama 32 adet NaI(Tl) detektöründen oluşan sistemler iken (çözünürlük ~ 2 cm) günümüzde farklı kristal (LSO, BGO, GSO gibi) yapılarında ve daha çok sayıda detektörden oluşan, aynı anda birkaç kesit görüntü alabilen sistemler haline

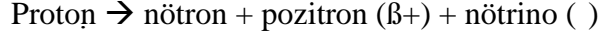
dönümü tür. Bu gelişmeler sayesinde cihaz çözünürlüğü 2 cm den 0,5 cm'nin altına inmiştir.

Pozitron yayıcı radyonüklidler genellikle düşük atom numaralı ve çok kısa yarı ömürlüdür. Bu radyonüklidler siklotron adı verilen kapalı partikül hızlandırıcı sistemlerde yapay olarak üretilebilmekte ya da jeneratör sistemlerinden sağlanabilmektedir. Pozitron yayıcı radyonüklidler radyoaktif bozunmaları sonucunda birbirine 180 derece zıt hareket eden 511 keV sabit enerjide bir gama ışının çifti yayarlar. Meydana gelen yüksek enerjili bu foton çifti “koinsidens (e⁺ zamanlı) deteksiyon” yapabilen PET tarayıcılarda tespit edilebilir. Gama kameralar tek doğrultuda yayılan gama fotonu detekte edebilirken, PET kameralar aynı anda aynı yerde oluşan ve zıt doğrultuda hareket eden fotonları detekte edebilmektedir. Bu radyonüklidler son derece biyogenik elementler olmaları ve biyomoleküllere kolayca bağlanabilmeleri nedeniyle istenen biyokimyasal olaya yönelik radyofarmasötikler oluşturularak vücut kimyasını *invivo* görüntüleme açısından gelecek için büyük potansiyel sunmaktadırlar.

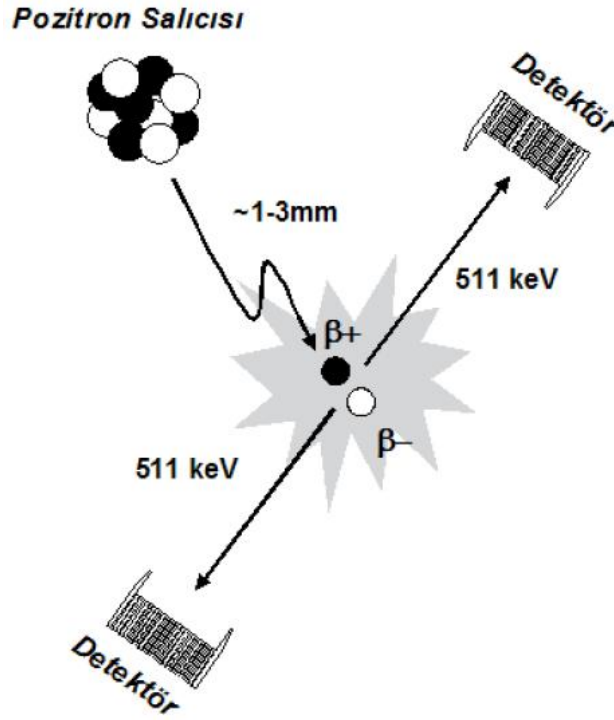
Flor-18 diğerlerine göre uygun yarı ömrü (110 dk) nedeniyle bölgesel siklotron merkezlerinde üretilmekte ve 3-4 saatlik mesafedeki yakın PET ünitelerine dağıtılmaktadır. Ancak pozitron yayıcı radyonüklidlerin birçoğuna nakledilemeyecek kadar kısa yarı ömürlü olduklarından bu radyofarmasötiklerle görüntüleme yapabilmek için PET kamera kullanan merkezlerin bünyelerinde siklotron bulundurma zorunlulukları ortaya çıkmaktadır.

Pozitron, elektronun zıt parçacığı olup elektron ile aynı kütleye sahip, partiküler bir radyasyondur. Pozitron salıncısı radyoaktif maddeler siklotronunda, kararlı izotopların proton, döteron, helyum çekirdeği gibi yüklü partiküller ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Siklotronunda, yüklü partiküller de iken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılarak hedefe yerleştirilmeye olan kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Pozitron yayılımı yapan radyoaktif maddeler (radyonüklitler) doğada bulunmazlar. Tıbbi amaçla kullanılan siklotronlar 20 MeV'nin altında olan siklotronlardır. Daha güçlü olanlar fizik alanında ve araştırma amacıyla kullanılırlar. Böylece hedefte bulunan kararlı

izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerek tekrar kararlı hale dönmek için pozitron salmaya başlarlar. Yani radyoaktif bozunma sonucunda siklotron yardımıyla çekirdekte proton, nötron ve pozitrona dönüşür.



Radyoaktif bozunma sırasında atom çekirdeğinin indirgenmesi ile salınan pozitron bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar ilerleyerek ortamda mevcut olan serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki parçıkül de enerjiye dönüşür ve ortaya birbiri ile 180° açı yapan, 511 keV enerjiye sahip iki gama fotonu çıkar. Bu olaya “Anihilasyon” adı verilir (ekil 5). Bu olay 9-10 nano saniye gibi çok kısa bir zaman aralığında gerçekleşir. PET tarayıcının çözünürlüğüne belirleyen önemli bir faktör pozitronun salındıktan sonra annihilasyon oluncaya kadar geçen sürede kat ettiği mesafedir. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkileyerek kantitasyon hatalarına da neden olmaktadır.(136,137).



ekil 5. Anihilasyon

PET tarayıcıda karışık duran iki dedektör oluncu iki fotonu neredeyse aynı anda algılar, buna koincidans saptanması denir. Bu iki dedektörü birleştirilen hayali

çizgiye “line of response” ve iki fotonun kolimatör kullanılmadan saptanmasında kullanılan tekni e de elektronik kolimasyon denir. Aynı zaman penceresinde kar ılıklı iki dedektör tarafından saptanan koinsidans olayları 3 ekilde olabilir. Anhilasyon fotonları dokudan geçerken Compton saçılımına u rayabilir ve uygun enerji ve zaman aralı nda iki zıt dedektör tarafından algılanan bu saçılım koinsidansı gerçekleştirir. Pozitron anhilasyonu farklı yerlerinden kaynaklanan iki ilgisiz 511 keV’lik fotonun belirlenen zaman aralı nda dedektör çifti tarafından saptanmasına rastgele koinsidans adı verilir. Rastgele koinsidanslar geri plandaki aktivitenin azalmasına ba lı olarak görüntü kontrastının kaybına neden olurlar.

Gerçek koinsidans dı ndaki koinsidansların önlenmesi için farklı yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin ba nda septa ile aksiyel kolimasyon uygulamasıdır. Septa kullanımı istenmeyen koinsidans olaylarının saptanmasını azaltmasına ra men gerçek koinsidansı da azaltaca ndan duyarlılıkta azalmaya neden olmaktadır.

Foton dedektörde ilk olarak sintilasyon kristalleri ile etkile ir. Farklı kimyasal yapılardaki [NaI(Tl),BGO, LSO gibi] sintilasyon kristallerinin özelli i radyasyon ile etkile tikleri zaman bir ı ıltı olu turmalarıdır. Sintilasyon kristalinde 3 çe it fiziksel olay meydana gelir. stenmeyen fakat en sık olan olay Compton saçılımıdır. Compton saçılımında foton, atomların dı elektronları ile etkile erek enerjisinin bir kısmını kaybeder ve yeni bir yöne do ru saçılır. Asıl istenen foto elektrik olay ise daha az sıklıkla meydana gelmektedir. Foto elektrik olayda gelen foton atomun iç elektronuna enerjisini aktararak yok olur. Dı arıya do ru hareket eden bu elektron kristalde di er atomların iyonize olmasına neden olur. Bu iyonize atomlar eski konumlarına dönerken çevreye ı ık ve enerji salarlar.

Dedektör yapısındaki ikinci parça sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelli i olan, olu an parlamayı yüksek voltaj akımı ile arttıran ve kayıt edilebilir hale getiren foton ço altıcı tüplerdir (PMT). Puls yükseklik analizörü, 511 keV enerjideki fotonları istenmeyen fotonlardan ayırmaya yardım eder. PET cihazındaki elektronik devreler her bir kristalden gelen elektriksel uyarıları de erlendirerek bir dizi algoritma yardımıyla gerçek koinsidansları ayırt etmektedir. Bu amaçla kullanılan algoritmalarından bazıları unlardır:

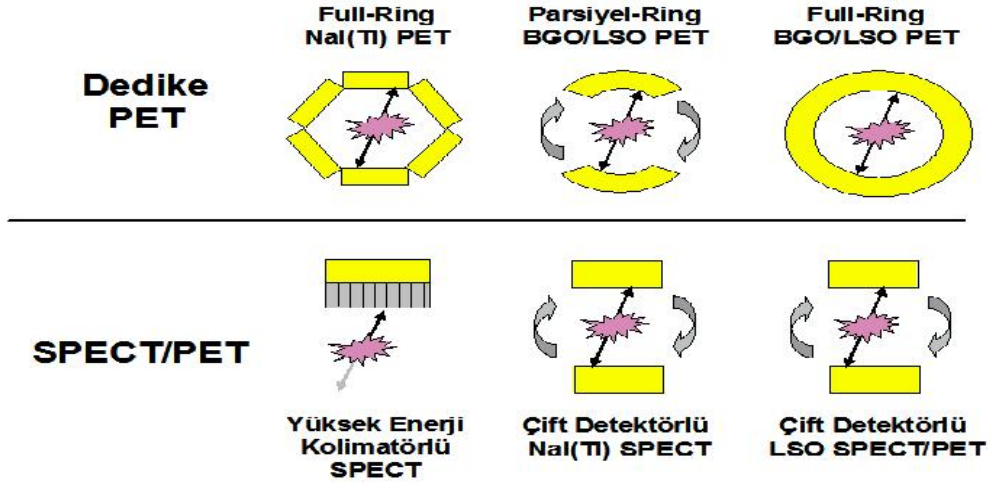
- a. Koincidans penceresi: ki zıt yönlü olayın aynı olayın parçası oldu unu kabul etmek için gereken süredir. Genel olarak 10 ns' den kısa olmalıdır.
- b. Uçu Süresi (time of flight): Merkez noktadan 30 cm uzakta gerçekleşen bir olayda iki fotonun dedekte edilmesi arasında yaklaşık 1 ns süre farkı olmaktadır. ki fotonun dedekte edilmeleri arasındaki süre farkının ölçülmesi bu olayın line of response' ta hangi noktada oldu u konusunda fikir verebilmektedir.

Dedike PET sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunmaktadır. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur. En çok kullanılan kristal çe itleri ve özellikleri a a ıda özetlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Farklı kristal materyallerinin özellikleri

| Özellikler | NaI (Tl) | BGO | LSO | YSO |
|-----------------------|----------|------|-------|------|
| Etkinlik (%) 10 mm | 29 | 62 | 58 | 32 |
| Refraksiyon ndeksi | 1,85 | 2,15 | 1,82 | 1,80 |
| Yo unluk (gr/cc) | 3,67 | 7,13 | 7,40 | 4,54 |
| Ba ıl I ık ntensitesi | 100 | 15 | 50-75 | 85 |
| Higroskopik Özellik | + | - | - | - |
| Pik Dalga Boyu (nm) | 410 | 480 | 420 | 420 |
| Bozunma Sabiti (ns) | 230 | 300 | 40 | 70 |

PET tarayıcılarında farklı sintilasyon kristalleri yanında farklı mekanik ve konfigürasyonlar da kullanılmaktadır. Genel amaçlı, tek detektörlü bir gama kamerada 511 keV'lik bir kolimatör, uygun kalınlıkta NaI(Tl) kristali ve yazılım ile yapılabilece i gibi tam halkalı dedike PET görüntüleme sistemlerine kadar geniş bir yelpaze yer almaktadır (ekil 6) (138-141).



ekil 6. PET detektör yapıları

2.7.4.1.PET Radyonüklidleri ve Kullanım Alanları

PET görüntülemede birçok radyonüklid kullanılmakta ve bunların fizik yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında de i mektedir. Bir radyonüklidin ba langıç aktivitesinin yarıya dü mesi için gereken süre fizik yarı ömür ($T_f \frac{1}{2}$) olarak adlandırılır ve fizik yarı ömür her bir radyonüklid için karakteristiktir.

Flor-18 (^{18}F) i aretli bile ikler PET çalı malarında % 90 oranı ile en çok kullanılan radyonükliddir. Bunun nedeni ^{18}F 'in fizik yarı-ömürünün 110 dakika civarında olması ve nispeten di er radyonüklidlere oranla bu uzun fizik yarı-ömürü sayesinde üretim yapılan tesislere yakın PET merkezlerinde kullanılmasına olanak vermektedir. PET görüntülemede en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı-ömürleri ve elde edili yöntemleri Tablo 9'de özetlenmi tir.

Tablo 9. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler

| Radyonüklid | Fizik Yarı-ömür (dk) | Üretim Yöntemi |
|-------------|----------------------|----------------|
| Flor-18 | 109.7 | Siklotron |
| Karbon-11 | 20.4 | Siklotron |
| Galyum-68 | 68.3 | Jeneratör |
| Azot-13 | 9.96 | Siklotron |
| Rubidyum-82 | 1.25 | Jeneratör |
| Oksijen-15 | 2.07 | Siklotron |

Günümüzde en çok kullanılan PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları Tablo 10’da sıralanmıştır.

Tablo 10. PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları

| Görüntüleme Ajanı | Kullanım alanı |
|--|---------------------------------------|
| ¹⁸ F florodeoksiglukoz | Bölgesel glukoz metabolizması |
| ¹⁸ F sodyum florid | Kemik tümörleri |
| ¹⁸ F N-metil spiperon | Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri |
| ¹⁸ F spiperon | Dopamin D2 reseptörleri |
| ¹⁸ F fluoro-L-thymidin | Hücre proliferasyonu |
| ¹⁸ F-17-B- estradiol | Estrojen reseptörleri |
| ¹⁸ F fluromisonidazole | Hipoksi |
| ¹¹ C metionin | Amino asit uptake/Protein sentezi |
| ¹¹ C deoksiglukoz | Bölgesel beyin metabolizması |
| ¹¹ C timidin | Hücre proliferasyonu |
| ¹¹ C kolin | Tümör proliferasyonu |
| ¹¹ C N-metil spiperon | Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri |
| ¹¹ C bütanol | Beyin kan akımı |
| ¹¹ C karbon monoksit | Beyin kan hacmi |
| ¹¹ C raclopride | Dopamin D2 reseptörleri |
| ¹¹ C karfentanil | Opiat mü reseptörleri |
| ¹¹ C flumazenil | Benzodiazepin (GABA) reseptörleri |
| ¹¹ C Verapamil | Gelişen P-gp direnci |
| ¹⁵ O oksijen | Oksijen ekstraksiyon fraksiyonu |
| ¹⁵ O karbon monoksit | Beyin kan hacmi |
| ¹⁵ O su | Beyin kan akımı |
| ¹⁵ O karbon dioksit | Beyin kan akımı |
| ⁷⁶ Br bromospiperon | Dopamin D2 reseptörleri |
| ¹²⁴ I anti-HER2 antikorları | Hormon tedavisine direnç |

2.7.4.2.PET Uygulamaları

PET görüntüleme günümüzde en çok onkoloji (% 74), kardiyoloji (% 17) ve nöroloji (% 9) alanlarında kullanılmaktadır.

2.7.4.2.1. Onkolojik Kullanım Alanları

- Tedavi öncesi evreleme,
- Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi
- Tedavi sonrası yeniden evreleme,

- Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
- Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.
- Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
- Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
- Hasta hakkında prognostik değerlendirilmeleri yapılması,
- Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
- Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
- Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı

2.7.4.2.2.PET Görüntülemenin Klinik Avantajları

Hastalık sürecinde vücutta fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler anatomik değişikliklerden çok daha önce ortaya çıkar. Bu yüzden PET/BT hastalıkların erken tanısı, etkin tedavi yönetiminde ve bunlara bağlı olarak uzun süreli yaşam sürelerine katkı sağlamaktadır. Hastalara uygulanan tedaviye hastalığın yanıtını erken dönemde değerlendirilebilmesine olanak sağlayarak daha etkin tedaviye ve gereksiz hastanede kalma süresini azaltarak hastaların ilaç komplikasyonları ve yan etkilerinden korunmasına yardımcı olur.

PET/BT onkolojik hastaların tanısı ve evrelendirilmesinde çok sayıda tetkik ile sağlanabilecek verileri tek bir görüntüleme yöntemi ile sağlayarak hastaya gereksiz tetkik yapılması önlenir, ekonomik kazanç sağlanır ve hastanın aldığı radyasyon dozu azaltılır.

İleri evre onkolojik hastalara gereksiz cerrahi uygulanmasını önleyerek masraf, güçlüğü ve zaman kaybı önlenerek hastalar mortalite ve morbiditeden korunur.

Kantitatif değerlendirilmeleri yapılarak klinik değerlendirilmeleri daha doğru bir şekilde yapılır.

Yaygın hastalığı bulunan vakalarda en uygun biyopsi yeri tespitine yardımcı olabilir.

Ayrıca tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunun ayırıcı tanısında yarar sa layarak uygun tedavi yöntemine katkı yapar.

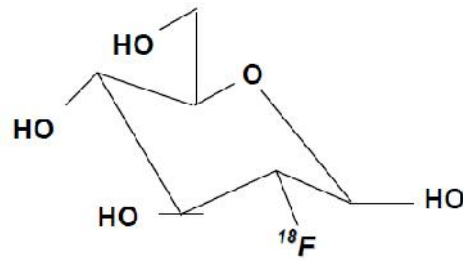
2.7.4.2.3.PET Görüntülemenin SPECT Görüntülemeye Olan Avantajları

PET/BT ile perfüzyon ve metabolizma hakkında fonksiyonel kantitatif bilgiler elde edilebilir. Uzaysal çözünürlü ü (yaklaşık 3 mm) SPECT'e oranla (> 1 cm) çok daha iyidir.

SPECT ile gerçek anlamda yapılamayan attenuation correction PET/BT de yapılabilmektedir. PET/BT ile yüksek sayım istatisti i (temporal çözünürlük) sayesinde dinamik görüntüleme yapılabilmektedir.

2.7.4.3.FDG'nin Biyodanımı

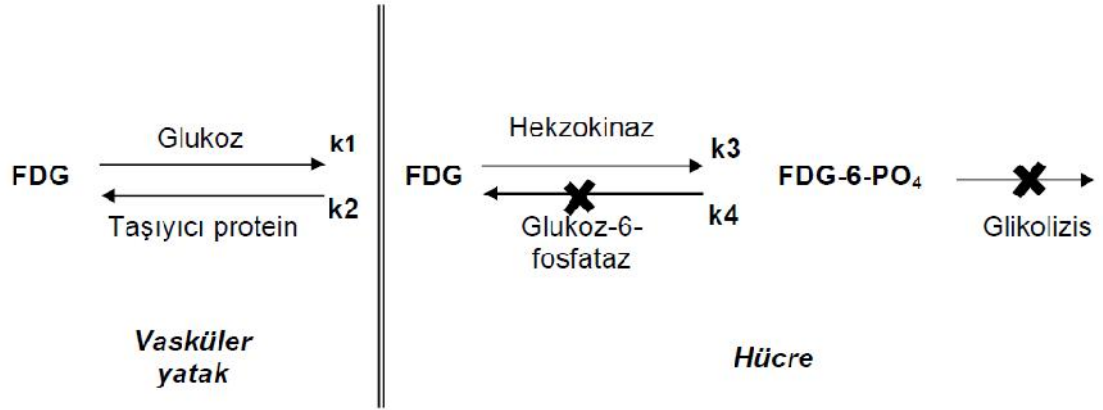
Malign hücreler normal hücrelerden farklıla maya ba laması ile beraber bu hücrelerin metabolizmalarında önemli farklılıklar olu ur. DNA sentezinin artması ve amino asit kullanımı bunlar arasında sayılabilir. Hücrelerdeki bu metabolik de i iklikler onkolojide FDG PET kullanımının biyokimyasal temelini olu turur (ekil 7). Malign hücrelerdeki bu artımı metabolik hıza sebep olarak pekçok faktör ileri sürülmü tür (142).



ekil 7. 2-deoxy-2-(¹⁸F) fluoro-D-glucose [(¹⁸F) FDG]'un kimyasal yapısı

FDG vasküler problem olmayan dokularda glukoz ile aynı ekilde kolayla tırılmı transport mekanizması ile hücre içerisine girer ve heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine ra men daha ileri metabolik yollarına girmeyerek hücre içerisinde birikir(143,144)(ekil 8). Normal hücreler ile kıyaslandı nda

malign hücrelerindeki azalmı glukoz-6-phosphataze enzim düzeyleri, artımı hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'in hücre içinde daha uzun süre kalmasını sağlar (144,145). Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile dokulardaki FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan ortalama 45-60 dakika sonra ulaşılır (146-148).



ekil 8. FDG Uptake'inin kompartman modeli

Tümör dokusunda dominant olan 12 adet glukoz taşıyıcı protein tanımlanmıştır. Malign hücrelerin biokimyasal karakteristik özellikleri arasında; hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1 ve glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı, buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (149,150). Glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile dolaşım sisteminden hücre içine alınan FDG vücutta glukoz ile benzer biyodinamik gösterir (148,151-153).

Tümör hipoksisine bağlı olarak dokularda artı gösteren faktör-1-alfa'nın, Glut-1 reseptörlerini up-regüle etmesi de glukoz kullanımını arttıran etmenlerden birisi olarak gösterilmiştir (145). FDG kanser spesifik bir ajan olmadığı gibi sarkoidoz, tüberküloz ve fungal enfeksiyon gibi birçok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artımı tutulum göstermektedir (143). Malign lezyonlarda, benign

patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır(151).

Yapılan çalışmalarda FDG uptake'inin plazma glukoz düzeyinden etkilendiğini, kan glukozu yüksek olduğunda tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir(149,152). Bu yüzden en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir(152). Myokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için ise 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 50-60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi ortalama 45 dakikadır.

2.7.4.3.1. ¹⁸F FDG normal biyodanılımı ve görüntüleme bulguları

Beyin korteksi glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG uptake'ine sahiptir (143).

Santral sinir sistemindeki (SSS) metastatik lezyonlarının gri cevher ile benzer düzeyde FDG tutulumu göstermesi nedeniyle, PET/BT görüntülemesinde rastlantısal olarak SSS metastazı tespit oranı % 1'den daha azdır (154). Bu nedenle rutin tüm vücut görüntülemesinde sıklıkla kafa görüntü alanına alınmamaktadır (155). Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde orta düzeye kadar, glukoz sekresyonu nedeniyle de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilmektedir(156). Ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çi neyen yada konuşan olgularda masseter kası ve larinksde FDG uptake'i gözlemlenebilir.

Myokardiyal FDG aktivitesi toklukta belirgin iken açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde izlenir. Açlık durumunda izlenen düşük düzeydeki myokard aktivitesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin kullanılmasındandır(157).

Böbrekler normal şartlarda glukozu absorbe ederken FDG'yi glukoz gibi algılamayarak absorbe etmezler. Bu nedenle FDG proksimal tübüllerde çok az

miktarda reabsorbsiyona u rasa bile büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Damardan enjekte edilen FDG'nin % 16'sı ilk 1 saat içerisinde, % 50'si ise 135 dakika içerisinde idrar yolu ile vücuttan atılır(148). PET/BT' de FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak seçilir. Menstrüasyon sırasında uterusu ve erkek gonadlarında farklı düzeyde FDG tutulumu saptanabilir (143).

Karaci erde hafif düzeyde heterojen artımı FDG aktivitesi PET/BT görüntüleme sıklıkla izlenir. Bazı karaci er metastazlarının, normal karaci er dokusu ile e it düzeyde aktivite tutulumu nedeniyle bu metastazları FDG PET ile saptamak her zaman mümkün olmaz (158). Dalakta normalde hafif düzeyde FDG uptake'i izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanan hastalarda FDG tutulumu diffüz olarak artabilir(159,160).

Kas dokuda normalde dü ük düzeyde FDG uptake'i izlenir. Yo un egzersiz yapılması ve so ukta ise artımı kas uptake'i izlenebilir. FDG PET görüntüleme yapılan olgularda strese ba lı gerginlik nedeni ile masseter, trapezius ve paraspinal kaslarda artımı FDG uptake'i izlenebilir (149).

skelet sisteminin benign kemik lezyonları, Paget hastalı ı ve iyile mekte olan kırıklar artımı FDG tutulumu gösterebilir. Radyoterapi yapılan bölgelerdeki kemiklerde erken dönemde enflamasyona ba lı artımı , daha sonra ise radyasyon nekrozuna ba lı azalmı FDG tutulumu izlenebilmektedir (161). FDG PET/BT'de kemik ili inde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (162). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik ili ine ba lı olarak ilk bir ay içerisinde artımı kemik ili i aktivitesi gözlenirken(149), granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye ba lı olarak da kemik ili inde diffüz artımı FDG tutulumu izlenebilmektedir (163). FDG PET/BT görüntüleme karaci erden yo un kemik ili i aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir(161).

Peristaltizime ba lı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere de i ik düzeyde FDG uptake'i izlenebilir (143,164). Kolonda belirgin artımı fokal FDG uptake'i olası malign procesin ekarte edilmesi için kolonoskopi ile de erlendirilmesi önerilmektedir(164). Kolonda

segmental FDG uptake'i genellikle enflamasyon lehine iken diffüz uptake genellikle normalin varyasyonu olarak de erlendirilmektedir(143,164). Midede düz kas aktivitesine, özefagustada yutulan tükürükteki FDG'ye ba lı olarak hafif düzeyde tutulum izlenebilir.

Çocuklarda timus dokusunda izlenen fizyolojik FDG uptake'i, adolosan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte geriler(165). Kemoterapi sonrası geli en timüs hiperplazisi nedeniyle izlenen artmı timus uptake'i tedaviyi takiben altıncı aya kadar devam edebilmektedir(149,162,165).

Ciddi aterosklerotik hastalık, anevrizmalar ve tromboflebitte vasküler sistemde FDG uptake'i izlenebilirken vasküler greftlerde ve katater portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi ola an kabul edilmelidir(161).

Premenapozal kadınlar ve hormon replasman tedavisi alanlar ile emziren kadınlarda meme dokusunda de i ik düzeyde FDG tutulumu izlenebilir(143). Süte geçi oranı az olmakla birlikte FDG görüntüleme sonrası emzirmeye bir süre (12-24 saat) ara verilmesi önerilmektedir (166).

2.7.4.4. Görüntüleme Yöntemleri

PET taramalarını teknolojik olarak 2 (2-D) veya 3 (3-D) boyutlu olarak yapmak mümkündür. 2-D görüntülemelerde detektörler arasında kur un veya tungsten septalar konularak saçılmı radyasyonun detektörlere ula ması önlenir. Bu yöntemle yapılan taramalarda toplam sayım yakla ık % 10-15 oranında azalmasına ra men görüntü kalitesinde belirgin iyile me sa lanır.

Detektörler arasında septalar olmadan yapılan taramalara ise 3-D tarama adı verilir. Bu yöntemle yapılan taramalarda detektör daha geni bir alandan sayım alır ve sayım hızı yakla ık 5-6 katına çıkar. Bu sebeple 3-D taramalarda az miktarda görüntüleme ajanı kullanılarak kısa süreler içerisinde tetkiki tamamlamak mümkün olmaktadır. Bu taramalar genellikle SSS görüntülemelerinde ve çocuk hastalarda

kullanılmaktadır. 3-D tarama yönteminde LSO ve NaI(Tl) kristalli sistemler ile BGO kristalli sistemlere oranla daha iyi sonuçlar elde etmek mümkün olmaktadır(167).

2.7.4.5. Atenüasyon Düzeltmesi

Görüntüleme ajanını enjekte edildikten sonra organlardan kaynaklanan gama fotonları detektörlere ulaşmak üzere yolları üzerindeki doku katmanları üzerinden geçerek dokulardan geçerler ve bu sırada belli oranlarda soğurulurlar. Soğurulma miktarı fotonun kat ettiği mesafe ve içerisinden geçtiği dokunun yoğunluğu ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Mesela gama fotonları kemik dokuda, akciğer dokusunda soğurulduğundan daha çok soğurulur.

PET görüntülemesinde kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması soğurulmanın sınırlı kalmasını sağlasa da yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekmektedir. Bu düzeltme atenüasyon korreksiyonu adı verilir. Bu düzeltme için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine gerek vardır. Bu bilgiler PET tarama öncesi bir nokta kaynak yada x-ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır(168,169).

2.7.4.6. FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve SUV Değeri

PET/BT'nin en önemli özelliklerinden birisi sonuçların sayısallaştırılabilmesidir. Farklı şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en popüler terim standardize edilmiş uptake değeri (SUV)'dir. SUV lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmek için kullanılan kantitatif bir parametredir. SUV değerinin hesaplanmasında ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüülasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre ayarlanır. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olabilmektedir(152). SUV değeri, seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir. Bu değer aynı zamanda yağsız vücut ağırlığına (lean body mass, SUL) ya da vücut yüzey alanına göre de hesaplanabilir(170).

$$SUV = \frac{\text{Bozunma Düzeltmesi Yapılmış Aktivite Miktarı}(kBq) \times \text{Hastanın Kilosu}(g)}{\text{Enjekte Edilen FDG Miktarı}(kBq) \times \text{Doku Hacmi}(ml)}$$

Plasma glukoz düzeltmesi yapılacak durumlarda a a ıdaki formül uygulanır;

$$SUV = \frac{\text{Aktivite VOI}(kBq/ml)}{\text{Enjekte Edilen Aktivite}(MBq/kg)} \times \frac{\text{Plazma Glukozu}(mmol/L)}{5.0(mmol/L)}$$

Tüm vücut PET taramalarında SUV'un kolay elde edilebilir bir değeri olmasına rağmen bu değerlerin tümör glukoz kullanımını yansıttığındaki birçok nedenden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Bunlar arasında enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen süre, lezyonun boyutu, görüntü rekonstrüksiyon parametreleri ve PET cihazının uzaysal çözünürlüğü gibi birçok etken yer almaktadır (171). Farklı merkezler arasındaki değerler birlikte incelenirken standardizasyonun yeterli olmamasıda önemli bir sorun olabilir (172). Kan şekeri düzeyi tümöral FDG tutulumunu etkilemekte olup kan şekeri düşürmek için insülin kullanılması da radyofarmasötinin biyolojik dağılımını değiştirerek hesaplanan SUV değerine etkide bulunabilmektedir (173). SUV hesaplamalarında saptamalara neden olabilecek bir başka sorun da özellikle kemoterapi alan hastalarda damar yolu sorunlarına bağlı olarak paravenöz enjeksiyon olmasıdır(174).

2.7.4.7. Primer Tümör Tanısı

FDG PET primer tümör tanısında meme parankiminin yoğunluğundan, önceden uygulanmış olan tedavilerden ve meme protezlerinden etkilenmemekte olup % 68-100 duyarlılık ve % 83-100 özgüllüğe sahiptir (175). Bir cm'nin altındaki küçük lezyonlarda tanısal duyarlılık belirgin düşüktür. Lobüler karsinomlar bazısında SUVmax değerleri düşük olduğundan ¹⁸F FDG PET ile saptanamamaktadır. FDG PET'de yanlış pozitiflik oranı % 5 dolayında olup enflamasyonda, fibroadenomlarda ve duktal adenomlarda da yanlış pozitif FDG uptake'i bildirilmiştir (176). Meme kitleli olgularda yanlış negatif PET görüntülemenin sonuçları vahim ve histopatolojik tanı nispeten kolay olduğundan, primer tümör tanısında FDG PET yararlı değildir. FDG PET sadece seçilmiş vakalarda önerilmektedir.

2.7.4.8. Evreleme ve Hasta Yönlendirilmesi

Meme kanserlerinde pre-operatif dönemde lenf nodlarının durumunu de erlendirmek esas olup, bu basamakta klinik de erlendirme ço u zaman yetersiz kalmaktadır. Klinik olarak lenf nodu negatif kabul edilen olguların % 40'ında histopatolojik inceleme ile metastaz saptanırken, klinik olarak aksiller lenfatik invazyon dü ünülen olguların sadece % 60'ında metastaz saptanmaktadır (177). Aksiller lenf nodu metastazını saptamakta FDG PET'in duyarlılı ı % 84-100, özgülü ü % 85-100 arasında bulunmu tur. Genel olarak aksiller lenfatik invazyon ile primer lezyon boyutu ili kili oldu undan FDG PET çalı ması 2 cm ve üzerindeki lezyonlarda önerilmektedir (175). Mediastinal ve internal mammarian lenf nodu tutulumlarını göstermekte PET'in duyarlılı ı % 85 iken BT'ninki % 54 civarındadır (178). Pozitif internal mammarian lenf nodlu olguların prognozu oldukça kötüdür. Bu hastaların tedavi protokollerinin bu kötü prognoz göz önüne alınarak yeniden düzenlenmesi gereklidir (178). FDG PET'in olguların yakla ık % 36'sında evrelemeyi de i tirerek ; yakla ık % 20'sinde daha önceden saptanmamı lenf nodu veya uzak metastaz gösterilerek hastaların yakla ık % 58'inin klinik yönlendirilmesi de i tirilmi tir (179, 180).

2.7.4.9. Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

Primer tümörün evresini küçülterek sonraki lokal tedavinin (cerrahi veya radyoterapi) etkinli ini arttırmak ve morbiditeyi azaltmak amacıyla bu hastalara neoadjuvant veya preoperatif kemoterapi tedavi uygulanmaktadır. Ancak tedaviye tümör yanıtı büyük de i kenlik göstermektedir (181). Tedaviye yanıtın saptanması için tedavi ba lamadan önce yapılan ¹⁸F-FDG PET/BT bazal çalı maolarak alınır. Tedavi sonrası çalı mada uptake düzeyindeki azalma tedaviye yanıtın göstergesi olarak kabul edilir. Morfolojik görüntüleme yöntemlerinin aksine, FDG PET ile tedavi ba langıcından sonra 8. günden itibaren, henüz anatomik de i iklikler olu madan önce metabolik de i iklikler saptanabilmektedir (182) Tek doz kemoterapiden sonra yapılan FDG PET görüntülemesinin tam patolojik yanıt oranını öngörmedeki duyarlılı ı % 90-100, özgülü ü % 74-85 olarak belirlenmi tir

(182,183). ^{18}F -FDG PET/BT'in tek kısıtlaması tam yanıt veren olgularla, rezidüel mikroskopik hastalığı olanların ayırt edilememesidir (182).

2.7.4.10. Prognoz Tahmini

FDG PET görüntüleme meme kanserli olgularda tedavi sonrası prognozu öngörmekte klasik yöntemlere önemli üstünlük gösterir. FDG PET özellikle çeli kili bulguları olan olgularda klasik yöntemlere göre daha doğru bilgiler vermektedir. Prognostik doğruluk FDG PET ile % 90, klasik yöntemler ile % 75 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası pozitif bir FDG PET görüntüsü kötü prognozun göstergesidir. Tedaviye yeterli yanıtı öngörmekte ^{18}F -FDG PET'in pozitif ve negatif öngörü değerleri % 93 ve % 84, klasik çoklu yöntemlerinki ise % 85 ve % 59 olarak saptanmıştır (184).

2.7.4.11. Tümör Nüksünün Saptanması

^{18}F -FDG PET/BT nüks tümör dokusu ile cerrahi ve radyoterapi sonrası gelişen değişikliklerin ayırt edilmesinde yararlı bilgiler sağlamaktadır. İnternal mammarian ve mediastinal lenf nodları başlıca intratorasik nüks alanları olup bu bölge nükslerinin saptanmasında da FDG PET, BT'ye üstünlük göstermektedir. Kemik metastazlarının saptanmasında FDG PET'in duyarlılığı kemik sintigrafisiyle eşit düzeyde olup, özgüllüğü daha yüksektir (186). PET FDG özellikle kemik iliğini tutan ve litik yapıdaki metastazları, kemik sintigrafisi ise osteoblastik metastatik lezyonları saptamakta daha duyarlıdır (125). Bölgesel nükslerin saptanmasında FDG PET'in duyarlılığı yaklaşık % 100 olarak bildirilmiştir (186).

2.7.5.Meme Kanserinde Diğer PET Ajanlarıyla Yapılan Uygulamalar

Bir radyoaktif iaretli estrogen analoğu olan ^{18}F -estradiol ile meme tümörünün reseptör durumu ve tedaviye yanıtı saptanabilmektedir. Anti-estrogen tedavi alan hastaların bir kısmı tedaviden sonra kısa süreli klinik "flare fenomeni" yaşıyabilmekte, bu dönemde ^{18}F -estradiol tutulumu artmaktadır. Klinik flare fenomenini ve tedavi etkinliğini FDG PET ile de değerlendirmek mümkündür (187).

2.7.6.PET/BT Görüntülerini Yorumlama Kriterleri (188)

¹⁸F-FDG'nin fizyolojik tutulumu de i ebilen derecelerde beyin, miyokard (bazı hastalarda uzun süreli açlı a ra men tutulum belirgin olabilmektedir), meme, karaci er, dalak, mide, barsaklar, böbrekler ve idrarda, kas ve lenfoid doku (tonsiller gibi), kemik ili i, tükrük bezleri, timus, uterus, overler, testisler ve kahverengi ya dokusunda izlenebilmektedir. Neoplasmlarda, granülasyon dokusunda (örn: iyile en yaralar), enfeksiyonlar ve enflamatuar proseslerde ¹⁸F-FDG'nin artmı tutulumu görülmektedir. Tümör histolojisi (tümörün FDG tutulum paterni) ve canlı tümör hücrelerinin volümü ¹⁸F-FDG tutulumunda çok önemli parametrelerdir. Görüntüleme sırasındaki hareket (solunum artefaktına ba lı bulanık sinyal gibi) ev kom u dokulardaki fizyolojik FDG tutulumu metastaz seçilmesini güçle tirmektedir.

Kesin veriler olmamakla birlikte,

- Son kemoterapi ile PET arasında tümör metabolizması ve sistemik etkilerinin en aza indirilmesi amaçlı en az 14 gün süre geçmelidir.
- Growth faktörlerin (Gm-CSF) etkisi ya da artmı kemik ili i tutulumu 2 haftadan fazla sürmemektedir, görüntüleme zamanı tedavi süresine göre belirlenmelidir.
- Radyoterapi sonrası radyoterapinin inflamatuvar etkilerinin en aza indirgenmesi amaçlı PET çalı masının radyoterapinin bitiminden 3 ay sonra planlanması en uygun zaman aralı ıdır.
- Neoadjuvan tedaviler sonrası tedaviye yanıtın de erlendirilmesinin mümkün olan en erken dönemde yapılması gereklili inden kemoradyoterapi sonrası 1. ayda PET/BT çalı ması yapılabilir.

2.7.7.Raporlama Öncesi PET/BT Çalı ması için Hasta Hakkında Bilinmesi Gerekenler

- a. Tümörün histolojik tipi ve lokalizasyonu
- b. Onkolojik anamnez
- c. Diabet (kullandı ı ilaç)
- d. Di er görüntüleme yöntemlerinin sonuçları (BT, MR, USG)
- e. Tedavi cevabının de erlendirilmesinde uygulanan son tedavi tipi ve zamanı

- f. Kontrast ajanlara karşı alerji öyküsü
- g. Renal fonksiyonlar hakkında bilgi

2.7.8. PET/BT Kabul Testleri (1189)

Kalifiye medikal fizikçi tarafından yapılır. “Kabul testleri” yeni sistemlerde üretici firma tarafından verilen özellikler ile test sonuçlarının karşılaştırılmasını içerir. Bu test sonuçları ABD’de bulunan “Ulusal Elektrik Üreticileri Birliği” (NEMA) veya “Uluslararası Elektroteknik Komisyon” (IEC) standartlarına uygun olmalıdır. Kabul testlerinde her üretici için kullanılan radyofarmasötik ve donanım farklılık gösterebilmekle birlikte burada genel çerçevede anlatılmıştır.

Minimum yapılması gerekenler aşağıda sıralanmıştır.

A. Spatial rezolüsyon

B. Sayım Hızı Performansı (Aşağıdakilerini içerir)

- Toplam coincidens
- Rastlantısal coincidens
- Scatter (saçılım) coincidens
- Net Gerçek coincidens
- Gürültü e de eri sayım hızı
- Scatter fraksiyonu ve sayım kaybı

C. Sensitivite (kcps/kBq)

D. Enerji rezolüsyonu

A. Spatial rezolüsyon

Testin amacı havada sistemin tomografik spatial (uzaysal) rezolüsyonunu ölçmek ve tomografik çekim prosedürleri veya rekonstrüksiyon teknikleri ile spatial rezolüsyonun bozulmadığını (kullanılabilir olduğunu) göstermektedir. Tomografik rezolüsyon sistemin birbirine yakın iki noktayı ayırtabilme kabiliyetini gösterir ve ne kadar düşük ise o kadar iyidir.

Kabulde, garantinin tamamlandı ında ve PET dedektörlerinin ciddi tamir veya de i tirilme hizmeti sonrasında yapılmalıdır.

Üç adet 1 mm boyutu a mayan ^{18}F ile dolu kapiller tüp alınır(ekil 9). Bütün kaynaklar FOV alanı içinde iken “Ölü zaman kaybı” ve “random koinsidens” oranı % 10 altında olabilmesi için kapiller tüpteki aktivite 1 MBq olmalıdır. Bu amaçla 1000 MBq/mL (27 mCi/mL) veya daha az ^{18}F solüsyonu bunun için uygundur.

- Birinci olarak biri gantri tam ortasının (sıfır noktasının) bir cm üstüne konur.
- kinci olarak biri gantri tam ortasına (sıfır noktasına), ikincisi X ekseninde 10. cm'ye konur.
- Üçüncü olarak biri gantri tam ortasına (sıfır noktasına), ikincisi Y ekseninde 10. cm'ye yerle tirilir.

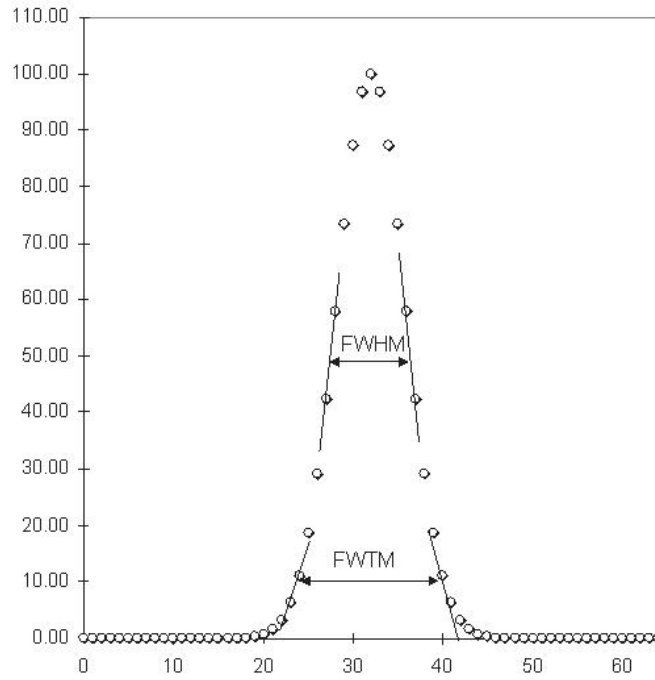
Kaynakların havada asılı yerle tirilmesi skatter radyasyonu minimize edecektir.



ekil 9. Spatial rezolüsyonda kullanılan ^{18}F damla konulmu kapiller tüp

Spatial rezolüsyon programı ba latılır. Random'ların düzeltilmesi i lemi sonrasında yeterli sayım istatisti i kalabilmesi için 100.000 veya 120.000 sayım alınır. Spatial rezolüsyonun do ru ölçümü için rekonstrükte imajın piksel alanı

sistemin öngörülen FWHM de erinin üçte birine ayarlanmalıdır. Genellikle bu de er 1,5 mm/pixel den aza ayarlanmaktadır. Rekonstrüksiyonda Ramp filtre ile “Filtered back-projection” kullanılması yeterli olup di er düzeltme veya filtre i lemleri eklenmemelidir. Her bir ölçüm noktasında sagittal, koronal ve aksiyel planda FWHM FWTM de erleri elde edilmelidir. Hesaplanan FWHM de eri (1.05 x cihaz FWHM) de erinden az olmalıdır. Yada sistemin Data Sheed’ine göre hata payı % 5’i a mamalıdır. Ayrıca FWTM/FWHM oranı 1,8–2,0 arasında olmalıdır(ekil 10).



ekil 10. FWTM ve FWHM de erlerinin ölçümü

B. Sayım Hızı Performansı

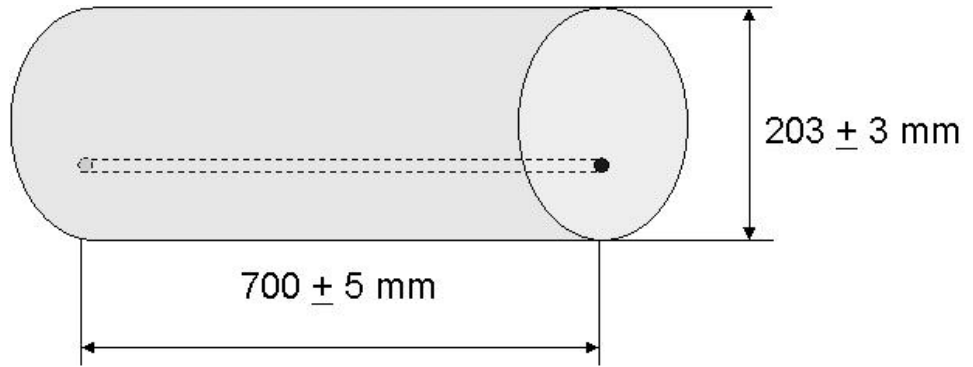
Toplam coincidens, Rastlantısal coincidens, Net Gerçek coincidens ve Scatter (saçılım) coincidens hem görüntü kalitesini, hemde sayım do rulu unu etkiler. Yüksek radyoaktivite alanlarını dü üklerden ayırt etmemizi sa lar.

$$\text{Skatter fraksiyonu} = \frac{\text{Scatter koinsidens}}{\text{Scatter koinsidens} + \text{Gerçek koinsidens}}$$

Gürültü e de eri sayım hızı özel klinik durumlarda tanı amacı ile hastaya vermemiz gereken optimum radyoaktivite miktarını saptamada yol göstericidir.

Bu test, kabulde, garantinin tamamlandı ında ve PET dedektör performansının de i ti inden üphelenildi inde yapılmalıdır.

NEMA Skatter Fraksiyon fantomu kullanılır. Bu fantom içinde 70 cm boyda 3.2 ± 0.2 mm iç çapta ^{18}F doldurulan bir silindir plastik borunun etrafını 20 cm çapta 0.96 ± 0.01 g/cm³ dansitede polietilen dolgu silindirin sarmasından oluşur (ekil 11).



ekil 11. NEMA skatter fraksiyon fantomu

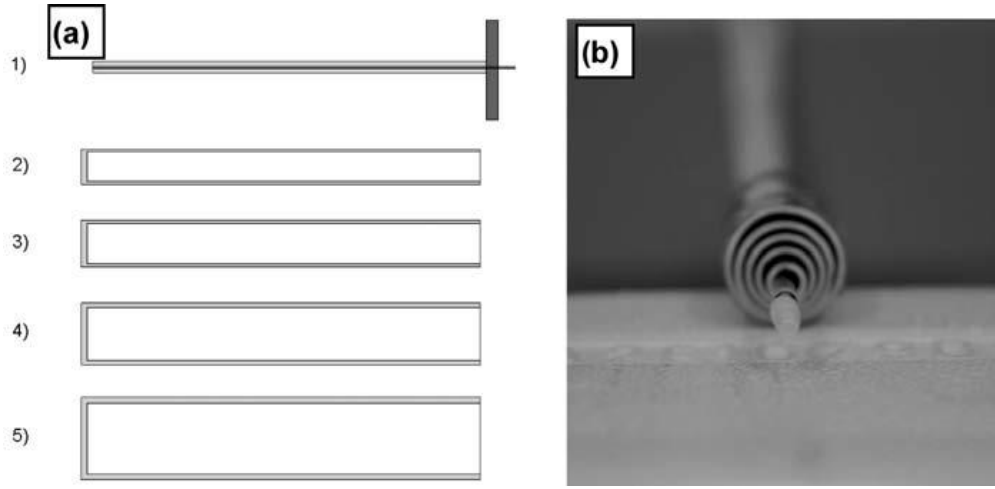
Fantom merkezi, PET FOV merkezinde ve çubuk flor-18 kaynak y ekseninde 45 mm ekside olacak ekilde aksiyel ve transaksiyel planda fantom yerle tirilir. Program ba latılır.

C. Sensitivite

Sensitivite ölçümünde amaç standart kaynak için radyoaktivite konsantrasyon birimi ba ına saptanmış gerçek koinidens oranını tanımlar. Bu de er atenüasyon, saçılım (scattering) ve sayım hızı bozulması gibi etkilerden ba ımsız olmalıdır. Kabulde, garantinin tamamlandı ında ve PET dedektörlerinin ciddi tamir veya de i tirilme hizmeti sonrasında yapılmalıdır.

Sayım farkı % 1'den dü ük, random oranı gerçek koinidensin % 5'inden az oldu u üniform doldurulmuş 70 cm uzunlu unda çizgi kaynak kullanılarak ölçülür. Bu fantom 1,25 mm kalınlı ında, 70 cm uzunlu unda aliminyum ince boru olup içi

cihaz sensitivitesine ba lı de i ebilmekle birlikte 5 MBq Flor-18 ile doldurulmu tur. Fantom havada ve FOV merkezinde kalacak ekilde uçlarında dü ük dansiteli materyelle yerle tirilir. Fantom bu çizgi kaynak fantomunu saran 1,25 mm kalınlı ında 4 farklı çapta aliminyum borudan olu ur. Program ba latılarak kesit ba ına 10.000 gerçek koinsidens sayacak ekilde sayım ba latılır. Sensitivite i lemi her bir aliminyum boru çapı için tekrarlanır. Sensitivite fantomu kesit ekli ve görünümü ekil 12’de, sensitivite ölçüm fantomu kalınlıkları tablo 11’ de sunuldu.



ekil 12. Sensitivite fantomu kesit ekli ve görünümü

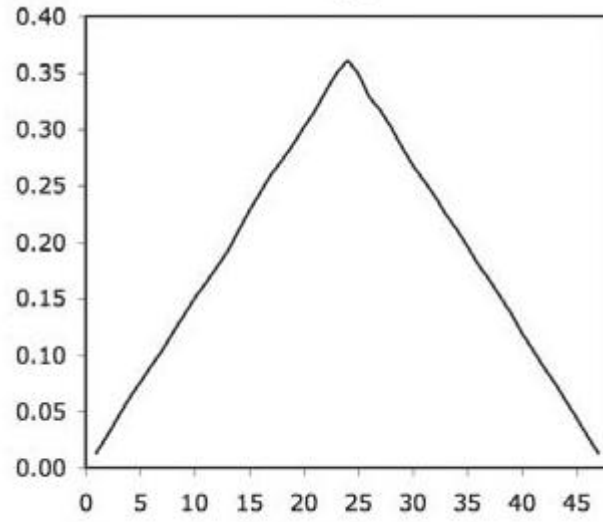
Tablo 11. Sensitivite ölçüm fantomu kalınlıkları

| Aliminyum tüp sayısı | IDa (mm) | ODb (mm) | Thickness (mm) | Length (mm) |
|----------------------|----------|----------|----------------|-------------|
| 1 | 3.9 | 6.4 | 1.25 | 700 |
| 2 | 7.0 | 9.5 | 1.25 | 700 |
| 3 | 10.2 | 12.7 | 1.25 | 700 |
| 4 | 13.4 | 15.9 | 1.25 | 700 |
| 5 | 16.6 | 19.1 | 1.25 | 700 |

IDa: ç çap (internal diameter).

ODb: D₁ Çap (outer diameter).

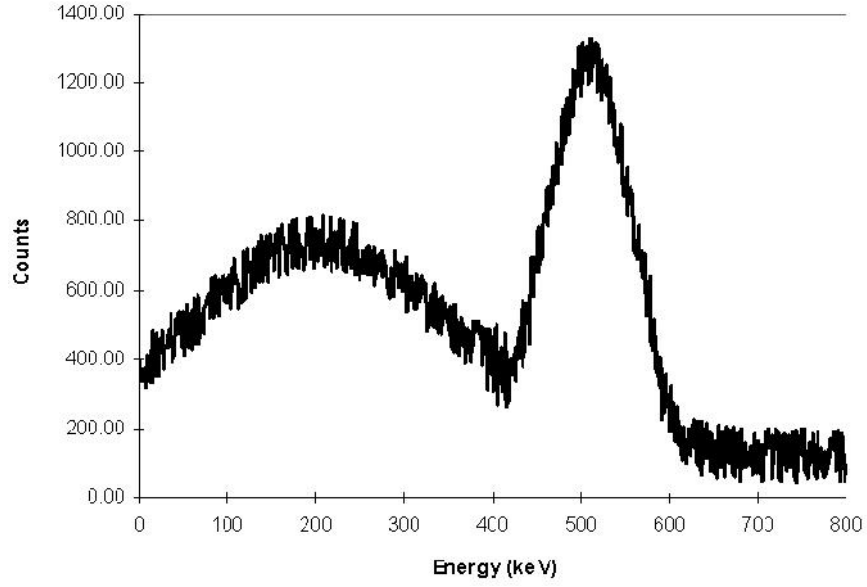
3D modda tipik aksiyel sensitivite profili (ekil 13) çıkarılır. Ölçülen sensitivite de eri sistemin Data Sheed’inde verilen sensitivite de erine göre hata payı % 5’i a mamalıdır.



ekil 13. 3D modda tipik aksiyel sensitivite profili

D. Enerji rezolüsyonu

Do ru bir ekilde foton ço altıcı tüplerin kalibrasyonunu sa lar. Kabulde, garantinin tamamlandı nda ve PET dedektörleri performansı de i iminde yapılmalıdır. 1 mm den az miktarda kapiller tüpe ^{18}F doldurularak elde edilen nokta kaynak kullanılır. Kaynak FOV alanı içinde iken “Ölü zaman kaybı” ve “random koincidens” oranı % 10 altında olabilmesi için kapiller tüpteki aktivite 1 MBq olmalıdır. Bu amaçla 1000 MBq/mL (or 27 mCi/mL) veya daha az ^{18}F solüsyonu bunun için uygundur. Program ba latılır. Do ru bir ekilde enerji piki elde edilmesi için sayım 10.000 altında olmamalıdır(ekil 14).



ekil 14. Enerji spektrumu örne i

Enerji spektrumunda elde edilen FWHM de erinden enerji rezolüsyon de eri a a ıdaki formülle elde edilir.

$$RE = 1000 \text{ FWHM} / 500 \text{ (190)}$$

Hesaplanan Enerji Rezolüsyon de eri (1.05 x cihaz Enerji Rezolüsyonu) de erinden az olmalıdır. Yada sistemin Data Sheed'ine göre hata payı % 5'i a mamalıdır.

Tomografik imaj kalitesi skan duyarlılı 1, tomografik uniformite, kontrast ve spatial rezolüsyon ve rekonstrüksiyon i lemlerini içerir. Bu test, kabulde, garantinin tamamlandı ında, yılda bir ve PET dedektör performansının de i ti inden üphelenildi inde yapılmalıdır. maj kalite fantomu kullanılır (ekil 15).



ekil 15. maj kalite fantomu

Fantom gövdesi 5.3 ± 0.27 kBq/mL ^{18}F ile doldurulur. Top bo luk oranı 4/1 ve 8/1 olacak ekilde 1.0, 1.3, 1.7 ve 2.2 cm toplar ^{18}F ile doldurulur. 2.8 ve 3.7 cm toplar su ile doldurulur. 70 cm lik silindirik fantomda 5.3 kBq/mL ^{18}F ile doldurulur.

PET ve PET/BT standart kalite kontrol testleri periyodik olarak düzenli bir ekilde yapılmalıdır (Tablo 12).

Tablo 12. PET ve PET/BT standart kalite kontrol testleri

| Test | Amaç | Sıklık |
|---------------------------|---|---|
| Fiziksel gözlem | Hasta yata 1 ve gantri tüneline kontrol et | Günlük |
| Günlük QC Kontrolü | Skener'in düzgün operasyonunun testi (üretici talimatına uygun) | Günlük |
| Normalizasyon | Field of View (FOV) içinde aktiviteye sistem yanıtını ayarlamak | Üretici talimatında (3 ayda bir), yazılım güncellenmesi veya donanım servisi sonrasında |
| Uniformite | Bir üniform bir biçimde doldurulmuş nesne görüntülemesi ile görüntü planları arasında transvers ve aksiyel uniformite geçişinin değerlendirilmesi | 3 ayda bir, yazılım güncellenmesi sonrasında |
| Çapraz Kalibrasyon | PET kamera ve doz kalibratör arasındaki tutarsızlıkları saptanması ve takibi | 3 ayda bir, güncellenme sonrasında, doz kalibratörüne modifikasyon sonrasında |
| İmaj kalitesi | Standartla tırlımlı bir görüntü kalite fantomunun sıcak ve soğuk spot imaj kalitesinin kontrolü | Yılda bir |

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya yeni meme kanseri tanısı almış, kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamış, ikinci primeri olmayan, PET/BT çekim koşullarına uygun (ve kontrendikasyonu olmayan), evreleme ve tedavi monitörizasyonunda ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılan toplam 82 kadın (ya ortalaması 50,0 ±1,5 yıl, ya aralığı 26-82) dahil edildi. Bütün hastaların deskriptif değerlendirilmede kullanılacak parametreleri, patolojik tanıları, grade'leri, reseptör değerleri (ER, PR, C-erb-B2), kanser antijeni değerleri (CA-15-3, CEA); aksiller lenf nodu metastazı mevcudiyeti, tümör alanı değerleri, erken ve geç çekilmiş PET/BT den hesaplanmış erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI değerleri istatistik değerlendirilmede kullanıldı.

Patolojik tanıda invaziv duktal kanser, insitu duktal ve lobüler kanser olguları birinci grubu, diğer kanserler ikinci grubu ve mixt kanserler üçüncü grubu oldu. Tümörün en geniş alanı kullanılarak aşağıdaki formül ile "Tümör alanı" hesaplandı:

$$\text{Tümör Alanı} = (\text{en} \times \text{boy}) \times \frac{\pi}{4}$$

SUVmax RI hesaplamasında a a ıdaki formül kullanıldı.

$$SUVmax \text{ Retansiyon İndeksi} = \frac{geçSUVmax - erkenSUVmax}{erkenSUVmax} \times 100$$

3.2. PET/BT çekimi

Minimum 6 saatlik açlık periyodundan sonra hastalara 185 - 370 MBq (5-10 mCi) ¹⁸F-FDG (Monrol, Malatya, Türkiye) kar ı brakial venlerinden iv yoldan enjekte edildi. Tüm hastaların serum glukoz seviyeleri ¹⁸F-FDG enjeksiyonundan önce kapiller kanda ölçüldü. ¹⁸F FDG enjeksiyonundan önce hasta hidrasyonu sa landı. ¹⁸F-FDG enjeksiyonundan 60 dk. sonra PET/BT çekildi. Hastalar supine pozisyonda yatarken kollar kameraların görü alanı dı ında bırakıldı. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 8-9 yatak pozisyonunda görüntü alındı. PET/BT cihazı olarak 20 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmi , LSO kristalli, TOFF ve HD özelliklerine sahip (Biograph mCT PET/BT, Siemens, Knoxville, Tennessee, USA) kullanıldı.

Dü ük dozda (120 keV, 10-90 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapıldı. PET kamera sisteminin aksiyel spatial rezolüsyon de eri görüntüleme alanının (FOV) merkezinde 2,3 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi i lemi yapılmakta ve görüntüler i lemlenerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagital) 3,75 mm kalınlı ında kesitler olu turulmaktadır. Vizüel olarak de erlendirilen her kesitte saptanan lezyonlardan ilgi alanı belirlenerek maksimum SUV (SUVmax), bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Meme dokusu ve aksiller bölgede çevre dokudan daha yüksek aktivite tutulumu izlenen alanların SUVmax' ı hesaplandı.

3.3. statistik De erlendirme

Grupları parametrik de erlerinin normal dağılımını Kolmogorov Smirnov testi ile saptandı. Gruplar arası parametrik de erlerin karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyona Spearman Korelasyon Testi ile bakıldı. Tümör alanından aksiller lenf nodu metastazını öngörmeye ROC (Receiver operating characteristic) analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS sürüm 17.0 kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Memede kitle boyutu ile kantitatif PET/BT parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren tablolar Microsoft Office Excel 2007 yazılımı kullanılarak elde edildi.

Çalışmamız için Malatya Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 2013 yıl ve 41 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların deskriptif ve parametrik de erleri tablo 14 de sunuldu.

nvaziv duktal karsinom ve dı 1 grubunda ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri karşılaştırılması tabloda sunuldu. Tümör alanı ve CA 15-3 de erleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,01 ve p=0,008) (Tablo 13).

Tablo 13. nvaziv duktal karsinom ve dı 1 grubunda ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri karşılaştırılması

| | Grup | PATOLOJ | | |
|---------------------|------|---------|-----------------|----------|
| | | N | X ± SD | p de eri |
| Ya | 1 | 56 | 48,2 ± 12,9 | 0,672 |
| | 2 | 22 | 52,1 ± 13,1 | |
| Tümör alanı | 1 | 50 | 5,01 ± 4,45 | 0,010 |
| | 2 | 21 | 6,68 ± 9,05 | |
| Erken SUVmax | 1 | 50 | 7,673 ± 4,227 | 0,078 |
| | 2 | 20 | 10,130 ± 8,771 | |
| Geç SUVmax | 1 | 42 | 9,316 ± 5,403 | 0,891 |
| | 2 | 15 | 10,013 ± 5,284 | |
| SUVmax RI | 1 | 42 | 23,420 ± 20,843 | 0,102 |
| | 2 | 15 | 27,005 ± 26,605 | |
| CA 15-3 | 1 | 54 | 40,8 ± 32,7 | 0,008 |
| | 2 | 21 | 77,7 ± 214,5 | |
| CEA | 1 | 53 | 3,0 ± 3,4 | 0,345 |
| | 2 | 21 | 2,5 ± 3,0 | |

Tablo 14. Hastaların deskriptif ve parametrik de erleri. [Patolojik tanı: 1. İnvaziv ductal kanser, 2. di er meme kanserleri (Miksdı ı), 3. Mikst tip meme kanserleri]

| PATOLOJ | YA | TÜMÖR ALANI | Erken SUV _{max} | Geç SUV _{max} | LEZYON SUV _{max} RI | GRADE | BI-RADS | AKS LLER LENF NODU METASTAZI | ER | PR | CERB-B2 | CA 15-3 | CEA |
|---------|----|-------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|-------|---------|------------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|
| 1 | 42 | 2,94 | 4,6 | 5,4 | 17,39 | 1 | | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 13,3 | 1,15 |
| 1 | 41 | 1,18 | 7,4 | 7,9 | 6,76 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 27,9 | 2,14 |
| 1 | 46 | 2,26 | 10,6 | 11,6 | 9,43 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 35,3 | 4,57 |
| 1 | 33 | 2,59 | 4,1 | 6 | 46,34 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | | 36,2 | 5,13 |
| 1 | 71 | 2,36 | 11,7 | 13,8 | 17,95 | | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 39,1 | 1,81 |
| 1 | 50 | 1,87 | 4,4 | 6 | 36,36 | 1 | 2 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 41,0 | 2,49 |
| 1 | 41 | 7,63 | 8,5 | 10,1 | 18,82 | 2 | | POZ T F | NEGAT F | | POZ T F | 87,1 | 4,20 |
| 1 | 77 | 1,20 | 3,8 | 3,3 | -13,16 | 2 | | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | POZ T F | 38,8 | |
| 1 | 42 | 22,63 | 6,7 | 8,2 | 22,39 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 121,0 | 1,76 |
| 1 | 56 | 1,77 | 4,5 | 6,2 | 37,78 | 2 | | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | POZ T F | 10,3 | 1,75 |
| 1 | 42 | 4,83 | 6,7 | 9 | 34,33 | 2 | | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 31,3 | 3,90 |
| 1 | 37 | 6,99 | 10,6 | 10,1 | -4,72 | 2 | 4 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 46,3 | 21,50 |
| 1 | 41 | 10,71 | 11,1 | 13,4 | 20,72 | 1 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | | |
| 1 | 61 | 7,07 | 9,1 | 12,8 | 40,66 | | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 109,0 | 13,40 |
| 1 | 50 | 4,10 | 8,8 | 12,4 | 40,91 | 2 | | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | POZ T F | 70,6 | 3,04 |
| 1 | 44 | 1,30 | 3,9 | 4 | 2,56 | 1 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 56,8 | 1,61 |
| 1 | 36 | 3,13 | 9,50 | 9,74 | 2,53 | 2 | 3 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 32,3 | 1,81 |
| 1 | 38 | 3,80 | 16,6 | 18,8 | 13,25 | 2 | 5 | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | | 37,6 | 1,49 |
| 1 | 48 | 1,13 | 6,5 | 8,4 | 29,23 | 2 | 5 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 26,1 | 1,27 |
| 1 | 38 | 4,62 | 11,5 | 18,25 | 58,7 | 2 | 5 | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | POZ T F | 23,3 | 0,60 |
| 1 | 43 | 3,30 | 2,2 | 2,5 | 13,64 | 2 | 0 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 20,0 | 1,14 |
| 1 | 43 | 0,64 | 3,4 | 4,6 | 35,29 | | | NEGAT F | POZ T F | NEGAT F | POZ T F | 49,6 | 6,12 |
| 1 | 41 | 6,60 | 12,8 | | | | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 116,0 | 1,66 |
| 1 | 39 | 1,33 | 5,8 | | | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 12,0 | 0,79 |
| 1 | 50 | 2,54 | 8,7 | | | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 21,3 | 1,69 |
| 1 | 36 | 7,03 | 14,3 | | | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 9,6 | 0,87 |
| 1 | 47 | 2,97 | 6 | | | 2 | 5 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 36,1 | 1,26 |

| PATOLOJ | YA | TÜMÖR ALANI | Erken SUVmax | Geç SUVmax | LEZYON SUVmax RI | GRADE | BI-RADS | AKS LLER LENF NODU METASTAZI | ER | PR | CERB-B2 | CA 15-3 | CEA |
|---------|----|-------------|--------------|------------|------------------|-------|---------|------------------------------|---------|---------|---------|---------|------|
| 1 | 47 | 9,42 | 5,7 | 10,8 | 89,47 | 2 | 5 | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | POZ T F | 36,9 | 2,18 |
| 1 | 34 | 6,87 | 4,8 | 8 | 66,67 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 47,7 | 5,41 |
| 1 | 41 | 4,71 | 3,6 | 3,7 | 2,78 | | | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 23,1 | 3,06 |
| 1 | 43 | | | | | | | POZ T F | | | | 51,5 | 1,27 |
| 1 | 48 | | | | | 2 | | POZ T F | | | | 21,6 | 2,63 |
| 1 | 60 | 3,53 | 8 | | | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 14,4 | 0,33 |
| 1 | 30 | | | | | | | NEGAT F | | | | 21,2 | 1,13 |
| 1 | 59 | 19,34 | 6,8 | 7,6 | 11,76 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 68,4 | 5,08 |
| 1 | 31 | 8,05 | 20,5 | 24,9 | 21,46 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 126,0 | 4,68 |
| 1 | 45 | 1,65 | 12,1 | 15,3 | 26,45 | 1 | | NEGAT F | NEGAT F | POZ T F | NEGAT F | 14,5 | 3,64 |
| 1 | 62 | 0,79 | 3,3 | 3,8 | 15,15 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 165,0 | 2,70 |
| 1 | 26 | 5,89 | 5,5 | 8,6 | 56,36 | | | POZ T F | NEGAT F | POZ T F | NEGAT F | 18,4 | 4,82 |
| 1 | 61 | 10,99 | 10,8 | | | 2 | | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | 56,2 | 0,88 |
| 1 | 76 | 6,78 | 7,6 | 10 | 31,58 | | | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | 24,2 | 1,75 |
| 1 | 36 | 1,32 | 7,6 | 8,9 | 17,11 | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | | 30,2 | 0,90 |
| 1 | 51 | 6,28 | 3,1 | 4,2 | 35,48 | 2 | | POZ T F | NEGAT F | POZ T F | NEGAT F | 14,2 | 2,95 |
| 1 | 63 | | | | | | 4 | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | POZ T F | 15,3 | 6,62 |
| 1 | 32 | 0,13 | 2,4 | 2,8 | 16,67 | | | POZ T F | | | | 39,1 | 2,40 |
| 1 | 31 | 5,93 | 15,8 | 20,8 | 31,65 | 2 | | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | POZ T F | 27,4 | 0,70 |
| 1 | 49 | 1,88 | 5 | 5,3 | 6 | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 21,8 | 1,01 |
| 1 | 80 | 8,79 | 14,7 | 19,3 | 31,29 | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | | |
| 1 | 72 | 4,12 | 2,9 | 2,5 | -13,79 | 2 | 5 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 36,4 | 1,20 |
| 1 | 49 | | | | | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 36,4 | 1,20 |
| 1 | 62 | 1,88 | 8,9 | 8,6 | -3,37 | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 16,8 | 2,96 |
| 1 | 53 | 12,56 | 2,7 | 3,2 | 18,52 | 2 | 2 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 17,5 | 3,20 |
| 1 | 72 | 3,93 | 6 | 6,6 | 10 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 36,8 | 5,35 |
| 1 | 51 | 4,87 | 11,1 | 13,9 | 25,23 | 2 | | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 33,9 | 1,38 |

| PATOLOJ | YA | TÜMÖR ALANI | Erken SUVmax | Geç SUVmax | LEZYON SUVmax RI | GRADE | BI-RADS | AKS LLER LENF NODU METASTAZI | ER | PR | CERB-B2 | CA 15-3 | CEA |
|---------|----|-------------|--------------|------------|------------------|-------|---------|------------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|
| 1 | 56 | | | | | 2 | | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | POZ T F | 30,9 | 3,21 |
| 1 | 48 | 2,20 | 0,96 | | | 2 | 5 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 10,7 | 1,18 |
| 2 | 69 | 5,89 | 3,7 | 6,8 | 83,78 | 2 | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 24,3 | 1,83 |
| 2 | 72 | 3,93 | 9 | 11,1 | 23,33 | | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 23,2 | 1,64 |
| 2 | 45 | 1,33 | 13,7 | 13,7 | 0 | 2 | | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | 10,1 | 0,81 |
| 2 | 39 | 2,51 | 6,7 | 10,1 | 50,75 | | | NEGAT F | | | | 15,7 | 0,91 |
| 2 | 45 | 2,94 | 6,8 | 7,8 | 14,71 | 1 | 5 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 25,3 | 2,54 |
| 2 | 60 | 4,95 | 6,7 | 9,6 | 43,28 | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 37,2 | 2,64 |
| 2 | 75 | 15,11 | 11 | 17,1 | 55,45 | | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 34,6 | 1,79 |
| 2 | 45 | | | | | | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 30,5 | 0,96 |
| 2 | 31 | 9,62 | 12,6 | 17,8 | 41,27 | | | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 24,2 | 2,96 |
| 2 | 36 | 1,54 | 6,5 | 6 | -7,69 | | | POZ T F | | | | | |
| 2 | 49 | 0,35 | | | | | 4 | NEGAT F | | | | 9,8 | 2,04 |
| 2 | 71 | 16,09 | 11,2 | 16 | 42,86 | | 5 | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | 27,0 | 1,66 |
| 2 | 58 | 2,54 | 4 | 4,3 | 7,5 | 2 | | POZ T F | | | | 24,6 | 2,93 |
| 2 | 48 | 10,55 | 11,7 | 12 | 2,56 | 2 | | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | | 17,8 | 2,11 |
| 2 | 40 | 0,50 | 1,5 | 2,1 | 40 | | | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 10,2 | 1,70 |
| 2 | 54 | 0,50 | 2,7 | | | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 12,9 | 1,11 |
| 2 | 56 | 0,79 | 1,3 | 1,2 | -7,69 | 1 | | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 29,5 | 1,61 |
| 2 | 47 | 39,56 | 41,8 | | | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 138,0 | 15,10 |
| 2 | 70 | 2,27 | 19,7 | | | 1 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 39,4 | 2,30 |
| 2 | 48 | 13,85 | 10,4 | | | | 0 | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | | 1006,0 | 2,72 |
| 2 | 33 | 4,43 | 12,7 | 14,6 | 14,96 | 2 | | POZ T F | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | 19,6 | 2,59 |
| 2 | 56 | 0,95 | 8,9 | | | 2 | | POZ T F | NEGAT F | NEGAT F | NEGAT F | 71,6 | 1,27 |
| 3 | 82 | 34,54 | 9,4 | | | 2 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 858,0 | 51,30 |
| 3 | 56 | 1,77 | 1,8 | 1,2 | -33,33 | 2 | 5 | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | POZ T F | 11,6 | 0,98 |
| 3 | 54 | 1,73 | 5,9 | 6 | 1,7 | 2 | | NEGAT F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 28,8 | 2,25 |
| 3 | 57 | 3,46 | 6,9 | | | 1 | 5 | POZ T F | POZ T F | POZ T F | NEGAT F | 30,4 | 3,96 |

Estrojen reseptörü pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması tablo 15’de sunuldu. ki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 15. Estrojen reseptörü pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması

| | Grup | Estrojen Reseptörü | | p de eri |
|---------------------|---------|--------------------|------------------|----------|
| | | N | X ± SD | |
| Ya | Pozitif | 56 | 51,2 ± 12,8 | 0,482 |
| | Negatif | 18 | 49,7 ± 15,0 | |
| Tümör alanı | Pozitif | 53 | 5,92 ± 7,71 | 0,386 |
| | Negatif | 17 | 6,55 ± 4,45 | |
| Erken SUVmax | Pozitif | 53 | 7,945 ± 6,381 | 0,470 |
| | Negatif | 17 | 9,976 ± 3,905 | |
| Geç SUVmax | Pozitif | 41 | 8,513 ± 5,157 | 0,762 |
| | Negatif | 14 | 12,604 ± 5,199 | |
| SUVmax RI | Pozitif | 41 | 21,484 ± 22,114 | 0,471 |
| | Negatif | 14 | 29,2139 ± 26,900 | |
| CA 15-3 | Pozitif | 54 | 56,2 ± 116,5 | 0,142 |
| | Negatif | 18 | 85,9 ± 230,6 | |
| CEA | Pozitif | 54 | 4,0 ± 7,5 | 0,182 |
| | Negatif | 17 | 2,4 ± 1,6 | |

Progesteron reseptörü pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması tablo 16’da sunuldu. ki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 16. Progesteron reseptörü pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması

| | Grup | Progesteron reseptörü | | p de eri |
|---------------------|---------|-----------------------|------------------|----------|
| | | N | X ± SD | |
| Ya | Pozitif | 56 | 50,3 ± 13,4 | 0,952 |
| | Negatif | 17 | 53,2 ± 13,3 | |
| Tümör alanı | Pozitif | 54 | 6,03 ± 7,60 | 0,742 |
| | Negatif | 15 | 6,13 ± 4,99 | |
| Erken SUVmax | Pozitif | 54 | 8,107 ± 6,372 | 0,514 |
| | Negatif | 15 | 9,627 ± 4,10 | |
| Geç SUVmax | Pozitif | 42 | 8,775 ± 5,242 | 0,693 |
| | Negatif | 12 | 12,237 ± 5,646 | |
| SUVmax RI | Pozitif | 42 | 21,432 ± 22,201 | 0,499 |
| | Negatif | 12 | 30,908 ± 27,839 | |
| CA 15-3 | Pozitif | 54 | 54,454 ± 116,706 | 0,117 |
| | Negatif | 17 | 91,388 ± 236,430 | |
| CEA | Pozitif | 54 | 4,0421 ± 7,505 | 0,210 |
| | Negatif | 16 | 2,306 ± 1,776 | |

C-erb B2 pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması tablo 17’de sunuldu. CA 15-3 de erleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,043).

Tablo 17. C-erb B2 pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması

| | Grup | C-erb B2 pozitifli i | | |
|---------------------|---------|----------------------|-----------------|----------|
| | | N | X ± SD | p de eri |
| Ya | Pozitif | 39 | 49,9 ± 13,3 | 0,875 |
| | Negatif | 30 | 53,8 ± 13,3 | |
| Tümör alanı | Pozitif | 36 | 5,37 ± 6,81 | 0,345 |
| | Negatif | 29 | 6,88 ± 7,64 | |
| Erken SUVmax | Pozitif | 36 | 8,268 ± 7,360 | 0,154 |
| | Negatif | 29 | 8,366 ± 3,858 | |
| Geç SUVmax | Pozitif | 29 | 9,458 ± 6,263 | 0,150 |
| | Negatif | 22 | 9,341 ± 4,284 | |
| SUVmax RI | Pozitif | 29 | 22,785 ± 26,352 | 0,272 |
| | Negatif | 22 | 24,992 ± 20,678 | |
| CA 15-3 | Pozitif | 38 | 38,0 ± 30,7 | 0,043 |
| | Negatif | 29 | 69,2 ± 156,0 | |
| CEA | Pozitif | 37 | 3,6 ± 4,4 | 0,677 |
| | Negatif | 29 | 3,9 ± 9,2 | |

Grade'i düşük ve yüksek grupların yaşı, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması tablo 18'de sunuldu. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 18. Grade'i düşük ve yüksek grupların yaşı, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırılması

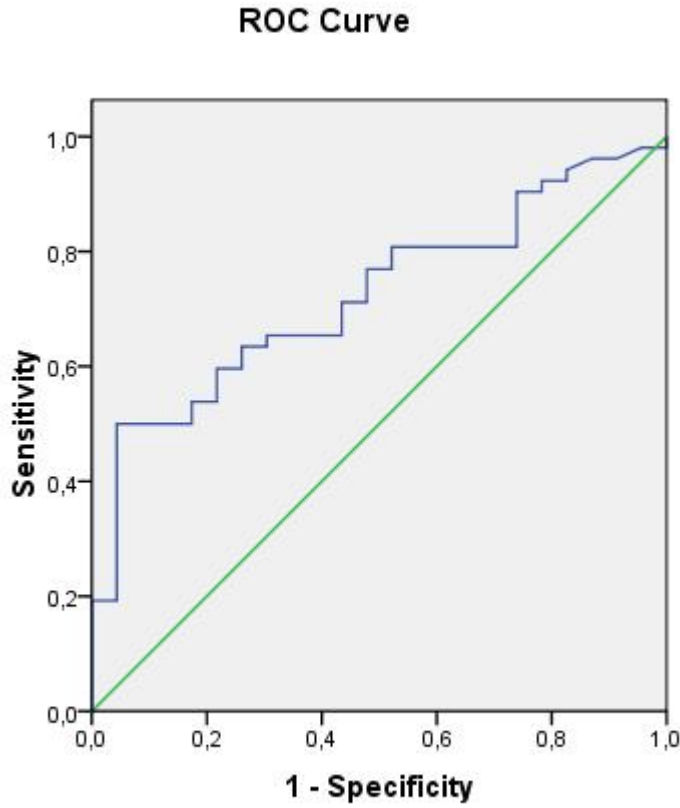
| | Grup | N | GRADE | |
|---------------------|------|----|-----------------|----------|
| | | | X ± SD | p değeri |
| Ya | 1 | 9 | 50,0 ± 9,5 | 0,362 |
| | 2 | 52 | 50,3 ± 12,6 | |
| Tümör alanı | 1 | 9 | 3,10 ± 2,98 | 0,153 |
| | 2 | 49 | 6,26 ± 7,82 | |
| Erken SUVmax | 1 | 9 | 7,867 ± 5,613 | 0,932 |
| | 2 | 49 | 8,458 ± 6,466 | |
| Geç SUVmax | 1 | 7 | 7,586 ± 5,071 | 0,859 |
| | 2 | 38 | 9,450 ± 5,508 | |
| SUVmax RI | 1 | 7 | 15,786 ± 14,669 | 0,210 |
| | 2 | 38 | 21,035 ± 25,409 | |
| CA 15-3 | 1 | 8 | 31,3 ± 14,4 | 0,353 |
| | 2 | 51 | 55,4 ± 119,5 | |
| CEA | 1 | 8 | 2,4 ± 1,0 | 0,295 |
| | 2 | 50 | 3,9 ± 7,7 | |

Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması tablo 19’da sunuldu. Ya , Tümör alanı ve CA 15-3 de erleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,023, p=0,007 ve p=0,043).

Tablo 19. Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif grupların ya , tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax de erleri, SUVmax RI de eri, CA15-3 ve CEA de erleri kar ıla tırması

| Aksiller Lenf Nodu Metastazı | | | | |
|-------------------------------------|-------------|----------|------------------|-----------------|
| | Grup | N | X ± SD | p de eri |
| Ya | Pozitif | 57 | 50,4 ± 14,3 | 0,023 |
| | Negatif | 24 | 48,6 ± 10,6 | |
| Tümör alanı | Pozitif | 52 | 7,10 ± 7,81 | 0,007 |
| | Negatif | 22 | 2,79 ± 2,24 | |
| Erken SUVmax | Pozitif | 52 | 9,331 ± 6,150 | 0,498 |
| | Negatif | 21 | 5,741 ± 4,122 | |
| Geç SUVmax | Pozitif | 39 | 10,479 ± 5,251 | 0,966 |
| | Negatif | 19 | 7,042 ± 5,075 | |
| SUVmax RI | Pozitif | 39 | 26,7587 ± 23,460 | 0,684 |
| | Negatif | 19 | 14,511 ± 21,785 | |
| CA 15-3 | Pozitif | 54 | 77,0 ± 173,4 | 0,043 |
| | Negatif | 24 | 24,9 ± 11,4 | |
| CEA | Pozitif | 54 | 4,1 ± 7,5 | 0,108 |
| | Negatif | 23 | 2,2 ± 1,6 | |

Aksiler lenf nodu pozitifliği ile tümör alanı arasında yapılan ROC analizinde alanın 0,491 olması durumunda aksiler lenf nodu pozitifliği için duyarlılık % 50, özgüllük % 95,7 olarak bulundu (Eri altı alan=0,723; Asymptotic 95% Confidence Interval, aralık 0,608-0,839, p=0,002). ROC eğrisi ekil 16'da sunuldu.



Diagonal segments are produced by ties.

ekil 16. Aksiler lenf nodu pozitifliği ile tümör alanı arasında yapılan ROC analizi

Erken SUVmax ile geç SUVmax değerleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde ($R= 0,965$, $p<0,001$) ve diğer kanserlerde ($R= 0,929$, $p<0,001$) anlamlı yüksek iken SUVmax değerleri ile SUVmax RI değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($R= (-0,069)- 0,263$ ve $p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Bütün olgularda, invaziv kanser ve dı 1 grupta lezyonun erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI de erleri

| Pearson Correlation | BÜTÜN OLGULAR | | | NVAZ V DUKTAL KANSER | | | D ER KANSERLER | | | |
|---------------------|---------------|------------|-----------|----------------------|------------|-----------|----------------|------------|-----------|--------|
| | Erken SUVmax | Geç SUVmax | SUVmax RI | Erken SUVmax | Geç SUVmax | SUVmax RI | Erken SUVmax | Geç SUVmax | SUVmax RI | |
| Erken SUVmax | R | 1 | 0,957** | 0,065 | 1 | 0,965** | 0,025 | 1 | 0,929 | -0,069 |
| | p | | <0,001 | 0,626 | | <0,001 | 0,875 | | <0,001 | 0,806 |
| | N | 74 | 59 | 59 | 50 | 42 | 42 | 20 | 15 | 15 |
| Geç SUVmax | R | 0,957 | 1 | 0,314 | 0,965 | 1 | 0,263 | 0,929 | 1 | 0,251 |
| | p | <0,001 | | 0,016 | <0,001 | | 0,092 | <0,001 | | 0,367 |
| | N | 59 | 59 | 59 | 42 | 42 | 42 | 15 | 15 | 15 |
| SUVmax RI | R | 0,065 | 0,314 | 1 | 0,025 | 0,263 | 1 | -0,069 | 0,251 | 1 |
| | p | 0,626 | 0,016 | | 0,875 | 0,092 | | 0,806 | 0,367 | |
| | N | 59 | 59 | 59 | 42 | 42 | 42 | 15 | 15 | 15 |

Tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda düşük korelasyon ($R=0,158-0,2$, $p>0,05$) varken invaziv duktal dı ı meme kanserlerinde erken SUVmax ve geç SUVmax de erleri arasında yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi ($R=0,724$ ve $0,818$, $p=0,002$ ve $p<0,0001$). Kanser antijen 15-3 ve CEA için invaziv duktal dı ı kanserlerde erken SUVmax ile CEA de eri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. ($R=0,0850$, $p<0,0001$) (Tablo 21 ve 22).

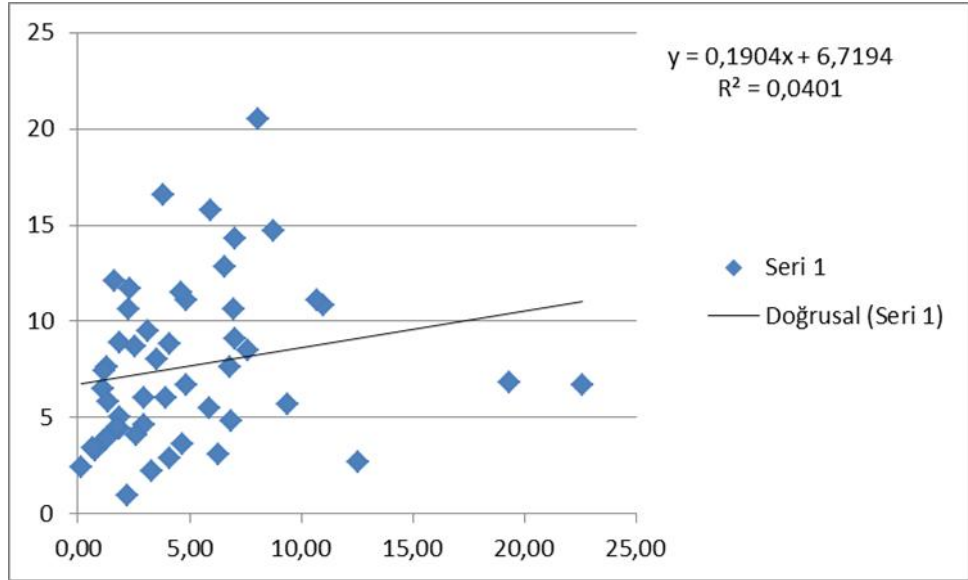
Tablo21. nvaziv duktal kanser grupta tümör alanı, CA 15-3 ve CEA de erleri ile erken SUVmax, geç SUVmax ve SUVmax RI ili kisi.

| | | Kitle alanı | CA 15.3 | CEA | Erken SUVmax | Geç SUVmax | SUVmax RI |
|--------------------|---------------------|--------------------|----------------|------------|---------------------|-------------------|------------------|
| Kitle alanı | Pearson Correlation | 1 | 0,353 | 0,149 | 0,200 | 0,177 | 0,158 |
| | Sig. (2-tailed) | | 0,014 | 0,318 | 0,163 | 0,262 | 0,318 |
| | N | 50 | 48 | 47 | 50 | 42 | 42 |
| CA 15.3 | Pearson Correlation | 0,353 | 1 | 0,225 | 0,207 | 0,167 | -0,017 |
| | Sig. (2-tailed) | 0,014 | | 0,105 | 0,158 | 0,303 | 0,917 |
| | N | 48 | 54 | 53 | 48 | 40 | 40 |
| CEA | Pearson Correlation | 0,149 | 0,225 | 1 | 0,068 | 0,051 | -0,050 |
| | Sig. (2-tailed) | 0,318 | 0,105 | | 0,649 | 0,758 | 0,765 |
| | N | 47 | 53 | 53 | 47 | 39 | 39 |

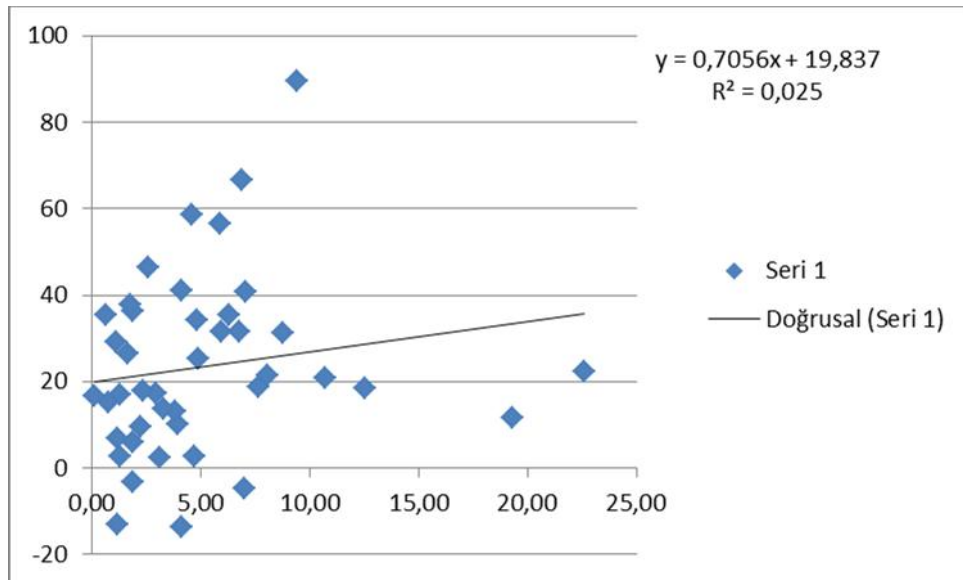
Tablo 22. İnvaziv duktal kanser dı 1 grupta tümör alanı, CA 15-3 ve CEA de erleri ile erken SUVmax, geç SUVmax ve SUVmax RI ili kisi.

| | | Kitle alanı | CA 15.3 | CEA | Erken SUVmax | Geç SUVmax | SUVmax RI |
|--------------------|---------------------|--------------------|----------------|------------|---------------------|-------------------|------------------|
| Kitle alanı | Pearson Correlation | 1 | 0,275 | 0,849 | 0,818 | 0,724 | 0,413 |
| | Sig. (2-tailed) | | 0,241 | 0,000 | 0,000 | 0,002 | 0,126 |
| | N | 21 | 20 | 20 | 20 | 15 | 15 |
| CA 15.3 | Pearson Correlation | 0,275 | 1 | 0,126 | 0,105 | 0,110 | 0,226 |
| | Sig. (2-tailed) | 0,241 | | 0,585 | 0,669 | 0,709 | 0,438 |
| | N | 20 | 21 | 21 | 19 | 14 | 14 |
| CEA | Pearson Correlation | 0,849 | 0,126 | 1 | 0,850 | 0,035 | -0,059 |
| | Sig. (2-tailed) | 0,000 | 0,585 | | 0,000 | 0,906 | 0,841 |
| | N | 20 | 21 | 21 | 19 | 14 | 14 |

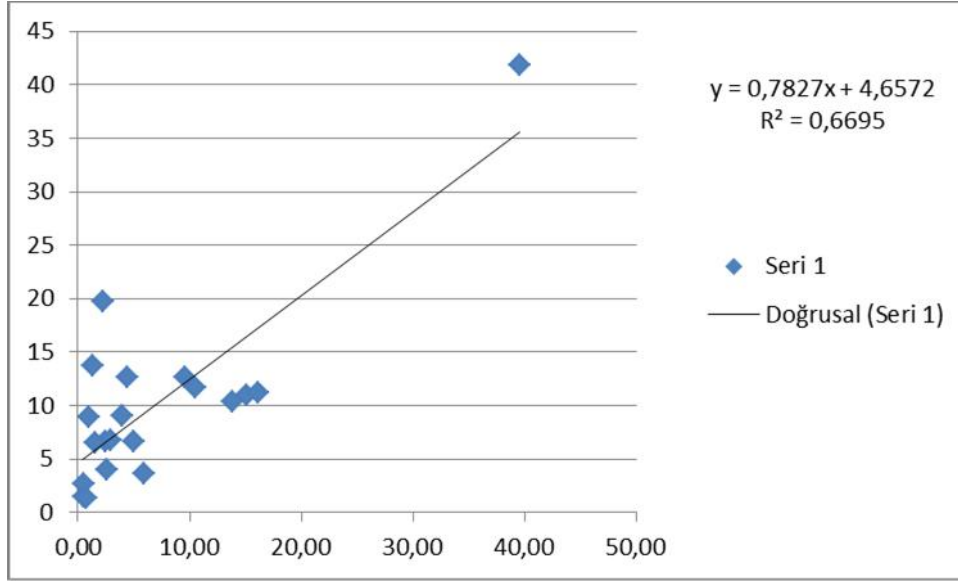
Meme kanseri gruplarında tümör alanı ile 18F-FDG parametreleri (erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI) arasındaki ili ki anlamsızdı (ekil 17-20).



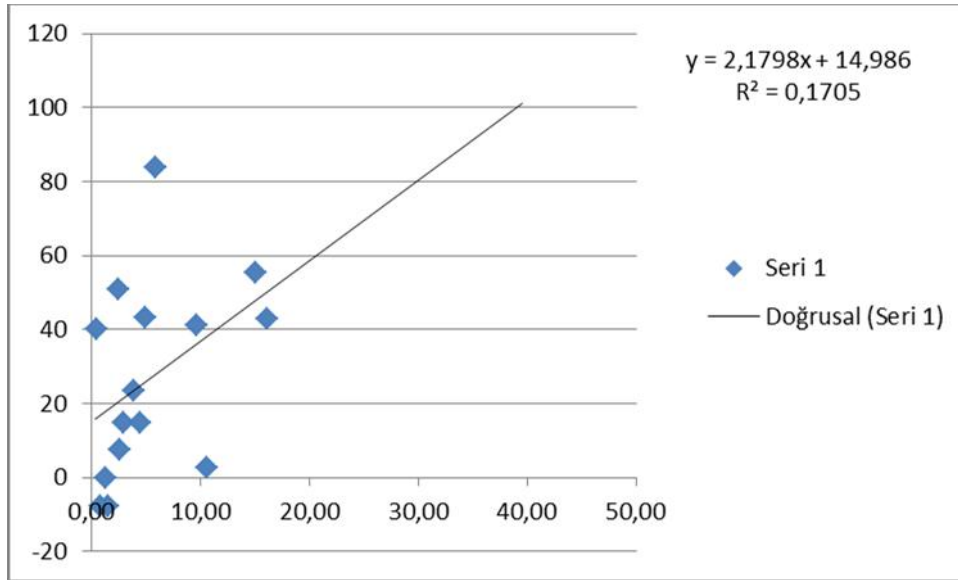
ekil 17. nvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax de erleri arasındaki ili ki



ekil 18. nvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax RI de erleri arasındaki ili ki



ekil 19. nvaziv duktal karsinom dı 1 meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax de erleri arasındaki ili ki



ekil 20. nvaziv duktal karsinom dı 1 meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax RI de erleri arasındaki ili ki

5. TARTI MA

Meme kanseri kadında görülen en sık kanser türü olup kansere ba lı ölümlerin içinde akci er kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Mamografi ve ultrasonografi meme kanseri taramasında kullanılan ba lıca yöntemlerdir. Malignite ayırıcı tanısında MR ve USG'a yardımcı daha özgül görüntüleme yöntemleri olarak ^{99m}Tc -M B mamosintigrafi, ^{18}F -FDG ve ^{18}F -östradiol PET kullanılabilir (41,191). Meme Ca'lı hastalarda PET görüntüleme yanlı negatiflik oranı yüksek oldu undan ve histopatolojik tanı nispeten kolay oldu undan, primer tümör tanısında ^{18}F -FDG PET yararlı de ildir (191). Isasi ve ark'nın 18 çalı mayı de erlendirdikleri bir meta analizde PET'in meme kanserinin nüks ve metastazlarının tespitinde duyarlılı mını % 90, özgünlü ünü % 82 olarak bildirmi tir (192). ^{18}F -FDG PET'de meme kanseri için yanlı pozitiflik oranı % 5 dolayında olup enflamasyonda, fibroadenomlarda ve duktal adenomlarda da malignlerden daha dü ük olmakla birlikte ^{18}F -FDG uptake'i bildirilmi tir (2, 41). Hastanemizde de meme kanseri pre-operatif hasta hazırlı nda, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve takibinde ^{18}F -FDG PET/BT sıkça kullanılmaktadır.

nvaziv duktal kanserlerle kar ıla tırıldı nda invaziv lobuler kanserler belirgin dü ük FDG tutulumuna ve daha yüksek yalancı negatifli e sahiptirler (151, 193-195). Bu tümör hücrelerinin dü ük yo unlukta olması, dü ük GLUT1 ekspresyonu ve dü ük proliferasyon hızı ile ili kili oldu u bildirilmi tir (2, 196, 197). Avril ve arkadaşları invaziv duktal karsinomun di er meme kanserlerinden daha yüksek SUVmax de erlerine sahip oldu unu bildirmi tir (151). Çalı mamızda

invaziv duktal karsinom ile invaziv duktal karsinom dı ı meme kanserleri arasında FDG uptake parametreleri açısından anlamlı farklılık bulamadık ($p>0,05$). Ancak invaziv duktal karsinom ve invaziv duktal karsinom dı ı grubunda tümör alanı ve CA 15-3 de erleri anlamlı farklıydı ($p=0,01$ ve $p=0,008$).

Bazı çalı malarda tümör hacmi ile SUVmax de eri arasında pozitif korelasyon (198-200) raporlanmı sa da pek ço unda saptanmamı tır (151, 193, 201, 202). ki cm altındaki tümörlerin çalı madan çıkarılması parsiyel volüm etkisini azalttı ı bilinmektedir (202). Bizim çalı mamızda tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda dü ük korelasyon ($R=0,158-0,2$, $p>0,05$) varken; invaziv duktal dı ı meme kanserlerinde tümör alanı ile erken ve geç SUVmax de erleri arasında yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi ($R=0,724$ ve $0,818$, $p=0,002$ ve $p<0,0001$).

Yoon HJ ve arkada ları 43 büyük veya lokal ileri invaziv duktal kanserli olguyu kar ıla tıkları çalı malarında ER negatif grupta ($p=0,02$) ve PR negatif grupta ($p=0,03$) SUVmax de erlerinin pozitiflere göre yakla ık % 50 yüksek oldu unu bildirdiler (203). ER negatif ve PR negatif meme kanserlerinde SUVmax de erlerinin daha yüksek oldu u ba ka çalı malarda da bildirilmi ti (197, 199, 202, 204-206). Groheux ve ark. 132 preoperatif meme kanseri hastasında ER, PR negatif aynı zamanda c-erb B2 ekspresyonu olmayan hastalarda primer lezyon SUVmax de erlerinin daha yüksek oldu unu saptamı lardır (202). C-erb B2 pozitifli i tümör agresifli ini göstermekte olup hormon ve kemoterapiye direncin ve kötü prognozun i aretidir. Ueda ve arkada ları (198) ile Garcia Vicente ve ark. (217) c-erb B2 pozitifli i ile ^{18}F - FDG uptake'i arasında pozitif ili ki bildirmi olmakla birlikte ço u yayında bu ikili arasında anlamlı ili ki gösterilememi tir (196, 199, 203, 205, 207, 208). Bizim çalı mamızda da estrogen, progesteron ve c-erb B2 reseptörü pozitif ve negatif gruplar arasında ^{18}F -FDG uptake kantitatif parametreleri açısından anlamlı farklılık saptamadık.

CEA ve CA 15-3 meme kanseri hastalarının takibinde sıkça kullanılan tümör belirteçleridir. Ertok CEA yüksekli i ile FDG tutulumu arasında anlamlı ili ki saptamadı. Ancak CA 15-3 yüksekli i bulunan hastalarda SUVmax de erlerini CA 15-3 tümör belirteçleri normal olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olarak raporladı ($P=0,02$) (191). Ba ara ise CA 15-3 ve CEA düzeyleri ile primer lezyon

ortalama SUVmax değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (213). Bizde Ba gibi CA 15-3 ve CEA düzeyleri ile ¹⁸F-FDG uptake parametreleri arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Ekmekeçio lu ve arkadaşları 136'sı kadın 140 meme kanseri olgusunda prognostik faktörleri karşılaştırdıkları çalışmalarında primer tümör ¹⁸F-FDG uptake'inin histolojik tipe (p<0.001), histolojik grade'le (p=0.004), pleomorfizmle (p=0.010), mitoz sayısı ile (p<0.001), lenfatik invazyonla (p=0.009), nekrozla (p=0.005), estrogen negatifliği ile (p=0.004), yüksek Ki-67 seviyesiyle (p<0.001), aksiller lenf nodu tutulumuyla (p<0.001) yüksek korelasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir (209). Ohara ve arkadaşları benzer şekilde 311 meme kanseri olgusunda rekürrensi belirleyen SUVmax değeri için 3,8'i, üçlü negatif meme kanserinde ise 8,6'yı cut off değeri olarak buldular. Ayrıca yüksek SUVmax değerinin tümör alanıyla (p < 0.001), lenf nodu metastazı ile (p = 0.040), yüksek nükleer grade'le (p < 0.001), lenfovasküler invazyonla (p = 0.032), negatif hormon reseptör durumuyla (p < 0.001) ve pozitif HER-2/neu (c-erb B2) durumuyla (p = 0.014) ilişkili olduğunu bildirdi. Yüksek SUVmax değeri ve negatif hormon reseptör durumunun kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirdiler (210). Bizim çalışmamızda tümör alanı ile ¹⁸F-FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda korelasyon düşük iken invaziv duktal duktal meme kanserlerinde erken SUVmax ve geç SUVmax değerleri arasında yüksek korelasyon mevcuttu. Invaziv duktal duktal kanserlerde erken SUVmax ile CEA değeri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (R=0, 0,850, p<0,0001). Biz çalışmamızda grade ve lenf nodu tutulumu ile ¹⁸F-FDG uptake parametreleri arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Meme kanserinde pre-operatif dönemde lenf nodu metastazı negatif kabul edilen olguların % 40'ında histopatolojik inceleme ile metastaz saptanırken, klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu düşünülen olguların sadece % 60'ında metastaz saptanmaktadır (211). Aksiller lenf nodu metastazını saptamada FDG PET'in duyarlılığı % 84-100, özgüllüğü % 85-100 arasında bulunmuştur (176, 213). Wahl ve ark. 308 hasta ile yaptıkları çalışmada PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamada lenf nodu boyutlarının büyük farklılıklar yaratabileceğini vurgulamışlardır (214). Seok ve arkadaşları meme kanseri olan 104 kadında yaptıkları çalışmada ROC analizinde aksiller lenf nodu metastazı saptamak için

SUVmax de eri 9,8 alındı ında duyarlılık % 33,3 ve özgülük % 92,8 (AUC = 0,656; p = 0,027) olarak bildirdiler (215).

Cermik ve ark. aksiller lenf nodu metastazı olan hastaların primer tümör SUVmax de erinin (4,1±3,5) olmayanlara göre (2,8±2,3) daha yüksek oldu unu saptamı tır (216). Ba ara 2009-2012 yıllarında meme kanseri tanısı alan ve evreleme amacıyla ba vuran 155 hastayı retrospektif olarak de erlendirdikleri tez çalı masında ROC analizi ile aksiller lenf nodu metastazı ile primer lezyonun SUVmax de eri lezyon boyutlarına göre kar ıla tırıldı ında; 2 cm altındaki lezyonlarda (AUC:0,65) ve 2-5 cm arasındaki lezyonlarda (AUC:0,58) boyut ile de i meyen anlamlı korelasyonu göstermi tir. Yine aynı çalı malarında aksiler lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında SUVmax de erlerinin farklı olmadı ını bildirdiler (213). Bizim çalı mamızda da aksiler lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında primer tümör SUVmax de erleri farklı de ildi.

Kumar ve arkada ları 85 meme kanserli hastada yaptıkları çalı mada tümör çapının 1 cm'den küçük olmasının ve dü ük tümör grade'inin yanlı negatif PET/BT sonuçları için önemli belirleyiciler oldu unu vurgulamı tır (218). PET' in küçük lezyonları saptamada dü ük duyarlılı a sahip oldu u rapor edilmi tir (193). Cihazın dü ük uzaysal çözünürlü ü ve parsiyel volüm etkisi küçük lezyonları saptamamızı güçle tirmektedir. ¹⁸F-FDG PET/BT çalı ması 2 cm ve üzerindeki lezyonlarda önerilmektedir (176, 191).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- İnvaziv duktal karsinom ve invaziv duktal karsinom dı 1 grupta tümör alanı ve CA 15-3 de erleri anlamlı farklıydı.
- 2- Erken SUVmax ile geç SUVmax de erleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde ($R= 0,965$, $p<0,001$) ve di er grupta ($R= 0,929$, $p<0,001$) anlamlı yüksek iken SUVmax de erleri ile SUVmax RI de erleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($R= (-0,069)- 0,263$ ve $p>0,05$).
- 3- Tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri (erken SUVmax ve geç SUVmax) arasında invaziv duktal kanser grubunda dü ük; invaziv duktal dı 1 meme kanserlerinde yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi.
- 4- Yapılan ROC analizinde tümör alanın 4,91 olması durumunda aksiller lenf nodu pozitifli i için duyarlılık % 50, özgüllük % 95,7 olarak bulundu (E ri altı alan=0,723; $p=0,002$).
- 5- Çalı mamızdan SUVmax retansiyon indeksinin daha az kullanılabilir bir parametre olabilece ini dü ündük.

7. ÖZET

AMAÇ: Çalı maya yeni meme kanseri tanısı almı , kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamı , ikincil primeri olmayan, evreleme ve tedavi monitörizasyonunda ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılan toplam 82 kadın (ya ortalaması 50,0 ±1,5 yıl, ya aralı ı 26-82) dahil edildi. Hastalar patolojik sonuçlarına göre invaziv duktal kanser, mixt tümörler ve di erleri olarak üç gruba ayrıldı.

MATERYAL VE METOD: Bütün hastaların deskriptif parametreleri, patolojik tanıları, grade'leri, reseptör de erleri (ER, PR, C-erb-B2), kanser antijeni de erleri (CA-15-3, CEA); aksiller lenf nodu metastazı mevcudiyeti, tümör alanı de erleri, erken ve geç çekilmi PET/BT den hesaplanmı kantitatif parametreleri elde edildi. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 8-9 yatak pozisyonunda, 20 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmi , LSO kristalli, TOFF ve HD özelliklerine sahip PET/BT ile görüntüleme yapıldı.

BULGULAR: nvaziv duktal karsinom ve dı ı grubunda tümör alanı ve CA 15-3 de erleri anlamlı farklıydı (p=0,01 ve p=0,008). Tümör alanı ile ¹⁸F-FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda dü ük korelasyon (R=0,158-0,2, p>0,05) varken invaziv duktal dı ı meme kanserlerinde erken SUVmax ve geç SUVmax de erleri arasında yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi (R=0,724 ve 0,818, p=0,002 ve p<0,0001). nvaziv duktal dı ı kanserlerde erken SUVmax ile CEA de eri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (R=0,850, p<0,0001). C-erb-B2 pozitif ve negatif gruplar arasında CA 15-3 de erleri için anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,043). Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif gruplar arasında ya , tümör alanı ve CA 15-3 de erleri için anlamlı farklılık saptandı (p=0,023, p=0,007 ve p=0,043). Erken SUVmax ile geç SUVmax de erleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde (R= 0,965, p<0,001) ve di er kanserlerde (R= 0,929, p<0,001) anlamlı yüksek iken SUVmax de erleri ile SUVmax RI de erleri arasında anlamlı korelasyon yoktu (R= (-0,069)- 0,263 ve p>0,05). Estrojen ile progesteron reseptörü pozitif ve negatif gruplar arasında kantitatif parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

SONUÇ: İnvaziv duktal karsinom ve invaziv duktal karsinom dı 1 grubunda tümör alanı ve CA 15-3 de erleri anlamlı farklıydı. Erken SUVmax ile geç SUVmax de erleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde ($R= 0,965$, $p<0,001$) ve di er kanserlerde ($R= 0,929$, $p<0,001$) anlamlı yüksek iken SUVmax de erleri ile SUVmax RI de erleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($R= (-0,069)- 0,263$ ve $p>0,05$). Tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri (erken SUVmax ve geç SUVmax) arasında invaziv duktal kanser grubunda dü ük; invaziv duktal dı 1 meme kanserlerinde yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi. Retansiyon indeksinin hasta takibinde SUVmax de erinden daha az kullanılabilir bir parametre olabilece ini dü ündük.

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: For staging and therapy monitoring, ^{18}F -FDG PET / CT performed total of 82 women (mean age 50.0 ± 1.5 years, age range 26-82) who have new diagnosed of breast cancer were included in this study. Some patients who received chemotherapy or radiotherapy or had as the secondary malignancy were excluded. Patients were divided three groups as invasive ductal cancers, mixt types and the others.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive parameters, pathological diagnosis, grades, receptor values (ER, PR , Cerb-B2), cancer antigen values (CA-15-3 and CEA), the presence of axillary lymph node metastasis, values of tumor area and quantitative parameters which calculated from early and late PET / CT were obtained from all patients. mage acquisition was performed from head base to upper femoral region, up to 8-9 bed position by using 20 slice multidetector spiral CT integrated PET/CT which have LSO crystals, TOFF and HD features.

RESULTS: Tumor area and CA 15-3 values were significantly different between invasive ductal carcinoma and others ($p= 0.01$ and $p= 0.008$). Among tumor area and ^{18}F -FDG uptake parameters (early SUVmax and late SUVmax values), while there was lower correlation in the group of invasive ductal cancer ($R = 0.158$ to 0.2 , $p> 0.05$), there was higher correlation in the group of others ($R= 0.724$ and 0.818 , $p= 0.002$ and $p< 0.0001$). There was a significant correlation between early SUVmax and CEA values in others ($R=0.850$, $p< 0.0001$). Between Cerb-B2 positive and negative groups, CA 15-3 levels was significantly different ($p= 0.043$). Ages, tumor area values and CA 15-3 levels were significantly differences between axillary lymph node positive and negative groups ($p= 0.023$, $p= 0.007$ and $p= 0.043$). Between early SUVmax and late SUVmax values, there were significantly higher correlation in the invasive ductal cancer group ($RR = 0.965$, $p <0.001$) and other cancers ($R= 0.929$, $p <0.001$) but there were no significant correlation among SUVmax values and SUVmax RI values ($R = (-0.069) - 0.263$ and $p > 0.05$). In the estrogen and progesterone receptor positive and negative groups, there were no significant differences for these quantitative parameters.

CONCLUSION: Tumor area and CA 15-3 values significantly differ between invasive ductal carcinoma and others. While there was lower correlation in the group of invasive ductal cancer, there was higher correlation in the group of others among tumor area and ¹⁸F-FDG uptake parameters (early SUVmax and late SUVmax values). We thought that retention indices might be less remarkable parameter than SUVmax values for monitoring.

9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol.* 2000;18(20):3495-502.
3. Kopans DB. Breast imaging 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott,1998:29-614.
4. Sayek .: Temel Cerrahi, 1. Cilt. kinci baskı; Güne Kitabevi. Ankara: 493-555, 1993.
5. Tükel S. Meme görüntüleme yöntemleri. Antıp A. . yayınları. Ankara, 2001;1-55.
6. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins,1989
7. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
8. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, Eds. Breast diseases. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB, 1991:1-13.
9. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998:19-37.
10. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th Ed. London: Saunders Co, 1995:16-21.
11. Fowler PA, Casey CE, Cameron GG, et al. Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;97:595-602.
12. Sykes PA. The nerve supply of the human nipple. *J Anat* 1969;105:201
13. Cooper Sir AP. The anatomy and diseases of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1845.

14. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol* 1977;9:71-85.
15. Massopust LC, Gardner WD. Infrared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female. *Surg Gynec Obst* 1950;91:717.
16. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Ann Int Med* 1942:16-38.
17. Vogt-Hoerner G, Contesso G. Localisation anatomique de premier ganglion axillaire metastatique de cancer du sein. *J Chir* 1963;86:37.
18. Handley WS. *Cancer of the breast*. London: John Murray, 1906.
19. Fraser JA. A study of the malignant breast by whole section and key block section methods. *Surg Gynec Obst* 1927;45:266.
20. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Brit J Surg* 1959;46:574.
21. Halsell JT. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg* 1965;162:221.
22. Hultborn KA, Larsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiol* 1955;43:52.
23. Bartels P. Das Lymphgefässsystem. In: Von Bardeleben K. *Handbuch der Anatomie des Menschen*. Jena. Fischer G 1909;3:4.
24. Rouviere H. *Anatomic des lymphatiques de l'homme*. Paris: Masson, 1932.
25. Bobbio P, Peracchia G, Pellegrino E. Anatomia radiografica del sistema linfatico ascellare e sopraclavicolare. *Atenco Parmense* 1962;33:5.
26. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 1959;135:153-167.
27. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. In: Haagensen CD. *Disease of the breast*, Chapter 2, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986: 47-55
28. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
29. Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. *Cancer incidence in five continents*. International Agency for Cancer Research, Lyon: Scientific Publication, 1987;5.

30. Seer J. Cancer statistics review 1973-1990. In: Miller B, Gloeckler R, Hankey B, Eds. Breast. Bethesda: NIH publication, 1992
31. Freeman HP. Cancer in the socio-economically disadvantaged. C.A. Cancer J Clin 1987;39:267-287.
32. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut, 1994: 417-434
33. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manual of Clinical Oncology (5 th ed). UICC Genova, 1990: 236-248
34. Kuzey GM, Özdamar SO, Zergero lu S. Temel patoloji. ç: Erhan Y, editör. Meme kanseri. Ankara: Günes Kitapevi; 2007.s.726.
35. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer. Cancer. 1990; 66:1351-1362.
36. Warren S, Witham E. Studies on tumor metastases: The distribution of metastases in cancer of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1933; 57: 81.
37. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. J Natl Cancer Inst. 1973;50(1):21-42.
38. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology. (2 nd ed). Churchill Livingstone Inc. Edinburgh, 1993: 383-394
39. Rosen, Paul P. Rosen's Breast Pathology. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
40. Tavasolli FA. Pathology of the Breast. 2nd edition. Connecticut, Appelton and Lange, 1999
41. Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003;9-113.
42. Vogel PM, Georgiade NG, The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol 1981;104:23-24.
43. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, New York, Raven Press, 1992;71-82.
44. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 10th ed. St Louis, Mosby, 1996; 2354-2381
45. Stenberg SS. Diagnostic Surgical Pathology, 3rd ed. Vol I Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 1999;319-379.

- 46.** Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*.1990; 66: 331-340.
- 47.** Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg*.1992; 127: 910-915.
- 48.** Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet*.1966; 122: 1311.
- 49.** Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol*.1989; 5:102.
- 50.** Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9):1551-7.
- 51.** Mitra I, Mac Rae KD. A metaanalysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *Eur J Cancer* 1991;27(12):1574-83
- 52.** Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*.1980; 45: 2917-2924.
- 53.** Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (2 nd ed). J.B Lippincott Company, Philadelphia, 1992: 877-969
- 54.** Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11(3): 359-77.
- 55.** Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu*. 1980;15: 239-51.
- 56.** Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. *Nuclear hormon receptors*. London: Academic Press, 1991: 15-38.
- 57.** Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell*. 1986; 46: 1053-61.

- 58.** King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*.1985; 45: 293-299.
- 59.** Mauri FA, Maisonneuve P, Caffo O, Prognostic value of estrogen receptor status can be improved by combined evaluation of p53, Bcl2 and PgR expression: an immunohistochemical study on breast carcinoma with long-term follow-up. *Int J Oncol*. 1999;15(6): 1137-47.
- 60.** McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillarynode-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1756-61.
- 61.** Clahsen PC, van de Velde CJ, Duval C, The utility of mitotic index, oestrogen receptor and Ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(4): 356-63.
- 62.** Tavanssol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999.p.52-53.
- 63.** Clark GM. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;30:17-21.
- 64.** Bryant J, Fisher B, Gündüz N, Costantion JP, Emir B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of nodenegative, estrogen-receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;51:239-53.
- 65.** Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med*. 1989;320:627-33.
- 66.** Brennan PJ, Kumagi T, Berezov A, HER2/Neu: mecanisms of dimerization / oligomerization. *Oncogene* 2000; 19: 6093-6101
- 67.** Catlett-Falcone, R., Dalton, W. S., and Jove, R. STAT proteins as novel targets for cancer therapy. *Signal transducer and activator of transcription*. *Curr Opin Oncol* 1999;11: 490–496
- 68.** Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immno-staining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer*.2000; 88: 804-13.
- 69.** Gion M, Mione R, Leon AE, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. *Clin Chem* 1999; 19:2807-2810.

- 70.** Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Breast Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):227-37
- 71.** Tuncel E. Klinik Radyoloji, Nobel ve Güne Tıp Kitabevi Ltd. ti, 2008 s. 821.
- 72.** Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2001.
- 73.** Sachin Prasad N, Dana Houserkova. The Role of Various Modalities in Breast Imaging, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2007, 151(2):209–218.
- 74.** Feig SA. Current status of screening mammography. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002; 29: 123–36.
- 75.** Feig SA. How reliable is the evidence for screening mammography? *Recent Results Cancer Res.* 2003; 163:129–39; discussion 264–6.
- 76.** American College of Radiology: Standarts for the performance of diagnostic Mammography and problem solving breast evaluation (Adopted by the ACR Council 1994). In: *ACR Digest of Official Actions.* Reston, VA, American College of Radiology, 1994.
- 77.** Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54: 41–52.
- 78.** Mehmet Halit Yılmaz. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve De erlendirme, .Ü. Cerrahpa a Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E itimi Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54, Aralık 2006; s.27-30.
- 79.** Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-80.
- 80.** E. Tuncel. Klinik Radyoloji, 2008 Nobel ve Güne Tıp Kitabevi LTD. ti, s. 821.
- 81.** Tabár L (1998) Teaching course in diagnostic breast imaging. *Mammography Education, Inc.,* p B.1.
- 82.** Heli Reinikainen, Reviewed by Docent Martti Pamilo and Profesor Carl-Gustaf Standertskjöld, *Complementary Imaging of Solid Breast Lesions, Acta Univ. Oul. D. 734,* 2003.

- 83.** Rosen PP (2001) Rosen's breast pathology. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 3.6, 32.34, 77, 87.89, 163.179, 203, 254.246, 264, 365, 689.
- 84.** Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *RCNA* 2000; 138:791-807.
- 85.** Agnese DM. Advances in breast imaging. *Surg Technol Int* 2005; 14:51-6.
- 86.** Boisserie-Lacroix M, Ranchon N. [Contribution of high resolution breast ultrasonography in the characterization of ambiguous mammograms]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30:147-53.
- 87.** Further Revisions to Guidance Notes for Ultrasound Scanners used in the Examination of the Breast, with Protocol for Quality Testing. Evaluation Reprt MDA/98/52. London: Medical Devices Agency 1999.
- 88.** Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH & Sisney GA (1995) Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196:123.134.
- 89.** Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd – DTPA enhancement in breast tumours using a permeability model. *Magnetic Resonance Imaging* 1995; 33:564-568.
- 90.** Rankin S. MRI of the breast. *Br Radiol* 2000; 73: 806-18.
- 91.** Berg W, Gutierrez L, NessAiver M, Carter W, Bhargavan M, Lewis R et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR Imaging in preoperative assessment of Breast Cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-49.
- 92.** Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of the breast cancer. *Radiology* 2001;220:13-30.
- 93.** Masanori Hirose, MD, Takashi Hashizume, MD, Nobutaka Seino, MD, Hayato Kubota, MD, Hiroshi Nobusawa, MD, and Takehiko Gokan, MD. Atlas of Breast Magnetic Resonance Imaging, *Curr Probl Diagn Radiol* 2007;36:51-65.
- 94.** Hochman MG, Orel SG, Powell CM, et al. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology* 1997;204:123-9.
- 95.** Orel SG, Schnall MD, LiVolis VA, et al. Suspicious breast lesions; MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994;191:485-93.
- 96.** Schnall MD, Orel SG. Breast MRI. *Breast Dis* 1998;10:97-111.

- 97.** Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Breast MR imaging: Interpretation model. *Radiology* 1997;202:833-41.
- 98.** Lieberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. Duktal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR* 2003;181:519-25.
- 99.** Abdel-Dayem HM, Scott AM, Macapinlac HA, et al. Role of 201Tl chloride and 99mTc sestamibi in tumor imaging. In: Freeman L (ed). *Nuclear medicine annual*. New York: Raven Press; 1994.181-234.
- 100.** F. Puglisi, A. Follador, A. M. Minisini. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Annals of Oncology*. 2005 16: 263–266
- 101.** Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med*. 1992; 33:1925-30.
- 102.** Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, Abdeldayem HM. Uptake and kinetics of Tc99-m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med*. 1989; 14:333-40.
- 103.** Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, Bourgeois P, Hustinx R, Hilson AJW, Bischof-Delaloye A. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:375-85.
- 104.** Uriarte I, Carril JM, Quirce R, Gutierrez-Mendiguchia C, Blanco I, Banzo I, Vega A, Hernandez A. Optimization of X-ray mammography and technetium- 99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the diagnosis of nonpalpable breast lesions. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:491-496.
- 105.** Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 80:115–126.
- 106.** Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperriere J. Technetium-99m - sestamibi prone scinti,mammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med*. 1995; 36:1758-1765.
- 107.** Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, Mallmann P, Krebs D, Biersack HJ. Technetium-99m –MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med*. 1996; 37:626-630.

- 108.** Del Vecchio S, Ciarmiello A, Potena MI, Carriero MV, Mainolfi C, Botti G, Thomas R, Cerra M, D'Aiuto G, Tsuruo T, Salvatore M. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by ^{99m}Tc-sestamibi scans in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24:150-159.
- 109.** Ciarmiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, Potena MI, Carriero MV, Thomas R, Botti G, D'Aiuto G, Salvatore M. Tumor clearance of Technetium ^{99m}-Sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:1677-1683.
- 110.** Palmedo H. What can we expect from MDR breast cancer imaging with sestamibi? *J Nucl Med.* 2002;43:526-530.
- 111.** Cayre A, Cachin F, Maublant J, Mestas D, Feillel V, Ferriere JP, Kwiaktowski F, Chevillard S, Finat-Duclos F, Verrelle P, Penault-Llorca F. Single static view ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression. *Int J Oncol.* 2002; 20:1049-1055.
- 112.** Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJ. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review. *Nucl Med Commun.* 1997; 18:698-790.
- 113.** Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med.* 2004; 31:35-45.
- 114.** Taillefer R. Clinical Applications of ^{99m}Tc-Sestamibi Scintimammography. *Semin Nucl Med.* 2005; 35:100-15.
- 115.** Porter A, Benda R, Ben-Josef E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. In: Gunderson & Teper (eds). *Clinical Radiation Oncology* (2th ed). Churchill Livingstone, 2000: 299-313.
- 116.** Gold RI, Seeger LL, Basset LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am.* 1990;28(suppl 2):471- 483
- 117.** Kori SH. Computed Tomography evaluation of bone soft tissue metastases. In: Weiss L, Gilbert HA (eds). *Bone Metastasis*. Boston, Hall Medical, 1981:245-257.
- 118.** Pagani JJ, Libhitz HI. Imaging bone metastases. *Radiol Clin North Am.* 1982;20:545-560
- 119.** Shaiova L, Kuzin E. Multidisciplinary management of cancer pain in radiation oncology. ASTRO 42nd annual meeting October 22-26 2000, Boston Massachusetts, Refresher course No.309.

- 120.** Görpe A. iskelet sistemi. içinde: Cantez S (ed). Pratik Nükleer Tıp. stanbul Tıp Fak. Vakfı, Nobel Tıp Kitabevleri, 1992: 221-242.
- 121.** Citrin DL, Tormey DS, Carbone PP. Implications of the ^{99m}Tc diphosphonate bone scan on the treatment of primary breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1249-52.
- 122.** Love C, Din AS, Thomas MB, et al. Radionuclid bone imaging: an illustrative review. *RadioGraphics* 2003; 23: 34-358.
- 123.** Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *An Oncol* 2005; 16: 236-6.
- 124.** Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸F FDG PET differing metabolic activity osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3375- 9.
- 125.** Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, et al. Comparison of FDG PET and SPECT detection of bone metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1266-73.
- 126.** Rosenthal L. Malignant Metastatic Bone Disease in Skeletal Imaging. By Appleton-Century-Crofts. 1984:53-74.
- 127.** Body JJ. Metastatic bone disease. Clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992;13:57-62
- 128.** Fordham WE, Ali A. Skeletal imaging in malignant disease. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ (eds). *Diagnostic Nuclear Medicine* (2nd. ed). Williams&Wilkins, Golden's Diagnostic Radiology, 1988:1011-1032.
- 129.** Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. *Cancer*. 1984;53:577-582
- 130.** Alazraki N. Musculoskeletal imaging. In: Taylor A, Datz FL (eds). *Clinical Practice of Nuclear Medicine*. Churchill Livingstone, 1991: 379-431.
- 131.** Bozkurt MF, Dede Z, Burak Z, Ak I, Bekis R, Degirmenci B ve ark. Kemik sintigrafisi uygulama kılavuzu. *Turk J Nucl Med*. 2001;10:99-102
- 132.** Liv Hospital/Meme PET. Eri im 21.02.2014
<http://www.livhospital.com.tr/tibbi-bolumlerimiz/nukleer-tip/meme-pet.aspx>
- 133.** Hounsfield G, Ambrose J. Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography). Part I, Description of System, Part II, Clinical Applications. *Br J Radiol*. 1973;46: 1016-1047

- 134.** Nutt R. 1999 ICP Distinguished Scientist Award. The History of PET. *Mol Imaging Biol.* 2002; 4: 11-26
- 135.** Society of Nuclear Medicine (SNM). Eri im 07.02.2014
:http://www.snm.org
- 136.** Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*, 2nd Ed., Orlando, FL, Grune & Stratton Inc, 1987.
- 137.** JAMA Council on Scientific Affairs. PET Panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. *JAMA.* 1988; 259: 1854-1860
- 138.** Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30: 1574-1597
- 139.** Phelps ME, Cherry SR. The Changing Design of Positron Imaging Systems. *Clin Positron Imaging.* 1998; 1: 31-45
- 140.** Melcher CL. Scintillation Crystals for PET. *J Nucl Med.* 2000; 41:1051-1055
- 141.** Adam LE, et al. Performance of a Whole-Body PET Scanner Using Curve-Plate NaI(Tl) Detectors. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1821-1830
- 142.** Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res.* 1983;43: 3466-3492
- 143.** Ilknur AK, et al. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000;126: 560-574
- 144.** Higashi K, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201Tl SPECT in the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1489-1496
- 145.** Bos R, et al. Biologic correlates of 18Fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2002;20: 379-387
- 146.** Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2- deoxy-D-glucose (18F). Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med.* 1980; 21: 670-675.
- 147.** Di Chiro G. Positron Emission Tomography using (18F) fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol.* 1987; 22: 360-371

- 148.** Gallagher BM, Anasri A, Atkins M, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. ¹⁸F-labeled 2- deoxy-2-fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med.* 1977; 18:990-996
- 149.** Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. *J Nucl Med.* 1999; 40: 591-603
- 150.** Avril N, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by ¹⁸F-FDG PET: Histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med.* 2001; 42: 9-16
- 151.** Higashi T, et al. Relationship between retention index in dual-phase ¹⁸F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med.* 2002; 43: 173-180
- 152.** Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax.* 1998; 53: 703-712
- 153.** Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the distribution of (¹⁸F)2- deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med.* 1978; 9:1154-1161
- 154.** Hagge RJ, et al. Positron emission tomography. Brain tumors and lung cancer. *Radiol Clin N Am.* 2001; 39: 871-881
- 155.** Rohren EM, et al. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology.* 2003; 226: 181-187
- 156.** Goerres GW, et al. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR.* 2002; 179: 1337-1343
- 157.** Dilsizian V, et al. Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technical issues. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8: 75-88
- 158.** Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: A comparison of 6-(¹⁸F) Fluoro-L-Dopa with ¹⁸F-FDG and ¹⁵O-water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med.* 2001; 42: 248-256

- 159.** Sugawara Y, et al. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med.* 1999; 40: 1456-62
- 160.** Abdel-Dayem HM, et al. Fluorine-18 deoxyglucose splenic uptake from extramedullary hematopoiesis after granulocyte colony-stimulating factor stimulation *Clin Nucl Med.* 1999;24: 319-322
- 161.** Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; Sept 18-20, 2002.
- 162.** Jerusalem BG, et al. Whole-body positron emission tomography using 18-FFluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. *Blood.* 1999; 94 (2): 429-433
- 163.** Moog F, et al. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med.* 1999; 40(9):1407-1413.
- 164.** Tatlidil R, et al. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology.* 2002; 224: 783-787
- 165.** Brink I, et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med.* 2001; 42: 591-595
- 166.** Hicks RJ, et al. Pattern of uptake and excretion of 18F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1238-1242.
- 167.** Knesaurek K, Machac J, Krynyckyi BR, Almeida OD. Comparison of 2-D and 3-D 82Rb Myocardial Perfusion PET Imaging. *J Nucl Med.* 2003; 44:1350-1356
- 168.** Bailey DL. Transmission Scanning in Emission Tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25: 774-787
- 169.** Nakamoto Y, et al. PET/CT: Comparison of Quantative Tracer Uptake between Germanium and CT Transmission Attenuation-Corrected Images. *J Nucl Med.* 2002; 43: 1137- 1143
- 170.** Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:122S-50S.

- 171.** Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med.* 2005;46(6):983-95.
- 172.** Keyes JW, Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med.* 1995;36(10):1836-9.
- 173.** Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med.* 2006;47(6):1059-66.
- 174.** Cook GJ. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT Imaging. In: Dale L. Bailey DWT, Peter E. Valk, Michael N. Maisey, editor. *Positron Emission Tomography : Basic Sciences.* London: Springer-Verlag; 2005. p. 288-9.
- 175.** Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1707-1723.
- 176.** Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol.* 2000;18:3495-3502
- 177.** Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ, Detert DD, Cutler PD, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med.* 1995; 36:1766-1774
- 178.** Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Gralow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3516-3523
- 179.** Williams S. Eri im. 07.02.2014
<http://www.auntminnie.com/ScottWilliamsMD2/nucmed/PET>
- 180.** Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, Valk PE, Czernin J. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2001; 42:1334-1337

181. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2003; 44:224-239

182. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, Werner M, Dose J, Janicke F, Graeff H, Schwaiger M. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1689-1695

183. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, Waikar S, Whitaker T, Ah-See AK, Eremin O, Heys SD, Gilbert FJ, Sharp PF. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:1676-1688

184. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, Valk PE, Czernin J. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2002;43:325-329

185. Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunnwald LK, Lindsley SK, Gralow JR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Livingston RB. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. *Radiographics.* 2002;22:5-17

186. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR, Cortese AA, Hayes CE, Moe RE. : Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology.* 1999; 210(3):807-814

187. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy: *Eur J Nucl Med.* 1999;26:51-56

188. F18-FDG PET/BT ile onkolojik görüntüleme uygulama kılavuzu-PET BT uygulama klavuzu-1Pdf. Erişim 09.03.2014
<http://www.tsnm.org/userfiles/files/PETBTUygulamaKilavuzu-1.pdf>

189. De er M, Demir M, nce M et al. Kalite Kontrol, Enstrümantasyon ve Radyasyon Güvenli i Komitesi Yönergesi, *Turkish Journal of Medicine.* 2004; 13:151-169

190. National Electrical Manufacturers Association, Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, NEMA Standards Publication NU2-2001, NEMA, Washington, DC (2001).

191. Ertok SO. Meme kanserlerinde 18F FDG tutulumunun klinik ve biyolojik parametrelerle de erlendirilmesi. Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD Uzmanlık tezi. 2008.

192. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90:105-112.

193. Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, Dankerl A, Galtting G, Reske S, Mattfeldt T. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med.* 2002; 29:1317-1323.

194. Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, Decise D, DeSanctis V, Greco M, Daidone MG, Bombardieri E. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25:1429-1434.

195. Avril N, Schelling M, Dose J, Weber W, Schwaiger M. Utility of PET in breast cancer. *Clin Positron Imaging.* 1999; 2:261-271.

196. Buck AK, Schirrmeister H, Mattfeldt T, Reske SN. Biological characterisation of breast cancer by means of PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31:80-87.

197. De Cicco C, Gilardi L, Botteri E, Fracassi SL, Di Dia GA, Botta F, et al. Is [(18)F] fluorodeoxyglucose uptake by the primary tumor a prognostic factor in breast cancer? *Breast.* 2013; 22:39-43.

198. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (¹⁸F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38:250-258.

199. Gil-Rendo A, Martínez-Regueira F, Zornoza G, García-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodríguez-Spiteri N. Association between [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg.* 2009; 96:166-170.

200. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al..FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardised uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:2011–2020.

201. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S.Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130:273–278.

202. Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al..Correlation of high ¹⁸F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer.Eur J Nucl Med Mol Imaging2011;38:426–435.

203. Yoon HJ1, Kang KW, Chun IK, Cho N, Im SA, Jeong S, Lee S, Jung KC, Lee YS, Jeong JM, Lee DS, Chung JK, Moon WK. Correlation of breast cancer subtypes, based on estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2, with functional imaging parameters from 68Ga-RGD PET/CT and 18F-FDG PET/CT.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;21. [Epub ahead of print]

204. Heudel P, Cimarelli S, Montella A, Bouteille C, Mognetti T.Value of FDG-PET in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors.Int J Clin Oncol. 2010;15:588–593.

205. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, 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.

206. Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, et al..18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardised uptake value: microarray and immunohistochemical analysis.J Nucl Med. 2010;51:543–550.

207. Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, Ueda Y, Toyoda K, Hayashi T, et al..Standardised uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors.Am Surg. 2007;73:1151–1157.

208. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al..[¹⁸F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast

cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1915–1924.

209. Ekmekcioglu O1, Aliyev A, Yilmaz S, Arslan E, Kaya R, Kocael P, Erkan ME, Halac M, Sonmezoglu K. Correlation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2013;34(11):1055-67.

210. Ohara M1, Shigematsu H, Tsutani Y, Emi A, Masumoto N, Ozaki S, Kadoya T, Okada M. Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical outcomes of operable breast cancer--usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):958-63.

211. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ, Detert DD, Cutler PD, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med*. 1995; 36:1766-1774.

212. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst*. 2001;18;93(8):630-5.

213. Ba ara M. Meme kanserinde PET/BT bulgularının klinik ve immünohistokimyasal prognostik faktörlerle ili kisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD Uzmanlık tezi. 2012.

214. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;15;22(2):277-85.

215. Seok JW1, Kim Y, An YS, Kim BS. The clinical value of tumor FDG uptake for predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes. *Ann Nucl Med*. 2013;27(6):546-53.

216. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):475-83.

217. Garcia Vicente AM, Castrejon AS, Relea Calatayud F, Munoz AP, Leon Martin AA, Lopez-Muniz IC, et al. 18F-FDG retention index and biologic prognostic parameters in breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2012;37(5):460-6.

218. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment*. 2006; 98: 267–274

ÖZGEÇM

1971 yılında Adıyaman'ın Gölbaşı ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gölbaşı ilçesinde, lise öğrenimimi ise Ankara'da yaptım. Üniversite eğitimimi İzmir 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1995 yılında tamamladım. 1995-2009 yılları arasında Adıyaman Gölbaşı Devlet Hastanesinde çalıştım. Aynı hastanede 2003-2009 yılları arasında Başhekim yardımcılığı yaptım. 2009 Nisan TUS sınavını kazanarak İstanbul Üniversitesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evli ve 3 erkek çocuk babasıyım.

EKLER**1. ETİK KURUL ONAYI****MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Meme kanseri olgularında PET/BT de ikinci geç görüntünün aksiller ve internal mamarial lenf nodları metastazının saptanmasındaki rolü ve prognoza katkısı değerlendirilmek. | | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU | 2013/41 | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Yrd. Doç. Dr. Reyhan Köroğlu | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | MALATYA | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | Yeni Bir Endikasyon | <input type="checkbox"/> | | | |
| | Yüksek Doz Araştırması | <input type="checkbox"/> | | | |
| | Diğer ise belirtiniz | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | |
| | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: | Tarih: 11.04.2013 | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. | | | | | |

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

| | |
|--|---|
| ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönelmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Hamza KARABİBER |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilgili | | Katılım * | | İmza |
|-------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------|
| | | | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Hamza KARABİBER | Çocuk Sağlığı ve Hast. | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Metin GENÇ | Halk Sağlığı | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Saim YOĞLU | Biyoistatistik | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Türkan TUĞAL | Anesteziyoloji ve Rea. | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ | Çocuk Sağlığı ve Hast. | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Aladdin POLAT | Fizyoloji | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Doç. Dr. İLBirgül CUMURCU | Psikiyatri | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI | Tıbbi Mikrobiyoloji | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ | Tıp Tarihi ve Etik | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Yrd. Doç. Dr. Neslihan ŞİMŞEK | Diş Hekimliği | İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR | Tıbbi Farmakoloji | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Uzm. Dr. Ömer Murat AYDIN | Nükleer Tıp Uzmanı | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Hasan KONAN | Sivil Üye | Zaloglu Ltd. Şti. | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

* :Toplantıda Bulunma