

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNİN İLK EVRELEMESİNDE
FDG PET/BT'NİN ROLÜ

Dr. Murat İSMAİLOĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNİN İLK EVRELEMESİNDE
FDG PET/BT'NİN ROLÜ

Dr. Murat İSMAİLOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Erhan VAROĞLU

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Nükleer tıp eğitimin süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma, birlikte huzur içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, güzel bir iş ortamı sunan çalışma arkadaşlarıma, desteğini her an hissettiğim kıymetli eşime, yaşama sevincim kızıma, en iyi arkadaşım kardeşime, bulunduğum noktada en büyük pay sahibi olan anne ve babama çok teşekkür ederim.

Şubat 2013

Dr. Murat İSMAİLOĞLU

ÖZET

MEME KANSERİNİN İLK EVRELEMESİNDE FDG PET/BT’NİN ROLÜ MURAT İSMAİLOĞLU, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013

Amaç: Meme kanseri tanısı almış, tedavi görmemiş, ilk evreleme amacıyla PET/BT yapılan hastalarda, aksiller ve aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazlarını saptamada ve uzak metastazları değerlendirmede FDG PET/BT’nin rolünü araştırmak ayrıca primer lezyonu olan olgularda primer lezyon SUVmax değeri ile bazı prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Meme kanseri tanısı almış olup ilk evreleme amacıyla Mart 2008 ile Eylül 2012 tarihleri arasında FDG PET/BT yapılan 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaşları 57,6 (\pm 13,8) olan hastaların 113 tanesi kadın, 1 tanesi erkek idi. Primer lezyondan tru-cut (core) veya ince iğne biyopsisi veya aksilladaki LAP’tan biyopsi ile meme kanseri tanısı almış primer lezyonu mevcut olan 38 hasta, ekseyonel biyopsi veya mastektomi+aksillar diseksiyon uygulanmış primer lezyonu olmayan 76 hasta bulunuyordu.

Bulgular: 114 hastanın 48’inde (%42,1) uzak metastaz saptandı. 24 hastada (%21,0) kemik-kemik iliği, 11 hastada (%9,6) akciğer, 10 hastada (%8,7) karaciğer, 27 hastada (%23,6) mediastinal ve hiler lenf nodu, 6 hastada (%5,2) karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodu, 17 hastada (%14,9) ise diğer yapılarda metastaz bulgusu mevcuttu. Ayrıca 17 hastada (%14,7) ipsilateral aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazı tespit edildi. Aksiller bölgeye invazif işlem uygulanmamış 43 hastanın 31’inde (%72,0) ipsilateral aksiller lenf nodu pozitifliği saptandı. Hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ile primer lezyon boyutu ve CA 15-3 yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon saptanırken, SUVmax değeri ile uzak metastaz görülme sıklığı, cerb-B2 protoonkogen varlığı, ER-PR reseptör durumu arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç: FDG PET/BT’nin meme kanserli hastalarda ilk evrelemede aksiller lenf nodlarını, değerlendirilmesi nispeten güç olan aksilla dışı bölgesel lenf nodlarını ve uzak metastazları tespit ederek, konvansiyonel yöntemlerin yerini alabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanda daha yüksek hasta sayıları ile daha uzun süre hasta takiplerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, inisyal evreleme, FDG PET/BT

ABSTRACT
THE ROLE OF FDG-PET/CT IN THE INITIAL STAGING
OF BREAST CANCER
MURAT İSMAİLOĞLU, SPECIAL PROJECT, KONYA, 2013

Aim: To investigate the role of initial staging FDG PET/CT in evaluating distant metastases and in detecting axillary lymph node metastases as well as the other local lymph node metastases in patients diagnosed with breast cancer but not receiving chemotherapy and radiotherapy; and to clarify the relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of primary lesions and some prognostic factors for the cases in which primary lesions are present.

Methods: 114 patients diagnosed with breast cancer who underwent FDG PET/CT between March 2008 and September 2012 for the purpose of initial staging were included the study. 113 out of 114 patients with the average age of 57,6 (\pm 13,8) were female, whereas one was male. There were 38 patients with primary lesions who were diagnosed with breast cancer by means of tru-cut/core or FNAB which were obtained from the primary lesions or from axillary LAPs, and there were 76 patients without primary lesions who were performed excisional biopsy or mastectomy+axillary dissection.

Results: Of 114 patients, 48 (42.1%) were found to have distant metastases. In 24 patients (21%) bone/bone marrow metastases, in 11 patients (9.6%) lung metastases, in 10 patients (8.7%) liver metastases, in 27 patients (23.6%) mediastinal and hilar lymph node metastasis, in 6 patients (5.2%) contralateral axillary-supraclavicular-infraclavicular-internal mammarian lymph node metastasis and in 17 patients (14.9%) different metastases were seen. In addition to that, in 17 patients (14.7%) ipsilateral axillary lymph node metastases was detected. In 31 of 43 patients not undergoing invasive intervention to axillary regions, ipsilateral axillary lymph nodes were found positive. A significant correlation between SUVmax of primary lesions and the size of such primary lesions, increased level of Ca 15-3 was revealed; whereas a significant association between SUVmax value and the other prognostic factors including, frequency of distant metastasis, the presence of proto-oncogene c-erbB2 and ER-PR receptor status were not reported.

Conclusion: It is considered that FDG PET/CT can replace the conventional methods for patients with breast cancer by detecting axillary lymph nodes, and other local lymph nodes that are relatively hard to evaluate and distant metastasis at initial staging. However, there is a need for studies with higher number of patients and longer term follow-up.

Key words: Breast cancer, initial staging, FDG PET/CT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar, ŞEKİLLER, GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Memenin Anatomisi.....	3
2.2. Memenin Histolojisi.....	4
2.3. Meme Kanseri.....	5
2.3.1. Epidemiyoloji.....	5
2.3.2. Etyoloji	5
2.3.3. Histopatolojik Sınıflama.....	7
2.3.4. Evreleme.....	11
2.3.5. Prognostik Faktörler.....	15
2.3.6. Klinik.....	16
2.4. Meme Kanseri Radyolojik Yöntemler.....	17
2.5. Meme Kanseri Konvansiyonel Nükleer Tıp Yöntemleri.....	19
2.6. PET/BT Genel Bilgiler.....	19
2.7. Meme Kanseri PET/BT.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

TABLolar, ŞEKİLLER, GRAFİKLER DİZİNİ

TABLolar

Tablo 2.1. Primer tümör (T) evreleme

Tablo 2.2. Bölgesel lenf nodları (N) evreleme

Tablo 2.3. Uzak metastaz (M) evreleme

Tablo 2.4. Meme kanseri TNM evrelemesi

Tablo 2.5. Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları

Tablo 4.1. Aksilla dışı bölgesel lenf nodu ve uzak metastazların dağılımı

Tablo 4.2. T evresine göre uzak metastaz oranları

Tablo 4.3. T1 evrede metastazların dağılımı

Tablo 4.4. T2 evrede metastazların dağılımı

Tablo 4.5. T3 evrede metastazların dağılımı

Tablo 4.6. T4 evrede metastazların dağılımı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması

Şekil 2.2. Flor-18 ile iŐaretili fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG)

Şekil 2.3. FDG uptake'inin değişik basamakları iÇin kompartman modeli

GRAFİKLER

Grafik 4.1. Primer tümör boyutu – SUV ilişkisi

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: The American Joint Committee on Cancer
BGO	: Bismuth Germinate
BMI	: Body Mass İndex
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DCIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
ER	: Östrojen
F-18	: Flor-18
FDG	: Fluoro deoksi glukoz (Fluoro-2-dekosi-D-glukoz)
IDC	: Invazif Duktal Ca
KeV	: KiloelektronVolt
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
LCIS	: Lobuler Karsinoma İn Situ
LSO	: Lutetium Oxyorthosilicate
mCi	: miliCurie
MBq	: Megabecquerel
MIP	: Maximum Intensity Projection
MR	: Manyetik Rezonans
NaI(Tl)	: Talyumla Aktive Edilmiş Sodyum İyodür
PEM	: Pozitron Emisyon Mamografisi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PR	: Progesteron
ROI	: Region of Interest (ilgi alanı)
RT	: Radyoterapi
SUV	: Standardized Uptake Value
SUVmax	: Maximum Standardized Uptake Value
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup tüm kadın kanserlerinin %26'sını oluşturur ve akciğer kanserinden sonra ikinci ölüm nedenidir. Doğru ve etkin tedavi yöntemleri ile meme kanserli hastalarda mortalite azaltılabilmektedir. Meme kanserinde ilk evrelemenin doğru yapılabilmesi tedavi metodunu belirlemede en önemli faktördür.

Çok yaygın kullanılmasına rağmen, anatomik görüntüleme yöntemlerinin temel sınırlılığı morfolojik değişimi göstermesidir. Tümörün metabolik aktivitesini öngöremezler, prognoz tahminine katkıları sınırlıdır. Hastalıklar gelişirken, morfolojik değişikliklerden önce hücresel düzeydeki patolojik değişiklikler oluşur. FDG PET, dokunun perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını gösteren ve çeşitli hesaplamalara olanak sağlayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT kullanılarak oluşturulan füzyon görüntüleri hem anatomik hem de fonksiyonel çok değerli bilgiler verir.

Klinik ve preklinik çalışmalar meme kanserinde artmış 2-florine-18-fluoro-2-deoxy-D- glucose (FDG) tutulumu olduğunu göstermiştir. Artmış GLUT1 (glukoz taşıyıcı protein), mikrodamar yoğunluğu, heksokinaz aktivitesi, tümör hücresi/hacmi, proliferasyon hızı, lenfosit sayısı, ve artmış fonksiyonel reseptör sayısı FDG tutulumuna etki eder.

FDG PET'in meme kanserini saptamadaki genel duyarlılığı %64-96, özgüllüğü %73-%100 arasında değişmektedir. Ayrıca pozitif prediktif değeri %81-100, negatif prediktif değeri %52-89 arasındadır. Bununla birlikte, 18F-FDG PET'in hastaların ilk evrelemesinde konvansiyonel yöntemlerden daha iyi olduğunu, aksilla dışı bölgesel lenf nodları ile okkült uzak metastazların belirlenmesine olanak sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

FDG PET/BT'nin meme kanserinin ilk evrelemesindeki rolü ile ilgili yapılan çalışmalar konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalara göre daha sınırlı sayıdadır. Meme Kanserli hastalarda ilk evrelemede FDG PET/BT'nin hangi aşamada kullanılacağı tartışmalıdır.

Bizim bu çalışmamızın öncelikli amacı, meme kanseri tanısı almış, tedavi görmemiş, ilk evreleme amacıyla PET/BT yapılan hastalarda aksiller ve aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazlarını saptamada ve uzak metastazları değerlendirmede FDG PET/BT'nin rolünü araştırmak olmuştur. Ayrıca bir diğer amacımız primer lezyonu

mevcut olan olgularda primer lezyon SUVmax değeri ile tümör boyutu, uzak metastaz, steroid hormon reseptör durumu, cerb-B2 protoonkogen gibi prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi inceleyerek SUVmax değerinin prognoz tahminine olan katkısını değerlendirmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Anatomisi

Meme özel bir kılıfı ya da kapsülü olmayan, süt üretmek üzere gelişmiş, modifiye bir apokrin ter bezidir (Kayıhan 2005). Memeler erişkin bir kadında, göğüs ön duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (Spratt 1995). Meme glandı, 2. ile 6-7. kostalar arasında yer alır. Memenin gerçek sınırları yukarıda klavikula, medialde sternum ortası, lateralde latissimusdorsi kasının ön kenarı ve aşağıda arkus kostaya kadar uzanabilir. Meme dokusu farklı derecelerde olmak üzere aksillaya doğru uzanım gösterir (memenin aksiler kuyruğu) (Cooper 2007). Memenin üst-dış kadranı diğer kesimlere göre daha fazla glandüler doku içerdiği için bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Laktasyon dışında bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram civarındadır (Spratt 1995).

Meme temel olarak üç kaynaktan kanlanır. Memenin üst dış kadranı aksiller arterin lateral torasik dalından, santral ve medial kesimi internal mamarian arterin perforan dallarından beslenir. Memenin diğer kesimleri posterior interkostal arterlerin lateral dallarından kan almaktadır (Hilal 2001, Kayıhan 2005, Daniel 2007). Meme parankimi içinde bu damarlar arasında kollateral bağlantılar bulunur.

Meme kanserlerinde hematojen metastazlar venler aracılığı ile oluşur. Memenin venöz yapıları esas olarak aksiller vene drene olurlar (Kayıhan 2005). Memenin, göğüs duvarının kanını drene eden üç derin venöz grubu bulunur. İnternal meme veninin perforan dalları ipsilateral innominate venlere açılır. Aksiller ven göğüs duvarından, memenin derin dokularından ve pektoral kaslardan kan alır. Ayrıca memenin venöz damarları, interkostal venler aracılığıyla vertebral venler ve azygos veni ile bağlantılıdır (Hilal 2001).

Memenin lenfatik drenajı farklılıklar gösterebilir. Lobüller arası bağ dokusundaki lenfatik ağlar ile aerola periferindeki lenfatik damarlar ve laktiferöz kanalların duvarlarındaki lenfatik kanallar birbirleri ile bağlantılıdır. Ayrıca lenfatik kanallarda obstrüksiyon sonrası daha etkin bir rol oynayan ve erken dönemde meme kanserlerinin yayılımında önemli bir yol olan alttaki derin fasyaya uzanan kısa lenfatik kanallar mevcuttur. Aksiller lenf nodları meme lenfatik drenajının %75'den fazlasını alır. Pektoral, subkapsüler, santral ve apikal olarak gruplanmış 20-40 adet lenf nodu bulunur. Cerrahi olarak, alçak lenf nodları (level 1) pektoralis minör kasının altında, orta grup (level 2) lenf nodları pektoralis minör kasının arka yüzeyi boyunca, üst grup (level 3) lenf nodları

pektoralis minör kasının üst sınırı ile klavikula arasında yer alır. Memenin geriye kalan kesimlerinin medial ve lateral bölümlerinin drenajı, genellikle internal torasik arterin perforan dallarını takip eden lenfatik yollar ile parasternal lenf nodlarına olmakla birlikte bazen lateral interkostal arterin kutanöz dallarına eşlik eden kanallar ile interkostal nodlardır. Aerolanın ve meme derisinin lenfatik drenajının tamamına yakını aksiller bölgedir. Sternum komşuluğundaki meme derisinin lenfatik boşalımı parasternal lenf nodlarıdır (April 1996).

2.2. Memenin Histolojisi

Meme dokusu, her biri lobüllere ayrılan 6-10 ana duktal sistemin dallanmasından oluşan tübüloalveoler bez yapısındadır. Bu yapıların arasında yağ dokusu, fibröz bağ dokusu, lenf ve kan damarları, periferik sinirler bulunur. Meme 10-20 lob içerir ve her bir lob ana duktus ile meme ucuna açılır.

Duktal sistem, meme ucundan sırası ile ana laktiferöz duktus, laktiferöz sinus, laktiferöz segmental duktus, subsegmental duktus, terminal duktus ve onun lobül içi dallarından oluşur. Meme başının deri yüzeyine açılan ana laktiferöz duktus orifisi ve duktusun küçük bir kısmı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Daha sonra, laktiferöz sinus iki tabakalı küboidal epitel ile devam eder. Duktal sistemde, döşeyici epitelin komşuluğunda, miyoflament içeren kontraktıl, yassılaşımiş miyoepiteliyal hücreler mevcuttur ve en dışta bazalmembran vardır. Ekstralobüler duktusların çevresinde elastik lifler bulunurken, intralobüler terminal duktus ve asinusların çevresinde elastik lifler bulunmaz.

Meme lobülü, terminal duktusun küçük bir bölümü ve onun tomurcuklanması ile oluşan asinulardan oluşur. Bu bölüme terminal duktüler lobüler ünit adı verilir ve patolojik lezyonların çoğunluğu bu alandan gelişir. Meme lobüllerinin boyutu ve lobül içerisindeki asinusların sayısı oldukça değişkendir. Endometrium dokusunda olduğu gibi, menstrüel siklusda az da olsa memede değişiklikler görülür. Gebelik ve laktasyonda asinuslar fonksiyonel hale gelir. Üçüncü dekattan sonra meme dokusunda atrofi başlar ve menapozdan sonra daha da artar. Lobüldeki asinusların epitel ve myoepitel hücreleri azalır, lümen daralır, bazal membran kalınlaşır, çevresinde kalın sklerotik, hiyalinize bağ dokusu bulunur, daha sonra lobül içi stroma hiyalinize nodüle dönüşür, memede yağ dokusu artar.

Meme başı ve areola çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Epidermiste paget hücreleri ile karıştırılmaması gereken saydam hücreler bulunur. Areolada laktiferöz duktuslar ile ilişkili montgomery adı verilen çok sayıda sebace bez vardır. Bu bezler gebelikte daha

belirgin olmaya başlar ve montgomery tüberküleri adı verilen kabartılar meydana getirerek meme başının yağlı olmasını sağlar. Meme başında ayrıca duktuslar çevresinde düz kaslar, sinir uçları, eissner korpüskülleri, bazen meme asinusları bulunur (Kuzey 2007).

2.3. Meme Kanseri

2.3.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi meme kanseridir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sıradır. 2002 yılında tüm dünyadaki tahmini olgu sayısının 1,5 milyon civarında olduğu belirtilmiştir. Olguların yarısından fazlası endüstrileşmiş ülkelerdendir (Avrupa'da yaklaşık 361.000, Kuzey Amerika' da 230.000). Yeni açıklanan verilere göre 2008'de tüm dünyada tahmin edilen yeni vaka sayısı 1.383.500, meme kanserine bağlı ölüm sayısı ise 458.400 olarak tahmin edilmektedir (Jemal 2011). Türkiye'de ise sağlık bakanlığının 2006 yılı verilerine göre meme kanseri sıklığı 37/100000 olarak bildirilmiştir ve her yıl 30000 yeni vaka olacağı tahmin edilmektedir (T.C. Sağlık B 2006).

2.3.2. Etyoloji

Meme kanserinin tam olarak nedeni bilinmemekle beraber genetik ve çevresel pek çok faktör belirlenmiştir. Bu faktörler; ailede meme kanseri öyküsü olması, endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, diyet, yaş, meme lezyonu öyküsü, reproduktif öykü ve karsinojenlere maruziyettir.

Meme kanseri vakalarının çoğu sporadik olmakla beraber yaklaşık %10 meme kanseri vakasında genetik predispozisyon saptanmıştır (DNA tamir kontrolü ve hücre büyüme kontrolünde saptanan mutasyonlar gibi). Bunlar BRCA-1, BRCA-2, p53 tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar ile daha nadir olarak PTEN, CHEK 2, ATM genlerindeki mutasyonlardır (Casciato 2009).

Bir kadın ne kadar geç adet görmeye başlarsa hayat boyu meme kanserine yakalanma riski o denli azalacaktır (Kelsey 1993). Menarşın başlamasında her bir yıllık gecikmenin meme kanseri riskini %5 azalttığı gösterilmiştir (Hunter 1997).

Nullipar bir kadın ile en az bir doğum yapmış bir kadın karşılaştırıldığında, doğum yapmış olan kadında meme kanseri riskinin %25 azalmış olduğu görülmüştür (Beral 1993).

İlk doğumlarını >30 yaş yapan kadınların meme kanseri geliştirme riski ilk doğumunu 18 yaşında yapan bir kadına oranla 2-5 kat daha yüksektir (Casciato 2009).

Yapılan çalışmalarda 25 ay veya daha fazla emziren kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde %30 azalma izlenmiştir (Layde 1989). Emzirmenin bu koruyucu etkisi genç kadınlarda ileri yaş kadınlara göre daha belirgindir (Kelsey 1993).

Geç yaşta menapoza giren kadınlar; erken yaşta menapoza giren kadınlara göre meme kanseri açısından artmış riske sahiptirler. Menapoz süresindeki her 1 yıllık gecikme için %3'lük risk artışı söz konusudur (Cancer 1997).

Meme kanserini riskini, ekzojen östrojen kullanımının artırdığı gösterilmiştir (Cancer 1997). Post menopozal kadınlarda meme kanseri rölatif riskini sadece östrojen içeren preparatların 1.6 kat, kombine (östrojen+progesteron) preparatların ise 2.5 kat artırdığı gösterilmiştir (Reeves 2006).

Yaş ilerledikçe meme kanseri gelişme riski de artar. Bu risk özellikle 45-50 yaşın üzerindeki kadınlarda belirgin artış göstermektedir. 19 yaşındaki bir kadında meme kanseri gelişme riski 1/19.608 iken, 80 yaşındaki bir kadında bu risk 1/8 dir (Casciato 2009).

Obesite pekçok kanserle özellikle meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski; artmış kilo alımı, BMI ve vücut yağ yüzdesi ile korele olarak saptanmıştır (Schapira 1994, Lahmann 2003, Pan 2004, Lahmann 2004).

Düzenli yapılan egzersizin, haftada 3-4 saat, premenopozal ve post menopozal kadınlarda meme kanseri riskini %30-40 azalttığı gösterilmiştir (Thune 2001).

Orta düzeyde alkol kullanımının artmış meme kanseri ile ilişkili olduğu, alkolün artan miktarda alımının bu riskle doğru orantılı olarak arttığı belirlenmiştir (Casciato 2009).

Özellikle 40 yaşından önce, nükleer patlama, medikal tanı veya tedavi amaçlı iyonize radyasyon maruziyeti ile meme kanseri riski artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri olgularının yaklaşık %1'inin tanı amaçlı mammografiye bağlı geliştiği düşünülmektedir (Evans 1986). Hodgkin lenfoma tanısı ile 15 yaşından önce kemoterapi ile kombine olarak mantle radyoterapi uygulanan genç kızlarda, meme kanseri riski belirgin olarak artmaktadır ve sıkı takip gerekmektedir (Bhati 2003).

Mammografik parankimal özellik ile meme kanseri riski arasında ilişki vardır (Boyd 2002). Mammografide radyodens meme dokusu oranı yüksek olan kadınlarda,

radyolüsent meme dokusu oranı yüksek olan kadınlara göre meme kanseri riski daha fazladır.

Benign meme lezyonları, proliferatif ve nonproliferatif lezyonlar olarak ikiye ayrılır. Nonproliferatif lezyonlar genellikle meme kanseri riskinde artışa sebep olmazlar. Proliferatif lezyonlardan atipi içerenlerinde meme kanseri riski 4-5 kat, atipi içermeyenlerinde ise bu risk 2 kat artmıştır. Özellikle proliferatif, atipi içeren lezyonu olan ve birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olan kadınlarda bu risk 11 kat artmıştır (Page 1996).

2.3.3. Histopatolojik Sınıflama

Prognozda ve tedavi tercihinde primer tümör ile ilgili en önemli verilerden biri tümörün histopatolojik tipidir.

Histolojik olarak meme karsinomları in-situ ve invazif karsinomlar olmak üzere iki büyük grupta sınıflandırılırlar. Non-invazif meme kanserleri terim olarak epiteldeki malign dönüşümün bazal membranı aşmadığı ve henüz metastaz yapma yeteneği olmayan meme kanserlerini tanımlamak amacıyla kullanılır (Heywang 2001). İnvazif kanserler ise bazal membranı aşarak stroma invazyonu oluşturmuş tümörlerdir. İnvazif tümörlerin vasküler yapılara ulaşarak metastaz yapma olasılığı vardır.

Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)

Duktal karsinoma in situ, memenin duktuslarından köken alan, duktus boyunca yayılan ve bazal tabakayı aşmayan bir malignensi olup, kanserin preinvazif formudur (Dershaw 1989). En sık 40-60 yaşlar arasında görülür (Heywang 2001). Mamografik taramanın yaygınlaşmasıyla birlikte sıklığı artmakta olup, 1980'li yıllardan önce DCIS olguları malign meme lezyonlarının %3-5'ini oluştururken bugün bu oran %20'lere yaklaşmıştır. DCIS lezyonlarının yaklaşık olarak %30-50 oranında invazif karsinoma dönüşebileceğini gösteren kanıtlar vardır (Recht 1998).

Lobuler Karsinoma İn Situ (LCIS):

Görülme insidansı yaklaşık olarak %0.8-6 arasında bildirilmiştir. Multisentrik (>%50) ve bilateral (%30) olabilirler. Klinik olarak karakteristik bir bulgusu yoktur ve çoğunlukla fibroadenom gibi benign lezyonlar ve mikrokalsifikasyonlara yönelik yapılan biyopsiler sonrası tesadüfen tanı alırlar. Nadiren asimetric meme dokusu şeklinde kendini belli ederler. LCIS olgularında invazif lobüler karsinom gelişme riski normal populasyonun yaklaşık dokuz katıdır (Cocquyt 2005).

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom, meme kansinomlarının en sık görülen tipidir. Tüm meme kanserlerinin % 75'ini oluşturur (Weidner 2003, Rosai 2004, Özdemir 2005). Genellikle 50 yaş civarında görülür. Makroskobik olarak ortalama 2 cm çaptadırlar. Ancak bazen 4-5 cm veya daha büyük boyutlara ulaşırlar. Olguların 2/3'ünde yıldızlı infiltran gelişimden dolayı sınırları düzensizdir (Özdemir 2005). İnvaziv duktal karsinomların %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu pozitifdir (Rosen 1997). Tümör hücreleri çevre stroma ve yağ dokusuna invaze görünümündedir. Sıklıkla lenfatik damarlara, perivasküler ve perinöral alanlara invazyon gözlenir. Çapı 0,5-1 cm'den küçük tümörler için okkült ya da erken meme kansinomu tabiri kullanılır. Bunlar genellikle non-palpabl ve asemptomatiktir. Mamografide kitle saptanamaz. Olguların %10'unda nodal tutulum vardır. Çoğunlukla tanı aksiller lenf düğümü metastazı ile konulur. Mastektomi materyalinde primer tümör bulunamayabilir (Özdemir 2005).

İnvaziv Lobüler Karsinom

İkinci en sık görülen tiptir. Meme malignitelerinin % 7-10'nunu oluşturur. Karakteristik olarak diffüz büyüme paterni ve yapısal distorsiyon gösterir. Bazen lobüle, spiküle veya düzgün sınırlı kitleler şeklinde kendini gösterebilir. Genelde mikrokalsifikasyon içermezler. Nadiren komşuluğunda birliktelik gösteren LCIS alanları içerisinde mikrokalsifikasyonlar bulunabilir. Bilateral ve multisentrik olma olasılığı invaziv duktal karsinomdan iki kat fazladır. %20 oranında bilateraldir (Szabo 2003) . %70-95'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü pozitifdir. HER-2/neu pleomorfik tip dışında genellikle negatiftir (Rosen 1997).

Tubuler Karsinom

Tübüler karsinom tüm meme kanserlerinin %2'sinden azını ve mamografide tespit edilen kanserlerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 40'lı yaşlardır. Genellikle küçüktürler ve aksiller lenf nodlarına nadiren metastaz yaparlar; dolayısıyla iyi prognoza sahiptirler (Kuhl 2000). Sıklıkla radial skar zemininden gelişirler. Oldukça yoğun fibrotik reaksiyon içerirler ve mamografide dens, spiküle kitleler şeklinde izlenirler. Büyük oranda mikrokalsifikasyon (%60) gösterirler (Heywang 2001, Szabo 2003).

Kribriform Karsinom

İnvaziv kribriform karsinom, tubüler karsinom ile ilişkili, nadir görülen bir tümördür. Prognozu oldukça iyidir (Venable 1990, Özdemir 2005). Meme kanserlerinin %0,6-3,5'ini oluşturur. Mikroskopik özellikleri DCIS'taki kribriform paterne benzemektedir. Ancak burada invaziv alanlar mevcuttur. Bu tümörlere sıklıkla tubüler karsinom alanları da eşlik eder (Venable 1990).

Medüller Karsinom

İnvaziv duktal karsinomların spesifik bir tipi olan medüller karsinomlar, oldukça selüler tümörlerdir. Meme kanserlerinin % 5-7'sini oluşturur. Tüm yaş gruplarında görülür. Karakteristik olarak düzgün sınırlı tümörlerdir, bazen lobüle kontur gösterebilirler. Duktal karsinomların aksine santral nekroz ve kalsifikasyon gelişme olasılığı düşüktür. ultrasonografide lobüle konturlu, yer yer silik sınır özelliklerine sahip posterior akustik güçlenme gösteren kitle şeklinde izlenir (Heywang 2001, Szabo 2003). Makroskopik olarak büyük, ete benzer kitleler oluştururlar. Kesit yüzeyleri çevre dokuya göre kabarıktır. Santrifugal büyüme paterni gösterirler. Çevre normal dokudan keskin bir sınırla ayrılırlar. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinde ve muayenede, fibroedem ile karışırlar. (Tavassoli 1999, Özdemir 2005). İnvazif duktal karsinoma göre prognozu kısmen daha iyidir. HER-2/neu overekspresyonu genellikle yoktur (Page 1987).

Müsinöz (Kolloid) Karsinom

Kolloid, muköz, mukoid ya da jelatinöz karsinoma olarak da bilinir. Pür müsinöz karsinomlar tüm IDC'ların %2'sinden azını oluştururlar. Genellikle geniş ve sınırlıdır, ancak kapsüle değildirler. Bu tümörler çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkilerler ve özellikle 2 cm'den küçük olduklarında invazif duktal karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptirler. Benign tümörleri taklit eder tarzda düzgün sınırlı kitleler olarak görülebilirler (Tavassoli 1999). Hormon reseptörleri genellikle pozitif olmakla birlikte, HER-2/neu negatiftir (Schnitt 2004).

İnvaziv Papiller Karsinom

Papiller karsinom meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Histopatolojik bulgusu epitelyal komponenti destekleyen fibrovasküler stromanın dallanmasıdır. Myoepitelyal plak yokluğu benign papiller lezyonlardan papiller karsinomu ayırtmayı sağlayan bir

özelliğdir. Kistik komponent varsa intrakistik papiller karsinom olarak adlandırılır (Tavassoli 1999).

Apokrin Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %0,3-0,4'ünü oluşturur. Apokrin karsinom, ortalama 2cm çaptadır (0,5-5cm). Makroskopik olarak IDC'dan ayırt edilemez. Kesit yüzeyi kahverengiden açık ten rengine kadar değişebilir. Solid kitleler ya da kistik lezyonlar şeklinde izlenir. Onkositik karsinomlardan ayırımıda GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15) pozitifliği önemli bir özelliğdir (Özdemir 2005). Prognozu aynı grade ve evredeki invazif duktal karsinoma ile aynıdır. Östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle negatif, androjen reseptörleri pozitifdir. Olguların yarısında HER-2/neu overekspresyonu vardır (Rosen 1997).

Sekretuar (Juvenil) Karsinom

Nadir görülen tümörlerdendir. Primer olarak çocuklarda görülmesine rağmen genç erişkinlerde de ortaya çıkar (Rosai 2004, Lomovec 1994). Ortalama görülme yaşı 25 olup %60'tan fazlası 20 yaş üzerindedir. Lezyon genellikle iyi sınırlı, sert ve düzgün yüzeylidir. Sıklıkla fibroadenom ile karışır (Özdemir 2005).

Adenoid Kistik Karsinom

Oldukça nadir görülen tümörlerdir. Tüm meme kanserlerinin %0,1-0,2'sini oluştururlar. Diğer meme neoplazilerinden farklı bir histolojik görünüme sahiptirler. Tükruk bezindeki homologuna oldukça benzerlik gösterir. Ancak prognozu onların aksine genellikle iyidir (Özdemir 2005). Aksiller lenf düğümlerine nadiren metastaz yapar (Ro 1987).

Metaplastik Karsinom

Skuamoz, iğsi hücreli ve heterolog mezenkimal elemanlar yanısıra adenokarsinom alanları içeren tümörlerdir. Meme adenokarsinomlarının %5'inde metaplastik değişimler izlenmektedir (Kaufman 1984, Wargotz 1990, Weidner 2003, Özdemir 2005). Aksiller lenf nodu metastazları oldukça nadirdir. Ancak lokal nüks, göğüs duvarı ve visseral metastazlar sıktır. Metaplastik karsinomların çoğu yüksek grade'li tümörlerdir. Bunlar oldukça kötü prognosa sahiptirler. Bu yüzden kötü diferansiye invazif duktal karsinoma gibi tedavi edilmelidirler (Weidner 2003).

Nöroendokrin Tümör

Memenin nadir görülen tümörleridir (Tavassoli 2001, Tsai 2005, Fujimoto 2007). Tüm meme kanserlerinin %2- 5'ini oluşturur (Rosai 2004). Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar. En sık 6-7. dekadlarda görülürler. Morfolojik özellikleri gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin karsinomlara benzerlik gösterir. Solid, atipik, küçük hücreli ve büyük hücreli olmak üzere dört farklı tip tanımlanmıştır. İmmünohistokiyasal olarak; kromogranin, sinaptofizin, S-100 ve NSE ile güçlü immünreaktivite gösterirler (Tavassoli 2001, Özdemir 2005, Tsai 2005, Fujimoto 2007).

İnflamatuvar Karsinom

İleri derece kötü prognoza sahiptir. Meme kanserinin herhangi bir tipinden kaynaklanabilir. Memenin inflamatuvar hastalıkları grubundandır ve tanı klinik olarak konur. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Cerrahi olarak değil, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilirler (Heywang-Köbrunner 2001, Yang 2005,).

Paget Karsinom

Areola ve meme başını tutmaları önemli özellikleridir. Klinik olarak inflamatuvar reaksiyon gösterirler. Tümör subareolar kanallardan köken alır, areola ve meme başına uzanım gösterir. İleri yaş grubunda izlenirler. Meme başında ülserasyon ve kızarıklık izlenir (Heywang-Köbrunner 2001, Frei 2005).

2.3.4. Evreleme

Tümör evreleme sistemleri tümörün lokal ve sistemik yayılımı hakkında belli standartlar dahilinde bilgi edinilmesine, prognoz tahmininde bulunulmasına, ve tedaviye yön verilmesine katkı sağlamaktadır

Meme kanseri evrelendirmesi; The American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından TNM sistemine göre yapılmıştır. T; tümör boyutunu simgeler ve patolojik ölçümler gerçek tümör boyutunu daha iyi yansıtır. N; lenf nodunu simgeler ve bölgesel lenf nodlarında metastazın varlığına ve lokalizasyonuna göre tanımlanır. M; uzak metastazı simgeler ve en önemli prognostik faktör olup uzak metastaz varlığında evre IV'e yükselir. Evreleme aşağıdaki gibidir.

Tablo 2.1. Primer tümör (T) evreleme

TX	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	İn situ karsinom
Tis(DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis(LCIS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis(Paget)	Meme başının tümör olmaksızın Paget hastalığı (Not: Tümör olan Paget hastalığı, primer tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.)
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a	Tümör > 0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör > 0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1.0 cm
T1c	Tümör > 1.0 cm ancak en büyük çapı ≤ 2.0 cm
T2	En büyük boyutu 2 cm.den büyük, 5 cm.den küçük tümör
T3	En büyük boyutu 5 cm.den büyük tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım, (Not: Göğüs duvarına; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası dahildir fakat pektoral kas hariç tutulmuştur).
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d'orange dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	Yukarıdakilerin her ikisi (T4a ve T4b)
T4d	İnflamatuar karsinom (Not: inflamatuvar karsinom, genellikle ele gelen bir kitle olmadan, meme cildinin erizipeloid sınırlı endürasyonu ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Radyolojik olarak, bir kitle bulunabilir ve meme üzerindeki deride karakteristik kalınlaşma görülebilir. Bu klinik durum, yüzeysel kapillerlerin obstrüksiyonu ve dermal lenfatiklerin tümör embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır.)

Tablo 2.2. Bölgesel lenf nodları (N) evreleme

N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
N2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin* aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarında metastaz
N2a	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz olduğunda
N3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler lenf nod (ları) metastazı veya klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammarial lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz
N3b	İpsilateral internal mammarial lenf nod(lar)ında ve aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz

*Görüntüleme metodları (lenfo-sintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça görülerek saptanması durumunda “klinik olarak belirgin” terimi kullanılır.

Tablo 2.3. Uzak metastaz (M) evreleme

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.4. Meme kanseri TNM evrelemesi

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T1-4	N3	M0
Evre 4	T1-4	N0-3	M1

Tablo 2.5. Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları (American Cancer Society, 2011)

EVRE	5 Yıllık Sağkalım Oranları
0	%93
I	%88
IIA	%81
IIB	%74
IIIA	%67
IIIB	%41
IV	%15

2.3.5. Prognostik Faktörler

İlk tanı 50 yaş altında konulan bayanlar en iyi prognoza sahiptir. Ayrıca 50 yaş üzerinde yaş arttıkça prognoz kötüleşmektedir (Adami 1986). 35 yaş altı kadınlar değerlendirildiğinde, bazı çalışmalarda yaşlı hastalardaki prognoza benzer özellikleri olduğu gösterilmiş ve bu grup hastalarda daha yüksek greydli tümör görülme eğilimi vardır (Chung 1996).

İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf nodu sayısı sağ kalımdaki en önemli prognostik faktördür. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiller lenf nodu tutulumu negatif olgularda %65 iken 4 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu olan olgularda bu oran %15 tir (Silverstein 1995). Yaşam süresi aynı zamanda aksiller lenf nodu tutulum düzeyi (düşük, orta, yüksek), tam sayı (dörtten az veya dört ve üzeri), metastatik tümörün miktarı, ektranodal yayılımın varlığı veya yokluğu, toplar damarlarda tümör hücrelerinin varlığı veya yokluğu ile ilişkilidir (Eroğlu 2010). İnternal mammarian lenf nodu metastazı olan hastalarda yaşam süresi özellikle 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda, tutulum olmayan hastalara göre daha azdır (Noguchi 1991).

Tümörün en büyük çapının belirlenmesi, en önemli prognostik faktörlerden biridir. Boyutun artması ile lenf nodu metastazı ve survey arasında yakın ilişki vardır (Weidner 2003, Rosai 2004, Ersöz 2002). Çapı 1 cm'den küçük olgularda aksiler lenf nodu metastazı %29 oranında görülürken; 5 cm ve daha büyük tümörlerde bu oran % 54'tür (Ersöz 2002).

Meme kanserinde histopatolojik alt gruplar prognostik öneme göre üç grupta toplanabilir (Ingle 1991).

İyi prognostik grup; müsinöz, tübüler, papiller, sekretuar.

Orta derecede iyi prognostik grup; medüller, invaziv lobüler

Kötü prognostik grup; infiltratif duktal, atipik medüller, metaplastik, taşlı yüzük hücreli, inflamatuvar.

Grade 1 tümörünün prognozunun grade 2-3'e göre çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Grade arttıkça diferansiyasyon derecesi azalır (Elston 1991).

Lenfovasküler invazyon, hem lenf nodu tutulumu pozitif hem de lenf nodu tutulumu negatif meme kanserli hastalar için bağımsız bir prognostik faktördür (Demascarel 1998).

ER ve PR varlığı meme kanseri için önemli bir prognostik ve prediktif faktördür. Meme kanserlerinde östrojen ve progesteron mutajenik ve promoter etki yaratmaktadır (King 1995). Her iki reseptör varlığı da immünohistokimyasal olarak belirlenebilmektedir. ER ve PR pozitif olan meme kanseri hastalarında prognozun ER ve PR negatif olan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (Allegra 1979).

HER2 hücre büyüme ve proliferasyonu ile ilişkili bir protoonkogendir. Meme kanserinde bağımsız prognostik parametre olarak kullanılmaktadır. Olguların %25'inde aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir (Donegan 1997). HER2 aşırı eksprese eden tümörler erken metastaza eğilimlidir ve kötü prognoza sahiptirler (Casciato 2009). HER2 aşırı ekspresyonu özellikle lenf nodu pozitif olgularda önemli bir prediktif ve prognostik faktördür. HER2'nin 3'ten fazla lenf nodu pozitif ve ER ve PR negatif olgularda daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Diğer faktörler de gözönüne alındığında HER2 aşırı ekspresyonunun özellikle lenf nodu pozitif vakalarda hastaliksız yaşam ve genel sağkalım üzerinde önemli bir prediktif faktör olduğu belirlenmiştir (Tandon 1989).

2.3.6. Klinik

Meme kanserli kadınların çoğunda ilk bulgu memede kitledir. Kitle genelde sert ve hareketsizdir. Meme dokusuyla birlikte hareket edebilir. Memede asimetri olabilir. Cooper ligamentleri bağlarını infiltre olduğunda retraksiyona yol açar. Memedeki lenf damarlarını infiltre eden tümör hücreleri lenf damarlarında daralmaya ve lenfatik akımın yavaşlamasına yol açar. Meme derisi kalınlaşır, kıl folikülleri içeri doğru çekilmiş gibi kalır ve deriye portakal kabuğu (*peau d'orange*) görünümü kazandırır. Portakal kabuğu görünümü ileri evre meme kanseri belirtisidir. Tümör hücrelerinin deri lenfatiklerini daha fazla tıkaması sonucu derinin beslenmesi bozulur, eritem daha sonra da ülserasyon başlar. Bazen tümör etrafında satellit nodüller oluşur. Meme kanserli kadınların yaklaşık % 10 kadarında ilk belirti meme başı akıntısıdır. Kanser ilişkili meme başı akıntısı çoğunlukla tek taraflı ve kendiliğindedir. Seröz, seröz-kanlı ya da kanlı olabilir. Meme polikliniklerine başvuran hastaların % 50'sinden fazlasında memede ağrı şikayeti vardır. Klinik bulgu vermeyen ve yalnızca ağrı şikayeti ile başlayan meme kanseri seyrekdir (Puglisi 2005).

2.4. Meme Kanserinde Radyolojik Yöntemler

Mamografi

Mamografi tarama ve diagnostik olmak üzere iki amaçla kullanılmaktadır (Peker 2000, Bushong 2004). Tarama mamografisi 40 yaş üstü kadın popülasyonunda erken evre meme kanserinin belirlenmesine yönelik bir tarama yöntemi iken diagnostik mamografi belirli meme şikayetleri olan hastalara uygulanır (Peker 2000). Mamografi meme kanserini palpabl olmadan iki yıl önce belirlemektedir. Meme kanserinin prognozunda tümör çapı ve aksiller lenf nodu tutulumu en önemli parametredir. Mammografinin kullanılmaya başlanması ile küçük meme kanserlerini invazyon yapmadan ve meme dışında yayılmadan tespit etmek mümkün olmaktadır (Bassett 1996). Mamografinin etkinliği genç kadınlarda, yoğun glandüler meme dokusu varlığında, meme cerrahisine bağlı skar dokusu varlığında, radyoterapi sonrasında, meme implantları varlığında azalır. Mamografi tekniği optimal uygulandığı takdirde duyarlılık %69-90 arasında bildirilmektedir (Kayıhan 2005). Yoğun meme parankiminde ise bu oranın %30-48'e kadar düştüğü bildirilmiştir (Berg 2004). Buna karşın, pozitif prediktif değer yaklaşık %35 (%20- 45) civarındadır. Yani mamografide saptanan şüpheli bulgular nedeniyle yapılan biyopsilerin ancak üçte birinde malignite saptanmaktadır.

USG

USG, meme hastalıklarının tanısında mamografiye yardımcı olarak kullanılan, mamografinin spesifitesini artıran vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir. USG, palpe edilen veya edilemeyen meme lezyonlarının kistik-solid ayrımında; genç yaştaki (genellikle 30 yaşın altındaki) ve/veya hamile kadınlarda palpe edilen anormalliklerin değerlendirilmesinde; mamografide gizli ya da kuşkulu anormal bulgunun doğrulanması ya da lokalize edilmesinde başarı ile kullanılmakta olup aynı zamanda girişimsel işlemlere de eş zamanlı rehberlik etmektedir (ACR 2003).

Renkli Doppler USG

Meme kitlelerinde, doppler USG incelemesinin temeli, anjiogeneze dayanır. Malign lezyonlardan salınan anjiogenetik faktörler kapiller damarlarda çoğalma ve büyümeyi uyararak kitle içerisinde yeni damarlar ile bir ağ yapısı oluşturur. Malign lezyonlarda damarlar herhangi bir amaç olmazsınızın her yöne yayılırlar ve çaplarında uçlarına doğru azalma olmaz. Damar duvarlarında düz kas yoğunluğu yanısıra damar geçirgenliğinde de artış vardır. Doppler USG'nin anjiogenezin bu kanıtlanmış özelliklerini non-invazif olarak

değerlendirebileceği düşünülmüş ve bu amaçla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak değişik çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük değerlerinin farklılık göstermesi doppler USG'nin benign/malign ayırımında güvenilir olarak kullanılmasını engellemektedir. (Kayıhan 2005)

MR

MR yüksek yumuşak doku kontrastı, çeşitli planlarda görüntü elde edebilmesi, dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlaması ve ionize radyasyon içermemesi nedeniyle meme kanseri görüntülenmesinde tamamlayıcı bir tanı aracı haline gelmiştir. Duyarlılığı yüksek (%94-100) olan bu yöntemin özgüllüğü %37-97 arasında değişebilmektedir (Van Goethem 2006).

MR görüntülemenin meme incelemesindeki endikasyonları şunlardır (Heywang-Kobrunner 1997, Yang 1997, Sardanelli 1998):

- kanserin gerçek boyutunun ve multisentrisitesinin gösterilmesi
- postoperatif rezidü tümör dokusunun değerlendirilmesi
- mamografi, US veya fizik muayene bulguları arasında uyumsuzluk olan ya da bu yöntemler ile kesin olarak karar verilemeyen olguların değerlendirilmesi
- meme implantlarının değerlendirilmesi
- meme kanseri cerrahisi sonrası nüks lezyonların saptanması
- kanıtlanmış aksiller lenf nodu metastazı saptanan hastalarda primer araştırılması
- yüksek riskli hastalarda tarama amaçlı
- neoadjuvant kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Bunların yanında manyetik rezonans görüntülemenin bazı limitasyonları mevcuttur. Vücutlarında kardiak pace maker olanlar, metalik oküler protez ve fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implantları olan hastalarda görüntüleme kontrendikedir. Ayrıca, meme kanserinin önemli bir göstergesi olan mikrokalsifikasyonları belirlemede yetersizdir.

2.5. Meme Kanserinde Konvansiyonel Nükleer Tıp Yöntemleri

Tc-99m MDP (metilendifosfonat), Tl-201 klorid ve Tc-99m MIBI (metoksi-izobütizonitril) meme sintigrafisi için en çok kullanılan ajanlar olmuştur. Tl-201 meme sintigrafisinin sensitivitesi %87, spesifitesi %86 olarak bulunmuştur (Bardfeld 1994).

Tc99m MIBI, ilk defa miyokardial perfüzyonunu görüntülemeye kullanılmıştır. Daha sonra tümör canlılığını göstermede ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde değerli olduğu anlaşılmıştır. Hücre içerisinde mitokondri membranı iç yüzeyinde birikir. Tümör hücrelerindeki tutulumu daha çok transmembran potansiyeline, hücre içindeki mitokondri sayısına ve multidrug rezistans genlerin varlığına bağlıdır. Tc-99m MIBI sintimammografisi meme kanseri tanısında yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Tc-99m MIBI sintigrafisinin duyarlılığı %85,2, özgüllüğü %86,6 ve doğruluk oranı %85,9 olarak bulunmuştur (Lieberman 2003). Nonpalpabl veya 1 cm'den küçük lezyonlarda sintimammografinin duyarlılığı azalmaktadır. Ayrıca benign bazı patolojilerde (fibroadenomlar, apse, akut mastit vb.) yanlış pozitif sonuçlar olabilmektedir (Taillefer 2005).

2.6. PET/BT Genel Bilgiler

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik (yapısal) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır.

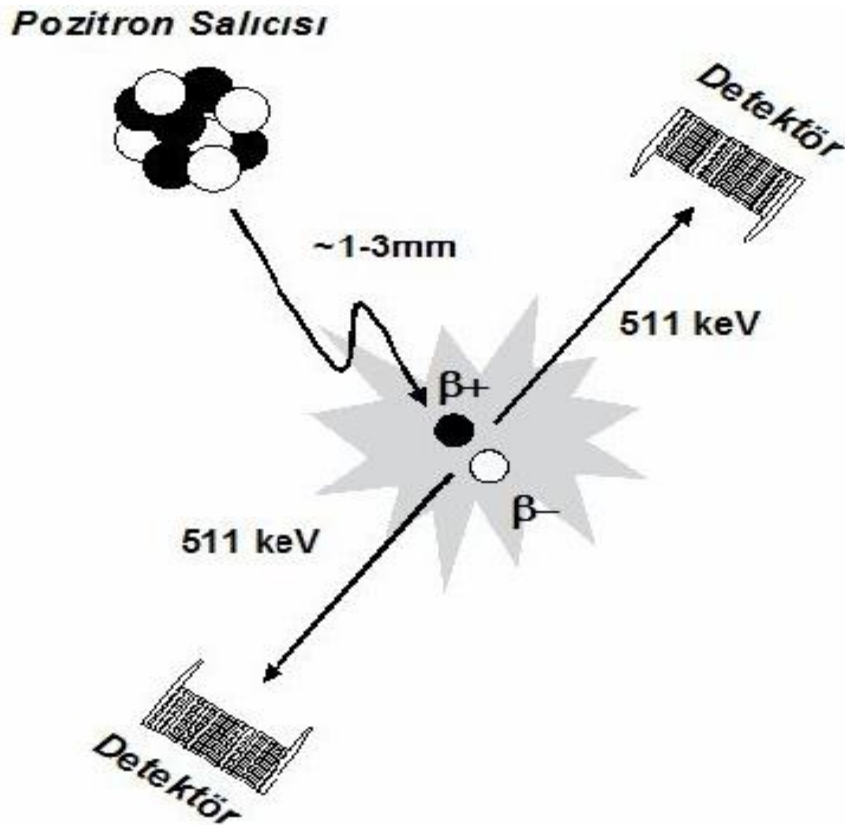
Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik birtakımpatolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıklar hakkında önemli katkılar sağlamaktadır (Özguven 2010).

Temel Fiziksel Prensipler

Pozitron (β^+), negatron (β^-) olarak da adlandırılan elektron ile aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküler bir radyasyondur. Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller (proton, döteron, helyum çekirdeği gibi) ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar

çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar (Özgüven 2010). Pozitron emisyonunda bir proton nötrona dönüşürken, ortama pozitif yüklü bir elektron (pozitron) ve bir adet nötrino (ν) salınır. Reaksiyonda ortaya çıkan nötrino hemen hemen kütlesiz olarak kabul edilen ve diğer parçacıklarla çok zayıf etkileşime giren yüksüz bir parçacıktır. Bozunum sonucunda ortaya çıkan yeni çekirdeğin atom numarası ana çekirdeğe göre bir azalırken kütle numarası aynı kalır (Krane 2002).

Atom çekirdeğinin indirgenmesi sürecinde salınan pozitron bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe 18FDG için yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ($E = mc^2$) ve ortaya birbiri ile 180° açı yapan, 511 keV (kilo elektron volt) enerjiye sahip iki gama fotonu çıkar (Şekil 2.1.). Bu olaya “Anhilasyon” adı verilir (Özgüven 2010).



Şekil 2.1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması

Temel Görüntüleme Prensipleri

PET tarama sistemlerinde, hastaya uygulanarak vücut içerisindeki biyodağılımını tamamlayan görüntüleme ajanından kaynaklanan gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda detektör halkaları mevcuttur.

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Farklı kimyasal yapılarıdaki [NaI(Tl), BGO, LSO gibi] sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir ışık ışıltı oluşturmalarıdır. Bu ışık parıltısı sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler (photo-multiplier tube) tarafından algılanır ve amplifiye edilerek sistem bilgisayarına gönderilir.

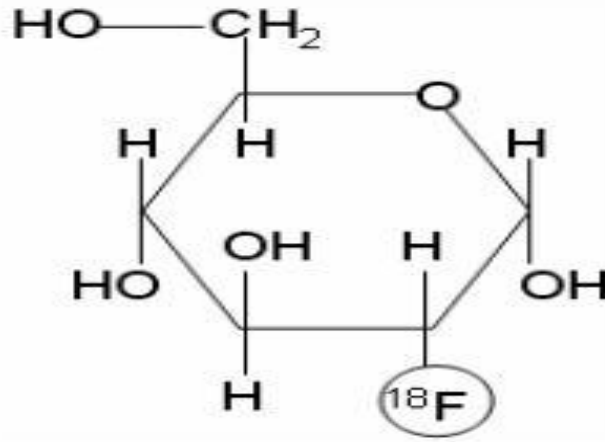
Görüntüleme ajanının enjekte edilmesi sonrasında vücut içerisindeki organlardan kaynaklanan gama fotonları (emisyon görüntüleme) detektörlere ulaşmak üzere yolları üzerindeki değişik yoğunluktaki dokulardan geçerler ve bu esnada belli oranlarda soğurulurlar. Yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekir. Bu işleme soğurulmanın düzeltilmesi (atenüasyon korreksiyon) adı verilir. Bu düzeltmeyi yapmak için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu bilgiler PET tarama öncesi 511 keV enerjili bir nokta kaynak (Ge-68 gibi) veya x-ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır. Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de mevcut olup bu sistemler “Hibrid Sistemler” olarak adlandırılmaktadır. Bu tür cihazlar sayesinde aynı seansta hem yapısal hem de fonksiyonel görüntüler elde edilebilmekte, daha gerçekçi ve detaylı değerlendirmeler yapmak mümkün olmaktadır (Özgüven 2010).

F-18 florodeoksiglukoz

Rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla Flor-18 ile işaretli FDG (Şekil 2.2.) bileşiği kullanılmaktadır.

Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pekçok dokunun enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol glikolizisdir. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal

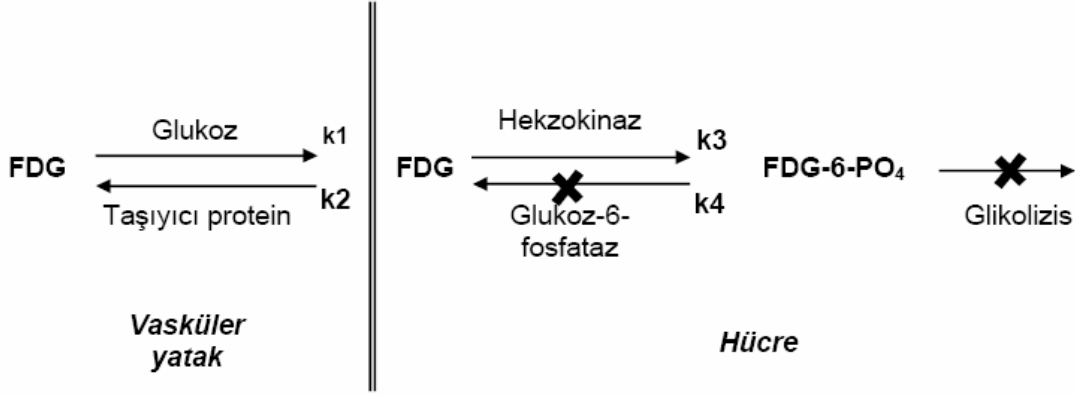
karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1 ve glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya (karaciğer ve bazı hepatosellüler kanserler hariç) bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (Jadvar 2005, Özgüven 2010).



Şekil 2.2. Flor-18 ile işaretli fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG). Glukoz molekülündeki hidroksil grubunun (OH) çeşitli kimyasal işlemler sonucunda 18-F radyoizotopu ile yer değiştirmesi sonucu elde edilir.

FDG metabolizması, glukoz metabolizmasının ilk basamaklarıyla benzerdir. Glukoz ve FDG hücre içerisine glukoz taşıyıcıları tarafından alınır (Jadvar 2005). Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde akümüle olur (Şekil 2.3.) (Özgüven 2010). Glukoz-6 fosfatı metabolize eden enzimler FDG-6-P'ı substrat olarak kullanamazlar. Bu yüzden FDG-6-P glikojen sentezinde kullanılamaz, heksozmonofosfat ve glikolitik yolda kullanılamaz. Bunun yerine hücre içinde birikir (Jadvar 2005). Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar.

FDG, kanser spesifik bir ajan olmayıp; sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pekçok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır.



Şekil 2.3. FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

PET görüntülerinde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmelerde mümkündür. Bu amaçla klinik çalışmalarda yarı sayısal bir değer kullanılır. Birçok değişik şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en popüler terim standardize edilmiş uptake değeri (SUV)'dir. Bir lezyonun artmış 18 F-FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir (Özgüven 2010). SUV, PET görüntülerindeki ilgi alanından (ROI) elde edilen doku aktivite konsantrasyonunun hastaya enjekte edilen radyoaktivite dozuna bölümünün kalibrasyon faktörleri (hasta ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi) ile çarpımıyla belirlenir (Saha 2005).

$$SUV = (C_{ROI} / A) \times WT$$

C ROI: İlgi alanındaki (ROI) dokuda düzeltilmiş radyoaktivite konsantrasyonu [μ Ci/g (Bq/g)]

A: Enjekte edilen radyoaktivite dozu [μ Ci (Bq)]

WT: Hasta ağırlığı

Plazma glikoz seviyesi, FDG enjeksiyonundan sonra geçen zaman, tarayıcının rezolüsyonu gibi bir takım faktörler SUV değerini etkileyebilmektedir.

2.7. Meme Kanserinde PET/BT

Primer Tümör Tanısı

FDG PET primer tümör tanısında meme parankiminin yoğunluğundan, önceden uygulanmış olan tedavilerden ve meme protezlerinden etkilenmemekte olup % 68-100 duyarlılığa ve %83-100 özgüllüğe sahiptir (Reske 2001). Enflamatuvar (apse, tüberküloz, sarkoidoz) ve travmatik dokularda, bazı benign tümörlerde yanlış pozitif değerlendirmeler olabilmektedir. 1 cm'den küçük lezyonlarda , iyi diferansiye ve yavaş büyüyen tümörlerde (tübüler karsinom, in situ karsinom ve lobuler karsinom) yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (Avril 2000). Bu nedenlerle meme kanseri taramasında PET kullanılmamaktadır.

PEM (pozitron emisyon mamografisi) meme kanseri görüntülemesinde yeni bir yöntemdir. Kompresyon pedlerinin üzerine yerleştirilmiş yüksek rezolüsyonlu PET kamerası içeren PEM ile immobilize meme dokusunun görüntüleri daha iyi uzaysal rezolüsyonda alınabilir. PEM stereotaktik x-ray cihazına monte edilerek veya tek başına kullanılabilir. PEM'in duyarlılığı % 91, özgüllüğü %93, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %88 ve % 92 olarak bildirilmiştir (Berg 2006).

Histolojik grade, histolojik tip, hücre proliferasyon indeksleri, mikrodamar yoğunluğu, tümör hücre/hacim sayısı gibi faktörler ile tedavi edilmemiş primer meme kanserinde FDG tutulumu arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır (Crippa1998, Avril 2001, Buck 2002).

Lenf nodu evrelemesi

Meme kanserlerinde lenf nodlarını preoperatif dönemde değerlendirmek esastır. Klinik olarak lenf nodu negatif kabul edilen olguların %40'ında histopatolojik inceleme ile metastaz saptanırken, klinik olarak lenf nodu pozitifliği düşünülen olguların %60'ında metastaz saptanmaktadır (Dehdashti 1995). FDG PET'in aksiller lenf nodu metastazını saptamada duyarlılığı % 20-100 arasında ve özgüllüğü % 66-100 arasında değişmektedir (Adler 1997, Barrenger 2003, Fehr 2004). Yüksek özgüllüğü nedeniyle pozitif bir PET sonucu ile sentinel lenf nodu biyopsisi yerine aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılabilir (Lovrics 2004). Ancak aksiller FDG negatifse, lenf nodu örneklemeinden veya diseksiyonundan vazgeçilmez. Çünkü yüksek yanlış negatif oranı yanıltıcı olabilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar öncelikle 1 cm'den küçük lenf nodlarında ortaya çıkmaktadır. İnternal mamarian, supraklavikular ve diğer lenf nodlarındaki metastatik tutulum FDG

PET ile değerlendirilebilir. PET , mediastinal ve internal mamarian lenf nodu metastazlarının saptanmasında bilgisayarlı tomografiden üstündür (Eubank 2001, Quon 2005).

Uzak metastaz değerlendirmesi

PET ile tüm vücut görüntülemesi yapılabilmektedir. Sadece primer tümör ve lenf nodu tutulumunda değil metastatik hastalığın yaygınlığı göstermede de PET'in önemli rolü vardır. PET'in uzak metastaz saptamadaki duyarlılığı %84 ve % 93 arasında, özgüllüğü ise %55 ve %86 arasında değişmektedir (Quon 2005). PET'in eklenmesi lokal-ileri meme kanseri hastalarının %8'inde diğer görüntüleme yöntemleriyle tespit edilemeyen uzak metastazları ortaya çıkarmıştır (van der Hoeven 2004). Meme kanserlerinde kemik metastazları sık görülür. PET kemik sintigrafisine göre osteolitik metastazları tespit etmede daha üstündür ancak osteoblastik metastazları görüntülemeye yetersizdir. Bu iki yöntem birbirini tamamlayıcı özelliktedir. Litik ve sklerotik metastazların beraber bulunduğu mikst metastazlarda PET, kemik sintigrafisinden daha duyarlıdır (Nakai 2005).

Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

Etkisiz tedavinin kesilmesi ve alternatif tedaviye geçilmesi için tedaviye yanıtız hastaların erken dönemde tespit edilmesi önemlidir. FDG PET ile tedavi başlangıcından sonra 8. günden itibaren, henüz anatomik değişiklikler oluşmadan önce metabolik değişiklikler saptanabilmektedir (Schelling 2000). Tek doz kemoterapiden sonra yapılan FDG PET görüntülemesinin tam patolojik yanıt oranını öngörmedeki duyarlılığı %90-100, özgüllüğü %74-85 olarak belirlenmiştir (Schelling 2000, Smith 2000). PET'in tedavi şemasını en sık değiştirdiğı hastalar , agresif tedavi uygulaması düşünölen, şüpheli veya kanıtlanmış lokal nüks hastaları ve tedaviye cevabın değerlendirildiğı, bilinen metastazları olan hastalardır (Eubank 2004).

Tümör Nüksünün Saptanması

Konvansiyonel yöntemler tedavi sonrası değişiklikler ile hastalığın nüksü ayırımında yetersizdir. PET hem lokal hem de uzak nükslerin saptanmasında doğruluğı olan bir yöntemdir. Tümör belirteçleri yükselmiş asemptomatik hastalarda ve klinik olarak nüks şüphesi bulunan ancak tümör belirteçleri negatif hastalarda da PET yararlı olmaktadır. İnternal mamarian ve mediastinal lenf nodları başlıca intratorasik nüks alanları olup bu alandaki nükslerin saptanmasında da FDG PET, BT'ye üstünlük göstermektedir

(Eubank2002). FDG PET'in nüks ve metastatik meme kanserinin tespiti konusundaki güncel bir meta-analizde PET'in ortalama duyarlılığı %92,7 ve ortalama özgüllüğü %81,6 olarak bulunmuştur (Isasi 2005).

Reseptör Görüntüleme

Meme kanserinde östrojen reseptör varlığı hastaların sistemik tedavi seçeneklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Östrojen reseptörü pozitif, ileri evre meme kanserli olguların yarısına yakın bir kısmı antiöstrojen tedaviye objektif olarak yanıt verip, önemli bir süre hastalıksız dönem yaşamaktadırlar. İn vitro yapılan ER ve PR ölçümleri reseptörün fonksiyonel durumu ve hormonal tedaviye yanıt konularında kısıtlı bilgi vermektedir. Östrojen analoglarında en fazla üzerinde durulan ajan 16-[18F]-fluoro-17-estradiol (FES)'dir. FES PET östrojen reseptörü pozitif meme tümörlerinin görüntülenmesinde ve östrojen durumunun tespitinde başarılıdır. PET ile ölçülen FES tutulumu ile primer tümörün konvansiyonel yöntemler ile ölçülen östrojen konsantrasyonu çok iyi korelasyon göstermiştir (Mintun 1988). PR reseptörleri için radyoaktif ligandlar geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalar ER görüntüleme için yapılan çalışmalardan daha başarısızdır. Radyoaktif işaretli PR analogları geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 16 Mart 2012 tarihli 2012/58 sayılı karar ile onay alındı.

Hastalar

Meme kanseri tanısı almış olup ilk evreleme amacıyla Mart 2008 ile Eylül 2012 tarihleri arasında FDG PET/BT yapılan 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaşları 57,6 ($\pm 13,8$) olan hastaların 113 tanesi kadın, 1 tanesi erkek idi. 93 hastanın histopatolojik tanısı invazif duktal karsinom, 7 hastanın invazif lobuler karsinom, 4 hastanın medüller karsinom, 2 hastanın duktal+lobuler karsinom ve 8 hastanın ise diğer histopatolojik tanılardan oluşmaktaydı. İmmunohistokimyasal boyamada hastaların %63,1'inde cerb2, %66,9'unda ER reseptör , %61,3'ünde ise PR reseptör pozitifliği mevcuttu.

Primer lezyon boyutuna göre hastaların 34'ü (%29,8) T1 evre, 50'si (%43,8) T2 evre, 14'ü (%12,2) T3 evre, 16'sı (%14,0) ise T4 evrede idi. Hastaların 51 tanesi (%44,7) sağ, 59 tanesi (%51,7) sol, 4 tanesi (%3,5) bilateral meme kanseri tanılı idi.

Hastaların hiçbirine kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamıştı. Primer lezyondan tru-cut (core) veya ince iğne biyopsisi veya aksilladaki LAP'tan biyopsi ile meme kanseri tanısı almış primer lezyonu mevcut olan 38 hasta, ekseyonel biyopsi veya mastektomi+aksillar diseksiyon uygulanmış primer lezyonu var olmayan 76 hasta bulunuyordu. Ayrıca primer lezyon tespit edilen taraftaki aksiller bölgeye invazif işlem uygulanmamış 43 hasta bulunuyordu.

PET/BT Görüntüleme

Hastaların PET/BT görüntülemesi nükleer tıp anabilim dalımızda "Siemens Biograph 6 Hires PET/BT" cihazı ile yapıldı. Hastaların randevusu görüntüleme öncesi son bir gün içerisinde ağır fiziksel aktiviteden kaçınmış olacak şekilde düzenlendi. En az 6 saat aç olan hastaların radyofarmasötik enjeksiyonundan önce glukometre ile parmak ucundan kan şekeri ölçüldü. 5 mg alprazolam verilerek normal oda ısısında dinlendirildi. 100 ml Osmolak veya Duphalac solüsyon 1000 ml su ile görüntülemeden 30 dakika önce hastaya içirildi. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 370 – 555 MBq (10-15 mCi) 18 F-FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 18 F-FDG'nin biyodağılımının tamamlanması ve uygun tümör tutulumunun oluşması için sakin

ve rahat bir ortamda, 45-60 dakika dinlendirildi. Bekleme süresi sonunda mesanesi boşalttırılan hastalar sırtüstü pozisyonda kollar yanda olacak şekilde PET/BT cihazının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri alındı. Daha sonra kafa tabanından uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin I.V. kontrastsız BT görüntüleri ve takiben PET görüntüleri alındı. Hastaların PET/BT görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda, 2 mm'lik kesitler halinde alınarak yaklaşık 25 dakikada tamamlandı.

PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi

FDG-PET/BT görüntüleri tüm vücut projeksiyonu (MIP) ve üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) 2 mm'lik kesitler halinde incelendi. FDG-PET görüntülerinin yorumlanmasında anatomik lokalizasyon için BT görüntüleri kullanıldı ve fizyolojik tutulum alanları dışında zemin (background) aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren lezyondan ilgi alanı belirlenerek standardize edilmiş maksimum uptake değeri (SUVmax) Siemens Multimodality Workplace TrueD ile otomatik olarak hesaplandı. Fizyolojik tutulum alanları dışında zemin aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu (SUVmax değeri 2.5 ve üzeri) gösteren odaklar pozitif lezyonlar olarak değerlendirildi. Bulguların doğruluğu bazı hastalarda histopatolojik tanı ile, bazılarında radyolojik korelasyon ile, bazılarında hastanın kliniği ile bazılarının da ise uygulanmış diğer PET/BT çalışmaları ile sağlandı.

İstatistiksel analizler analizler R versiyon: 2.15.2, Matlab versiyon:R2012a ve SPSS 15.0 bilgisayar programları kullanılarak yapıldı. P değeri 0,05 değerinin altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

114 hastanın 48'inde (%42,1) uzak metastaz saptandı. 24 hastada (%21,0) kemik-kemik iliği, 11 hastada (%9,6) akciğer, 10 hastada (%8,7) karaciğer, 27 hastada (%23,6) mediastinal ve hiler lenf nodu, 6 hastada (%5,2) karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodu, 17 hastada (%14,9) ise diğer yapılarda metastaz bulgusu mevcuttu. Ayrıca 17 hastada (%14,7) ipsilateral aksilla dışı bölgesel lenf nodu (supra-infraklavikuler, internal mamarian) metastazı tespit edildi.

Tablo 4.1. Aksilla dışı bölgesel lenf nodu ve uzak metastazların dağılımı

114 hasta	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu	supra-infraklavikuler, internal mamarian n=17 (%14,7)
	Uzak metastaz	kemik-kemik iliği n= 24 (%21,0)
		akciğer n=11 (%9,6)
		karaciğer n=10 (%8,7)
		mediastinal ve hiler lenf nodu n=27 (%23,6)
		karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodları n=6 (%5,2)
		diğer n=17 (%14,9)

Metastatik meme kanserli hastalarda CA 15-3 yüksekliği bilinen bir durumdur. Bizim çalışmamızda da PET/BT ile uzak metastaz saptanan hastaların CA 15-3 değerlerinin ortalaması, PET/BT ile uzak metastaz saptanmayan hastaların CA 15-3 değerlerinin ortalamasından büyük olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.0064$, $p<0.05$).

Hasta grubumuzda primer lezyon tespit edilen taraftaki aksiller bölgeye invazif işlem uygulanmamış 43 hasta bulunuyordu. Bu hastalardan 31'inde (%72,0) PET/BT'de ipsilateral aksiller lenf nodu pozitifliği saptandı. Bu gruptaki T1 evredeki 8 hastanın 3'ünde (%37,5), T2 evredeki 16 hastanın 11'inde (%68,7), T3 evredeki 6 hastanın 5'inde (%83), T4 evredeki 13 hastanın 12'sinde (%92) ipsilateral aksiller lenf nodu pozitifliği tespit edildi.

Hastaların T evresine göre uzak metastaz oranlarına baktığımızda; T1 evredeki 34 hastanın 8'inde (%23,5), T2 evredeki 50 hastanın 22'sinde (%44), T3 evredeki 14 hastanın 9'unda (%64,2) ve T4 evredeki 16 hastanın 9'unda (%56,2) uzak metastaz saptandı.

Tablo 4.2. T evresine göre uzak metastaz oranları

		Metastaz var	Metastaz yok	Toplam
T1	n	8	26	34
	%	23,5	76,5	100
T2	n	22	28	50
	%	44	56	100
T3	n	9	5	14
	%	64,2	35,8	100
T4	n	9	7	16
	%	56,2	43,8	100

T evresine göre uzak metastazlarının organlara/sistemlere göre dağılımı şöyleydi:

T1 evredeki 34 olgunun 5 tanesinde kemik-kemik iliği, 1 tanesinde akciğer, 1 tanesinde karaciğer, 6 tanesinde mediasten ve hiler lenf nodu, 2 tanesinde de diğer organ/sistem metastazı bulunmaktaydı.

T2 evredeki 50 hastanın 11'inde kemik-kemik iliği, 4'ünde akciğer, 4'ünde karaciğer, 11'inde mediasten ve hiler lenf nodu, 3'ünde karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodu, 6 tanesinde de diğer organ/sistem metastazı tespit edildi.

T3 evredeki 14 hastanın 3 tanesinde kemik-kemik iliği, 1 tanesinde akciğer, 2 tanesinde karaciğer, 4 tanesinde mediasten ve hiler lenf nodu, 2 tanesinde karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodu, 3 tanesinde de diğer organ/sistem metastazı saptandı.

T4 evredeki 16 hastanın 5'inde kemik-kemik iliği, 5 'inde akciğer, 3'ünde karaciğer, 6'sında mediasten ve hiler lenf nodu, 1'inde karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodu, 6 tanesinde de diğer organ/sistem metastazı tespit edildi.

Tablo 4.3. T1 evrede metastazların dağılımı

T1 34 hasta	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu	supra-infraklavikuler, internal mamarian n=2 (%5,8)
	Uzak metastaz	kemik-kemik iliği n=5 (%14,7)
		akciğer n=1 (%2,9)
		karaciğer n=1 (%2,9)
		mediastinal ve hiler lenf nodu n=6 (%17,6)
		karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodları n=0
		diğer n=2 (%5,8)

Tablo 4.4. T2 evrede metastazların dağılımı

T2 50 hasta	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu	supra-infraklavikuler, internal mamarian n=9 (%18)
	Uzak metastaz	kemik-kemik iliği n=11 (%22)
		akciğer n=4 (%8)
		karaciğer n=4 (%8)
		mediastinal ve hiler lenf nodu n=11 (%22)
		karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodları n=3 (%6)
		diğer n=6 (%12)

Tablo 4.5. T3 evrede metastazların dağılımı

T3 14 hasta	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu	supra-infraklavikuler, internal mamarian n=1 (%7,1),
	Uzak metastaz	kemik-kemik iliği n=3 (%21,4)
		akciğer n=1 (%7,1)
		karaciğer n=2 (%14,2)
		mediastinal ve hiler lenf nodu n=4 (%28,5)
		karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodları n=2 (%14,2)
		diğer n=3 (%21,4)

Tablo 4.6. T4 evrede metastazların dağılımı

T4 16 hasta	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu	supra-infraklavikuler, internal mamarian n=5 (%31,2)
	Uzak metastaz	kemik-kemik iliği n=5 (%31,2)
		akciğer n=5 (%31,2)
		karaciğer n=3 (%18,7)
		mediastinal ve hiler lenf nodu n=6 (%37,5)
		karşı taraf aksilla ve aksilla dışı bölgesel lenf nodları n=1 (%6,2)
		Diğer n=6 (%37,5)

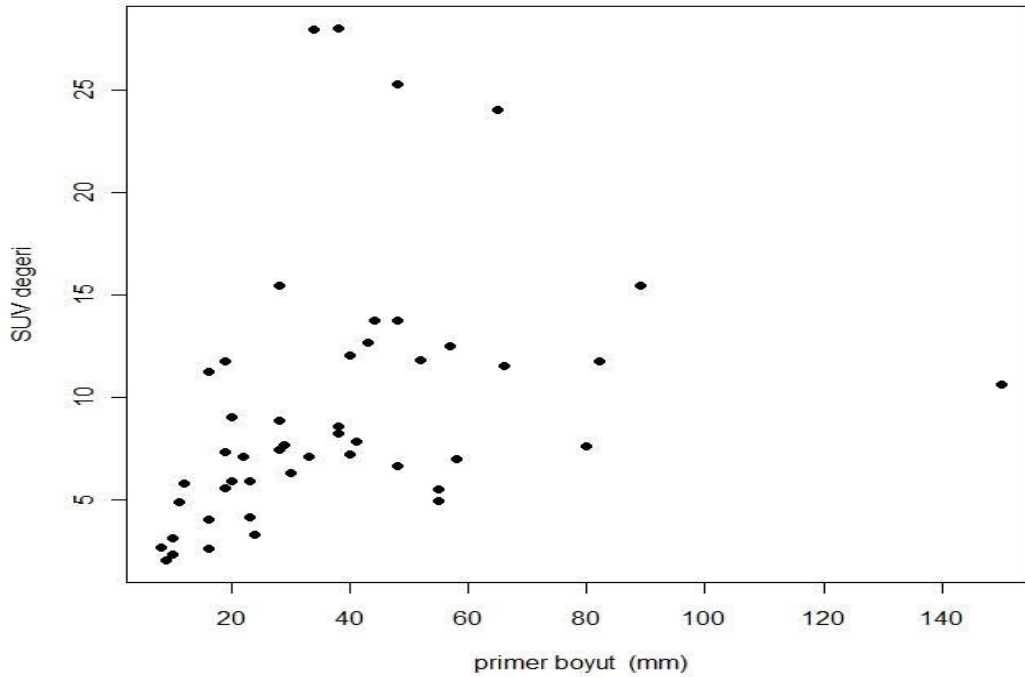
Olguların T evresine göre aksilla dışı bölgesel lenf nodlarına (supra-infraklavikuler, internal mamarian) metastaz oranları şöyle idi:

T1 evrede 2 hastada (%5,8), T2 evrede 9 hastada (%18), T3 evrede 1 hastada (%7,1), T4 evrede 5 hastada (%31,2) aksilla dışı bölgesel lenf nodlarına (supra-infraklavikuler, internal mamarian) metastaz saptandı.

Primer lezyondan tru-cut (core) veya ince iğne biyopsisi veya aksilladaki LAP'tan biyopsi ile meme kanseri tanısı almış primer lezyonu mevcut olan 38 hastadan 20'sinde (%52,6) uzak metastaz saptandı. Ayrıca bu gruptaki 13 hastada (%34,2) aksilla dışı bölgesel lenf nodlarında (supra-infraklavikuler, internal mamarian) metastaz tespit edildi.

Primer lezyonu bulunan hastaların T evresine göre uzak metastaz oranlarına baktığımızda; T1 evredeki 7 hastanın 3'ünde (%42,8), T2 evredeki 13 hastanın 7'sinde (%53,8), T3 evredeki 6 hastanın 3'ünde (%50) ve T4 evredeki 12 hastanın 7'sinde (%58,3) uzak metastaz saptandı.

Hastaların primer lezyon boyutu ile lezyonun SUVmax değeri arasında doğrusal bir korelasyon bulundu. Spearman korelasyon katsayısı 0.5894 ve buna ait p değeri 0.00877 olarak hesaplandı ($P < 0.05$) (Grafik 4.1.).



Grafik 4.1. Primer tümör boyutu – SUV ilişkisi

Hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ile bu hastaların CA 15-3 değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. CA 15-3 değeri yüksek hastaların primer lezyonlarının ortalama SUVmax değeri [10,6 (\pm 2,7)] , CA 15-3 değeri normal sınırlar içerisinde olan hastaların primer lezyonlarının ortalama SUVmax değerinden [8,9 (\pm 7,5)] yüksek bulundu. SUVmax değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. (p= 0.036 p>0,05)

Hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ile bu hastalarda PET/BT ile uzak metastaz saptama arasındaki ilişki değerlendirildi. PET/BT ile uzak metastaz saptanan hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri 11,0 (\pm 6,2), uzak metastaz saptanmayan hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri 9,0 (\pm 5,7) olarak hesaplandı. SUVmax değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,307 p>0,05)

Hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ile bu hastaların cerb-B2 protoonkogen varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Cerb-B2 negatif hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ortalama 13,89 (\pm 11,3), Cerb-B2 pozitif hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ortalama 9,1 (\pm 5,0) olarak hesaplandı. (p=0,579 p>0,05)

Hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ile bu hastaların ER reseptör durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. ER negatif hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ortalama 10,7 (\pm 7,5), ER pozitif hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ortalama 9,2 (\pm 5,5) olarak hesaplandı. (p= 0,866 p>0,05)

Hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ile bu hastaların PR reseptör durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. PR negatif hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ortalama 11,3 (\pm 8,2), PR pozitif hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri ortalama 8,2 (\pm 2,9) olarak hesaplandı. (p= 0,602 p>0,05)

Eksizyonel biyopsi veya mastektomi+aksilla diseksiyonu uygulanmış primer lezyonu bulunmayan 76 hastanın 28 tanesinde (%36,8) uzak metastaz saptandı. Ayrıca bu gruptaki 4 hastada (%5,2) aksilla dışı bölgesel lenf nodlarında (supra-infraklavikuler, internal mamarian) metastaz tespit edildi.

Primer lezyonu bulunmayan hastaların T evresine göre uzak metastaz oranlarına baktığımızda; T1 evredeki 27 hastanın 5'inde (%18,5), T2 evredeki 37 hastanın 15'inde (%40,5), T3 evredeki 8 hastanın 6'sında (%75) ve T4 evredeki 4 hastanın 2'sinde (%50) uzak metastaz saptandı.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup tüm kadın kanserlerinin %26'sını oluşturur ve akciğer kanserinden sonra ikinci ölüm nedenidir. Tanısal görüntüleme yöntemlerinin amacı diğer hastalarda olduğu gibi meme kanserli hastalarda da erken tanı, doğru evreleme, yeniden evreleme, tedavi takibi, tümör davranışı ve prognoz belirleme aşamalarında en fazla katkıyı sağlama olmalıdır.

Mamografi, USG, MR ve BT bu alanda en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Çok yaygın kullanılmasına rağmen, anatomik görüntüleme yöntemlerinin temel sınırlılığı morfolojik değişimi göstermesidir. Tümörün metabolik aktivitesini öngöremezler, prognoz tahminine katkıları sınırlıdır. Hastalıklar gelişirken, morfolojik değişikliklerden önce hücresel düzeydeki patolojik değişiklikler oluşur. FDG PET, dokunun perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını gösteren ve çeşitli hesaplamalara olanak sağlayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT kullanılarak oluşturulan füzyon görüntüleri hem anatomik ve hem de fonksiyonel çok değerli bilgiler verir.

Meme kanserli hastalarda ilk evrelemenin doğru yapılması tedavi şeklini belirlemede ve prognoz tahmininde önemli bir yere sahiptir. FDG PET/BT, primer tümörü, lenf nodu tutulumunu, iç organ ve kemik metastazlarını tespit edebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda FDG PET/BT'nin metastatik hastalığın yaygınlığını saptamada ve tahmin edilmeyen metastatik odakları da belirlemede girişimsel olmayan diğer bir çok teknikten daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Wahl 1991, Avril 1996, Schirrmeyer 2001).

Fuster ve arkadaşlarının evre IIa ve daha yüksek olan 60 hasta ile yaptıkları çalışmada 8 hastada (%13,3) uzak metastaz saptamışlardır. 6 olguda kemik, 2 olguda akciğer ve 2 olguda da karaciğer metastazı mevcutmuş. Bu çalışmada hastaların %42'sinde FDG PET/BT ilk evrelemede evrenin değişmesine (7 hastada downstage, 18 hastada upstage) neden olmuştur (Fuster 2008).

Yeni tanı almış meme kanserli 240 hasta ile preoperatif evreleme amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise 18 hastada (%7,5) bir veya daha fazla uzak metastaz tespit edilmiştir. 3 hastada karşı taraf aksiller veya internal mamarian, 8 hastada mediastinal, hiler ve abdominal lenf nodu, 8 olguda kemik/kemik iliği, 4 olguda akciğer, 2 olguda karaciğer ve 1 olguda da cilt metastazı tespit edilmiştir. Ayrıca 7 olguda internal

mamarian, 6 hastada da infra/supraklavikular lenf nodu metastazı izlenmiştir (Cermik 2008).

Groheux ve arkadaşlarının evre II ve evre III meme kanserli 39 hastada ilk evreleme amacıyla yaptığı başka bir çalışmada PET/BT'nin 7 hastada evreyi değiştirerek tedavi planını etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada 4 hastada (%10,2) uzak metastaz saptanmıştır (3 hastada kemik, 1 hastada plevra). Ayrıca 3 olguda konvansiyonel yöntemlerle bulunamayan ekstra aksiller lenf nodu tespit edilmiştir (Groheux 2008).

Yeni tanı almış inflamatuvar meme kanserli 41 hastada Carkaci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 20 olguda (%49) uzak metastaz saptanmıştır. 9 hastada kemik, 6 hastada karaciğer, 3 hastada abdominal lenf nodu, 4 hastada akciğer, 2 hastada plevral, 10 hastada mediastinal lenf nodu, 1 hastada yumuşak doku, 7 hastada kontralateral aksiller-subpektoral- supraklavikular- internal mamarian lenf nodlarına metastaz tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada ipsilateral lenf nodlarına yüksek oranda metastaz izlenmiştir. 37 olguda aksiller, 19 olguda subpektoral, 10 olguda supraklavikular, 9 hastada internal mamarian lenf nodu saptanmıştır (Carkaci 2009).

İnflamatuvar meme kanserli 59 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada ise PET/BT ile 18 hastada (%30,5) uzak metastaz gösterilmiştir. Bu metastazlar mediastene (n=12), karşı taraf aksiller lenf noduna (n=3), servikal lenf noduna (n=2), kemiğe (n=7), karaciğere (n=5), akciğere (n=4), karşı memeye (n=2), peritona ve/veya overe (n=3) lokalize imiş (Alberini 2009).

Niikura ve arkadaşlarının primer meme kanserli 225 hastada konvansiyonel yöntemler ile FDG PET/BT'yi karşılaştırdıkları yakın tarihli bir çalışmada uzak metastaz tespitinde FDG PET/BT'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %97,4 ve %91,2 olarak bulmuşlardır. Konvansiyonel görüntüleme için ise bu oranı duyarlılık için %85,9 ve özgüllük için % 67,3 olarak hesaplamışlardır. PET/BT ile 78 hastada (%34,7) uzak metastaz saptamışlardır. 55 olguda kemik, 24 olguda torasik lenf nodları, 14 olguda akciğer, 20 olguda ise karaciğer metastazı tespit etmişlerdir (Niikura 2011).

Garami ve arkadaşlarının geleneksel tanı yöntemleri ile uzak metastaz saptanmamış, primer lezyonu 4 cm'nin altında olan 115 hasta ile yaptıkları güncel bir çalışmada tüm vücut FDG PET/BT ile 8 hastada (%7) uzak metastaz tespit etmişlerdir. 18 hastada da (%15,6) tedavi planının değişmesine yol açmışlardır (Garami 2011).

Bizim çalışmamızda 114 hastanın 48'inde (%42,1) uzak metastaz saptandı. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalara göre biraz daha yüksekti. Klinik, radyolojik ve biyokimyasal parametreler ile metastaz şüphesi yüksek olan hastaların PET/BT çalışması için merkezimize daha fazla yönlendiriliyor olması bu duruma neden olabilir. Çalışmamızda 24 hastada (%21,0) kemik-kemik iliği, 10 hastada (%8,7) karaciğer metastazı mevcuttu. Bu oran, geniş bir hasta grubuyla çalışma yapmış olan Niikura ve arkadaşlarının tespit ettikleri kemik-kemik iliği (%24,4) ve karaciğer (%9) metastazı oranı ile paraleldir.

Çalışmamızda PET/BT ile uzak metastaz saptanan hastaların CA 15-3 değerlerinin ortalamasını, PET/BT ile uzak metastaz saptanmayan hastaların CA 15-3 değerlerinin ortalamasından büyük olduğunu tespit ettik. Aradaki farkı istatistiksel olarak da anlamlı bulduk ($p=0.0064$ ($P<0.05$)). Bulgularımız CA 15-3 ile uzak metastaz arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu (Chourin 2009, Gonzalez 2012).

18F-FDG PET/BT aksiller lenf nodu evrelemede yüksek spesifisiteye ve değişken sensitiviteye sahiptir (Adler 1997, Barrenger 2003, Fehr 2004). Yüksek özgüllüğü nedeniyle pozitif bir PET sonucu ile sentinel lenf nodu biyopsisi yerine aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılabilir (Lovrics 2004). Ancak mikrometastazlardaki düşük etkinlik gibi nedenlerden dolayı aksiller lenf nodu yönünden negatif bir PET çalışması sentinel lenf nodu biyopsisi gerekliliğini dışlamaz. Histopatolojik aksiller lenf nodu bilgileri mevcut olan 103 olgu ile yapılan güncel bir çalışmada PET/BT ile 35 (%34) olguda aksillada metastatik bulgu izlenmiştir (Garami 2011). Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı bulunmayan 236 hasta ile Veronesi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 43 (%18,2) hastada aksillada PET pozitifliği saptanmıştır (Veronesi 2007). Ueda ve arkadaşlarının 183 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada ise 40 hastada (%22) aksiller PET/BT pozitifliği mevcutmuş (Ueda 2008a). İnflamatuvar meme kanserli 41 olgu ile yapılan çalışmada 37 olguda (%90) PET/BT'de ipsilateral aksiller lenf nodu pozitifliği tespit edilmiştir (Carkaci 2009). Alberini JL ve arkadaşlarının inflamatuvar meme kanserli 59 hasta ile yaptıkları çalışmada 53 hastada (%90) PET/BT ile aksiller lenf nodu metastazı saptamışlardır (Alberini 2009). Literatürdeki farklı oranlar öncelikle çalışılan hasta grubuyla ilişkilidir. Bizim hasta grubumuzda aksiller bölgeye invazif işlem uygulanmamış 43 hasta bulunuyordu. Bu hastalardan 31'inde (%72,0) ipsilateral aksiller lenf nodu pozitifliği saptandı. Bu oran bu gruptaki T1 evrede %37,5, T2 evrede %68,7, T3 evrede %83, T4 evrede %92 şeklinde idi. Yüksek riskli hastaların kliniğimize daha fazla

yönlendiriliyor olmasını göz önünde bulundurursak bulgularımız diğer çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

68 meme kanserli hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada primer tümör boyutu ile lezyonun SUVmax değeri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Garcia 2012a). Lokal ileri meme kanserli hastalarda biyolojik prognostik faktörler ile semi-kantitatif FDG PET parametrelerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da tümör boyutu ile SUVmax değeri arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (Garcia 2012b). Farklı çalışmalarda da primer tümör boyutu ile SUVmax değeri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Ikenega 2007, Heudel 2010). Bizim çalışmamızda primer lezyonu bulunan 38 hasta bulunuyordu. Hastaların primer lezyon boyutu ile lezyonun SUVmax değeri arasında diğer çalışmalar ile uyumlu olarak doğrusal bir korelasyon bulundu. Spearman korelasyon katsayısı 0.5894 ve buna ait p değeri 0.00877 ($p < 0.05$) olarak hesaplandı.

Basu S ve arkadaşları değişik evrelerdeki 174 meme kanserli hastada primer lezyon SUV değeri ile uzak metastaz ve aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hastaları 3 gruba ayırmışlardır. Aksiller ve uzak metastaz bulunmayan grupta primer lezyon SUVmax değerini $2,9(\pm 2,7)$, aksiller metastaz saptanan grupta $4,8(\pm 3,9)$, uzak metastaz saptanan grupta ise $7,7(\pm 6,6)$ olarak hesaplamışlardır. Aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (Basu 2008). Çalışmamızda uzak metastaz saptanan hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri $11.0 (\pm 6,2)$, uzak metastaz saptanmayan hastaların primer lezyonlarının SUVmax değeri $9.0 (\pm 5,7)$ olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda SUVmax değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.307$ $p > 0,05$).

Kandaki tümör belirteç seviyesi belirli kanserlerin teşhis ve takibinde kullanılabilir. Ancak bu belirteçler spesifik olmadığı için yükseklikleri her zaman kanser tanısını ya da nüksü göstermeyebilir. Ayrıca tümör belirteç yüksekliği kanserin lokal yayılımını ya da odak sayısını gösteremez. Katayama ve arkadaşları meme kanserli hastalarda aralarında CA 15-3'ün de bulunduğu değişik tümör belirteçleri ile PET bulguları arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (Katayama 2012).

Liu ve arkadaşları CA 15-3 yüksekliği nedeniyle çalışmaya aldıkları asemptomatik 30 hastanın 28'inde FDG PET ile rekürrens saptamışlardır (Liu 2002). Biz de çalışmamızda CA 15-3 değeri yüksek olan hastaların primer lezyonlarının ortalama SUVmax değerini, CA 15-3 değeri normal sınırlar içerisinde olan hastaların primer

lezyonlarının ortalama SUVmax değerinden yüksek bulduk. SUVmax değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p= 0.036$ $p>0,05$).

Büyük çoğunluğunu invazif duktal karsinomalı hastaların oluşturduğu çalışma grubumuzda immunohistokimyasal boyamada %63,1 cerb-B2, %66,9 ER reseptör , %61,3 PR reseptör pozitifliği mevcuttu. Benzer şekilde Arabacı ve arkadaşlarının invazif duktal karsinomalı 131 hasta ile yaptıkları çalışmada %61,8 ER reseptör, %62,6 PR reseptör, %74 cerb-B2 pozitifliği, Roşian ve arkadaşları 56 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada %67,9 cerb-B2, %57,1 ER reseptör pozitifliği tespit etmişlerdir (Arabacı 2005, Roşian 2005).

Meme Kanserli 75 hasta ile yaptıkları çalışmada Buck ve arkadaşları SUV değeri ile ER reseptör durumu, PR reseptör durumu, cerb-B2 ile anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdi (Buck 2002). Benzer şekilde Avril ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da steroid reseptör durumu ile FDG uptake'i arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Avril 2001). Buna karşın 152 primer meme kanserli hasta ile Ueda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ER ve PR reseptör negatifliği ile yüksek SUVmax değeri arasında önemli derecede koreslasyon bulmuşlardır (Ueda 2008b). Wang ve arkadaşları ER negatif, PR negatif ve triple negatif tümörlerde (ER negatif, PR negatif ve cerb-B2 negatif) lezyon-zemin oranını önemli derecede yüksek bulmuşlardır (Wang 2011). Yine güncel bir çalışmada ER negatif, PR negatif ve triple negatif tümörlerde (ER negatif, PR negatif ve cerb-B2 negatif) yüksek SUVmax değerleri ile anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Kim 2012). Çalışmamızda primer lezyonu bulunan hastaların SUVmax değeri ile ER reseptör durumu, PR reseptör durumu ve cerb-B2 protoonkogen varlığı arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu prognostik faktörler ile primer lezyon SUVmax değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tanımladığımız tüm lezyonların histopatolojik olarak aydınlatılamaması olmuştur. Yine tarif edilen lezyonların tamamı kemik sintigrafisi, MR, BT gibi diğer yöntemlerle korele edilememiştir. Ancak benzer kısıtlamalar literatürdeki diğer çalışmalarda da mevcuttur. FDG PET/BT primer meme kanserlerini, aksiller ve aksilla dışı metastatik lenf nodlarını, kemik ve yumuşak dokudaki uzak metastazları başarı ile göstermiştir. Bunun sonucunda tedavi görmemiş ve ilk evrelemesi yapılan hastalarda evreyi ve tedavi planını değiştirebilmektedir.

Primer lezyon SUVmax değeri ile tümör boyutu, CA 15-3 düzeyi, uzak metastaz varlığı, steroid hormon reseptör durumu, cerb-B2 protoonkogen gibi prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi de incelediğimiz çalışmamızda tümör boyutu ve CA 15-3 düzeyi dışında diğer faktörlerle anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde de bu konuda sonuçlarımızla uyumlu ve farklı çalışmalar mevcuttur. SUV değerinin prognoza katkısıyla ilgili daha fazla sayıda araştırma bu konudaki belirsizlikleri aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Sonuç olarak FDG PET/BT'nin meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarını, değerlendirilmesi nispeten güç olan aksilla dışı bölgesel lenf nodlarını ve uzak metastazları tespit ederek ilk evrelemede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanda da daha yüksek hasta sayıları ile daha uzun süre hasta takiplerinin yapıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

ACR, BI-RADS-US, first edition,2003;S.77-79.

Adami H.O, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:559-563.

Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology* 1997;203(2):323-7.

Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115:5038-47.

Allegra, J.C, Lippman ME, Simon R, Thompson EB, Barlock A, Green Let al. Association between steroid hormone receptor status and disease-free interval in breast cancer. *Cancer Treat Rep*, 1979. 63(8): p. 1271-7.

April EW. ClinicallyAnatomy. In: IntroductiontoClinicallyAnatomy: Breast. 3rd edition. Williams&Wilkins A WaverlyCompany, 1996; 12-14.

Arabacı E, Bilir G, Pak I, Demirbağ A. 131 İnvaziv Duktal Karsinom Olgusunda, C-erbb-2 Artmış Ekspresyonunun, Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması *Ege Tıp Dergisi* 44(2) : 111 - 115, 2005

Avril N, Dose J, Janicke F, Dose J, Jänicke F, Ziegler S, Römer W, Weber W, et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17):1204-9.

Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*. 2001; 42:9-16.

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):3495-3502

Bardfeld PA, Cancroft ET, Atkins HL. Usefulness of Tl-201 scintigraphy in breast cancer diagnosis. *Radiology*. 1994; 300: P193

Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot J, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6): 622-7.

Bassett LW, Manjikian III V., Gold RH. Mammography and Breast Cancer Screening in Candy B, Bland KI. *The Surgical Clinics of North America*, August 1996.

Basu S, Mavi A, Cermik T, Houseni M, Alavi A. Implications of standardized uptake value measurements of the primary lesions in proven cases of breast carcinoma with different degree of disease burden at diagnosis: does 2-deoxy-2-[F-

- ¹⁸F-fluoro-D-glucose- positron emission tomography predict tumor biology? *Mol Imaging Biol.* 2008;10:62–66.
- Beral V, R.G., Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet* 1993. 341: p. 1102.
- Berg WA, Gutierrez L, Nasser MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004; 233(3):830-49.
- Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mamography”) is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J* 2006;12:309-323
- Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J.* 2006;12(2): 159–64.
- Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:4386-94.
- Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:886-94.
- Buck A, Schirrmeyer H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med.* 2002; 29:1317-1323.
- Bushong SC. *Radiologic Science for Technologists Eighth Edition*, 2004; Elsevier Mosby.
- Cancer, C.G.o.H.F.i.B., Breastcancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*, 1997. 350: p. 1047-59.
- Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, Mawlawi O, Rohren E, Gonzalez Angulo AM. Retrospective study of ¹⁸F-FDG PET/ CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *Journal of Nuclear Medicine.* 2009; 50: 231–238
- Casciato DA, T.M., *Manual of Clinical Oncology 6th Edition.* Lippincott Williams & Wilkins 2009(Breast Cancer): p. 237-265
- Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging* 2008; 35: 475–483
- Chourin S, Georgescu D, Gray C, Guillemet C, Loeb A, Veyret C et al. “Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients,” *Annals of Oncology*, vol. 20, no. 5, pp. 962–964, 2009.

- Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97-103.
- Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:55–60.
- Cooper sir AP. The anatomy and disease of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1999: 1845.
- Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Boggi A et al. Association between F-18 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(10):1429–34.
- Daniel B. Kopans. Breast Imaging Third Edition, 2007; Lippincott Williams & Wilkins
- 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*; 36:1766-1774, 1995.
- Demascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. *Eur J Cancer*. 1998;34:58-65.
- Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989; 170:411–415.
- Donegan WL: Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *Ca cancer J Clin*. 1997; 47: 28-31.
- Elston, C.W. and I.O. Ellis, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991. 19(5): p. 403-10.
- Eroğlu ,Mehtap (2010). Memenin invaziv duktal karsinomlarında HIF ve STAT'ların , tümör gelişiminde- prognozu-hormon reseptörleri- cerb-B2 ile olan ilişkisi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
- Ersöz SA: Meme karsinomlarında anjiogenezin histopatolojik veriler ile karşılaştırılması. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. Uzmanlık Tezi. Trabzon. 2002.
- Eubank WB, Mankoff DA, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, et al. Impact of [F-18]-Fluorodeoxyglucose PET on defining the extent of disease and management of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *Am J Roentgenol* 2004;83(2):479–86.
- Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 3516–23.
- Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunnwald LK, indsley 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*;22:5-17, 2002.
- Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med*. 1986;315:810-5.
- Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004;10(2):89–93.
- Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol*. 2005; 40(6): 363-7.
- Fujimoto Y, Yagyu R, Murase K Kawajiri H, Ohtani H, Arimoto Y, et al. : A Case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman. *Breast Cancer* 2007; 14: 250-253.
- Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography compared with conventional imaging procedures. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 4746–4751
- Garami Z, Hascsi z, Varga J, Dinya T, Tanyi M, Garai I et al. The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. *Eur J Surg Oncol* 38:31-37, 2011
- García AM, Castrejón AS, Relea F, Muñoz AP, León AA, López IC, et al. 18F-FDG retention index and biologic prognostic parameters in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2012a;37:460–6.
- García AM, Soriano A, Relea F, Muñoz V, Molina MJ, León, et al. 18F-FDG semi-quantitative parameters and biological prognostic factors in locally advanced breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012b Nov;31(6):308-14
- Gonzalez Sistol A, Arias JI, Ruibal A. CA15.3 serum levels in patients with ductal breast carcinoma: relationship with clinicopathological parameters and tumor markers. *Int J Biol Markers* 2012;27:47–52.
- Groheux D, Moretti JL, Baillet G, Espie M, Giacchetti S. Effect of 18F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008; 71: 695–704
- Heudel P, Cimarelli S, Montella A, Bouteille C, Mognetti T. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:588–93.
- Heywang SH, Dershaw DD, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging Second Edition*, Thieme 2001.
- Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*. 1997;24(2):94–108.

- Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Manyetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures. Second edition, 2001; 252–310.
- Hilal Ünal, Gürcan Ünal. Meme Hastalıkları, 2001; Nobel Tıp Kitabevleri
- Hunter DJ, S.D., Adami H-O, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997. 8: p. 49-56.
- Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, Ueda Y, Toyoda K, Hayashi T et al. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. *Am Surg* 2007; 73: 1151–1157.
- Ingle, J., Prognostic factors in women with node negative breast cancer. ASCO Educational Book, 1991: p. 108-113.
- 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
- Jadvar H, Parker JA. Clinical PET and PET/CT London: Springer, 2005:45-67.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:000–000.
- Katayama T, Kubota K, Machida Y, Toriihara A, Shibuya H. Evaluation of sequential FDG-PET/CT for monitoring bone metastasis of breast cancer during therapy: correlation between morphological and metabolic changes with tumor markers *Ann Nucl Med* (2012) 26:426–435
- Kaufman MW, Marti JR, Gallager HS, Hoehn JL: Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. *Cancer* 1984; 53: 1908-1917.
- Kayhan Engin. Meme Kanserleri, 2005; Nobel Tıp Kitabevleri.
- Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 1993. 15(1): p. 36-47.
- Kim BS, Sung SH. Usefulness of ¹⁸F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2012;26(2):175–83.
- King, W.J., DeSombre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroidbinding assays for estrogen receptor in human breast tumors. *Cancer Res*, 1985. 45(1): p. 293-304.
- Krane SK. Nükleer Fizik-1 (çeviri ed.: Şarer B.) Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:173-175.
- Kuhl CK. MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000; 10:46–58.
- Kuzey,Gamze Mocan. Temel Patoloji 2007:705-719

- Lahmann, P.H., Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2004. 111(5): p. 762-71.
- Lahmann, P.H., Lissner L, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study. *Int J Cancer*, 2003. 103(2): p. 246-52.
- Layde PM, W.L., Baughman AL, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breast feeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989. 42: p. 963-73.
- 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.
- Liu CS, Shen YY, Lin CC. Clinical impact of 18F-FDG PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: preliminary report. *Jpn J Clin Oncol.* 2002; 32:244-247.
- Lomovec J, Bracko M: Secretory carcinoma of the breast: Light microscopical immunohistochemical and flow cytometric study. *Mod Pathol* 1994; 7: 475- 479.
- Lovrics PJ, Chen V, Coates G. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:846-53.
- Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA, Mathias CJ, Brodack JW, McGuire AH, et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology* 1988;169(1):45-8.
- Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32 (11):1253-1258.
- Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE Hayashi N, Yu TK, Liu J, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist.* 2011;16(8):1111-1119. Epub 2011 Jul 17
- Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer* 1991;68:1918-1925.
- Özdemir N: _nvaziv meme karsinomları. (içinde) Cerrahi Meme Patolojisi Günleri. _stanbul 2005; 53-62.
- Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, Ilgan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel prensipler ve Klinik Uygulamalar, http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet_el_kitabi.pdf (Son erişim tarihi 26.03.2010)
- Page DL, Anderson TS: *Diagnostic Histopatology of the Breast Cancer*.Churchill, Livingstone, 1987

- Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer*. 1996;78:258-66.
- Pan, S.Y., Johnson K, Ugnat A, Wen S, Mao Y, et al. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol*, 2004. 159(3): p. 259-68.
- Peker A. Mamografi-Ultrasonografi, Stereotaksi Screening-İnvaziv Görüntüleme. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no:22, 2000, s.75-110.
- Puglisi F, Follador A, Minisini A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Annals of Oncology*. 2005 16: 263–266
- Quon A, Gambhir SS. FDG-PET and beyond: molecular breast cancer imaging. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1664–73.
- Recht A, Rutgers EJT, Fentiman IS, Kurtz JM, Mansel RE, Sloane JP. The fourth EORTC DCIS consensus meeting-conference report. *Eur J Cancer* 1998; 34:1664–1669.
- Reeves, G.K., Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2006. 7(11): p. 910-8.
- 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*;28:1707-1723, 2001.
- Ro JY, Siva EG, Gallager HS: Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1987; 18: 1276-1281.
- Rosai J: Breast in: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition London: Elsevier _nc. 2004:1763-1876.
- Rosen PP. Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:275-293
- Roşian A, Lazăr E, Dema A. C-erbB2 oncoprotein: prognostic marker in breast cancer Romanian Journal of Morphology and Embryology 2005, 46(2):99–104
- Saha GB. Basics of PET Imaging Physics, Chemistry, and Regulations. Newyork: Springer, 2005:193-197.
- Sardanelli F, Melani E, Ottonello C Parodi RC, Imperiale A, Massa T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev*. 1998; 22(1):39–42.
- Schapira, D.V., Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer*, 1994. 74(2): p. 632-9.
- 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*;18:1689-1695, 2000.
- Schirrmeister, H., Kuhn, T., Guhlmann, A., Santjohanser, C., Horster, T., Nussle, K. et al.

- (2001). Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med*, 28, 351-358.
- Schnitt SJ, Milis RR, Hanby AM, Oberman HA. The Breast. In: Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. Mills SE (ed). Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:323-395
- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Predicting axillary lymph node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 180:700-704,1995
- Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, Waikar S, hitaker 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*;18:1676-1688, 2000.
- Spratt JS, Tabin GR. Grossanatomy of thebreast. In: Donegan WL, SprattJS,eds. *Cancerofthebreast*, 4th edition. Philedelphia. London: W.B.Saunders,1995: 22-42.
- Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425–2435.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı. www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf.
- Taillefer R. Clinical Applications of 99mTc-Sestamibi Scintimammography. *Semin Nucl Med*. 2005; 35:100-15.
- Tandon, A.K., Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*, 1989. 7(8): p. 1120-8.
- Tavassoli FA: Infiltrating carcinoma: common and familiar sprcial type In: *Pathology of the Breast*. Stamford. Connecticut. Appleton&Lange. 2. ed.1999: 401-480.
- Tavassoli FA: Neuroendocrine tumours of the breast: In *World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of the breast and female genital organs. Pathology and genetics*. Tavassoli FA, Devilee P (eds). IARC Press, Lyon, 2001; 32-34.
- Thune I, F.A., Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. 33: p. 530-550; .
- Tsai WC, Yu JC, Lin CK, Hsieh CT: Primary alveolar-type large Cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *The Breast Journal* 2005; 487-92.
- Ueda S, Tsuda H, Asakawa A, Omata J, Fukatsu K, Kondo N et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer *BMC Cancer*, 8 (2008a), p. 165
- 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* 2008b;38:250–8.
- Van der Hoeven J, Krak N, Hoekstra O, Comans E, Boom R, Geldere D, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(7):1253–1259.
- Van Goethem M, Tjalma W, Schelfout K, Verslegers I, Biltjes I, Parizel P. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Nov;32(9):901-10. Epub 2006 Aug 22.
- Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG: Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: A distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1990; 21: 333-338.
- Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al: A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 18:473-478, 2007
- Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy- Dglucose. *Radiology* 1991;179(3):765–70.
- Wang C, MacDonald L, Rogers J, Aravkin A, Haseley D, Beatty J. “Positron emission mammography: correlation of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status and 18F-FDG,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 197, no. 2, pp. W247–W255, 2011.
- Wargotz ES, Norris HJ: Metaplastic carcinoma of the breast: Metaplastic carcinoma with osteoclastic gaint cell. *Hum Pathol*. 1990; 21: 1142-1150.
- Weidner N: Breast In. *Modern Surgical Pathology*. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (eds). Philadelphia. Elsevier. 2003: 539-628.
- Yang WT, Lam WW, Cheung H Suen M, King WW, Metreweli C. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1997;16(12): 791–7.
- Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004;182:101–110.