

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MEME KANSERLERİNDE F-18 FDG TUTULUMUNUN  
KLİNİK VE BİYOLOJİK PARAMETRELERLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Suna OCAK ERTOK

Nükleer Tıp Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2008

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MEME KANSERLERİNDE F-18 FDG TUTULUMUNUN  
KLİNİK VE BİYOLOJİK PARAMETRELERLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Suna OCAK ERTOK

Nükleer Tıp Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç. Dr. Emre ENTOK

ESKİŞEHİR  
2008



## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĐINA

Dr.Suna OCAK ERTOK'a ait " Meme kanserlerinde F-18 FDG tutulumunun klinik ve biyolojik parametrelerle değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 22.07.2008

Yrd. Doę.Dr. Zeki ÜSTÜNER (Jüri BaŐkanı)  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İmza

Doç.Dr. İknur AK SİVRİKOZ (Üye)  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı BaŐkanı

İmza

Doę.Dr. Emre ENTOK (Üye)  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
(Tez DanıŐmanı)

İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu 'nun  
..... tarih ve..... Sayılı Kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof. Dr. Özkan ALATAŐ  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. İlknur Ak Sivrikoz ve Doç. Dr. Emre Entok'a; tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; Anabilim Dalı personeline; olgularımızdaki yardımlarından dolayı Genel Cerrahi ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ile araştırma görevlisi arkadaşlarıma; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Ahmet Musmul'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ocak Ertok, S. Meme kanserlerinde F-18 FDG tutulumunun klinik ve biyolojik parametrelerle değerlendirilmesi. Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskisehir, 2008.** Bu çalışma, prognostik belirleyicilerle F-18 FDG PET görüntüleme ile tespit edilen glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılmıştır. Memede kitle şüphesiyle hastaneye başvuran ve/veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile (Mamografi ve Ultrasonografi) malign olma olasılığı yüksek bulunduğu için meme biyopsisi planlanan 31 ile 81 yaşları arasında (ort. yaş: 54.90), 31 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastaların serum tümör belirteçleri ve MG'leri çalışıldı. Cerrahi öncesi F-18 FDG PET/BT ile görüntüleme yapıldı. Artmış F-18 FDG odakları görsel ve semikantitatif analiz ile değerlendirildi. Cerrahi ile çıkarılan tüm dokular histopatolojik olarak incelendi. Hastaların tümör çapı, histolojik grade, perinöral, lenfatik yada vasküler invazyon, östrojen ve progesteron reseptör durumu, c-erb B2, tümör lokalizasyonu, CA 15,3 ve CEA düzeyleri, mamografik BIRADS sınıflaması ve aksiller lenf nodu tutulum sayısı ile SUV max değerleri karşılaştırıldı. Yirmialtı (%84) hastada malign, 5 (%16) hastada benign lezyonlar saptandı. Malign lezyonların hepsinde belirgin artmış F-18 FDG tutulumu, benign lezyonlarda ise minimal artmış tutulum gözlemlendi. Malign tümör tanısı alan 5 (%19) hastada F-18 FDG PET/BT görüntüleme sırasında yaygın metastatik hastalık, 6 (%23) hastada diğer yöntemlerle görüntülenemeyen aksilla dışı lenfatik tutulumlar izlendi. F-18 FDG PET ile değerlendirilen SUVmax değerleri ile tümör çapı, perinöral, lenfatik yada vasküler invazyon, CA 15,3 yüksekliği ve mamografik BIRADS sınıflaması arasında anlamlı korelasyon saptanırken; histolojik grade, östrojen ve progesteron reseptör durumu, c-erb B2 protein varlığı, tümör lokalizasyonu, CEA düzeyi ve aksiller lenf nodu tutulum düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Sonuç olarak tümörün FDG tutulumu ile bazı prognostik belirleyiciler arasında anlamlı korelasyonlar mevcuttur ve F-18 FDG PET'in prognostik amaçlı kullanımının umut vadettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: PET, FDG tutulumu, meme kanseri, prognoz

## ABSTRACT

**Ocak Ertok, S. Evaluation of F-18 FDG uptake in breast cancer by using clinical and biological parameters. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Nuclear Medicine, Eskisehir, 2008.**

The aim of this study is to evaluate the correlation between the glucose metabolism determined by F-18 FDG PET/CT imaging and prognostic markers. Thirty one female patients – who applied to hospital with suspicious masses in their breasts and/or whose breast biopsies are planned due to high possibility of being malignant predicted by radiological imaging methods (Mammography and Ultrasonography) – were included in this study. The ages of the patients were between 31 and 81 (average age: 54,90). The serum tumor markers and the MG imaging of the patients were studied. Preoperatively, F-18 FDG PET/CT scanning was carried out. Areas with increased F-18 FDG uptake were evaluated with visual and semiquantitative analysis. All resected tissue specimens were examined histopathologically. Tumor size, histological grade, perineural, lymphatic or vascular invasion, oestrogen and progesterone receptor status, tumor localization, CA 15,3 and CEA levels, mammographic BIRADS classification and the number of metastatic axillary lymph node were compared with SUVmax values. Malignant breast tumor was detected in 26 patients (%84), benign lesions were detected in 5 patients (%16). In all of the malignant lesions significantly increased F-18 FDG uptake was observed, while the uptake was minimal increased in benign lesions. In 5 patients (%19) diagnosed as malignant tumor, distant metastatic disease was determined during F-18 FDG PET/CT imaging. Additionally, non-axillary lymphatic involvement that cannot be determined by the other methods was observed in 6 patients (%23). SUVmax values are correlated with tumor size, perineural, lymphatic or vascular invasion, increased level of CA 15,3 and mammographic BIRADS classification, while there is no correlation between SUVmax values and histological grade, oestrogen and progesterone receptor status, c-erb B2 protooncogene presence, tumor localization, CEA level and the number of metastatic axillary lymph node. As a result, there are significant correlations between F-18 FDG uptake and prognostic markers. We think using F-18 FDG PET in predicting prognosis has a promising future.

Key Words: PET, FDG uptake, breast cancer, prognosis

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Memenin Anatomisi	3
2.2. Memenin Fizyolojisi	6
2.3. Meme Kanserinin Doğal Seyri	7
2.4. Meme Kanserinin Evrelemesi	9
2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	13
2.6. Meme Kitlelerinin Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri	24
2.7. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BGO	Bizmut germanat
BRS	Bloom Richardson Skoru
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C	Karbon
dPET	Dedicated Pozitron Emisyon Tomografi
ER	Östrojen Reseptörü
F	Flor
F-18 FDG	2-[Florin-18] Floro-2-Deoksi-d-Glukoz
GLUT	Glukoz Transporter (Glukoz Taşıyıcı)
GSO	Gadolinyum oksiertosilikat
İV	İntra venöz
keV	Kiloelektronvolt
LN	Lenf Nodu
LSO	Lutesyum oksiertosilikat
MİBİ	Metoksi-izobütil-izonitril
MR	Magnetik Rezonans
N	Nitrojen
NaI(Tl)	Sodyum iyodür-talyum
O	Oksijen
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PR	Progesteron Reseptörü
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SUV	Standardized uptake value
UICC	International Union Against Cancer
USG	Ultrasonografi
VCS	Vena Cava Superior

**ŞEKİLLER**

	<b>Sayfa</b>
Şekil 4.1: Histopatolojik grade ve SUV max değerleri	42
Şekil 4.2: Tümör çapı ve SUV max değerleri	43
Şekil 4.3: Perinöral, lenfatik ya da vasküler invazyon durumu ve SUV max değerleri	43
Şekil 4.4: Östrojen reseptör durumu ve SUV max değerleri	44
Şekil 4.5: Progesteron reseptör durumu ve SUV max değerleri	44
Şekil 4.6: C-erb B2 durumu ve SUV max değerleri	45
Şekil 4.7: Tümör lokalizasyonu ve SUV max değerleri	45
Şekil 4.8: CA-15,3 ve SUV max değerleri	46
Şekil 4.9: CEA ve SUV max değerleri	46
Şekil 4.10: Mamografik BIRADS sınıflaması ve SUV max Değerleri	47
Şekil 4.11: Aksiller lenf nodu tutulumu ve SUV max değerleri	47

**TABLolar**

	<b>Sayfa</b>
Tablo 2.4.1: AJCC'nin TNM klasifikasyonu	10
Tablo 2.4.2: TNM sistemine göre evreler	11
Tablo 2.5.1: Meme kanseri sınıflaması	17
Tablo 2.5.2: Bloom-Richardson skorlaması	21
Tablo 2.7.1: Farklı kristal materyallerinin özellikleri	35
Tablo 4.1: Hastaların genel bulguları	48
Tablo 4.2: Tümör belirteç düzeylerine göre hastalar	48
Tablo 4.3: Mamografik BIRADS sınıflamasına göre hastalar	49
Tablo 4.4: Histopatolojik bulgulara göre hastalar	49
Tablo 4.5: Hastaların preoperatif PET/CT ve postoperatif histopatolojik verileri	50

## 1.GİRİŞ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümördür (1). Ülkemizde tüm kanserlerin %24,1'ini meme kanserlerinin oluşturduğu belirtilmektedir.

Meme kanseri genelde uzun ve sinsi bir seyre sahiptir. Hastalık heterojen karakterli olup bu durum tanı ve tedavide daima göz önünde bulundurulur. Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Kitle çoğu kez ağrısız, sert ve hareketsizdir. Bu nedenle çoğunlukla hasta tarafından rastlantı sonucu bulunur. Kitlenin ayırıcı tanısında fizik muayenenin yanısıra mamografi (MG) ve ultrasonografi (USG) temel tanı yöntemleridir. Tümör yaygınlığının ve prognozun saptanabilmesi için ise Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme, akciğer grafisi ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemlerinin uygulanması gerekir. Biyopsi tümörün histopatolojik karakterizasyonu için gereklidir. Meme kanserinin tespit edilmesinde en yaygın kullanılan yöntem olan MG; çok duyarlı bir yöntem olmasına karşın pozitif prediktif değeri düşüktür. USG ile de malign ve benign tümör ayırımı yapmak zordur. MR görüntülemenin duyarlılığı yaklaşık %90 olmakla birlikte özgüllüğü %70 civarındadır. Bu nedenle malign ve benign meme kanserlerinin ayırımında güvenilir ve noninvaziv bir tekniğe ihtiyaç duyulmaktadır. Tümörün biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerini de inceleyebilmek için Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 'yi de içeren çeşitli nükleer tıp yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler geleneksel görüntüleme yöntemleri ile elde edilebilen anatomik verilere ilave olarak fonksiyonel bilgiler de sağlamaktadır.

PET-BT, primer tümör ve metastazlarının araştırılmasında, prognozun belirlenmesinde, tedavinin planlama ve takibi ile rekürrenslerin erken saptanmasında başarıyla kullanılan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Radyografi, USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT), MR gibi görüntüleme yöntemleriyle elde edilen anatomik bilgiye ek olarak kan akımı, glukoz metabolizması ve reseptör durumu gibi fizyolojik ve biyokimyasal karakteristikler hakkında da bilgi sağlamaktadır. 2-[Florin-18] Floro-2-Deoksi-d-Glukoz (F-18 FDG) kullanılarak yapılan PET ile lezyonların glikolitik aktivitesi görüntülenerek metabolizması değerlendirilebilmektedir.

Meme kanserinin modern tedavi yaklaşımlarında, tümör evresi ve prognoza göre, bireysel saptamalar yapılmalıdır. Kemoterapiye olan tümör yanıtını tahmin etmede ve hastalığın prognozunu belirlemede pek çok faktör bildirilmiştir. Bu faktörler, tümör tipi, tümör büyüklüğü, lenfatik invazyon, östrojen ve progesteron hormon reseptörleri, tümör grade'i, kanser genleri ( cerb-B2, P53), Bloom Richardson Skoru (BRS), cerrahi sınır, tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, immün histokimyasal işaretleyiciler, Ki-67) gibi belirleyicilerdir. Bu değerler tümör agresivitesini tahmin etmede ve prognoz için önemli parametrelerdir.

FDG kullanılarak yapılan PET benign ve malign tümörlerin ayırımında, prognoz tayininde, multifokal hastalık, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların gösterilmesi amacıyla da kullanılabilir. Tek başına FDG-PET incelemesi ayrıca neoadjuvant kemoterapiye yanıtın tahmin edilmesinde faydalı olabilir. Bu çalışmanın amacı, prognostik belirleyicilerle FDG-PET görüntüleme ile tespit edilen glukoz metabolizması arasındaki muhtemel ilişkiyi saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEMENİN ANATOMİSİ

Memeler büyüklükleri değişken olmakla birlikte çoğunlukla göğüs ön duvarında, 3. ve 6. kostalar arasında yerleşim gösterir. Meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur (2). Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler elaman içerdiği için bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna “Spence’nin aksiller kuyruğu” denilir. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar burada da kendini gösterir

Meme fasyasının derin ve yüzeyel tabakaları arasında meme parankimi içerisine doğru uzanım gösteren, üçgen görünümünde, Cooper ligamanları olarak isimlendirilen bağ dokusu uzantıları mevcuttur. Bu ligamanlar derinde; yüzeyel fasyanın derin tabakası ve pektoral fasyaya, yüzeyde de yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakası ve cilde, yapışiktır (3). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilen bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir.

Gelişmiş meme dokusu; asinüsler, duktuslar ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir ve çevreleri bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarılıdır. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüslerde lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (4). Her lob da 20-40 kadar lobül içerir. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar.

Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar.

#### **Memenin Sinirleri:**

Memenin duysal inervasyonu başlıca 2.,3.,4.,5.,ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (4,7).

### **Memenin Arterleri:**

Meme kanlanması iyi olan ve bir çok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin arteriel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır ( 3, 5).

- 1.İnternal mamarien arterin ön perforan dalları
2. Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri)
3. Torako akromial arterin pektoral dalı
4. En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
5. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
6. Subskapuler arter
7. Torakodorsal arter.

### **Memenin Venleri:**

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirlemek açısından önemlidir (4). Buna göre:

- 1.İnternal mamarian ven → İnnominate ven → VCS (Vena Cava Superior) →

Akciğer Kapiller Ağı

- 2.Aksiller ven → İnnominate ven → VCS → Akciğer kapiller ağı
- 3.İnterkostal venler → Azygos venleri → VCS → Akciğer Kapiller Ağı
- 4.İnterkostal venler → Vertebral venöz pleksuslar → Vertebra metastazları (6)

Batson teorisine göre içinde kapakçık olmayan sistemde basınç düşüklüğü nedeniyle metastatik elemanlar vertebralarda retrograd olarak metastaza neden olabilirler.

### **Memenin Lenfatik Sistemi:**

1-Memenin Yüzeyel Lenfatikleri:

Meme derisinin lenfatikleridir. Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

## 2-Memenin Derin Lenfatikleri:

Laktifer duktusların lenf damarları meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan bir çok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Memedeki lenfatik yayılımın esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. En son Halsell lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksilaya doğru seyrettiğini göstermiştir (8). Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammar lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur.

Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler memedeki lenfin yaklaşık %97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'nün internal meme zincirine aktığını belirlemişlerdir (9).

## **Aksiller Lenf Nodülleri:**

Memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini aksiller lenf nodülleri oluşturur. Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir (2).

### 1.Eksternal meme nodülleri:

Pektoralis major kasının dış kenarının altında bulunur. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklavikuler lenf nodüllerine giderler.

### 2. Skapuler nodüller:

Bu nodüller subskapular venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan bu damarların latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşır ve lateral göğüs duvarında bulunurlar.

### 3. Santral nodüller:

Aksillanın merkezinde bulunurlar. Oldukça büyüktürler ve bu yüzden en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Genellikle diğer grupların lenf drenajı da santral nodüllere olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

### 4.İnterpektoral (Rotter) nodüller:

Bu nodül grubu pektoralis major ve minör kasları arasında bulunur ve 1-4 lenf nodülü içerir.



#### 5. Aksiller ven nodülleri:

Aksiller venin iç tarafında veya arkasında ve bu venin lateral kısmı boyunca bulunurlar.

#### 6. Subklavikuler nodüller:

Bu lenf nodülü aksillanın en tepesinde torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur. Haagensen'e göre subklavikuler lenf nodüllerinde metastaz varsa olgu "inoperabl" ve radikal bir ameliyat yapmak mümkün değildir (3).

### **Mamaria İnterna Lenf Yolu:**

Diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır (3). Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla, karaciğerin ön-üst kısmından, diyaframın ön kısmından, rektus abdominis kasının üst kısmından, rektus kılıfından, meme glandının alt-iç kadranından lenfatik drenaj olur.

Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mamaria interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında seyrederek yukarı doğru giderler. Memeden mamaria interna lenf yollarına giden esas lenfatikler memenin derin yüzünden ve meme glandının iç kısmından doğarlar. İnterkostal aralıkların medial uçlarındaki mamaria interna lenf nodüllerinde sonlanırlar.

## **2.2. MEMENİN FİZYOLOJİSİ**

Meme glandı; parankim dokusu , lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir.

Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silindirik epitel ile döşelidir. Lümen epitelinin altında myoepitel hücreleri bulunur. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. İçteki silindirik hücreler süt salgısından sorumludur. Myoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler.

Meme gelişmesi ve fonksiyonu östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonu gibi pek çok hormonun etkisi ile olur. Bu

hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (10,11).

Östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğu bilinmektedir (10).

Östrojen'in meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekdeki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusunda değişiklik gösterir. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır.

Progesteron'un tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır, prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiasyonunda, lobülüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder.

### **2.3. MEME KANSERİNİN DOĞAL SEYRİ**

Meme kanserinin palpe edilebilir bir büyüklüğe ulaşması için (yaklaşık 10mm) ya da mamografik olarak saptanabilmesi için (yaklaşık 3-5mm) geçen sürede tümör 28-29 eksponensiyel bölünmeye uğramaktadır. Tümör 1mm<sup>3</sup>lük hacime ulaştığında tümör hücrelerinin hematogen yolla yayılmaya başladığı da bildirilmektedir (14).

Tarama sırasında yakalanan tümörlerin yavaş büyüyen tümörler olduğu, prognozlarının ise tanısal gecikmelerden çok da fazla etkilenmediği düşünülmektedir. Buna karşın çok hızlı büyüyen agresif tümörler iki tarama zamanı arasındaki sürede dahi oldukça ileri evrelere ulaşabilirler. Erken olarak saptandığı düşünülen tümörlerin bile ortalama 6-10 yıllık bir geçmişe sahip olduğu bilinmektedir (15).

Bloom ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada hastaların %74'ü evre 4, % 23'ü evre 3 ve yalnızca % 2'si evre 2 de yer almaktaydı. Hiçbir hastaya cerrahi tedavi, radyoterapi veya hormon tedavisi uygulanmadı. Ortalama sağkalım 2,7 yıl kadardı. Olgulardan % 18'inin 5 yıl, % 4'ünün ise 10 yıl yaşaması meme kanserinde herhangi bir tedavi uygulanmasa bile sağkalımın uzayabileceğine işaret etmektedir.

Uzun süreli takiplerde, istatistik anlamda küratif tedavi uygulanan olgular dahi normal popülasyona göre daha yüksek bir mortalite riski taşımaktadır (13).

Kanser hücrelerinin meme içinde yayılması, meme parankimine doğrudan infiltrasyon yoluyla, meme duktusları boyunca ve meme lenfatikleri aracılığıyla gerçekleşir.

Kanserin çevre dokuya infiltrasyonu sıklıkla uzantılar şeklindedir. Bu durum mamografik görüntülerde ve makroskopik kesitlerde karakteristik yıldızvari görünüm kazanmasına neden olur

Meme kanseri sol memede sağ memeye göre biraz daha sık görülür. Hastaların %4'ünde iki taraflı birincil tümörler vardır yada sonradan ikinci bir tümör gelir. Meme kanserinin ortalama %50'si üst-dış kadranda lokalizedir. Diğer kadrantların her birinde %10 oranında görülür. Bu tümörlerin ortalama %20'si de santral yahut subareoler bölgede yerleşmiştir (16). Tümörün lokalizasyonu lenf nodu metastazlarının ortaya çıkma şeklini önemli derecede etkilemektedir.

Primer tümörün lokalizasyonu ve prognoz arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan çalışmalara göre aksilla metastazı bulunmayan olgularda dış kadrantlardaki tümörlerde prognoz, iç kadrantdaki aynı büyüklükteki tümörlere göre daha iyidir. Bu durum iç kadrantlardaki tümörlerin mamaria interna lenf bezi grubuna metastaz eğiliminde olmaları ile açıklanabilir. Aksilla metastazı bulunan olgularda ise prognozda farklılık görülmemiştir (17,18).

Meme kanserinin bölgesel olarak en sık yayıldığı alanlar aksiller lenf bezleri, mamaria interna lenf bezleri ve supraklavikular lenf bezi gruplarıdır. Bu bölgelerdeki tutulumların iyi bilinmesi ve belirlenmesi hem evreleme hem de tedavi yöntemlerinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Memenin lenfatik drenajının büyük bölümü aksiller lenf bezleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Fizik muayenede palpe edilebilecek boyutlara ulaşmış meme tümörü bulunan olguların yaklaşık %50'sinde aksiller lenf bezi tutulumunun da bulunduğu histolojik olarak tespit edilmiştir. Aksilla metastazı olasılığı primer tümörün boyutu ile direkt olarak ilişkilidir. Primer tümör ne kadar büyükse, aksilla metastazı riski de o derece fazladır.

Fisher ve ark. (18) dış kadranlardaki tümörlerde aksilla metastazı oranını %52, iç kadranlardaki ise %39 olarak bildirmişlerdir. Bu durum iç taraftaki tümörlerin bir kısmının mamaria interna lenf bezlerine metastaz yaptığı şeklinde yorumlanmaktadır.

Meme kanserinin metastaz yaptığı ikinci lenf bezi grubu mamaria interna lenf bezleridir. Toraks içinde bulunmaları ve klinik belirti vermemeleri nedeniyle bu gruba olan metastazlar aksilladaki kadar kolay saptanamazlar.

Supraklavikuler lenf bezi metastazları, yaygın aksilla tutulumu ile birlikte seyretmektedir. Rutin supraklavikuler disseksiyon uygulanan bir hasta grubunda aksillası pozitif 125 olgunun 23'ünde (%18) supraklavikuler lenf nodu metastazı saptanırken, aksillası negatif 149 hastadan hiçbirinde supraklavikuler lenf nodu metastazı görülmemiştir (19).

Supraklavikuler metastazlar kötü prognozun bir göstergesidir ve yeni evreleme sistemlerine göre supraklavikuler metastazlar "N3" olarak değerlendirilmektedir (20).

Meme kanseri en sık kemik, akciğer ve karaciğere metastaz gösterir (21). Klinik belirti veren metastazlar çok uzun bir zaman sonra dahi ortaya çıkabilmektedir. Tüm metastazlı olgulara bakıldığında tedaviden metastaza kadar geçen süre ortalama olarak 42 ay civarındadır. Tümör ne kadar küçükse, uzak metastaz o denli geç ortaya çıkmaktadır.

#### **2.4. MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ**

Meme kanserinde evreleme hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli labaratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Zira klinik evreleme tümörün hormon reseptör durumu, grade'i ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz ölçütlerini içermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Meme kanseri için yaygın olarak kullanılan üç evreleme sistemi vardır. AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), Uluslararası Kanserle Savaş Birliği (UICC:

*International Union Against Cancer*) ve Colombia Sistemi. Tablo 2.4.1'de T ve N karakteristiklerine bağı farklı klinik evrelerin detaylandırılması yer almaktadır.

**Tablo 2.4.1: AJCC'nin TNM klasifikasyonu**

<p><b>Primer Tümör (T)</b>  Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor  T0: Primer tümöre ait kanıt yok  Tis: Karsinoma insitu: intraduktal karsinom,lobuler karsinoma in situ ya da tümör içermeyen Paget hastalığı  T1: Tümör 2 cm yada daha küçük  T1a : Tümör 0,5 cm veya daha küçük  T1b : Tümör 0,5-1 cm arasında  T1c : Tümör 1-2 cm arasında  T2: Tümör 2-5 cm arasında  T3: Tümör 5 cm'den büyük  T4: Tümör herhangi bir büyüklükte ancak göğüs duvarı veya cilde direkt olarak yayılmış.  T4a : Göğüs duvarına yayılım  T4b : Ödem (<i>peau d'orange</i> dahil), cilt ülserasyonu, ya da aynı memeye sınırlı satelit cilt nodülleri  T4c : 4a + 4b  T4d : İnflamatuvar meme kanseri</p> <p><b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>  Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)  N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok  N1: Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz; meme içi, infraklavikuler ve <i>Rotter</i> nodları dahil  N2 : Birbirine ya da diğer yapılara fikse konglomere ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz  N3 : Ipsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz</p> <p><b>Patolojik Sınıflandırma</b>  pNx : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor  pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok  pN1: Mobil, ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz  pN1a: Yalnızca mikrometastazlar( 0,2 cm'den küçük)  pN1b: Lenf nodlarına metastaz, herhangi biri 0,2 cm'den büyük  pN1bi:1-3 lenf noduna metastaz  pN1bii:4 veya daha fazla lenf noduna metastaz  pN1biii: 2 cm'den küçük nodlarda ekstrakapsüler invazyon  pN1biv: 2 cm veya 2 cm'den büyük lenf nodu metastazı  pN2 : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz  pN3 : Ipsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz</p> <p><b>Uzak Metastaz (M)</b>  Mx: Uzak metastazın varlığı değerlendirilememiştir  M0: Uzak metastaz yok  M1 : Uzak metastaz var (İpsilateral supraklaviküler, servikal ya da kontralateral internal mamarian lenf nodlarına yayılım dahil).</p>
--

**Tablo 2.4.2:** TNM sistemine göre evreler

EVRELER	TÜMÖR BOYUTU	NOD DURUMU	METASTAZ
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1	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	N1	M0
	T3	N2	M0
EVRE 3B	T4	N (HERHANGİ)	M0
	T (HERHANGİ)	N3	M0
EVRE 4	T (HERHANGİ)	N (HERHANGİ)	M1

## TNM SİSTEMİ

### Tümör Boyutu (T)

Primer tümör değerlendirilmesi fizik muayene, MG ve USG ile yapılabilir. Fizik muayenede tümör saptansa da, MG yapılmalı, aynı memede ve karşı memede gizli başka kanser varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayenede saptanan tümör çapı ile patolojik incelemede belirlenen gerçek tümör çapının aynı olma oranı %54 iken görüntüleme yöntemleri kıyaslandığında bu oran %59' dur (23).

Bölgesel lenf düğümü metastazı olasılığı, nüks ve ölüm oranlarının tümör çapı ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle lenf düğümü tutulumu negatif olan olgularda hayatta kalımda primer tümörün çapı çok önemli bir prognostik belirleyicidir. T1a tümörlerde aksiller lenf düğümü metastazı riski %8 iken T1b tümörlerde bu risk %12'e çıkmaktadır (23).

Tümör boyutunun lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğu gözlenmektedir. Tümör çapı 1 cm'nin altında olan lenf düğümü tutulumu

negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %90 veya daha iyidir. Oysa çapı 2-4 cm arasındaki tümörlerde bu oran yaklaşık %55 tir (23).

### **Bölgesel Lenf Nodülleri ( N )**

İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf düğümü sayısı önemli prognostik belirleyicidir. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiller lenf düğümü tutulumu negatif olgularda %65 iken 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda bu oran %15 tir. Ayrıca level 3 te çapı 2cm'den daha büyük metastatik lenf düğümünün olması prognozu daha kötü hale getirmektedir.

Son yıllarda baştan komplet aksiller disseksiyon yapmak yerine gama probe kullanılarak yapılan sentinel lenf düğümü haritalaması ve buna göre komplet aksiller disseksiyon yapıp yapmama kararının alınması bu girişimin yaratabileceği morbiditeden hastayı sakınmak açısından da giderek klinik kullanıma girmektedir.

Klinik evrelemede dikkate alınacak bazı özel durumlar şunlardır:

- Makroskopik incelemede rezeksiyon sınırında tümör saptanırsa primer tümörün genişliği değerlendirilemediğinden bu durum Tx olarak kabul edilir.

- Mamografi ile saptanmış non palpabl tümörlerde mamogram üzerinde kitlenin en büyük çapı ölçülmeli ve biopsi sonrasında uygun bir T kategorisi belirlenmelidir.

- Multipl, ipsilateral, invaziv simultane kanserler olduğu zaman T boyutu için en büyük çaplı tümör esas alınmalıdır.

- Simultane bilateral kanserler ayrı ayrı evrelendirilmelidir.

- Tümörün deriye doğrudan yayılımı dışında meme başı çekintisi ve derinin içe doğru çökmesi gibi faktörler T evrelemesini değiştirmez. T evresini değiştirerek T4b düzeyine getiren cilt değişiklikleri ise portakal kabuğu şeklindeki ödem, ülserasyon, derinin fiksasyonu ya da derideki satellit lezyonlardır.

- İnflamatuvar karsinomda altta palpabl kitle bulunsun yada bulunmasın deride ortaya çıkan endurasyon ve erimatöz değişiklikler T4d bulgusu olarak kabul edilmektedir.

- Kitle yada invaziv kanser olmadığında meme başının Paget hastalığı Tis olarak kabul edilir. Kitle olduğunda ise evreleme bu tümörün boyutuna göre yapılır.

- Göğüs duvarı tutulumu ile kast edilen pektoral kasların tutulumu değil, kostaların, interkostal kasların ve anterior serratus kaslarının tutulumudur.

### **Metastaz (M)**

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evreleme amacıyla uzak metastaz taramasının nasıl yapılacağına dair farklı yöntemler kullanılmaktadır. Meme kanserleri en sık kemik metastazı yapar. Ancak erken evre meme kanserlerinde kemik metastazı oranı son derece düşüktür. Kemik sintigrafisi metastazların erken saptanabileceği oldukça duyarlı ama özgün olmayan bir yöntemdir. Sintigrafide kemik lezyonları varsa o zaman direkt radyografi, tomografi ya da MR 'a başvurulabilir.

Meme kanserinin akciğer ve plevra metastazları sıklıkla asemptomatikken akciğer radyografisinde parankimal dansite artışı veya plevral effüzyon biçiminde saptanırlar.

Meme kanserinde karaciğer metastazı klinikte az görülen ama otopside sık rastlanılan bir bulgudur. Metastazların saptanmasında enzim düzeyi ölçümünün değeri yoktur.

Rutin klinik uygulamada invaziv meme kanserlerinde metastaz olasılığı çok yüksek olmasa da akciğer radyografisi, üst abdomen ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Bunun amacı yalnızca klinik evrelemeyi mutlak bir doğrulukla yapmak değil, aynı zamanda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin karşılaştırılabilmesidir. Daha seyrek görülen olası metastaz alanları ise ancak klinik varsa taranmaktadır. Örneğin nörolojik belirtileri olan hastalarda nöroloji ve beyin cerrahisi incelemesi ve gerektiğinde ileri tetkiki uygundur.

## **2.5. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Meme kanserinde tanıdan sonraki seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır:

- Tümör çapı
- Aksiller lenf nodu metastazları



- Lenfatik invazyon
- Cerrahi sınır
- Histolojik tümör tipi
- Histolojik grade
- BRS (Bloom Richardson Score)
- Hormon reseptörleri
  - Östrojen reseptörleri
  - Progesteron reseptörleri
- Tümör proliferasyon hızı
  - Mitoz sayısı,
  - Timidin işaretleme indeksi,
  - S-faz reaksiyonu,
  - İmmün histokimyasal işaretleyiciler
  - Ki-67
- Moleküler prognostik faktörler
  - Enzimler
  - Cerb-B2
  - P53

Bunlardan bazılarının (tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri, hormon reseptörleri ) prognoz belirlemedeki rolü çok iyi bilinmesine rağmen, bazıları ( c-erb B2, tümör baskılayıcı genler ) ise henüz araştırılmaktadır.

### **1- Tümör çapı**

Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle lenf nodu negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (24). Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (25).

Tümör çapı aksiller lenf nodu tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısı da artar. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (26).

Özellikle aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki lokalizasyonu da prognostik önem taşımaktadır. Medial tümörlere göre lateral lokalizasyonlu tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümör çapı, tanıda gecikmeyi de ifade eder. Tümörlerin büyüdükçe agresif olma özelliği yanısıra daha agresif oldukları içinde çabuk büyümeleri söz konusudur.

## **2- Aksiller lenf nodu metastazları**

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf nodlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf nodlarının sayısıdır (27). Aksiller lenf nodunda metastaz yoksa 10 yıllık hastaliksız yaşam süresi %70-80 arasındadır. Bu oran aksilları pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (28,29).

Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumuna göre hastalar :

- a) Lenf nodu negatif
- b) 1-3 pozitif lenf nodu
- c) 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu gibi gruplara ayrılmıştır.

Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır (30). İn-situ (non-invaziv) tümörlerde aksiller tutulum oranı çok düşüktür. (%2-3 oranında).

Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Hastaliksız yaşam süresinin de tutulan lenf nodu sayısı ile ilişkisi vardır.

Aksiller lenf nodu negatif hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır. Bu bilgilere dayanarak denilebilir ki tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (31).

Nodal tutulumun, tümör reseptör durumu ve proliferasyon ölçümü gibi biyolojik işaretleyicilerden bağımsız olduğu, dolayısıyla tümörün kronolojik yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (32). Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalığın nüks olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken görülmektedir.

Kesin bir evreleme için aksiller disseksiyon gerekli ise de, gerekmeyen durumlarda yapılması morbiditeyi arttırmaktadır (27). Evreleme için gerekli disseksiyon genişliği nodal tutulumun olup olmadığını saptamak veya tutulan lenf nodu sayısını belirlemeye yöneliktir. Bunun için gerekli hallerde Level 1 ve Level 2 seviyelerinde yapılacak disseksiyonun, skip metastaz oranının %2-3 düşürdüğü ve yeterli prognostik bilgi verebileceği görüşü yaygındır .

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 lenf nodu çıkarılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak sentinel lenf nodu tekniğine dayanarak sentinel lenf nodu pozitif olan olgularda diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğar. Sentinel nodların negatif olması halinde rutin aksiller disseksiyondan vazgeçilebilir (33).

Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (24).

### **3- Lenfatik invazyon**

Lenfovasküler invazyon denildiği zaman tümör çevresi alanlarda lenfatikler yada küçük kapillerlerden ibaret vasküler alanlar içerisindeki tümör hücreleri akla gelir. Bu bulgu lenf nodu metastazlarının varlığı ile kuvvetli bir birliktelik gösterir. Ve ayrıca lenf nodu metastazsız vakalarda kötü prognostik bir faktördür. Bilindiği gibi dermal lenfatiklerde tümör hücre enbolüslerinin varlığı iltihabi meme karsinomunun patolojik göstergesidir.

### **4- Histolojik tümör tipi ve prognoz**

Günümüzde meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için dünyada tek bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte genelde Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması farklı merkezlerde değiştirilerek kullanılmaktadır (Tablo 2.5.1).

**Tablo 2.5.1:** Meme kanseri sınıflaması

<p>Non invaziv</p> <p>1- İntraduktal karsinom</p> <p>2- Lobuler karsinoma insutu</p> <p>İnvaziv</p> <p>1- İnvaziv duktal karsinom</p> <p>a) Klasik invaziv duktal karsinom</p> <p>b) Tübüler karsinom</p> <p>c) Kribriform karsinom</p> <p>d) Müsinöz karsinom</p> <p>e) Medüller karsinom</p> <p>f) İnvaziv papiller karsinom</p> <p>g) Apokrin karsinom</p> <p>h) Jüvenil (sekretuar) karsinom</p> <p>j) Nöroendokrin özellikte karsinom (karsinoid tümör)</p> <p>k) Metaplastik karsinom</p> <p>l) Lipidden zengin karsinom</p> <p>m) Skuamöz hücreli karsinom</p> <p>n) Varyantlar: İnflamatuar karsinom, Paget hastalığı</p> <p>2- İnvaziv lobuler karsinom</p> <p>a) Klasik tip</p> <p>b) Histiositoid tip</p> <p>c) Taşlı yüzük hücreli karsinom</p> <p>d) Diğer tipler</p> <p>3- Miks duktal ve lobuler karsinom</p> <p>4- Sınıflanamayan karsinom</p>
--

**İnvaziv Duktal Karsinom:**

Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir. Herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu gruba alınır. Tüm meme karsinomlarının % 47-75'ini oluştururlar. Morfolojik olarak duktal karsinomalar geniş bir grup içermekte olup bazıları yoğun bir stromal reaksiyon ile birlikte oldukları için sert kıvamlı ve çevreye infiltre görünümde kitleler oluştururlar. Histolojik olarak değişik derecelerdeki duktal elemanlar veya stromayı infiltre eden kordon yapılarından oluşmaktadırlar.

### **İnvaziv Lobuler Karsinom:**

İnvaziv lobuler karsinomların sıklığı % 2-15 arasında değişmektedir (34). Bu tümörler düzensiz sınırlı olabileceği gibi palpasyonla iyi sınırlı kitleler de oluşturabilir. Oldukça yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olup senkron (%3) ya da metakron (%20) gelişebilirler (35).

Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (34, 35).

### **Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinimleri**

#### **Tubuler Karsinom:**

Tek kat iyi diferansiye epitel tarafından tübüler yapıların tipik olarak sıralanması esastır. Tüm meme karsinomlarının %2'sini mamografi ile tespit edilenlerin %8-20 'sini oluşturur (36). Perinöral invazyon görülebilir. Bu tümörler nonagresif bir büyüme paternine sahip olup aksiller lenf nodu tutulumu %10 vakada bildirilmiştir.

#### **İnvaziv Kribriform Karsinom:**

Küçük, düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturması ile karakterli olup, aksiller lenf nodu metastazı ve nüks oranları invaziv duktal karsinoma göre anlamlı şekilde daha azdır.

#### **Müsinöz Karsinom:**

Mukoid yada kolloid karsinom olarak da isimlendirilir. Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturmakta olup genelde daha ileri yaşta görülürler (36). Mikroskopide stromada geniş müsin göletleri içinde yüzen iyi diferansiye yümör hücre grupları bulunur. Nekroz ve lenfatik invazyon nadirdir. Genel sağkalım invaziv duktal karsinomdan oldukça iyidir.

#### **Sekretuar ( Jüvenil ) Karsinom:**

İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir. Çocuklarda iyi gidişli iyi diferansiye malignitelerdir.

## **Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları**

### **Metaplastik Karsinom:**

Farklı derecede diferansiyasyon gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentlerin bir arada bulunması ile karakterize heterojen bir gruptur. Tüm meme karsinomlarının % 0, 5'inden azdır.

### **Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:**

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak sınıflanmamıştır. Sıklıkla lobuler karsinoma eşlik edebilir. Pür formları oldukça agresif bir klinik gidiş göstermektedir. Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz sıktır.

### **İnflamatuvar Meme Karsinomu:**

Görülme oranı %1-3 arasındadır. En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir. Daha çok post menopozal dönemde görülür. Klinik olarak memede diffüz genişleme ve deride eritemle birlikte ağrı hassasiyet ve lokal ısı artışı görülür.

### **Lipidden Zengin Karsinom:**

Agresif gidişli nadir bir tümördür. Genelde tanı konduğunda aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur.

### **Meduller Karsinom:**

Tüm invaziv karsinomaların %5-7 'sini oluşturan bu grubun önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülmekteydi. Ancak son çalışmalar sağkalımın daha iyi olmadığını göstermektedir. Genelde az diferansiye invaziv duktal karsinoma göre daha iyi seyirli olduklarını belirten çalışmalar nedeniyle orta dereceli prognoz gösteren grupta yer alırlar (37).

### **5- Histolojik grade (diferansiyasyon) ve prognoz**

Tümör hücreleri normal meme hücreleri ile karşılaştırılır.

Grade 1: Düşük grade (iyi diferansiye) tümörlerdir, yavaş büyümeye eğilimlidirler.

Grade 2: 1 ve 2 arasındadır.

Grade 3: Hücreleri normal hücrelerden belirgin şekilde farklıdır, hızlı gelişir.

**BRS ( Bloom Richardson Skoru ):**

Tümörün histolojik grade'ine karar vermek için kullanılır. Tümör hücreleri mikroskopik olarak incelenerek 3 ile 9 arasında puanlama verilir. 3-5 puan; düşük grade (en iyi prognoz), 6-7 puan; intermediate grade, 8-9 puan; yüksek grade'li tümörü ifade eder. Puanlama için hücrelerin üç temel karakteristik özelliği değerlendirilir. Bunlar, hücresel yapı (tübül formasyonu), nükleer grade (nükleer pleomorfizm) ve hücre bölünmesidir. Her özellik için birden üçe kadar puan verilir, bu puanların toplamı da SBR'u oluşturur:

a) Hücresel yapı (tübül formasyonu): Karsinomun tübüler yapı oluşturma yüzdesine bakılır.

- %75'in üstü → 1 puan
- %10-75 arası → 2 puan
- %10'nun altı → 3 puan

b) Nükleer grade ( hücresel çeşitlilik):

- Küçük uniform hücreler → 1 puan
- Orta derecede artmış büyüklükte ve çeşitlilikte hücreler → 2 puan
- Belirgin farklı tipte hücreler → 3 puan

c) Hücre bölünmesi: Mitoz sayısına bakılır

- 7'ye kadar → 1 puan
- 8-14 arası → 2 puan
- 15 ve üstü mitoz → 3 puan

**Tablo 2.5.2:** Bloom-Richardson skorlaması

<b>Bloom-Richardson skoru</b>	<b>Terminoloji</b>	<b>Histolojik Grade</b>	<b>kod</b>
<b>3-5 puan</b>	İyi diferansiye	BR düşük grade	1
<b>6-7 puan</b>	Orta derecede diferansiye	BR intermediate grade	2
<b>8-9 puan</b>	Kötü diferansiye	BR yüksek grade	3

### **6- Meme kanserinde hormonal reseptörler ve prognoz**

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu, onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri; intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler (38).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitozolde lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrasüruktürel olarak ise, hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir(39).

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotör etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Kültür çalışmalarında da fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır (40).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immunhistokimyasal, histokimyasal, biokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler



bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal ve biokimyasal yöntemlerin reseptör durumunu saptamada benzer sonuçlar verdiğini ancak immünohistokimyasal yöntemin seçici ve topografik üstünlüğü bulunduğu, prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmiştir (41).

İmmünohistokimyasal yöntemlerde, rutin olarak antiöstradiol antikorunu kullanılır (41). Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer boyanma yapar. %30'dan fazla boyanma sınır değeri olarak kabul edilir. Bazı ekoller pozitifliği %5, bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir (41).

Başta meme ve endometriyum karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler.

Primer meme kanserlerinin ortalama % 55-65'i, meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir (41). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir(41). ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde, hormon sağaltımına %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (41).

ER, evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalısız sağkalım ilişkili olarak bulunmuş, PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (41). İnsitu duktal karsinomalarda da nükleer derece arttıkça ER ve PR pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır.

ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür. ER ve PR pozitifliğinde hormonal tedaviye yanıt ve prognoz daha iyidir.

### **7- Tümör profilerasyon hızı ve prognostik önemi**

Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır. Lenf nodu negatif, tümör profilerasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken meme kanserli hastaların belirlenmesinde

ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir.

Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıkları bulunur. Bunlar; mitotik indeks, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Siklin A, Ki-67), S-faz reaksiyonu, Timidin işaretleme indeksi, Bromodeoksiüridin (BrDu) işaretleme indeksi gibi prognostik faktörlerdir. Bu faktörlerin çoğu hakkında günümüzde halen kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir (42).

### **8- Moleküler prognostik faktörler**

Onkogenler protoonkogenlerden derivedirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücrel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir.

Çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezde rol oynadığı kaçınılmazdır. Sellüler transformasyon, tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir. Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılanı cerb-B2 olarak da bilinen neu onkogenidir.

#### **c-erb B2 (neu) onkoproteini:**

Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir (43). Bu gen 17.kromozomda lokalizedir. c-erb B2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır (43). Genel olarak sağkalımda bir azalma ile cerb B2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur. Bu ilişki daha spesifik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda saptanamamış olmasına rağmen (44) c-erb B2 'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilmiştir. Bu arada konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile cerb B2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının c-erb B2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (45).

## 2.6.MEME KİTLELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Meme kanserinin etkin tedavi ve takibi erken ve doğru tanı konulmasını gerektirir. Semptomu olmayan kadınların meme kanseri açısından taranmasındaki temel amaç kanserin erken evrede tespiti ve mortalite oranının azaltılmasıdır. Meme kanserinin belirti ve bulgularının değerlendirilmesinde fizik muayene ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

### **Mamografi (MG):**

MG meme kanserinin erken teşhisinde kullanılmakta olan en etkili tarama metodudur. MG'nin bir tarama yöntemi olarak kullanılmasına bağlı 50 yaşın üzerindeki meme kanserli kadınların yaşam süresinde önemli derecede iyileşme elde edilmiştir (94,95). Bunun yanında 50 yaşından küçük kadınlarda mortalitede anlamlı bir azalma sağlanamamıştır (96). Meme kanserinin MG ile tanısı özellikle genç kadınlarda, dens glandüler meme dokusu varlığında, geçirilmiş meme cerrahisine bağlı skar dokusu varlığında, radyoterapiye bağlı doku yoğunluğunun artması, meme implantları, altta yatan fibrokistik hastalık, multifokal ve multisentrik lezyonların varlığında güçtür. Bu gibi durumlarda MG'nin yanlış pozitiflik oranı %25-45'e ulaşmaktadır (97). Ayrıca MG'de iyi ve kötü huylu lezyonlar benzer görünümde olabilmekte buda gereksiz fazla sayıda negatif biyopsi alınmasına sebep olmaktadır.

### **Ultrasonografi (USG):**

USG'nin memede primer kullanım alanı kistik ve solid lezyonların ayırımı ve mamografi ile görüntülenemeyen palpabl lezyonların değerlendirilmesidir (98,99). USG ayrıca klinik meme muayenesindeki anormal bulguların, yoğun meme dokusuna sahip veya meme implantı bulunan kadınlarda palpe edilebilir meme kitlelerinin ve mamografide ilgi alanı dışında yerleşmiş periferik lezyonların değerlendirilmesinde de kullanılır. Kopans ve ark. meme ultrasonografisinin erken meme lezyonlarının tespitinde yeterli olmadığını ve USG'de şüpheli olan lezyonun her zaman malignensi anlamına gelmeyeceğini göstermiştir (99).

### **Manyetik Rezonans (MR):**

Kontrastlı MR meme kanseri görüntülemesi için yeni ve ümit verici yöntemlerden biridir. Bu metodun avantajlarından bir tanesi X-ray MG ile saptanamayan bazı lezyonları görüntüleyebilmesidir. Ancak MR görüntülemede iyi ve kötü huylu lezyonların bulguları örtüşebilmektedir. Bu da tekniğin meme lezyonlarını düşük bir özgünlükte karakterize etmesine yolaçar(100). MR meme kanseri tanısında %85-100'lük yüksek duyarlılığa, %35-95'lik düşük özgüllüğe sahiptir. MR'ın fiyatının yüksek ve özgüllüğünün düşük olması meme kanseri tanısında kullanımını kısıtlamaktadır (101).

### **Sintimammografi (SMG):**

MG ve USG meme kanseri taraması ve tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri olmasına karşın her iki yöntemde de benign ve malign lezyonlar benzer görünümde olabilmekte ve bu da gereksiz fazla sayıda negatif biyopsi alınmasına sebep olmaktadır. Non-invaziv yöntemlerle biyopsiden yararlanabilecek hastaların seçimi ve negatif sonuçlu biyopsi sayısının azaltılması önemlidir. Sintimammografi meme kanserinin teşhisinde çeşitli radyonüklidler kullanılarak uygulanan non-invaziv bir görüntüleme metodudur.

Ga-67, Tc-99m MDP (metilendifosfonat), Tl-201 klorid ve işaretli somatostatin analogları ile Tc-99m MİBİ (metoksi-izobütil-izonitril) sintimammografi günümüzde meme kanserinin görüntülenmesinde kullanılan ajanlardır. Tc-99m MİBİ sintimammografi yüksek duyarlılığa sahip olması ve meme kanseri teşhisinde MG'nin özgünlüğünü yükseltmesi nedeni ile meme kanserinin görüntülenmesinde değerini korumaya devam etmektedir. (102,103). Tümör hücreindeki tutulumu daha çok transmembran potansiyeline, hücre içindeki mitokondri sayısına ve multi drug rezistans (MDR) mekanizmasında rol oynayan P-glikoproteininin varlığına bağlıdır (104,105).

Tc-99m MİBİ SMG yöntemi meme kanseri tanısında MG'nin özgünlüğünü artırmakta, memenin iyi huylu ve kötü huylu lezyonlarını daha iyi ayırt edebilmekte ve gereksiz negatif meme biyopsisi sayısını azaltmaktadır (104-105). Tc-99m MİBİ SMG meme kanseri tanısında yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Toplam olarak 5340 hastanın değerlendirildiği, 64 çalışmanın meta analizinde Tc-99m MIBI

sintigrafisinin duyarlılığı %85,2, özgüllüğü %86,6 ve doğruluk oranı %85,9 olarak bulunmuştur (106). Ayrıca aksiller lenf nodu metastazlarını saptamada, kemoterapiye dirençli yada duyarlı hastaları belirlemede, tümörün kemoterapiye cevabını değerlendirmede ve tümörü skar dokusundan ayırt etmede invaziv olmayan, güvenilir bir yöntem olarak uygulanabilmektedir (107-110). MDR pozitif hastaların kemoterapiye cevabı yoktur yada düşük düzeydedir. SMG MDR pozitif hastaları noninvaziv olarak belirleyebilmekte ve en uygun tedavi seçimine yardımcı olmaktadır (111,112).

SMG'nin kullanım endikasyonları (113,114):

- MG'nin şüpheli olduğu durumlarda
- Yoğun meme dokulu hastalarda
- Palpe edilen kitlesi olan ancak MG ile tanı konulamayan hastalarda
- Meme implantlarında
- Parankimal meme bozukluklarında
- Kuşkulu mikrokalsifikasyonlarda
- Memenin iyatrojenik yapısal bozukluklarında
- Primer kaynağı bilinmeyen bir adenokarsinomun aksiller lenf nodu metastazında
- Postmenapozal hormon replasman tedavisi alan ancak MG ile tanı konamayan

hastalarda

- Hastalığın yaygınlığını saptamada
- Serum tümör belirteçleri yüksek ama palpe edilebilen kitlesi olmayan hastalarda
- Bilateral hastalık tanısında yada çok odaklı hastalık şüphesinde
- Biyopsi yapılması gereken alanların belirlenmesinde

Yapılan çalışmalarda nonpalpabl veya 1 cm'den küçük lezyonlarda SMG'nin duyarlılığı belirgin şekilde düşük bulunurken, benign bazı patolojilerde (fibroadenomlar, apse, akut mastit vb.) yanlış pozitiflikten kaynaklanan özgüllük düşüşüne de dikkat çekilmiştir(115). Son yıllarda genel kabul gören görüş SMG'nin sözü geçen sınırlamaları nedeniyle bir tarama testi olamayacağı, ancak nondiyagnostik veya değerlendirme gücü çekilen MG olgularında tamamlayıcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği şeklindedir (115,116).

## 2.7. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

Positron Emisyon Tomografi (PET), pozitron yayan radyonüklidlerin gama ışınlarını dedekte eden ve üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntüler oluşturabilen bir yöntemdir. Anatomik detaydan çok fonksiyonel ve metabolik aktivite göstermesi nedeniyle, radyografi, USG, BT, ve MR gibi morfolojik görüntüleme yöntemlerinden ayrılır. PET, birçok fizyopatolojik durumda henüz anatomik değişiklikler gerçekleşmeden oluşan fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri saptayabilmesi nedeni ile erken tanı için avantaj oluşturmaktadır. Ayrıca bilinen yapısal değişikliklerin, hücresel düzeyde gelişen metabolik ve/veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Ancak PET imajlarının fonksiyonel görüntüler olması nedeniyle, morfolojik görüntüleme yöntemleri ile elde edilen anatomik detaylar mevcut olmadığından, saptanan lezyonu lokalize etmekte sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle günümüzde bu sorunu ortadan kaldırmak için PET ve BT görüntülerinin birlikteliğini sağlayan entegre cihazlar üretilmiştir ki bunlara da PET/BT cihazı denmektedir. PET, diğer nükleer tıp yöntemleri gibi “emisyon” tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemi olup hastaya verilen radyonüklid veya radyofarmasetikten yayılan ışınlar dışarıdan dedekte edilerek dağılımları ölçülür ve/veya görüntülenir. PET teknolojisini klasik nükleer tıp yöntemlerinden ayıran, kullanılan radyonüklidler (pozitron yayıcılar) ve farklı dedektör özellikleridir.

PET’de kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. İnsan uygulamalarında başlıca kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler; Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13 ve Oksijen (O)-15’dir. Siklotronda yapay olarak oluşturulan ve çekirdeklerinde proton fazlalığı olan bu radyonüklidler, kararlı hale geçmek için çekirdekten pozitif yüklü bir elektron “pozitron” fırlatırlar. Bu partikül ortamda kısa bir mesafe ( birkaç mm.) ilerledikten sonra başka bir atomun elektronu ile çarpışır. Bu çarpışmada pozitron ve elektron kütlesi enerjiye dönüşerek yok olur ve birbirine 180 derece açıyla zıt hareket eden 511 kiloelektronvolt (keV) sabit enerjide iki gamma ışını oluşturur. Bu olay çift oluşumu olarak isimlendirilir. PET’de

görüntülemenin temel prensibi, oluşan bu iki gamma ışınının eş zamanlı dedekte edilmesidir.

C-11, N-13 ve O-15 çok kısa yarı ömürleri (2-20 dakika) nedeniyle taşınmaları ve dağıtılmaları zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle, siklotron ünitesinin PET kamerasının yanında kurulması gereklidir. Ancak, nispeten yüksek yarı ömrü (110 dakika) nedeniyle, F-18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasetiklerin belirli mesafelere ulaştırılması mümkün olabilmektedir. Kısa yarı ömrü ve yaydıkları yüksek enerjili gamma fotonlarından başka, pozitron yayıcı izotopların nükleer tıpta kullanılan konvansiyonel radyonüklidlere göre, diğer önemli farkı da biyojenik yapılarıdır. Bu elementlerin kararlı izotopları birçok biyolojik molekülün yapısında bulunduğu için, yer değiştirme suretiyle, ilgili biyolojik moleküle kolayca bağlanabilirler. Bu nedenle, pozitron yayan radyonüklidler, organizma içerisindeki değişik biyokimyasal ve metabolik olayları izleyebilecek yeni radyofarmasötiklerin geliştirilme potansiyeline sahiptirler.

Sadece pozitron yayan radyonüklidlerin görüntülenmesinde kullanılan *dedicated* PET (dPET) kameralar, konvansiyonel gamma kameradan oldukça farklıdır. dPET kamerası daha çok BT cihazına benzer. Dairesel tarzda dizayn edilmiş dedeksiyon ünitesinin iç yüzeyi, yüksek enerjili (511 keV) gamma ışınlarını durdurabilecek kimyasal bileşikler içeren (sıklıkla Bizmut Germanyum Oksit) kristal paketlerinden oluşan çok sayıda dedektör ve diğer elektronik üniteler ile kaplanmıştır. Karşılıklı her dedektör çifti elektronik olarak eş zamanlı dedeksiyon yapmaya ayarlanmıştır. Karşılıklı iki dedektör ancak aynı anda foton saptarsa bunun bir “çift oluşum “ olayı olduğunu algılar ve sisteme kaydeder (elektronik dedeksiyon). Böylece klasik gamma kameralardan farklı olarak kolimatör kullanımına gerek kalmaz ve sistemin sayım etkinliği belirgin olarak artar. Yine eş zamanlı dedeksiyon nedeniyle dPET kameralarda çok saçılma olmaz ve görüntü kalitesi yükselir. dPET kameraların görüntü kalitesi konvansiyonel gamma kameralardan daha iyidir. Uzaysal rezolüsyon dPET kameralarda 5-7 mm iken; gamma kameralar 12-15 mm arasındadır. Ayrıca konvansiyonel gamma kameralardan farklı olarak yapılabilen atenüasyon düzeltmesi *invivo* radyofarmasötik konsantrasyonunun mutlak ölçümüne de olanak sağlamaktadır.

Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre *in vivo* olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanım hızı, glukoz metabolizması, nükleik asit metabolizması, nörotransmitter sentezi, enzim aktivitesi, reseptör bağlanma dansitesi ve gen ekspresyon düzeyinin saptanması PET ile değerlendirilebilen parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamada en çok kabul gören ve kullanılan parametre, glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 işaretli FDG bileşiği kullanılmaktadır. Bütün PET uygulamalarının yaklaşık %80'i F-18 FDG ile yapılırken bu çalışmaların %85-90'ının onkolojik hasta grubu oluşturmaktadır. F-18 FDG ile PET özellikle tümörlerin tanısı, evrelemesi, takip ve nükslerin belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz tayini gibi kritik süreçlerde yerini almaktadır.

### **2-[Florin-18] Floro-2-Deoksi-D-Glukoz Görüntüleme**

2-[Florin-18] Floro-2-Deoksi-D-Glukoz (F18-FDG)'un tümör görüntülenmesinde kullanımı 1920'lerde başlayan araştırmalarda neoplastik hücrelerin, normal hücrelere göre artmış glukoz metabolizmasını göstermesine dayanmaktadır. Bu artmış glukoz kullanımının hızlı büyüyen tümörlerde daha da fazla olduğu bilinmektedir (46).

Malign hücrelerin artmış glukoz kullanımı ve F-18 FDG'nin hücre içinde birikmesi, PET çalışmasının temel mantığını oluşturur. F-18 FDG, bir glukoz analogu olup glukozla benzer mekanizmalarla hücreye alındıktan sonra glikolizin ilk enzimi olan Heksokinaz ile bir fosfat molekülünün eklenmesi sonucu F-18 FDG-6-fosfat'a fosforile olur. Ancak bu safhada glukoz metabolizmasının aksine F-18 FDG-6-P, Glukoz-6-P izomeraz ile reaksiyona giremez. FDG-6-P düşük membran permeabilitesine bağlı olarak hücreden çok yavaş temizlenirken, glukoz-6-fosfatazın hücre içinde düşük konsantrasyonda bulunması nedeniyle de F-18 FDG-6-P'nin parçalanması da minimaldir. Bütün bunlar F-18 FDG'nin hücre içinde birikmesine neden olur (47).

Glukozun ve F-18 FDG'nin hücrelere alınması, hücre membranında bulunan glukoz taşıyıcı moleküller aracılığı ile kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşir. Malign transformasyonun, glukoz transport sistemini kodlayan genin artmış



ekspresyonuna yol açtığı deneysel olarak kanıtlanmıştır (48). Sonuç olarak, transforme hücrelerin membranı, normal hücelere göre çok daha fazla sayıda glukoz taşıyıcı molekül içermektedir. Glukoz taşıyıcılarının hızlı ve yüksek glukoz alımı tümör hücrelerinin yüksek glikolitik aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Günümüzde glukoz taşıyıcılarını kodlayan yedi gen bilinmektedir (GLUT 1-7). Fakat, malign hücrelerin artmış glukoz alımından GLUT-1 ve 3' ün aşırı ekspresyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (49). GLUT-1 ve 3 gerçekte tüm memeli hücrelerinde bulunur ve temel glukoz ihtiyacını karşılamada görev alır; glukozun belirli bir oranda hücre içine taşınmasını sağlar. GLUT-1 iskemi ve/veya hipoksi gibi glikolize daha fazla ihtiyaç duyulan durumlarda aşırı eksprese olur. Bu nedenle GLUT-1'in aşırı ekspresyonu, kanser hücresi için uygun enerji kaynağı sağlanmasında önemli faktördür. Brown ve Wahl (50), GLUT-1'in insan meme karsinomunda, normal meme dokusuna göre aşırı ekspresyonunu gösterirken; kanser hücrelerinin daha yoğun olduğu alanlarda F-18 FDG alımının ortalama tümör alımından belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir.

F-18 FDG'nin tutulumu malign dokularla sınırlı değildir. Kubota (51) mikroradyografi ile yaptığı çalışmada fare tümörlerinde, tümörün nekrotik bölgesini çevreleyen ve dokunun kenarlarında masif infiltrasyon gösteren yeni oluşmuş granülasyon dokusu ve makrofajların, canlı tümör hücrelerinden daha fazla F-18 FDG aldığını göstermiş ve bunun da enflamatuar reaksiyona bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. Kullanılan glukozun % 29'unun tümör içindeki non-tümöral dokuda tutulduğu saptanmıştır. Farelerde oluşturulan deneysel enflamatuar dokuda, fibroblastlar, damarların endotel hücreleri, makrofaj ve nötrofillerde yüksek oranda F-18 FDG uptake'i izlenmiştir (52). Farklı bireylerde aynı tümör tipinin FDG uptake'i içerdiği makrofaj sayısına göre değişkenlik gösterebilir.

Metabolik aktif makrofajların F-18 FDG alımı, benign enflamatuar lezyonlarda artmış F-18 FDG akümülyasyonunu açıklayabilir. Enfeksiyöz hastalıklarda FDG'nin uptake mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, abseler, sinüzit ve akut pankreatit FDG akümülyasyonu gösterebilir. İyileşmekte olan kemik dokusu ve osteoartrit de FDG uptake'i gösterebilir. Sarkoidoz ve tüberküloz gibi aktif granümatöz hastalıklar da yüksek F-18 FDG uptake sebebi olurlar (46). Sarkoidozda

F-18 FDG tutulum miktarı hastalık aktivitesini yansıtabilir; çünkü anti-enflamatuvar tedavi sırasında tutulumun azaldığı gösterilmiştir (53). Tiroidde diffüz F-18 FDG tutulumu subklinik kronik tiroidit veya Hashimoto tiroiditinin göstergesi olabilir.

Hipokside artmış F-18 FDG uptake'inin mekanizması da tam olarak açıklanamamakla birlikte tümördeki prenekrotik veya hipoksik hücrelerin F-18 FDG uptake'i yüksek olarak saptanmıştır. İn vitro çalışmalar farklı malign hücre kültürlerinde (HTB 63 melanoma ve HTB 77 IP3 Over Ca) hipoksinin F-18 FDG'nin hücrenel uptake'ini arttırdığını göstermiştir (54). Hipokside artmış GLUT-1 ekspresyonu, artmış F-18 FDG uptake'inin sebebi gibi görünmektedir.

F-18 FDG'nin biyodağılımı yüksek kan glukoz seviyelerinden etkilenir. Hiperglisemide F-18 FDG, glukoz ile yarışır ve neoplastik hücrelerde F-18 FDG akümülyasyonu azalır. Bu nedenle PET çalışmaları olgunun açlık durumunda gerçekleştirilmelidir. İnsülinin sebep olduğu hipoglisemi, tümörün F-18 FDG alımını azaltıp, zemin kas aktivitesini arttırarak tümörün saptanmasını zorlaştırabilir.

Beyin ve myokard gibi glukoz-6-fosfatazın düşük konsantrasyonda olduğu dokularda glukoz-6-fosfat hücrenin glikoliz düzeyiyle orantılı olarak hücre içinde birikir. Karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, barsaklar ve kas dokusu değişik glukoz-6-fosfataz aktivitesine sahip olduklarından aynı düzeyde FDG-6-P akümüle etmezler. Beyin, glukozu substratı olarak kullanmaktadır, bu nedenle F-18 FDG'nin serebral korteks, bazal ganglionlar ve talamustaki tutulumu fizyolojik olarak fazladır. Enjekte edilen dozun yaklaşık %6'sı beyin tarafından tutulur. Myokardın normal F-18 FDG tutulumu, enjekte edilen dozun yaklaşık %4'üdür ve kandaki glukoz ve serbest yağ asidi seviyesine bağlıdır (28). Toklukta myokard, yağ asitleri yerine glukoz kullanmayı tercih eder ve kardiyak F-18 FDG alımına bağlı oluşabilecek artefaktların önlenmesi için açlık halinin (4-6 saat) tercih edilmesi gerekmektedir. İstirahat halinde F-18 FDG kaslarda çok az akümüle olmaktadır. Ancak egzersiz sonrasında kullanılan kas gruplarındaki artmış tutulum değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Bu nedenle F-18 FDG ile çalışmanın yapılacağı gün hastanın fizik aktivitesi kısıtlanmalıdır. Hatta kas artefaktının engellenmesi için belirli hastalardaki kas spazmını azaltacak benzodiazepinler

kullanılabilir. Konuşma sırasındaki kasılma aktivitesi ile orantılı şekilde laringeal kaslarda da F-18 FDG'nin tutulduğu görülmüştür (55).

F-18 FDG idrar ile atıldığı için renal toplayıcı sistem, üreter ve mesanede yoğun F-18 FDG aktivitesi ile karşılaşılır. Bu aktivite renal veya pelvik tümörlere yönelik çalışmalarda lokal tümörlerin görülmesini engelleyebilir yada artefakt oluşturacak karışıklığa neden olabilirler. Gastrointestinal sistem de kısmen düz kas aktivitesine bağlı olarak F-18 FDG tutulumu gösterebilir. Yoğunluk kalın barsakda, mide ve ince barsağa göre daha belirgindir. Premenapozal kadınlarda glandüler meme dokusu sıklıkla orta derecede F-18 FDG tutulumu gösterebilir. Menapoz sonrasında çok az meme aktivitesi izlenmekle beraber östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda bu aktivitenin yoğunluğunda artış görülebilir. Menstrüasyon periyodunda uterusda FDG tutulumu görülebilir. Lenfoid dokular belirgin F-18 FDG uptake'i gösterebilir; tonsiller ve adenoidlerin görülmesi bu nedenle normaldir. Yine normal varyasyon olarak çekal aktivitenin görülmesi bu bölgede lenfoid doku varlığına kısmen bağlanabilir.

### **F-18 FDG Uptake'nin Histopatoloji ile İlişkisi**

Malignensinin derecesi mitotik indeks, farklılaşma ve nekrozun miktarı ile belirlenir. Düşük dereceli tümörler, orta ve yüksek derece tümörlere göre daha az F-18 FDG tutar. Yumuşak doku sarkomlarında yapılan bir çalışmada hastaların histopatolojik malignensi dereceleri ile F-18 FDG kullanılarak ölçülen ortalama glukoz tüketimi korele bulunmuştur (56). İntrakranial tümörlerde F-18 FDG alımının, malignensi derecesi ile ilişkisi araştırılmış; fare beyin tümörlerinin glukoz kullanımının tümörün malignensi derecesi ile korelasyon gösterdiği otoradyografik tekniklerle gösterilmiştir (57). Yüksek dereceli serebral astrositomaların (III ve IV) düşük dereceli gliomlara göre (I-II) daha yüksek glukoz tükettiği; karaciğer kanserinde ve değişik gastrointestinal tümörlerde diferansiyasyon kaybı ile F-18 FDG uptake'inin arttığı bilinmektedir. Fakat baş ve boyun tümörlü ve meme kanserli hastalarda farklılaşma derecesi ile F-18 FDG uptake'i arasında korelasyon bulunmamıştır (58,59).

Primer akciğer tümörlerinde F-18 FDG alım miktarı tümörün büyüme oranı ile doğru orantılıdır. Hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının (GLUT 1 ve 3) aşırı

ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu immünohistokimyasal analiz aracılığı ile ortaya konmuştur (60). Bu bulgular, artmış glukoz uptake'i gösteren tümörlerin daha aktif ve biyolojik olarak daha saldırgan olduklarını desteklemektedir.

Minn ve ark. (58) baş-boyun tümörlü hastalarda ve F-18 FDG'nin tümöral dokudaki tutulumu ile çekirdek DNA içeriği ve proliferatif hücrelerin (S+G2/M) yüzdesini flow sitometri ile ölçerek karşılaştırmıştır. F-18 FDG uptake derecesi ile hücre siklusunun S+G2/M fazındaki hücrelerin oranı arasında kesin korelasyon saptanırken, F-18 FDG'nin tümöral tutulumu S fazındaki hücrelerin yüzdesiyle de korelasyon göstermiştir. Başlangıçta glukoz uptake'indeki artışın temel olarak nükleik asit sentezi (57, 58) için gerektiği ve F-18 FDG alımı ile ölçülen artmış glukoz metabolizmasının tümörün proliferatif aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmekte idi. Fakat proliferasyonun yanı sıra canlı tümör hücresi sayısı gibi başka faktörlerin de tümörlerin F-18 FDG uptake'inde önemli rol oynadığı önerilmektedir.

### **Görüntü Alma veya Veri Toplama:**

Klinik PET uygulamalarının yaygınlaşması ile birlikte PET tarayıcılarda gerek donanımsal gerekse yazımsal çok hızlı gelişmeler yaşanmaktadır.

1- Tam Dedektörlü Özgün Sistemler: Bu tip sistemlerde modeline göre değişen 3 veya 4 sıralı çok sayıda kristal paketlerinden oluşan ve bu paketlerin tam bir dairesel diziliş gösterdiği dedektörler mevcuttur. Kristal sıralarının arasında foton saçılmasını önlemek için tungsten septalar bulunur. Yeni jenerasyon sistemlerde bu septalar yazılım aracılığıyla kontrol edilebilmektedir. Septaların açık veya kapalı olması durumuna göre iki boyutlu (2 D) ve üç boyutlu (3 D) olarak adlandırılan çekim modları geliştirilmiştir. 2D modda kristal sıralarının arasında septalar yer alır ve sıraların arasında çapraz foton geçişi olmaz, böylece saçılma ve rastgele ışınımın deteksiyonu az olur, sayım toplama duyarlılığı bir miktar düşük olmasına karşın uzaysal çözümleme daha iyi olur. 3D'de ise septalar kurşun yuvaların içine geri çekilir. Dolayısıyla kristal sıraların arasında çapraz foton geçişleri mümkün olur ve saçılma ve rastgele ışınımın deteksiyonu bir miktar artar ve çözümleme nispeten azalabilir, ancak sayım duyarlılığı artar. Tam dedektörlü özgün tarayıcılarda, atenüasyon düzeltmesinde transmisyon görüntüleri için dedektör

içerisinde eşit aralıklarla yerleştirilmiş 3 adet Germanium-68 kaynağı bulunur. Transmisyon görüntüleri ile fotonun vücuttan geçerken uğradığı kayıp hesaplanır ve buna göre emisyon görüntüleri düzeltilir. Atenüasyon düzeltmesinin etkin bir şekilde düzeltilmesi sayesinde PET görüntülerinde sayısal bilgi elde edebilmenin doğruluğu artar. Eski jenerasyon PET sistemlerinde transmisyon görüntülerin FDG enjeksiyonu yapılmadan elde edilebilmesi gerekmekteydi. Bu hem zaman kaybına hem de pozisyonlama hatalarına neden olmaktaydı. Yeni tip aygıtlarda bu problem aşılmıştır ve artık emisyon ve transmisyon görüntüleri FDG enjekte edildikten sonra aynı anda alınabilmektedir.

Bu sistemlerde dedektörün görüş alanı, değişmekle birlikte son jenerasyon tarayıcılarda 15-16 cm civarındadır. Dolayısıyla standart beden görüntülenmesi (kafa tabanı-üst uyluk) hastanın boyuna göre 5-7 yatak pozisyonunda mümkün olmaktadır.

2- Parsiyel dedektörlü özgün sistemler: PET tarayıcıların maliyetini artıran en büyük faktör kristal olduğu için dedektör içine daha az sayıda kristal koyarak bunların slip-ring teknolojisi sayesinde sürekli döndürülmesi ile sayım toplamaya yönelik sistemlerdir. Bunlarda kristal dizilerinin arasında septa yoktur ve bu sistemler 3D moda bilgi toplayabilirler. Transmisyon görüntüleri için Sezyum 137 kaynak kullanılmaktadır. Uzaysal çözümlmeleri diğer özgün sistemlere oranla bir miktar düşük olmakla birlikte, daha az düzeyde aktivite enjeksiyonu gibi avantajları vardır.

3- Yeni kristal tipleri: Kristal, bir PET tarayıcı sisteminin en önemli ve pahalı ünitesidir. Günümüzdeki modern PET tarayıcılarda sodyum iyodür-talyum (NaI (TI)), bizmut germanat (BGO), gadolinyum oksiertosilikat (GSO) ve lutesyum oksiertosilikat (LSO) gibi materyallerden üretilen kristaller kullanılmaktadır. NaI (TI) kristalli dedektörler yüksek enerji fotonları detekte etmede yetersiz ancak sayım duyarlılıkları çok iyidir. BGO kristalleri ise 511 keV fotonu durdurabilmekte başarılı, ancak sayım duyarlılığı nispeten düşüktür. Bu özelliklerin ikisinde içeren LSO, GSO gibi kristaller ile daha yüksek sayım dolayısıyla daha hızlı tarama yapabilmek mümkündür. LSO kristali, birim zamanda en fazla radyoaktif foton algılama yeteneği nedeniyle en hızlı görüntüleme yapabilen, ancak en pahalı olan kristal tipidir. Örneğin normal şartlarda BGO kristalli sistemlerde yatak pozisyonu başına tipik olarak 5-7 dk emisyon

görüntüleme gerekirken, LSO kristalde bu süre yarıya düşmektedir. GSO kristal ise ikisi arasında bir performansa sahiptir.

**Tablo 2.7.1:** Farklı kristal materyallerinin özellikleri

Özellikler	BGO	LSO	GSO
Yoğunluk	7,1	7,4	6,7
Atomik ağırlığı	74	66	59
Işık Yayınlama Zamanı	300 nsec	40 nsec	60 nsec
Işık çıkış Gücü	4,8 /kev	30 /kev	6,4 /kev
Enerji Rezolüsyonu	%25	%20	%15

4- Kombine sistemler: (PET-BT) Aynı ganti içine hem pozitron dedektörü ve hemde X-ışın tüpü ve dedektörü entegre edilmiş aygıtlardır. Atenüasyonun düzeltilmesinde BT tekniğini kullandığı için mükemmel düzelme yapabilmektedir. Ayrıca aynı pozisyonda hem BT hem PET görüntüleri alınarak üst üste görüntülenebildiği için morfolojik- metabolik görüntü kombinasyonu yaratılmaktadır.

5- Yazılım: Bir diğer önemli gelişme de tekrarlayan işleme (*iterative reconstruction*) tekniğidir (OSEM). Artık görüntüler daha hızlı ve artefakt olmaksızın işlenebilmektedir. Artık geriye yansıtma tekniği (*Back projection*) terk edilmiştir.

Görüntü toplama opsiyonları:

1- Standart beden görüntüleme: Onkolojik endikasyonlarda en çok tercih edilen görüntüleme şeklidir. Her ne kadar genel özelliği itibariyle PET bir tüm vücut görüntüleme yöntemi olsa da tipik bir onkoloji çalışmasında kafa tabanından üst uyluklara kadar olan bölgenin taranması alışlagelmiş uygulamadır. Ancak periferik metastaz şüphesi olan hastalarda uyluk ve bacaklar, beyin metastaz şüphesi olan hastalarda ise beyin görüntü alanına dahil edilir. Özgün PET sistemlerinde kafa tabanından uyluk üst kısmına kadar tarama hastanın boyuna göre 5-7 yatak pozisyonu gerektir ve klasik BGO

veya NaI(Tl) kristalli tarayıcılarda 2D moda yaklaşık 1 saatte tamamlanır. Genellikle 2D modda her yatak pozisyonu için 7 dakika emisyon + 3 dakika transmisyon görüntüsü alınır. Gerçek bir tüm vücut görüntüleme ise yaklaşık 2 saati bulur ki bu hastaların dayanabilirliğini zorlaştırmaktadır. 3D modda daha düşük aktivite miktarı ile biraz daha hızlı çekimler yapılabilmektedir (yatak pozisyonu başına 6-8 dk.) LSO kristalli kamerada bu süreler hemen hemen yarıya indirilebilmektedir.

2- Sınırlı Alan Tomografik Görüntüleri: Bilinen bir bölgeye yönelik olarak yapılır. Dinamik görüntüleme ile birlikte uygulanarak tümörün metabolik hızının sayısal anlamda saptanması mümkün olabilir.

3- Sayısal bilgi oluşturma : Gerçek kantifikasyon matematik modellemeye dayanır ve rutinde pek uygulanmamaktadır. Bunun yerine lezyondaki aktivite yoğunluğunun indeksini veren semikantitatif parametreler kullanılmaktadır.

Tümör metabolizmasının semikantitatif tayini lezyon aktivitesinin göreceli olarak enjekte edilen doz ve vücut ağırlığına normalizasyonu esasına dayanır. Bunun için tipik olarak 45'inci dakikada alınan statik bir emisyon görüntüsü gereklidir. (FDG plato konsantrasyonuna ulaştıktan sonra alınan görüntüler). İlave olarak, toplam olarak enjekte edilen F18-FDG dozu, hastanın vücut ağırlığı veya yağsız vücut kütlesinin ölçülmesi için boyu veya vücut yüzeyinin ölçümü için her ikisi de gereklidir. Bir kalibrasyon faktörü kullanılır. Bu ölçüm kan glikoz konsantrasyonuna göre düzeltilir. Bunlardan en çok kullanılan SUV (*Standardized uptake value*) ve SUV lean hesaplaması aşağıdadır (Formül 2.7.1 ve Formül 2.7.2);

$$\text{SUV} = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi(MBq)/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi(MBq)/Vücut ağırlığı (g))}} \quad (2.7.1)$$

$$\text{SUV lean} = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi(MBq)/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi(MBq)/Yağsız Vücut Kütlesi (g))}} \quad (2.7.2)$$

Toplanan verilerin tomografik görüntü haline getirilmesi işlemine rekonstrüksiyon adı verilir. Bu işlem, diğer tomografik görüntüleme yöntemlerinde yapılan rekonstrüksiyon ile aynı prensiplere dayanır . Elde edilen görüntüler orijinal radyoaktivite dağılımını yansıtır ancak bulanıktırlar ve matematiksel bir işlem olan filtreleme ile gözle değerlendirilebilir hale gelirler.

Tercihen iteratif rekonstrüksiyon yöntemi ile transaksiyel, koronal ve sagittal planlarda kesitlenmiş görüntüler oluşturulur. Standart tam dedektörlü özgün PET tarayıcılarda 9-11 mm'lik görüntü çözümü elde edilir.

SUV hesaplanması her zaman gerekli olmasa da benign-malign ayırımında yardımcı olabilir. Ancak bunun için her laboratuvarın kendi normal değerlerini saptaması gerekmektedir. Birlikte genelde 2.5-4.5 üzeri bir SUV değeri malign olarak kabul edilmektedir.

Tüm Vücut Görüntüleri, genellikle atenüasyon (ışığın veya yayılımın şiddetinde azalma) düzeltilmeli olarak elde edilir. Gerek görülürse atenüasyon düzeltilmesiz görüntüler de elde edilebilir. Koronal, saggital ve transaksiyel kesitler ve aynı zamanda dönen projeksiyon görüntülerinin bilgisayarda eşzamanlı olarak gösterilmesi anormal FDG biriken odağın doğru lokalizasyonu ve normal fizyolojik radyofarmasötik birikiminin patolojik olandan ayrılmasına yardım eder.

#### Yorumlama:

PET görüntüleri diğer görüntüleme yöntemleri ile elde edilmiş verilerle birlikte değerlendirilmelidir. FDG'nin fizyolojik tutulumu yorumlamada göz önünde tutulmalıdır. Bu fizyolojik tutulum yerleri; Myokard, beyin, iskelet kası, karaciğer, dalak, mide, bağırsaklar, böbrekler, mesane ve tiroid olarak özetlenebilir. FDG tutulumunun arttığı durumlar: Tümöral dokular, radyoterapi ve kemoterapi sonrası inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak (2 hafta-2 ay), iyileşmekte olan cerrahi yaralar, granümatöz dokular, enfeksiyon ve inflamasyonlardır.

Kantitatif veya semikantitatif analiz benign-malign odakların ayırımında yardımcı olabilir.



Üriner kateter, hidrasyon ve diüretik uygulanarak FDG'nin pelvis ve abdomende yalancı pozitif sonuçlara yol açabilecek üriner akümülyasyonu engellenebilir.

Yorumlamada hataya yol açan durumlar:

- Üriner sistem ve barsaklardaki rezidüel aktivite abdomende yalancı pozitif ve negatif sonuçlara yol açabilir.

- Lokal enflamasyonlarda (özellikle granüloamatöz lezyonlar) artmış FDG tutulumu izlenebilir.

- Kemoterapi ve radyoterapi FDG'nin tümöral tutulumunu azaltabilir.

- Özellikle gençlerde ve kemoterapi uygulananlarda timusda fizyolojik FDG tutulumu izlenebilir.

- Radyoterapi sonrası akciğer ve plevrada artmış FDG tutulumu izlenebilir.

- Özellikle paraspinal kaslarda olmak üzere iskelet kaslarında fizyolojik FDG tutulumu izlenebilir.

- Atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış olgularda belirgin çevre doku ve deri aktivitesi izlenir.

- Cerrahi yaralarda ameliyat sonrası 6. aya kadar artmış FDG aktivitesi izlenebilir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

14 Aralık 2006 – 30 Ocak 2008 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine memede kitle şüphesiyle başvuran, klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile (MG ve USG) malign olma olasılığı yüksek bulunduğu için biopsi planlanan 31 kadın hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların serum tümör belirteçleri ve mamografileri çalışıldı. Hastalar preoperatif olarak PET/CT cihazı kullanılarak F18–FDG ile görüntülendi.

Hastalar 31 ile 81 yaşları arasında olup (ortalama yaş=54,90±2,18) premenapozal vakalar gebelik ekarte edildikten sonra çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ağırlıkları 55 ile 100 kg. arasında (ortalama= 74,10 kg.±2,29), açlık kan şekeri düzeyleri 69 ile 160 arasındaydı (ortalama= 109,45±3,89) SUV max değerleri ise 0,8 ile 14,04 arasında değişmekteydi (ort = 6,345±0.63) .

Minimum 6 saatlik açlık periyodundan sonra hastalara 370 – 555 MBg (10 -15 mCi) F-18 FDG (Monrol, Ankara, Türkiye) ayak venlerinden iv yoldan enjekte edildi. Tüm hastaların serum glukoz seviyeleri F-18 FDG enjeksiyonundan önce kapiller kanda ölçüldü. F-18 FDG enjeksiyonundan önce hasta hidrasyonu sağlandı, 30 dk. sonra iv diüretik enjeksiyonu (500 ml. Oral veya % 0,9 NaCl iv +20 mg. Furosemide) uygulandı. F-18 FDG enjeksiyonundan 60 dk. sonra PET / BT (Biograph 6 Hirez PET/BT, Siemens, Knoxville, Tennessee, USA) cihazı ile görüntüleme işlemine başlandı. Hastalar supine pozisyonda yatarken kollar kameraların görüş alanı dışında bırakıldı. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 8 – 9 yatak pozisyonunda görüntü alındı. Görüntüler iterative yapılandırma ile yeniden düzenlendi ve attenüasyon düzeltmesi yapıldı. Sagittal, koronal ve transvers kesitler elde edildi. Lezyonlar görsel olarak ve semikantitatif analiz yöntemi ile değerlendirildi. Semikantitatif analiz yöntemi olarak SUV max değerleri (formül 3.1) kullanıldı.

Doku aktivitesi (mCi (MBq)/ m1)

$$\text{SUV max} = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi (MBq))}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi (MBq)) / Vücut ağırlığı (gr)}} \quad (3.1)$$

SUV max değerleri tümoral kitleler etrafına 3 boyutlu ilgi alanları çizilerek elde edildi.

Anatomik olarak medial ya da lateral yerleşimli tümörler fizik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik incelemeler birlikte değerlendirilerek belirlendi.

CA-15,3 ve CEA düzeyleri çalışıldı. Değerleri normal ve yüksek bulunan hastalar olmak üzere gruplara ayrıldı.

Mamografik görüntüleme (Mamomat 3000 Siemens-Elema AB Solna, Sweden) yapıldı. BIRADS sınıflaması kullanılarak hastalar; ek radyolojik tetkik ile incelenmesi önerilen hastalar (grade 0), mamografik bulguları benignite düşündüren hastalar (grade 1, 2, 3) ve malignite düşündüren hastalar (grade 4, 5) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

PET / BT ile görüntüleme yapıldıktan sonra hastalar 7 – 10 gün içerisinde tanı ve tedavi için opere edildi. Çıkarılan dokuların histopatolojik incelemesi yapıldı.

Histopatolojik inceleme esas alınarak tümör çapları tespit edildi. Tümör çapı <2 cm, 2–5 cm ve > 5 cm olmak üzere hastalar 3 grupta toplandı. Metastatik aksiler LN (Lenf Nodu) sayısı 10'un altında ve 10'un üzerinde olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Histopatolojik incelemede vasküler, perinöral yada lenfatik invazyondan herhangi birisi pozitif olarak tespit edilen hastalarla her üç parametrede negatif olan hastalardan 2 grup oluşturuldu. Histolojik grade, BRS grade 1, ( BRS = 3-5 puan), grade 2 (BRS = 6-7 puan) ve grade 3 (BRS = 8-9 puan) olarak belirlendi. İmmunohistokimyasal boyama ile c-erb B2 (clone c-erbB2 Biogenex), östrojen (clone SP1 Neo Markers) ve progesteron (clone SP2 Neo Markers) reseptör durumu değerlendirildi.

Elde edilen sonuçlar SPSS 13,0 istatistik programı ile Fisher LSD, T testi ve Oneway–ANOVA istatistik yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. P değeri 0,05 değerinin altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Eskişehir Osmangazi üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 05 Ekim 2007 gün ve 24 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Hastalar 31 ile 81 yaşları arasında olup (ortalama  $54,90 \pm 2,180$ ) 12 hasta premenapozal, 19 hasta postmenapozal dönemdeydi. Hastaların ağırlıkları 55 ile 100 kg arasında değişirken (ortalama  $74,10 \pm 2,296$ ) açlık kan şekeri düzeyleri 69 ile 160 mg/dl (ortalama  $109,45 \pm 3,893$ ) arasında ölçüldü. Hesaplanan SUV max değerleri ise 0,8 ile 14,0 (ortalama  $6,345 \pm 0,6303$ ) arasındaydı. Yaklaşık 20 dk süren görüntüleme süresi hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Ailede meme kanseri öyküsü 2 hastada (%7) pozitifken, 5 hastada (%16) ailede meme kanseri dışında kanser öyküsü mevcuttu (Tablo 4,1).

Hastaların fizik muayenelerinde 12 hastada (%39) asimetri, 8 hastada (%26) ağrı, 3 (%10) hastada akıntı, 9 hastada (%29) meme başında çekilme, 2 hastada (%7) portakal kabuğu görünümü mevcuttu. 18 hastada (%58) kitle sağ memede, 11 hastada (%36) sol memede, 2 hastada (%7) bilateral olarak saptandı. Medial yerleşimli tümörü olan hasta sayısı 9 (%29), lateral yerleşimli tümörü olan hasta sayısı 22 (%71) olarak bulundu (Tablo 4.1).

Yapılan laboratuvar incelemede CA-15,3 düzeyleri 17 hastada (%65) normal, 9 hastada (%35) yüksek olarak tespit edildi. CEA düzeyleri ise 16 hastada (%62) normal, 10 hastada (%38) yüksekti (Tablo 4.2).

Mamografik incelemede hastaların 6'sı (%19) BİRADS 0, 2'si (%7) BİRADS 2, 3'ü (%10) BİRADS 3, 8'i (%26) BİRADS 4, 12'si (%39) BİRADS 5 olarak sınıflandı. BİRADS 1 sınıflama grubunda hiç hasta yoktu (Tablo 4.4).

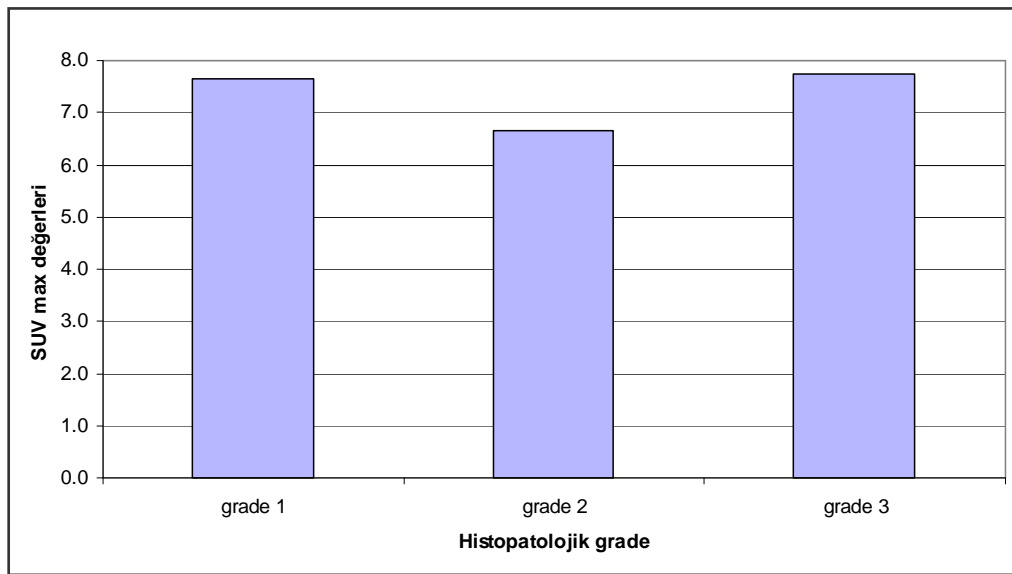
Histopatolojik değerlendirme sonucunda 26 (%84) hastada malign meme tümörü, 5(%16) hastada benign lezyonlar saptandı. Malign meme tümörü saptanan hastaların 23'ü (%88) invaziv duktal kanser, 3'ü (%12) invaziv lobuler kanserdi. İnvaziv lobuler kanserli hastaların sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersiz olduğundan duktal ve lobuler kanserlerdeki SUV max değerlerinin karşılaştırılması yapılamadı. İnvaziv duktal kanser tanısı alan hastalardan birinde ilave olarak Paget hastalığı, birinde lobuler kanserizasyon ve bir diğer hastada da inflamatuvar karsinom bulguları mevcuttu.

Yine invaziv lobuler kanser tanısı alan bir hastada ilave olarak miks lobuler-duktal karsinom özellikleri izlendi. Benign tanı alan 5 hastanın lezyonları sırasıyla; granümatöz iltihap (tüberküloza uyar), fibroadenom, fibrokistik değişikliklerle birlikte yağ nekrozu, atipik epitelyal hiperplazi ve multiple atipik papillom olarak tanımlandı (Tablo 4.5).

Malign lezyonların hepsinde belirgin artmış F18-FDG tutulumu gözlemlendi. Benign lezyonlardan fibroadenom ve fibrokistik değişiklik tanımlı hastalarda belirgin F18-FDG tutulumu izlenmezken, atipik epitelyal hiperplazi ve multipl atipik papillom tanımlı hastalarda hafif, granümatöz iltihap tanımlı hastada yoğun F18-FDG tutulumu gözlemlendi (Tablo 4.5).

Malign tümör tanısı alan 5 hastada F18-FDG PET/CT görüntüleme sırasında metastatik hastalık tespit edildi. Bu hastalardan 3'ünde yaygın metastatik hastalık tespit edildiği için biyopsiye gerek duyulmadı, 2 hastada ise biyopsi ile metastatik hastalık doğrulanarak hastalarda tedavi planı değiştirildi. Ayrıca 6 hastada diğer yöntemlerle görüntülenemeyen aksilla dışı lenfatik tutulumlar izlendi (Tablo 4.5).

Histopatolojik grade ile SUV max arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $P=0,747$ ,  $P>0,05$ ) (Şekil 4.1 ).



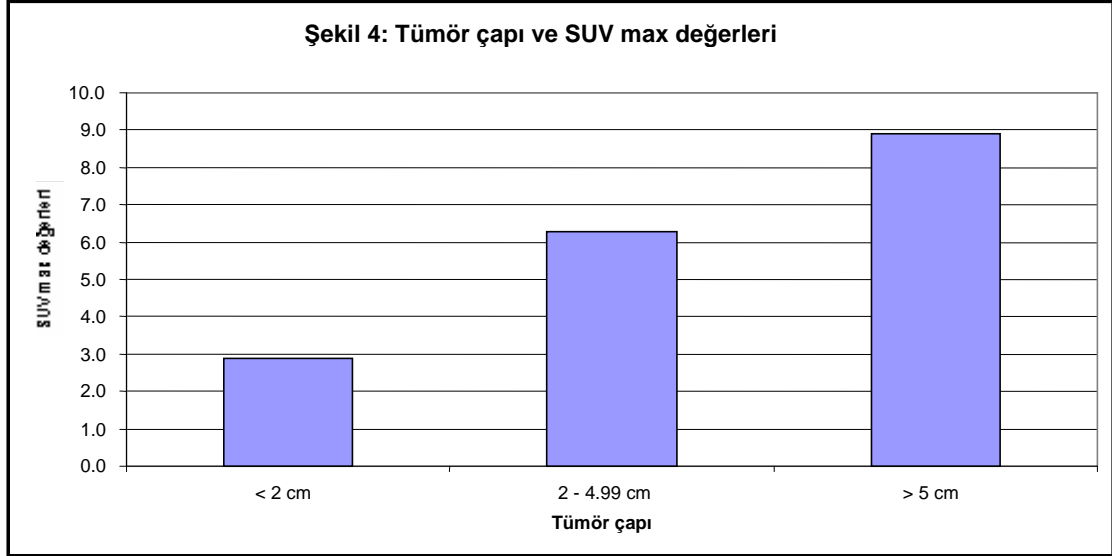
**Şekil 4.1:** Histopatolojik grade ve SUVmax değerleri

Tümör çapı ile SUV max arasında ileri derecede anlamlı ilişki saptanmıştır ( $P<0,001$ ) (Şekil 4.2).

5 cm üstü ve 2 cm altı arasında  $\rightarrow P<0,001$

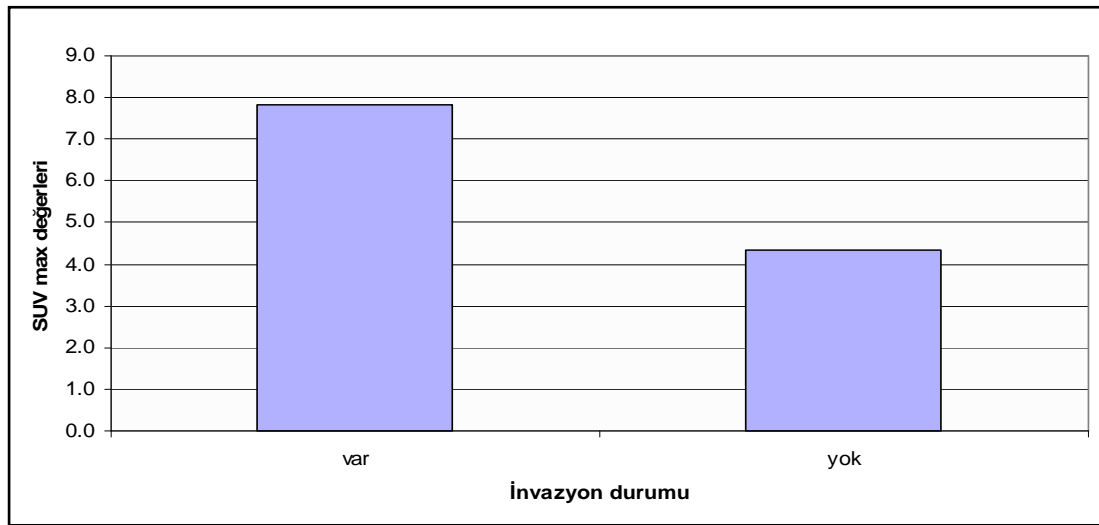
5 cm üstü ve 2-4,99 cm arasında  $\rightarrow P=0,030$  ( $P<0,05^+$ )

2 -4,99 ve 2 cm altı arasında  $\rightarrow P=0,0150$  ( $P<0,05^+$ )



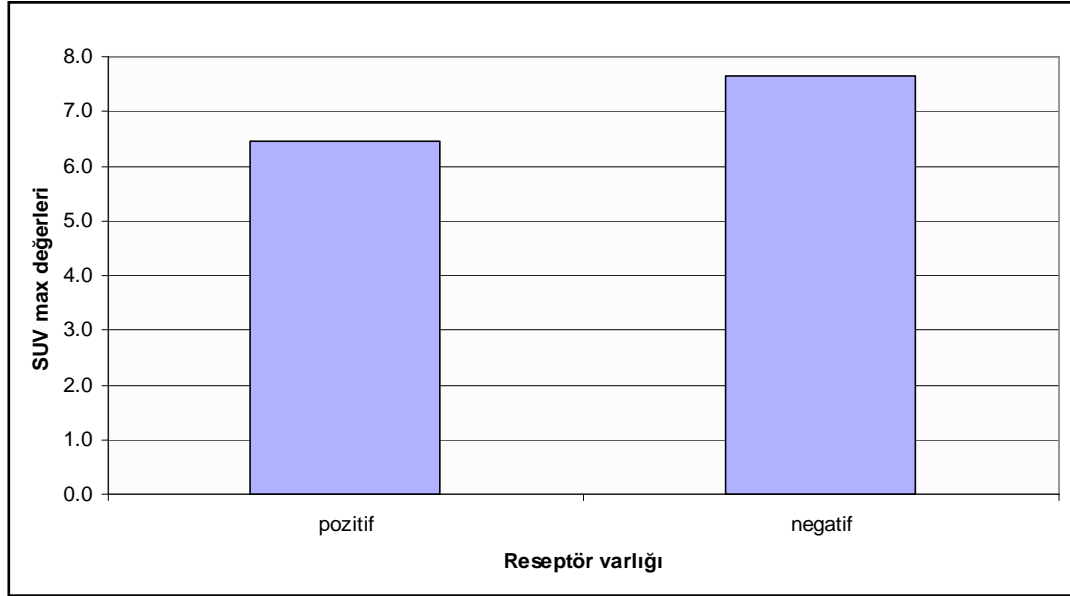
**Şekil 4.2:** Tümör çapı ve SUVmax değerleri

Perinöral, lenfatik, vasküler invazyon ile SUV max arasında önemli derecede anlamlı ilişki saptanmıştır ( $P= 0,013$ ,  $P<0,005$ ) (Şekil 4.3).



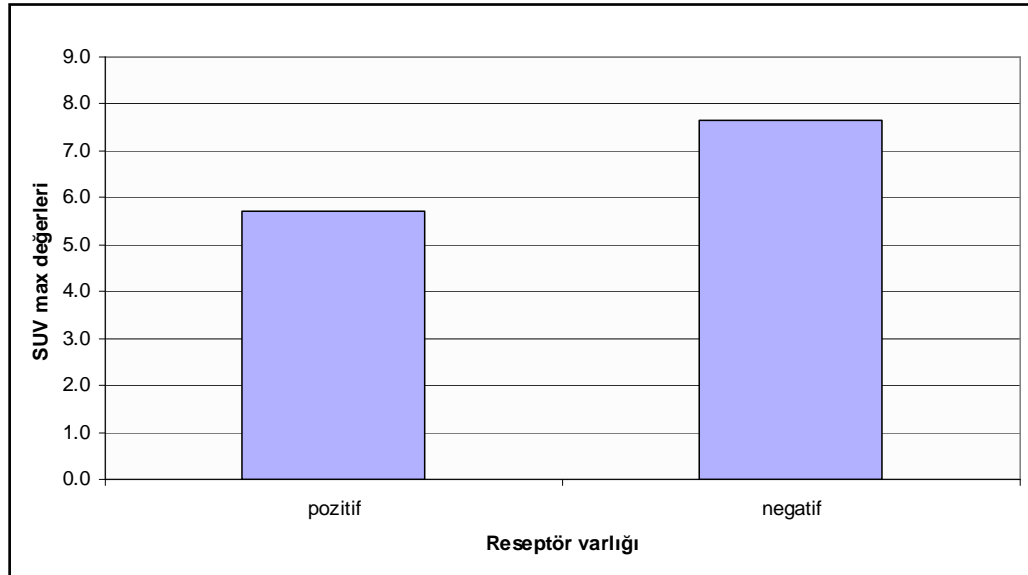
**Şekil 4.3:** Perinöral, lenfatik yada vasküler invazyon durumu ve SUVmax değerleri

Östrojen reseptör durumu ile SUV max arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $P= 0,409$ ,  $P < 0,05$ ) (Şekil 4.4).



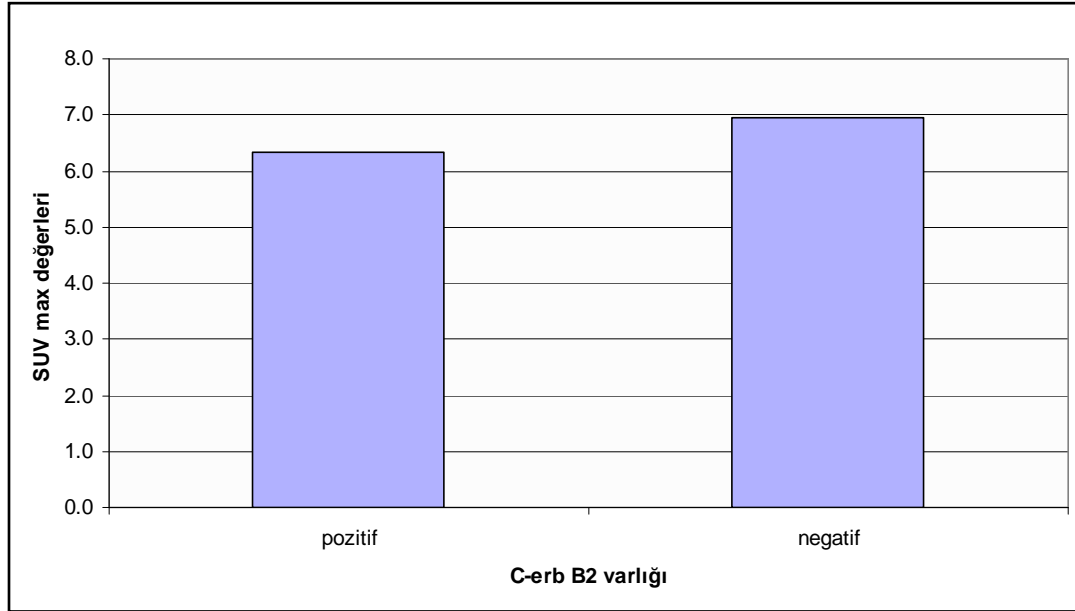
Şekil 4.4: Östrojen reseptör durumu ve SUVmax değerleri

Progesteron reseptör durumu ile SUV max arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $P= 0,139$ ,  $P > 0,05$ ) (Şekil 4.5).



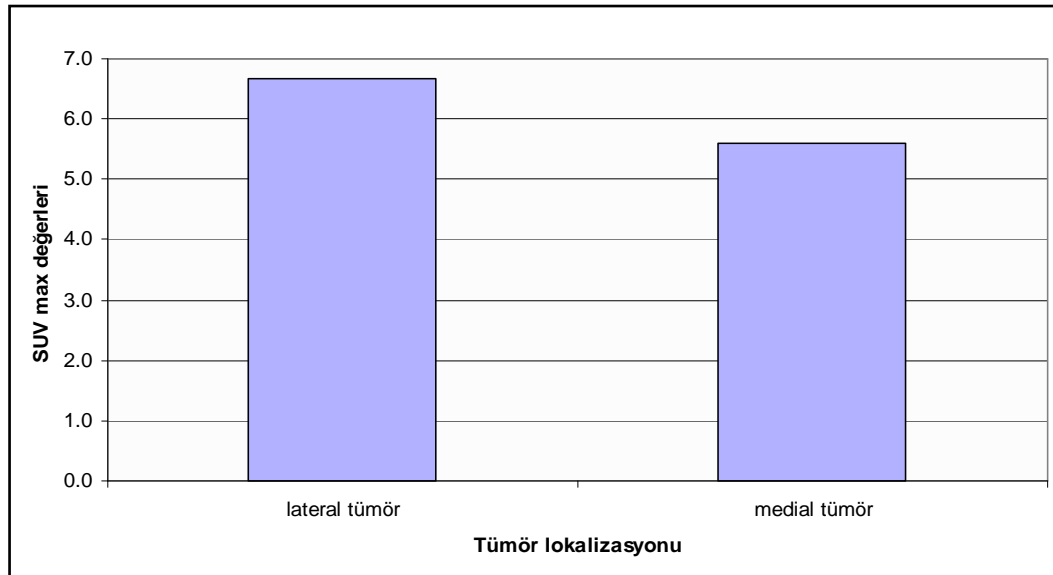
Şekil 4.5: Progesteron reseptör durumu ve SUVmax değerleri

C-erb B<sub>2</sub> proteini ile SUV max arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (P=0,691, P>0,05). (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6:** C-erb B2 durumu ve SUVmax değerleri

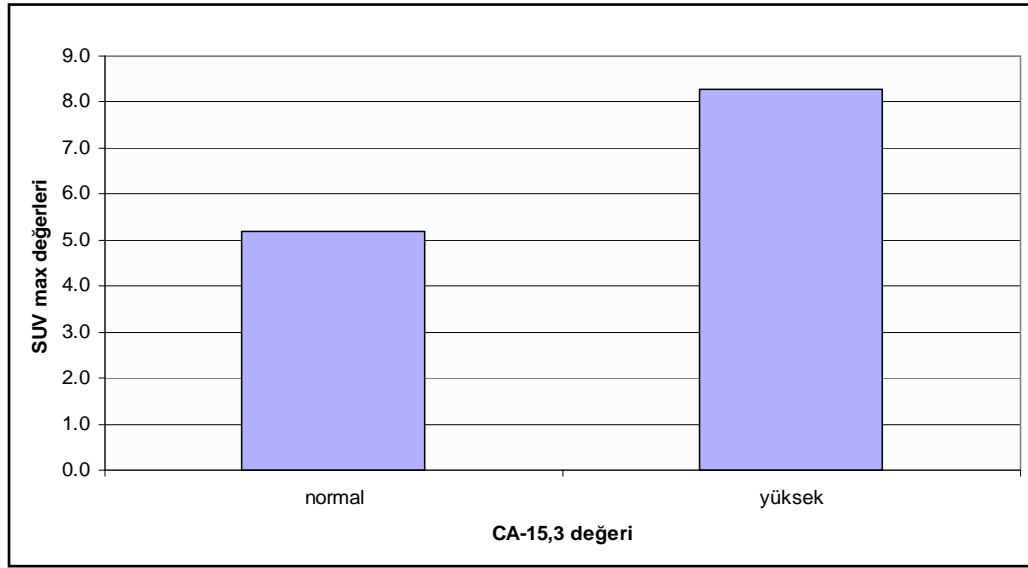
Tümör lokalizasyonu ile (medial ve lateral yerleşimli tümörler) SUV max arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (P=0,455, P>0,05) (Şekil 4.7).



**Şekil 4.7:** Tümör lokalizasyonu ve SUVmax değerleri

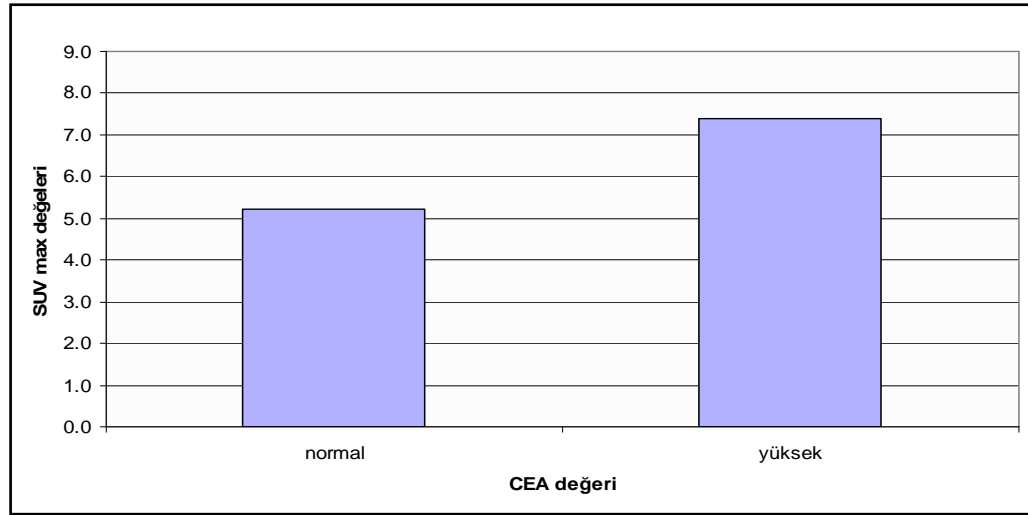


CA-15,3 düzeyi ve SUV max arasında önemli derecede anlamlı ilişki saptanmıştır ( $P=0,02$ ,  $P<0,05$ ) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8: CA-15,3 ve SUVmax değerleri

CEA düzeyi ile SUV max arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir ( $P= 0,76$ ,  $P>0,05$ ) (Şekil 4.9).



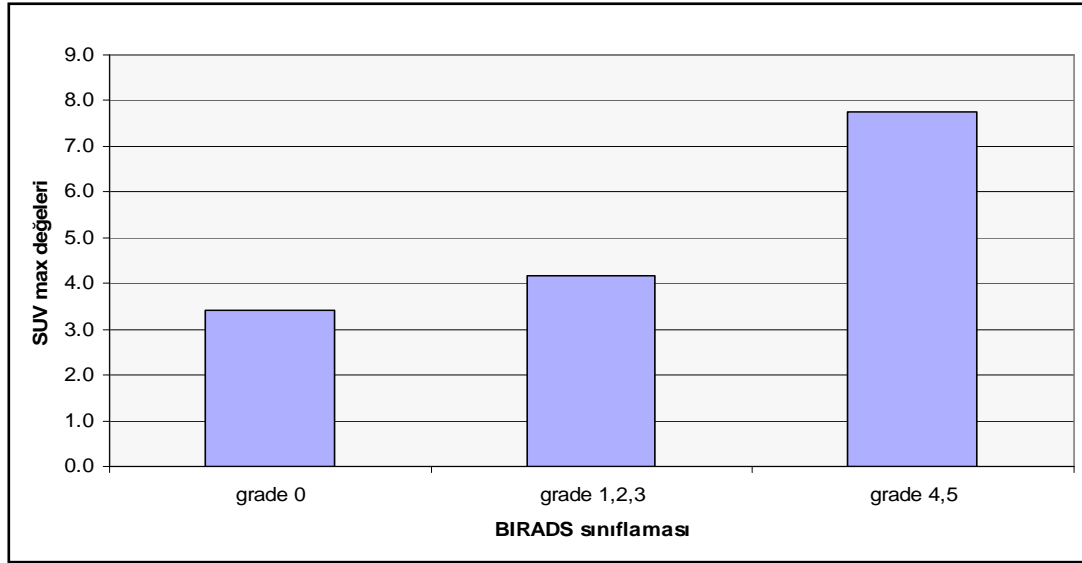
Şekil 4.9: CEA ve SUVmax değerleri

Mamografik BIRADS sınıflaması ile SUV max değerleri arasında çok önemli derecede anlamlı ilişki saptanmıştır ( $P= 0,007$ ,  $P<0, 01$ ) (Şekil 4.10).

Grade 4,5 ve grade 0 arasında  $\rightarrow P= 0,008 \rightarrow P< 0,01$

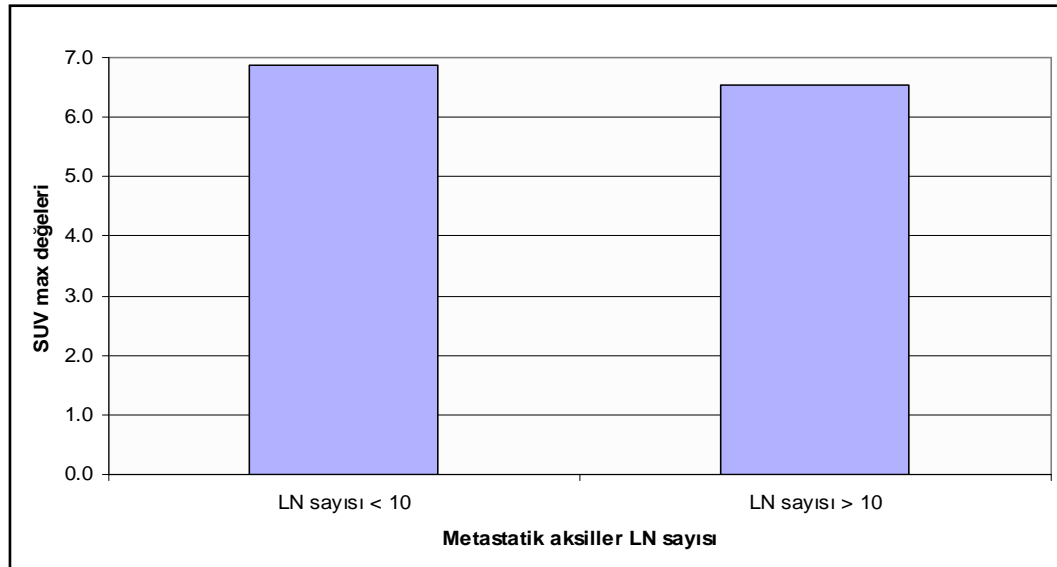
Grade 4.,5 ve grade 1., 2., 3 arasında  $\rightarrow P = 0,017 \rightarrow P < 0,05$

Grade 1, 2, 3 ve grade 0 arasında  $\rightarrow P 0,680 \rightarrow P> 0,05$



**Şekil 4.10:** Mamografik BİRADS sınıflaması ve SUVmax değerleri

Aksiller lenf nodu tutulum sayısı ile SUV max arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $P= 0,833$ ,  $P> 0,05$ ) (Şekil 4.11).



**Şekil 4.11:** Aksiller lenf nodu tutulumu ve SUVmax değerleri

**Tablo 4.1:** Hastaların genel bulguları

Öykü ve fizik muayene bulguları	Hasta sayısı
Asimetri	12
Eritem	8
Ödem	7
Ülserasyon	4
Ağrı	8
Akıntı	3
Meme başında çekilme	9
Portakal kabuğu görünümü	2
Ele gelen aksiller lenf nodu	8
Sağ memede kitle	18
Sol memede kitle	11
Bilateral kitle	2
Medial yerleşimli tümör	9
Lateral yerleşimli tümör	22
Ailede meme ca varlığı	2
Ailede meme ca dışında kanser öyküsü	5

**Tablo 4.2:** Tümör belirteç düzeylerine göre hastalar

	normal	yüksek	TOPLAM
CA-15,3	17	9	26
CEA	16	10	26

**Tablo 4.3:** Mamografik BIRADS sınıflamasına göre hastalar

Mamografik sınıflama	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	TOPLAM
Hasta sayısı	6	0	2	3	8	12	31

**Tablo 4.4:** Histopatolojik bulgulara göre hastalar

Histopatolojik bulgular		Hasta sayısı
Invaziv duktal kanser		23
Invaziv lobuler kanser		3
Diğer benign lezyonlar		5
Histolojik grade	grade 1 tümör	6
	grade 2 tümör	12
	grade 3 tümör	7
Tümör boyutu	< 2cm	7
	2-4,99 cm	14
	> 5 cm	10
Metastatik aksiller LN sayısı	< 10	19
	> 10	6
Perinöral, vasküler yada lenfatik invazyon pozitif hastalar		7
Östrojen reseptoru	pozitif	18
	negatif	7
Progesteron reseptoru	pozitif	11
	negatif	14
Cerb-B2	pozitif	19
	negatif	6

**Tablo 4.5:** Hastaların preoperatif PET/CT ve postoperatif histopatolojik verileri

Vaka no	PET/CT bulguları	Histopatolojik bulgular
1	(SUV max 12,70) Sağ meme üst-dış kadranda lobule görünümde heterojen hipermetabolik alan ve areolanın hemen altında düzensiz sınırlı bir adet daha hiperaktif odak. Sağ axillada lobule görünümde hiperaktif alan.	<b>İnvaziv Duktal Karsinom</b> Grade 2 Tm. boyutu 2,5 x 2 cm, vasküler ve perinöral invazyon görülmüştür. Kalsifikasyon izlenmiştir. Tümöral dokuda nekroz mevcuttur. Meme başında tm mevcuttur. Tümör dışı alanlarda fibrokistik değişiklik izlenmiştir. Metastatik Lenf Nodu: 9 adet üst aksilla. Reaksiyoner Lenf Nodu: 8 adet
2	(SUV max = 9,31) Sol meme dış kadranda 23 x 27 x 28 mm boyutundaki lezyonda artmış FDG tutulumu.	<b>İnvaziv Duktal Karsinom</b> Grade 3 Tümörün en büyük çapı 3,5 cm.(sol meme üst-dış kadranda bileşkesi).Kalsifikasyon ve nekroz alanları mevcuttur.Vasküler invazyon mevcuttur. Komedopatern gösteren, High-grade duktal karsinoma insutu izlenmiştir. Non-neoplastik meme dokusunda fibrokistik değişiklikler mevcuttur. Metastatik Lenf Nodu: 2 Adet üst axilla.Reaksiyoner Lenf nodu: 29 Adet (23 adet üst, 6 adet alt aksilla)
3	(SUV max 10,08) Sağ meme üst-dış kadranda yaklaşık 3 cm boyutundaki lezyonda yoğun FDG tutulumu. Karaciğer sağ lob posterior-inferior subsegmentinde fokal hiperaktif odak (met). Sağ aksillada Level I ve II düzeyinde milimetrik lenf nodunda hafifçe artmış aktivite tutulumu.	<b>İnvaziv Lobuler Karsinom</b> , Grade I Tümörün en büyük çapı 5,2 cm'dir. Tm nekrozu mevcuttur. Lobuler karsinoma insutu sahaları mevcuttur.Fibrokistik değişiklik, apokrin metaplazi.Metastatik Lenf Nodları: 3 adet (1 adet üst aksilla, 2 adet alt axilla). Reaksiyoner Lenf Nodları: 18 Adet üst aksilla Karaciğer biopsisi: Metastatik karsinom (meme biopsisi ile benzer özellikte. hücreler)
4	(SUV max 3,57) Sağ meme üst-dış kadranda düzensiz sınırlı heterojen hipermetabolik görünüm ve sağ meme alt iç kadranda daha küçük boyutta 2 adet daha fokal hipermetabolik odak. Sağ aksillada multiple hipermetabolik lenf noduları. Sol 4. kosta anteriorda fokal hiperaktif odak. Mediastende subkarinal, sol hiler ve retrotrakeal bölgede hipermetabolik lenf nodları	<b>İnvaziv Duktal Karsinom</b> , Grade 3 Tümörün en büyük çapı yaklaşık 5 cm. (sağ meme üst-dış kadranda).Vasküler invazyon : yaygın.Perinöral invazyon: yaygın. Dermal lenfatiklerde tm. hücre embolileri gözlemlendi. Metastatik lenf nodları: 26 adet (10 adet üst, 16 adet alt aksilla).
5	(SUV max 2,28) Sol aksillada yaklaşık 1 cm boyutunda bir adet nodüler lezyonda hafif artmış FDG tutulumu (Ektopik meme dokusu?). Sol aksillada en büyüğü 13 mm boyutunda birkaç adet lenf nodunda belirgin FDG tutulu izlenmemiştir. Pelviste uterus lojunda ve sol adneksial alanda hiperaktif alanlar (Enf? malignite?).	<b>İnvaziv Duktal Karsinom</b> , Grade 2 Tm 1 cm çapındadır (alt axilla komşuluğunda dış kadranda). Fibrokistik değişiklikler. Metastatik lenf nodları: 3 adet (üst aksilla) Reaksiyoner lenf nodları: 12 adet

**Tablo 5 (devam):**

6	(SUV max 6,75) Sağ meme alt-iç kadranda fokal hiperaktif odak.	<b>İnvaziv Duktal Karsinom, Grade 1</b> Tümör çapı 2 x 2,1 x 2 cm (sağ meme iç kadranda) Tümörde insutu duktal karsinom alanları mevcuttur. Reaksiyoner Lenf nodları:18 Adet (10 adet→ üst aksilla, 8 adet alt aksilla)
7	(SUV max : 8,79) Sol meme orta-dış kenarda genişçe, lobule görünümde hipermetabolik lezyon ve bu lezyona komşu medial yerleşimli bir adet daha fokal hipermetabolik odak. Sol aksillada 4 adet hiperaktif lenf nodu.	<b>İnvaziv Duktal Karsinom, Grade 2</b> Tümörün en büyük çapı 5,3 cm(Sol meme dış kadranslar bileşkesi).Meme başında lenfatikler içerisinde tümör empolileri izlenmektedir.Vasküler ve perinoral invazyon izlenmiştir. Fokal bir iki sahada duktal karsinoma insutu ve lobuler kanserizasyon mevcuttur. Fibrokistik değişiklik (+). Metastatik lenf nodu: 2 adet (1 adet üst axilla, 1 adet alt axilla) Reaksiyoner lenf nodları : 28 adet (11 adet alt aksilla, 17 adet üst aksilla).
8	(SUV max 2,69) Sol memede düzensiz konturlu heterojen hipermetabolik görünüm. Servikal 5., torakal 5., 7., 11., 12, lomber 1., 2. vertebralarda ve kostalarda multiple odaklar halinde, sağ femur trokanterik bölgede ve sağ sakroiliak eklemden artmış aktivite tutulumları. (Multipl kemik met)	<b>İnvaziv Papiller Karsinom.</b> (Sol meme dış kadranslar bileşkesi )Tümör 5 x 2 x 0,8 cm'dir. İnsutu karsinom alanında kalsifikasyon mevcuttur. Fibrokistik değişiklik, apokrin metaplazi Reaksiyoner lenf nodu:18 Adet (12 adet üst aksilla, 4 adet alt aksilla, 2 adet interpektoral)
9	(SUV max 14,04) Sol meme üst-dış kadrandan aşağı doğru uzanım gösteren düzensiz sınırlı lobule görünümde hipermetabolik alan ve üst-iç kadranda küçük düzgün sınırlı fokal hipermetabolik odak. Sol axillada 5 adet, sol arka servikal üçgende bir adet ve preperikardial alanda 1 adet LAP ile uyumlu artmış FDG tutulumları. Karaciğerde yaygın multiple hiperaktif odaklar (met). Servikal 3., torakal 1., 3.,4., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., lomber 1., 2., 4., 5. ve sakral vertebralarda, sağ omuz ekleminde, sternumda, her iki hemitorax kostalarında multiple odaklar tarzında, sağ sternoklavikuler eklem bölgesinde, sol humerus proksimalinde, sağda belirgin olmak üzere her iki sakroiliak eklemden, korpus ve ramus iskii'de, bilateral pubik kemiklerde, sol femur başında, tokanter minör ve majörde, sağ femur 1/3 proksimal kesimde multiple odaklar halinde artmış aktivite tutulum alanları.(multiple kemik met).	<b>İnvaziv duktal karsinom+ Meme başı Paget Hastalığı, Grade 3</b> Tümör 5 x 2,08 cm'dir (Üst-dış kadrans). Lenfatik invazyon (+). Metastatik lenf nodu:1 adet (üst aksilla). Reaksiyoner lenf nodları: 5 adet (2 adet üst aksilla, 3 adet alt aksilla).

**Tablo 5 (devam):**

10	(SUV max 2,75) Sağ meme üst-dış kadranda fokal hiperaktif odak. Sağ axillada izlenen 1 adet 4 x 5 mm boyutunda lenf nodunda belirgin FDG tutulumu izlenmemiştir. Bunun dışında F-18 FDG'nin bio dağılımı normal olarak izlenmektedir.	<b>İnvaziv duktal karsinom + Lobuler kanserizasyon, Grade 2</b> Tümörün en büyük çapı 1,5 cm'dir (Sağ meme üst-dış kadranda). Fokal alanlarda kalsifikasyon mevcuttur. Lobuler kanserizasyon mevcuttur. Solid patern gösteren intermediate ve low-grade duktal karsinoma insutu mevcuttur. Intermediate grade duktal karsinoma insutu alanlarında nekroz izlenmiştir. Metastatik lenf nodları: 2 adet (üst aksilla) Reaksiyoner lenf nodları: 13 adet (9 adet üst aksilla, 4 adet alt aksilla).
11	(SUV max 6,03) Sağ meme areola altında 4 x 4 cm boyutundaki lezyonda artmış FDG tutulumu izlenmektedir.	<b>İnvaziv Lobuler Kanser, Grade 2</b> Tümörün çapı 5,5 x 3 x 3 cm'dir (Sağ meme areola arkasında). Vasküler invazyon görüldü. Reaksiyoner lenf nodları: 26 adet (24 adet üst aksilla, 2 adet alt aksilla).
12	(SUV max =5,35) Sol meme üst-iç kadranda hipermetabolik lezyon. Sol axillada 1 adet hipermetabolik lenf nodu. Her iki akciğerde multiple hiperaktif alanlar (enfeksiyon/enflamasyon? düşündürmekle birlikte malignite ayırımı yapılamaz).	<b>İnvaziv duktal karsinom, Grade 2</b> Tümörün en büyük çapı 2 cm'dir (Üst-iç kadranda). Vasküler invazyon mevcuttur. Metastatik lenf nodları: 12 adet (11 adet üst aksilla, 1 adet alt aksilla) Reaksiyoner lenf nodları: 12 adet (11 adet üst aksilla, 1 adet alt aksilla).
13	(SUV max =5,10) Sağ meme üst-iç kadranda, meme başına uzanım gösteren hipermetabolik bir alan ve bu lezyonla bağlantılı olduğu izlenen alt-dış kadranda düzensiz konturlu artmış aktivite tutulumları. Sağ aksillada 2 adet yoğun tutulum gösteren lenf nodları ve bunların üst komşuluğunda hafif artmış aktivite tutulumu gösteren 1 adet LAP ile uyumlu bulgular.	<b>İnsutu duktal karsinom alanı içeren invaziv duktal karsinom, Grade 2</b> Tümör 2x 1,5 x 1 cm boyutlarındadır (Sağ meme üst-iç kadranda). Tümör nekrozu mevcuttur. Lenfatik ve perinöral invazyon görüldü. Metastatik lenf nodları 3 adet (alt aksilla). Reaksiyoner lenf nodları 16 adet (alt aksilla).
14	(SUV max 8,25) Sol meme dış kadranda 36 x 28 mm boyutunda düzensiz sınırlı yoğun FDG tutulumu gösteren lezyon. Sol axillada izlenen 9 mm boyutunda 1 adet lenf nodunda belirgin FDG tutulumu izlenmemektedir.	<b>İnvaziv duktal karsinom, Grade 2</b> Tümör 3 x 1,5 x 1,5 cm boyutlarındadır (sol meme dış kadranda). Tümör nekrozu ve kalsifikasyon mevcuttur. Tümör komşuluğunda intermediate High – grade komedopatern gösteren duktal karsinoma mevcuttur. Fibrokistik değişiklik. Reaksiyoner lenf nodları 27 adet (20 adet üst aksilla, 2 adet alt aksilla, 1 adet intramammarion lenf nodu, 4 adet üst aksilla).
15	(SUV max 8,82) Sağ meme alt-dış kadranda 14,6 x 14,7 x 17,1 mm boyutlarında düzgün sınırlı lezyonda artmış FDG tutulumu. Sağ meme üst-dış kadranda posteriorda toraks duvarı komşuluğunda bir adet daha hiperaktif görünüm. Sol meme üst-dış kadranda küçük bir odakta hafif artmış FDG tutulumu. Sağ	<b>İnvaziv duktal kanser, Grade 2</b> (Sağ meme biyopsisi) <u>Sağ meme:</u> Mastektomi spesmeninde rezidü tümör dokusu izlenmedi. Yağ nekrozu ve sütüre karşı gelişmiş yabancı cisim reaksiyonu. Metastatik lenf nodları: 1 adet (üst aksilla) Reaktif lenf nodları: 15 adet (üst aksilla) <u>Sol meme:</u> Mastektomi spesmeninde rezidü

**Tablo 5 (devam):**

	aksillada 1, sol aksillada 2 adet lenf nodu hipermetabolik görünümündedir. Sol meme üst – iç kadranda yaklaşık 7 mm boyutunda intramammarian lenf nodu olduğu düşünülen lezyonda SUV max = 1,74 olarak ölçülmüştür. Mediastende subkarinal, sağ alt paratrakeal lenf nodu alanlarında multiple lenf nodları hiperaktif olarak izlenmektedir. Sağ inguinal bölgede 2 x 3,5 x 1,5 boyutundaki 1 adet lenf nodunda artmış FDG tutulumu.	tümör dokusu izlenmemiştir. Metastatik lenf nodları: 5 adet (üst aksilla). Reaksiyoner lenf nodları: 11 adet ( üst aksilla)
16	(SUV max = 6,30) Sol meme alt-dış kadranda mevcut lezyonda artmış FDG tutulumu. Sol aksillada en büyüğü 12 mm boyutunda multiple lenf nodu hipermetabolik olarak izlenmektedir.	<b>İnvaziv duktal karsinom</b> , Grade 3 Tümörün en büyük çapı 2 cm'dir (Sol meme alt dış kadranda).Tümör nekrozu mevcut. Komedopatren gösteren High-grade ve solid patern gösteren intermediate grade duktal karsinoma insutu mevcuttur. Orta derecede duktal epitelyal hiperplazi. Apokrin metaplazi. Fibroadenomotoid değişiklik.Yağ nekrozu. Metastatik lenf nodları: 10 adet (6 adet üst aksilla , 4 adet alt aksilla). Reaksiyoner lenf nodları: 15 adet (7 adet üst aksilla , 8 adet alt aksilla).
17	(SUV max 7,89) Sağ memede 3 ayrı odak halinde ve sağ aksiller bölgede 4 adet fokal hiperaktif odak izlenmektedir.	<b>İnvaziv Lobuler karsinom</b> , Grade 2 Miks Lobuler – Duktal karsinom özellikleri mevcut. Tümör 2 x 1,2 cm boyutlarındadır. (Sağ meme, periareolar kitle). Perinöral ve lenfatik invazyon görüldü. Cilt altı yağ dokusu içerisindeki damarlarda ve retiküler dermisteki bir damar içerisinde tümör embolisi görüldü (inflamatuar karsinoma uyar). Tüm kadrarlarda tümör mevcuttur. Tümörde kalsifikasyon ve vasküler invazyon görüldü. Metastatik lenf nodları: 18 adet (12 adet üst aksilla, 3 adet alt aksilla). Reaksiyoner lenf nodları: 3 adet (üst aksilla).
18	(SUV max = 4,75) Sağ meme areola altında artmış FDG tutulumu gösteren düzensiz sınırlı lezyon ve sağ meme alt-dış kadranda fokal hiperaktif bir odak daha dikkati çekmektedir. Sağ aksillada Level I düzeyinde yaklaşık 1 cm boyutunda 1 adet ve Level II düzeyinde yaklaşık 6 mm boyutunda bir adet lenf nodu hipermetabolik görünümündedir.	<b>İnvaziv Duktal karsinom</b> , Grade 3 Tümörün en büyük çapı yaklaşık 3.5 cm (Sağ meme üst iç kadranda). Perinöral invazyon mevcuttur. Metastatik lenf nodları: 1 adet üst aksilla. Reaksiyoner lenf nodları: 41 adet (29 adet üst aksilla, 12 adet alt aksilla).
19	(SUV max = 5,14) Sağ meme üst-dış kadranda 19 x 20 x 30 mm boyutunda hipermetabolik lezyon. Sağ aksillada 2 adet hafifçe hiperaktif lenf nodları.	<b>İnvaziv Duktal karsinom</b> , Grade 1 Tümör'ün çapı 1, 8 cm'dir (Sağ meme dış kadranda). Metastatik lenf nodları: 5 adet (üst aksilla, 1 adet alt aksilla) Reaksiyoner lenf nodları: 18 adet (12 adet üst aksilla , 6 adet alt aksilla).



**Tablo 5 (devam):**

20	(SUV max = 2,35). Sağ meme üst-dış kadranda artmış FDG tutulumu gösteren bir odak Sağ aksillada Level I düzeyinde hafif artmış aktivite tutulumu gösteren birkaç adet lenf nodu. Pelviste sağ adneksiyel loja uyan alanda fokal hiperaktif bir odak.	<b>İnvaziv duktal karsinom, Grade 1</b> Tümör'ün en büyük çapı 0,5 cm'dir (Sağ meme üst dış kadranda). Geniş alanlarda duktal karsinoma insitu ve lobuler kanserisasyon. Duktal epitelyal hiperplazi, fibrokistik değişiklikler. Reaksiyoner lenf nodları → 25 adet (20 adet üst aksilla, 5 adet alt aksilla).
21	(SUV max = 3,17). Sol meme dokusunda 4 x 2,5 x 4 cm boyutunda düzensiz sınırlı lezyonda artmış FDG tutulumu. Meme üst -dış kadranda cilt dokusunda fokal hipermetabolik bir odak daha dikkati çekmektedir. Sol aksillada en büyüğü 13 x 11 mm boyutlarında olmak üzere multiple lenf nodunda artmış FDG tutulumu. Sağda internal mammarial lenf nodu alanında hipermetabolik görünüm.	<b>İnvaziv duktal karsinom + İnflamatuvar karsinom Grade 2</b> Tümör 3 x 1 cm boyutlarındadır. Sol meme cilt altında ve lenfatikler içinde tümör embolileri izlenmektedir. Tümör dışı alanlarda lipoglandüler atrofik meme dokusu izlenmektedir. Metastatik lenf nodları: 9 adet (5 adet üst, 4 adet alt aksilla) Reaksiyoner lenf nodları → 10 Adet (üst aksilla).
22	(SUV max = 7,62) Sağ meme üst-iç kadranda heterojen görünümde düzensiz sınırlı lezyonda artmış aktivite tutulumu ve sağ meme alt-iç kadranda daha küçük fokal hipermetabolik bir odak. Sağ aksillada en büyüğü 11,8 mm çapında 3 adet hipermetabolik LN.	<b>İnvaziv duktal karsinom, Grade 2</b> Tümör 2,5 x 2 x 1,7 cm boyutlarındadır. (Sağ meme üst kadranda bileşkesi). Nekroz ve fokal bir alanda kalsifikasyon görüldü. Tübüler karsinom (Sağ meme alt-iç kadranda) tümörün en büyük çapı 1,7 cm'dir. Fibrokistik değişiklikler (Tümör dışı meme dokusu). Metastatik lenf nodları: 3 Adet (üst aksilla). Reaksiyoner lenf nodları: 3 adet, (üst aksilla).
23	(SUV max = 9,77) Sağ meme başı çekilmiş görünümündedir. Meme başı arkasında 37 x 60 x 45 mm boyutunda düzensiz sınırlı ve heterojen görünümde yoğun FDG tutulumu gösteren lezyon. Lezyonun inferior kesiminde yaklaşık 2,5 cm boyutunda ikinci bir odak. Pektoral kasın arkasında hipermetabolik lenf nodu. Her iki aksillada konglomere kitle görünümünde multiple lenf nodu hipermetabolik olarak izlenmektedir. Sağda subklavikuler bölgede, sağda üst ve alt paratrakeal lenf nodu alanlarında ve sağ hilere lenf nodu alanlarında multiple lenf nodu hipermetabolik görünümündedir. 1. kosta posterior kesimde genişçe bir alanı tutan hipermetabolik görünüm mevcuttur. Ayrıca vertebra korpuslarında kemik iliği tutulumu düşündüren heterojen görünümde odaklar dikkati çekmektedir (kemik/ kemik iliği met.leri).	<b>İnvaziv duktal karsinom, Grade 2</b> Tümör loju 5 x 3 x 2 cm boyutundadır. (Retroareoler bölge). İnflamatuvar karsinom, meme başı altında lenfatikler içerisinde tümör embolileri görülmüştür. Tümoral doku dağılık alanlarda küçük odaklar halinde izlenmektedir. Metastatik lenf nodları: 17 adet (7 adet üst aksilla, 10 adet alt aksilla) Aksilladaki yumuşak dokularda tümör infiltrasyonu görülmüştür. Bu alanlarda lenfatikler içinde tümör embolileri mevcuttur.
24	(SUV max = 9,68) Sağ meme üst-dış kadranda heterojen sınırlı yoğun artmış FDG tutulumu. Sağ aksiller, sağ supraklavikuler bölgede multiple lenf nodları hipermetabolik görünümündedir.	<b>İnvaziv duktal karsinom, Grade 3</b> Tümör 5 x 3 x 2,5 cm boyutlarındadır. Vasküler invazyon görüldü. Metastatik lenf nodları: 30 adet (18 adet üst, 12 adet alt aksilla) Üst ve alt aksiller metastatik lenf nodları çevresindeki yağ dokuda ekstrakapsüler tümör

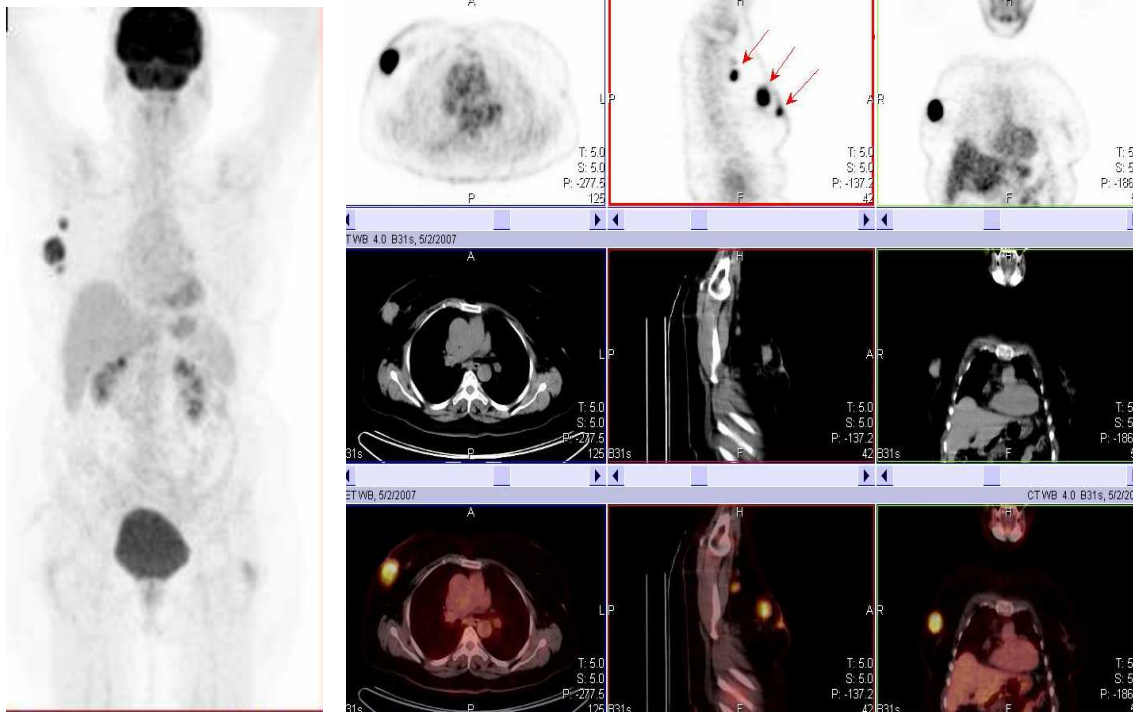
**Tablo 5 (devam):**

		infiltrasyonu mevcuttur. Reaksiyon lenf nodları: 2 adet ( 1 adet üst, 1 adet alt aksilla).
25	(SUV max 5,92) Sağ memede 11 x 18 mm boyutlarında kalsifiye odaklar içeren lezyonda yoğun FDG tutulumu. Sağ aksillada en büyüğü 3, 5 x 4,5 cm boyutlarında 9 - 10 adet lenf nodunda artmış FDG tutulumları. Sol aksillada 11 x 18 mm boyutlarında lenf nodu mevcut olup belirgin FDG tutulumu görülmemektedir. Sol akciğer alt lob posterobazal segmentte belirgin FDG uptake' i göstermeyen yaklaşık 7 mm boyutunda kalsifiye bir odak dikkati çekmektedir.	<b>Granulomatöz iltihap</b> , tüberkloza uyar (Sağ meme üst-dış kadranda ve aksilladan gönderilen lenf nodları) Granülomlardan bir kısmında kazeifikasyon nekrozu izlenmiştir.
26	(SUV max 0,92) Sol meme alt-dış kadranda izlenen 2 x 1 x 1,5 cm boyutunda düzgün sınırlı kitlede belirgin FDG tutulumu izlenmemektedir.	<b>Fibroadenom</b> (sol meme dış kadranda stereotaktik olarak çıkarılan materyal) Fibrokistik değişiklik. Apokrin metaplazi.
27	(SUV max = 0,81) Sol meme üst-iç kadranda yaklaşık 2 cm boyutundaki kitlede belirgin FDG tutulumu izlenmemiştir.	<b>Fibrokistik değişiklikler, kalsifikasyon ve yağ nekrozu izlenen meme dokusu</b> (Sağ memeden kitle eksizyon materyali).
28	(SUV max = 2,51) Sağ memede izlenen lezyonda minimal FDG tutulumu izlenmektedir.	<b>İki duktusta atipik epitelyal hiperplazi, birkaç duktusta atipisiz belirgin duktal epitelyal hiperplazi ve fibrokistik değişiklikler</b> (Sağ memeden gönderilen biopsi materyali).
29	(SUV max = 4,13) Sağ meme multiple küçük odaklar halinde hafifçe artmış aktivite tutulumu alanları dikkati çekmektedir.	<b>Bazıları atipik papillom özelliğinde multiple papillom</b> . Bazı papillom yapılarında karsinom gelişimi bulguları görülmüştür, invazyon görülmemiştir. Komşu meme dokusunda şiddetli derecede duktal epitelyal hiperplazi ve apokrin metaplazi izlenmiştir. Fokal papillom odağı, yağ nekrozu alanları, orta derecede duktal epitelyal hiperplazi, adenozis odakları, fibrokistik ve fibroadenomatoid değişiklik içeren meme dokusu.
30	(SUV max 12,77) Sağ meme üst-dış kadranda 30 x 36 mm boyutunda lobule görünümünde lezyonda yoğun FDG tutulumu. Sağ aksillada en büyüğü 1,5 cm boyutunda ki multiple lenf nodu hipermetabolik olarak izlenmektedir. Sağ alt paratrakeal lenf nodu alanlarında multiple lenf nodu hipermetabolik görünümündedir. Sağ klavikulada, servikal 7., torakal 9., lomber 5. ve sakral 1.	<b>İnvaziv duktal karsinom</b> , Grade 2 Tümör biopsi materyalinde 2,3 x 2 x 1 cm boyutlarındadır (Sağ meme üst-dış kadranda insizyonel biopsi). Fokal alanlarda nekroz mevcuttur. Minimal şiddetli intraduktal epitelyal hiperplazi. Fibrokistik değişiklik. Femur biyopsisi: Karsinom metastazı femur boynu. Mikroskopik görünüm Meme Ca tanısına uyur.

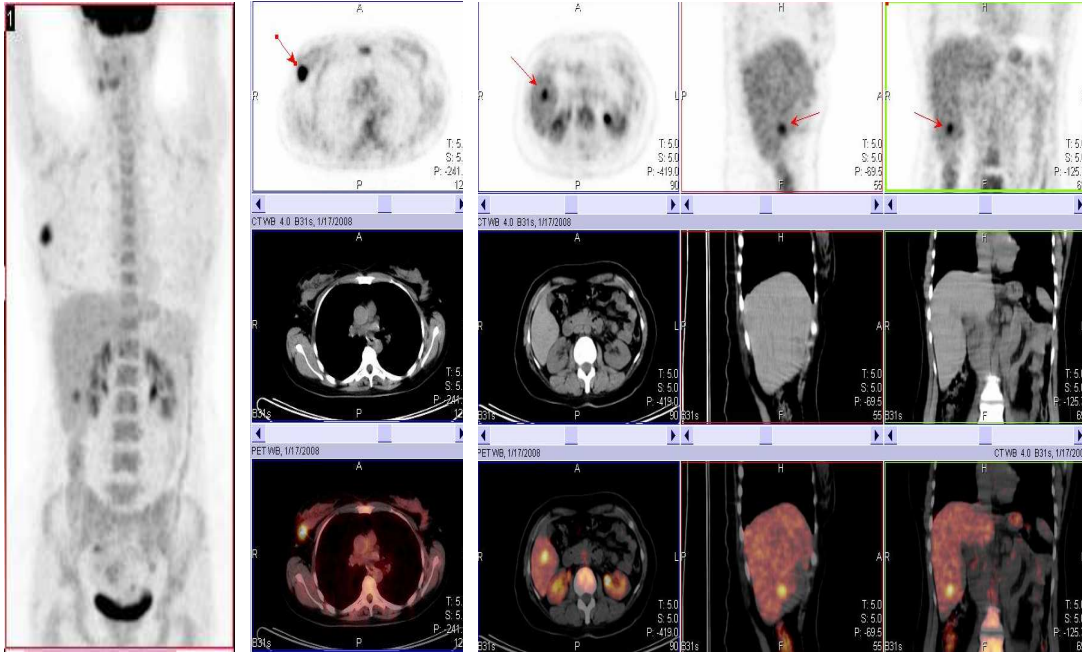
**Tablo 5 (devam):**

	vertebralarda, sağ korpus ileide, sol femur subtrokanterik bölgede, sağ 8. kosta, solda 10. ve 11. kosta lateral kesimlerde kemik yapıda destrüksiyon yapan lezyonlarda yoğun FDG tutulumu dikkati çekmektedir (kemik met.).	
<b>31</b>	(SUV max 6,44) Sol meme üst-dış kadranda, sol alt kadrana ve posteriora uzanım gösteren irregüler konturlu artmış FDG tutulumu. Sol aksillada lenf nodu ile uyumlu multiple hiperaktif odaklar. Torakal 3. vertebra, sağ sakroiliak eklem, sağ asetabuler bölge üst kesimde, sağ femur intertrokanterik alanda ve sol kaput femorisde fokal odaklar şeklinde artmış FDG tutulumları (kemik met.).	<b>İnvaziv duktal Ca.</b> Karsinom metastazı (axiller lenf nodu biopsisi) Not: Hasta opere edilemeden ex olmuş.

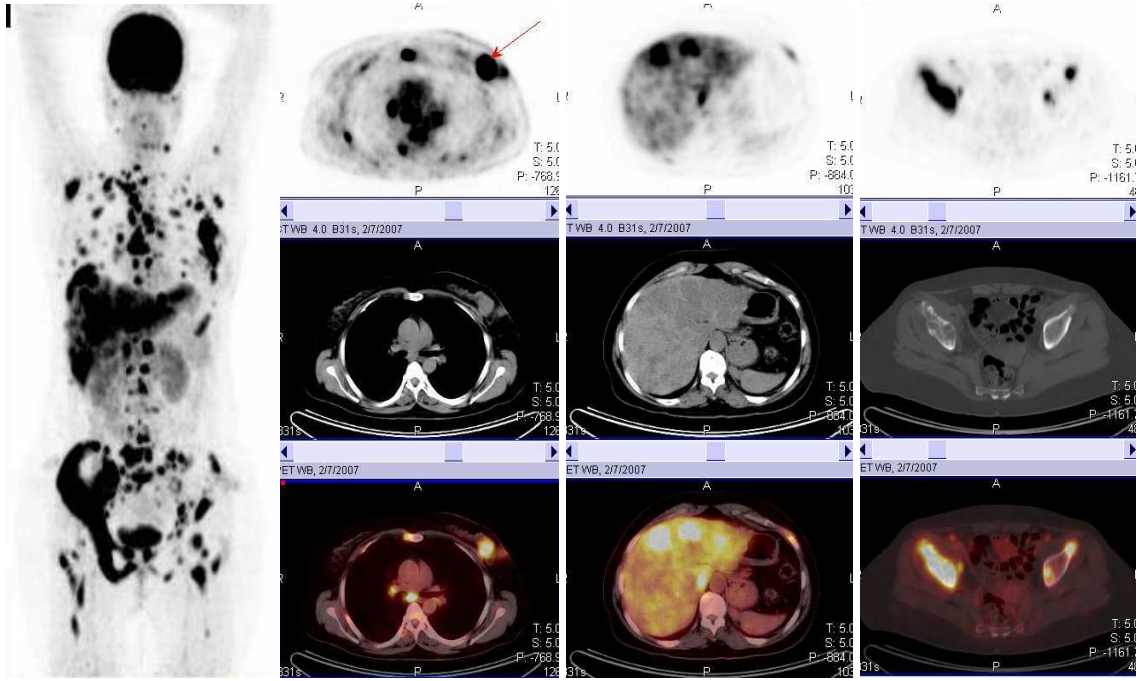
## OLGU ÖRNEKLERİ



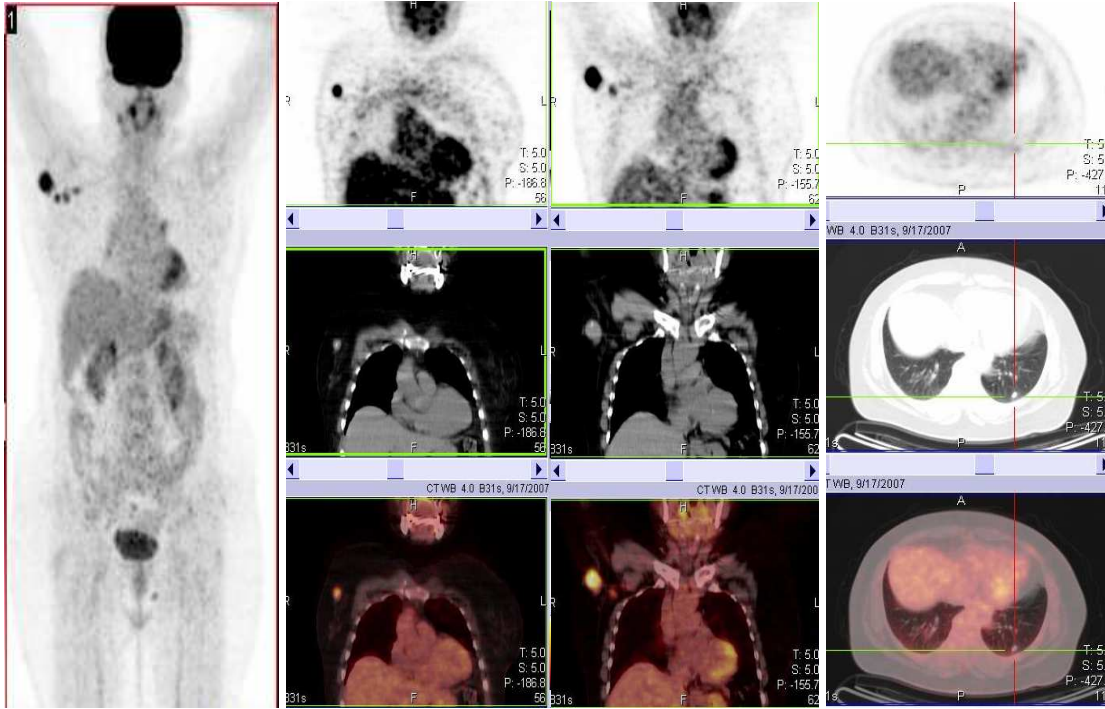
**Şekil 4.12:** 67 yaşında bayan hasta, sağ memede kitle, ağrı ve meme başında ülserasyon nedeniyle hastaneye başvurmuş. Çekilen PET-BT’inde sağ meme üst-dış kadranda primer kitleye ait hipermetabolik görünüm, sağ areolanın hemen altında düzensiz sınırlı bir adet daha hiperaktif odak ve sağ aksillada lobule görünümde hiperaktif alan dikkati çekmekte. Yapılan histopatolojik inceleme sonrası invaziv duktal karsinom tanısı alan hastada, meme başında tümör varlığı ve aksiler metastatik lenf nodları tespit edildi. Solda tüm vucut görüntüsü izlenirken sağda; en üstte PET, ortada BT ve en altta PET-BT füzyon görüntülerine ait vertikal, sagittal ve koronal toraks kesitleri izlenmekte. (olgu no: 1)



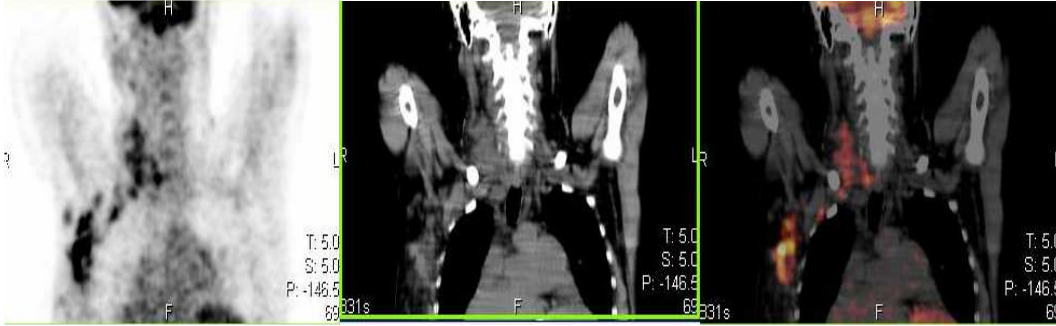
**Şekil 4.13:** 45 yaşında bayan hasta sağ memede kitle şikâyeti ile hastaneye başvurmuş. Çekilen PET-BT'sinde sağ meme üst-dış kadranda yoğun FDG tutulumu gösteren lezyon ve karaciğer sağ lob posterior-inferior subsegmentte metastaz düşündürülen fokal hiperaktif bir odak izlenmekte. Histopatolojik inceleme sonrası hastanın memedeki lezyonu invaziv lobuler karsinom tanısı alırken PET-BT sonrası yapılan karaciğer biyopsisi meme biyopsisi ile benzer özellikte hücreler içeren metastatik karsinom olarak belirlendi. Solda tüm vücut PET görüntüsü, ortada meme lezyonun görüldüğü vertikal toraks kesitleri, solda ise karaciğer lezyonun görüldüğü vertikal sagittal ve koronal kesitlere ait PET,BT ve PET-BT füzyon görüntüleri izlenmekte. (olgu no:3)



**Şekil 4.14:** 47 yaşında bayan hasta, sol memede ani büyüyen kitle ve meme başında akıntı şikâyeti ile hastaneye başvurmuş. Çekilen PET-BT’inde sol meme üst dış kadranda primer lezyona ait düzensiz sınırlı lobule görünümde hipermetabolik alan, sol aksillada, sol arka servikal üçgende ve preperikardial alanda LAP ile uyumlu artmış FDG tutulumları, karaciğer ve kemikte metastaz düşündürülen multipl hiperaktif odaklar izlenmekte. Yapılan histopatolojik incelemede hastada invaziv duktal karsinom+meme başı Paget hastalığı ve 1 adet metastatik aksiler lenf nodu tespit edildi. Solda tüm vücut PET görüntüsü ve sırasıyla primer meme lezyonunun izlendiği vertikal toraks kesitleri, karaciğerde metastaz düşündürülen hipermetabolik odakların izlendiği vertikal abdominal kesitler ve pelvik kemik metastazı ile uyumlu hiperaktif odakların izlendiği vertikal pelvik kesitlere ait PET, BT ve PET-BT füzyon görüntüleri izlenmekte. (Olgu no: 9)



**Şekil 4.15:** 63 yaşında bayan hasta, sırt ağrısı, sağ memede kitle ve akıntı şikayeti ile hastaneye başvurmuş. Çekilen PET-BT'sinde sağ memede kalsifiye odaklar içeren lezyonda belirgin FDG tutulumu ve sağ aksillada multipl hipermetabolik lenf nodları ile uyumlu hiperaktif odaklar izlenmekte. BT'de sol akciğer alt lob posterobazal segmentte izlenen yaklaşık 7 mm'lik lezyonun PET imajlarda FDG tutulumu göstermediği dikkati çekmekte. Yapılan histopatolojik incelemede sağ meme ve aksiler biyopsi örnekleri granülomatöz iltihap (tüberküloza uyar) olarak rapor edildi. Solda tüm vücut PET görüntüleri, ortada primer meme lezyonu ve aksiler tutulumlarının izlendiği koronal toraks kesitleri ile solda FDG tutulumu göstermeyen kalsifik pulmoner nodülün izlendiği akciğer parankim penceresinde vertikal toraks kesitlerine ait PET, BT ve PET-BT füzyon görüntüleri izlenmekte. (Olgu no: 25)



**Şekil 4.16:** 52 yaşında bayan hasta, sağ memede kitle nedeniyle hastaneye başvurmuş. Çekilen PET-BT'sinde sağ meme üst dış kadranda heterojen sınırlı yoğun artmış FDG tutulumu ile sağ aksiller ve sağ supraklavikuler bölgede multipl hipermetabolik lenf nodları izlenmekte. Yapılan histopatolojik incelemede invaziv duktal karsinom tanısı alan hastada ayrıca 30 adet metastatik aksiler lenf nodu tespit edildi. Solda PET, ortada BT ve sağda PET-BT füzyon görüntülerine ait koronal kesitlerde hastanın primer meme lezyonu, aksiler ve supraklavikuler lenf nodu tutulumları ile uyumlu hiperaktif alanlar izlenmekte. (Olgu no: 24)



## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Mamografi ve ultrasonografi meme kanseri taramasında kullanılan başlıca yöntemlerdir. Mamografi meme kitlelerinin saptanmasında ve malignite tanısında birçok olguda yarar sağlamakla birlikte, dens memelerde, meme protezi olanlarda ve önceden meme kanseri nedeniyle tedavi gören olgularda yeterli olamamaktadır. Bunun yanısıra malignite tanısı açısından özgüllüğü düşüktür. MR ve USG tamamlayıcı yöntemler olmakla birlikte memedeki kitlelerin benign, malign ayrımını yapabilmek için daha duyarlı yöntemlere gereksinim vardır. Nükleer tıp bu alanda Tc99m MİBİ gibi daha spesifik maddeleri kullanarak başlattığı yararlı katkıları, SPECT (Single photon emission computed tomography) sintimamografi, F18 FDG ve F18 estrodiol PET ile sürdürmektedir.

Yaptığımız çalışmada mamografik BIRADS sınıflaması ile meme tümörlerindeki FDG tutulumu arasında önemli ilişki saptadık. Özellikle mamografik olarak malignite düşünülen Grade 4 ve 5'e dahil tümörlerde SUV max değeri diğer gruplardan belirgin şekilde yüksekti (P=0,007). 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 (61). Asıl problem 1 cm'nin altındaki küçük lezyonlar olup bu lezyonlarda tanısız duyarlılık belirgin düşüktür. Lobüler karsinomların birçoğu FDG PET ile saptanamamaktadır. FDG PET'de yanlış pozitiflik oranı %5 dolayında olup, enflamasyonda, fibroadenomlarda ve duktal adenomlarda da FDG uptake'i bildirilmiştir (62). Bununla birlikte genellikle benign lezyonların SUV değerinin malignlerden daha düşük olduğu görülür (63). Bizim olgularımızda da histopatolojik inceleme sonrası benign lezyon tanısı alan 5 hastadan 3'ünde belirgin F18 FDG tutulumu izlendi. Bunlardan en yoğun tutulum SUV max = 5,92 değeriyle granümatöz iltihap (tbc) tanısı alan hastada gözlemlendi. Meme kitleli olgularda yanlış negatif PET görüntülemenin sonuçları ciddi ve histopatolojik tanı nispeten kolay olduğundan, primer tümör tanısında FDG PET yararlı değildir. FDG PET sadece seçilmiş vakalarda önerilmektedir.

Meme kanserinde pre-operatif dönemde lenf nodlarının değerlendirilmesi önemli olup, bu basamakta klinik değerlendirme çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Klinik olarak lenf nodu negatif kabul edilen olguların %40'ında histopatolojik inceleme ile metastaz saptanırken, klinik olarak axiller lenf nodu tutulumu düşündürülen olguların sadece %60'ında metastaz saptanmaktadır (64). Axiller lenf nodu metastazını saptamada FDG - PET'in duyarlılığı %84-100, özgüllüğü %85-100 arasında bulunmuştur (61). Tüm klinik ve görüntüleme yöntemleri arasında en yüksek tanısal duyarlılığa sahip olan yöntem FDG - PET olmakla birlikte 1cm'nin altındaki metastatik lezyonlarda bu testin de duyarlılığı düşük bulunmuştur. Genel olarak axiller lenf nodu tutulumu ile primer lezyon boyutu ilişkili olduğundan FDG - PET çalışması 2 cm ve üzerindeki lezyonlarda önerilmektedir (61).

PET görüntülemenin bir avantajıda, anatomik görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan hastalığı da tespit edebilmesidir. Mediastinal ve internal mammarial lenf nodu tutulumlarını göstermede PET'in duyarlılığı %85 iken BT'ninki %54 civarındadır (65). Bizim çalışmamızda da 6 olguda diğer yöntemlerle belirlenememiş, aksilla dışı multiple lenf nodunda artmış FDG tutulumu izlendi. Bilinmeyen alanlardaki metastatik lenf nodlarının gösterilmesi hasta yönetiminde ve uzun dönem prognoz tahmini üzerinde ciddi yararlıdır. İnternal mammarial lenf nodu tutulumu olan olguların prognozu oldukça kötüdür. Bu hastaların tedavi protokollerinin bu kötü prognoz göz önüne alınarak yeniden düzenlenmesi gerekmektedir (65).

PET, özellikle ileri evre hastalığı olduğu şüphelenilen olgularda tedavi planlanmasını önemli ölçüde etkilemektedir. F18 FDG-PET'in olguların yaklaşık %36 sında evrelemeyi değiştirerek (%28 *upstage* - %8 *downstage*) hastaların tedavi protokollerini yönlendirdiği bildirilmiştir (66). Olguların yaklaşık %20 'sinde daha önceden saptanmamış lenf nodu veya uzak metastaz gösterilerek hastaların yaklaşık %58'nin klinik yönlendirilmesi değiştirilmiştir (67). Bizim çalışmamızda da aksilla dışı LN tutulumu tespit edilen 6 (%23) olguya ilave olarak, maling tümör tanısı alan 5 (%19) hastada lenf nodu dışı multiple metastatik hastalık tespit edildi ve bu durum hastaların tedavi planlarının değişmesine neden oldu.

Tanı anında büyük veya lokal olarak ilerlemiş tümörü olan hastalara, primer tümörün evresini küçülterek sonraki lokal tedavinin cerrahi veya radyoterapi etkinliğini arttırmak ve morbiditeyi azaltmak amacıyla neoadjuvan veya preoperatif kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak tedaviye tümör yanıtı büyük değişkenlik göstermektedir (68). Tedaviye dirençli veya yanıt vermeyen tümörlerin saptanması alternatif tedavilere erken dönemde geçilmesine olanak sağlamaktadır. Bunun yanı sıra etkin olmayan ve ciddi yan etkileri olan tedavilerin erken dönemde kesilmesi de büyük önem taşır. Tedaviye yanıtın belirlenmesinde başlıca klinik değerlendirme ve radyolojik görüntüleme kullanılmasına karşın her ikisi de yeterli değildir. Tedaviye yanıtın saptanmasında F18 FDG–PET uygulaması yeni bir seçenektir. Tedavi başlamadan önce yapılan bazal F18 FDG–PET çalışmasının tedavi süresince veya bitiminde tekrarlanması gerekir. Tedavi sonrası çalışmada uptake düzeyinde anlamlı azalma tedaviye yanıtın göstergesi olarak kabul edilir. Morfolojik görüntüleme yöntemlerinin aksine, F18 FDG–PET ile tedavi başlangıcından sonra 8. günden itibaren, henüz anatomik değişiklikler oluşmadan önce metabolik değişiklikler saptanabilmektedir (69). Tek doz kemoterapiden sonra yapılan F18 FDG–PET görüntülemesinin tam yanıt oranını öngörmedeki duyarlılığı %90 – 100 özgülüğü %74–85 olarak belirlenmiştir (69, 92). F18 FDG–PET’in tek kısıtlaması tam yanıt veren olgularla, rezidüel mikroskobik hastalığı olanların ayırt edilememesidir (69).

F18 FDG–PET nüks tümör dokusu ile cerrahi-radyoterapi sonrası gelişen değişikliklerin ayırt edilmesinde yararlı bilgiler sağlamaktadır (70). Özellikle aynı seansta tüm vücudun taranması ve bu sayede uzak alanların değerlendirilebilmesi PET’in diğer önemli bir avantajıdır. Bölgesel nükslerin saptanmasında F18 FDG–PET’in duyarlılığı yaklaşık %100 olarak bildirilmiştir (71). İnternal mammae ve mediastinal lenf nodları başlıca intratorasik nüks alanları olup bu bölge nükslerinin saptanmasında da F18 FDG–PET, BT ‘ye üstünlük göstermektedir (70). Kemik metastazlarının saptanmasında F18 FDG–PET’in duyarlılığı kemik sintigrafisiyle eşit düzeyde olup, özgülüğü daha yüksektir (70). F18 FDG–PET özellikle kemik iliğini tutan ve litik yapıdaki metastazları, kemik sintigrafisi ise osteoblastik metastatik lezyonları saptamada daha duyarlıdır (72).

FDG – PET görüntüleme meme kanserli olgularda tedavi sonrası prognozu öngörmede klasik yöntemlere önemli üstünlük gösterir. Tedavi sonrası pozitif bir F18 FDG–PET görüntüsü kötü prognozun göstergesidir (73) . Özellikle çelişkili bulguları olan olgularda klasik yöntemlere göre daha doğru bilgiler vermektedir. Prognostik doğruluk FDG – PET ile %90, klasik yöntemler ile %75 olarak bulunmuştur (73). Öte yandan tedaviye yeterli yanıtı öngörmede F18 FDG–PET’ in pozitif ve negatif öngörü değerleri %93 ve %84, klasik çoklu yöntemlerinki ise %85 ve %59 olarak saptanmıştır (73).

Oshida ve ark. (74) primer meme kanserli hastalarla yaptıkları bir çalışmada yüksek FDG uptake gösteren tümörlü hastaların, düşük FDG uptake’i gösteren tümörlü hastalara göre belirgin kötü prognoza sahip olduklarını bulmuşlardır. Bizde FDG tutulum yoğunluğunun prognostik değerini belirlemek amacıyla, tümör çapı, histolojik grade, perinöral, lenfatik ya da vasküler invazyon, östrojen–progesteron reseptör durumu, c-erb B2 proteini, tümör lokalizasyonu, CA – 15,3 ve CEA gibi tümör belirteçleri, aksiller lenf nodu tutulum sayısı ve mamografik BİRADS sınıflaması ile tümörde hesaplanan SUV max değerlerini karşılaştırdık. Tümör çapı, perinöral, lenfatik ya da vasküler invazyon, CA 15,3 yüksekliği ve mamografik BİRADS sınıflaması ile SUV max değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemize rağmen, diğer parametrelerle anlamlı ilişki belirleyemedik.

Bölgesel lenf nodu metastazı olasılığı, nüks ve ölüm oranlarının tümör çapı ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle lenf nodu tutulumu negatif olan olgularda primer tümör çapı çok önemli bir prognostik belirleyici haline gelmektedir. N. Avril ve ark. (75) ile A. Buck ve ark. (76) yaptıkları çalışmada tümör büyüklüğü ile FDG tutulum yoğunluğunu karşılaştırmış, ancak bizim bulgularımızın aksine anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir. Biz çalışmamızda 5 cm’den büyük tümörlerde, 2–5 cm arası ve 2 cm’den küçük tümör gruplarına oranla SUVmax düzeyleri arasında anlamlı ilişki belirledik ( $P<0,001$ ). Yine 2–5 cm arası tümörler ile 2 cm’den küçük tümör grupları arasında SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ( $P=0,0150$ ) ( $P<0,05+$ ).

PET’ in küçük lezyonları saptamada düşük sensitiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (76). Bu durumda cihazın düşük uzaysal çözünürlüğü ve parsiyel volüm etkisi

önemli rol oynar. Tümör büyümesi ile metabolik aktivitede bir artış meydana gelmesi beklenir ancak büyüyen tümörde hipoksi ve nekrotik alanların oluşması nedeniyle tam tersi bir durum da söz konusu olabilir. PET büyük tümörleri daha yüksek doğrulukta saptamaktadır. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hasta gruplarının histopatolojik tanı açısından heterojenite göstermesi çalışma sonuçlarını etkileyebilir. İnvaziv lobuler kanserler, invaziv duktal kanserlerle karşılaştırıldığında belirgin düşük FDG tutulumuna sahiptirler (75,76,78). Ayrıca lobuler kanserin hesaplama için çok yüksek bir yalancı negatif sonuç değerine sahip olduğu bulunmuştur (79). Bilgimiz dâhilinde lobuler diferansiasyon gösteren kanserlerde düşük glukoz metabolizması için biyolojik bir açıklama tanımlanmamıştır. Ancak Avril ve ark. (75) mikroskobik büyüme paterni ile FDG tutulumu arasında anlamlı bir ilişki buldular. Net olarak görülebilir tümör sınırları olan nodüler tümörlerin, çevre dokuya diffüz infiltrasyon gösteren tümörlerden daha yüksek FDG uptake'ine sahip olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada diffüz büyüme paternli 5 tümörden 4'ü lobuler kanserden ibaretti. Özellikle tümör sınırlarında daha belirgin olmak üzere nodüler olmayan tümörlerin parsiyel volüm etkisinden daha çok etkilenmeleri potansiyel bir açıklama olabilir.

Kanserin meme dokusundaki yerleşimi kadranlara göre tanımlanmaktadır. 696 olguluk bir seride tümörlerin %48'inin üst-dış kadranda, %15'inin üst-iç kadranda, %11'inin alt-dış kadranda, %6'sının alt-iç kadranda ve %17'sinde santral bölgede (areola ve çevresindeki 1 cm'lik alan) yerleştiği bildirilmiştir (93). Geriye kalan %3'lük grup ise multisentrik olmaları veya tümörün tüm memeyi kaplaması nedeniyle diffüz olarak tanımlanmıştır. Bizim serimizde de hastaların %71'i lateral, %29'u medial yerleşimli tümöre sahipti. Primer tümörün lokalizasyonu ve prognoz arasındaki ilişki çok daha büyük serilerde de araştırılmıştır (17,18). Her iki çalışma sonuçlarına göre aksilla metastazı bulunmayan olgularda dış kadrandaki tümörlerde prognoz iç kadrandaki aynı büyüklükteki tümöre göre daha iyidir. Bu durum iç kadrandaki tümörlerin mamma interna lenf bezi grubuna metastaz eğiliminde olmaları ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bizde medial ve lateral yerleşimli tümörlerin FDG tutulumları arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırdık. Ancak tümör lokalizasyonu ile SUV max değerleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edemedik.

Patolojik grade tümör dokusundaki malignensi derecesini yansıtan farklılıkları tanımlamak için kullanılır. 1982'deki di Chiro ve ark. (80) FDG uptake'ı ve gliomların patolojik grade'ı arasında pozitif bir korelasyon rapor ettiler. Yine yapılan çeşitli çalışmalarda, F18 FDG tutulumu ile kemik ve yumuşak doku sarkomlarının patolojik grade'leri arasında güçlü pozitif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (81,82). Biz yaptığımız çalışmada meme kanserinde histolojik grade ile FDG tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Literatürde bu konuyla ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Örneğin Adler ve ark. (83) ile Crippa ve ark. (78) meme kanserinde FDG uptake'ının patolojik grade ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu buldular. Buna karşın Avril ve ark. (75) ile A Buck ve ark. (76) FDG tutulumu ile histolojik grade arasında anlamlı ilişki saptamadılar. Bu çalışmalar FDG tutulumunun meme kanserli hastalarda patolojik grade ve diferansiyasyon derecesini direkt değerlendirmeye imkân sağlamayacağını öngörmektedir.

Östrojen, progesteron reseptör durumu, c-erb B<sub>2</sub> protoonkogen varlığı ve aksiller lenf nodu tutulum sayısı ile FDG tutulumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Bu bulgularımız literatürle uyumluydu (75,76,64,78).

Lenf nodu metastazı olmayan olgularda tümör çevresi vasküler yapılar içerisinde tümör izlenmesi kötü prognoz belirtisidir. Dermal lenfovasküler invazyon, klinik inflamatuvar karsinoma eşlik eder ve bu olgular çok kötü progoza sahiptir (84). Bizde bu prognostik öneminden dolayı perinöral, lenfatik yada vasküler invazyon varlığı ile F18 FDG tutulumu değerleri arasında ki ilişkiyi incelediğimizde önemli derecede anlamlı bağlantı saptadık. İnvazyon bulunan tümörler daha yüksek FDG tutulumu gösterdiler. İnvazyon gösteren tümörlerde yüksek FDG tutulum oranları tümör agresifliğinin bir sonucu olarak artmış metabolik aktivite ile uyumlu olarak yorumlandı.

Meme kanseri olgularının takibinde CEA ve CA 15-3 en sık kullanılan tümör belirteçleridir. Birçok çalışmada PET'in asemptomatik veya tümör belirteçleri yükselen hastalarda hastalık nüksünü gösterebileceği belirtilmektedir (85-88). Biz de çalışmamızda CEA ve CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalarda FDG tutulum oranlarını değerlendirmeyi amaçladık CEA yüksekliği bulunan hastalarda FDG tutulumu ile anlamlı ilişki saptamadık. Ancak CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalarda SUV max

değerlerini CA 15-3 tümör belirteçleri normal olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulduk ( $P=0,02$ ). Liu ve ark. (89) asemptomatik CA 15-3 tümör belirteç yüksekliği nedeniyle değerlendirdikleri 30 olgunun 28'inde F-18 FDG PET ile rekürrens saptadılar. Can ve ark. (90) yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin meme kanseri olgularının yeniden değerlendirilmesinde tümör belirteçleri ve kemik sintigrafisi gibi parametrelerden daha güvenilir, doğruluğu daha yüksek bir görüntüleme yöntemi olduğunu vurgulamışlardır. Kandaki tümör belirteç seviyesi tümör kitlesi ile doğru orantılı görüldüğü için belirli kanserlerin teşhis ve takibinde tümör belirteçleri yararlıdır. Ancak bu belirteçler özgül olmadığı için kan seviyesindeki yükseklikleri her zaman kanser tanısını ya da rekürrensini göstermeyebilir. Ayrıca tümör belirteç yüksekliği kanserin lokal invazyonu yada odak sayısını gösteremez. İsasi ve ark'nın (91) meme kanserinde PET'in kullanımı konusunda yaptıkları bir meta analizde 18 çalışma değerlendirme kapsamına alınmış ve PET'in meme kanserinin nüks ve metastazlarının tespitindeki duyarlılığı %90, spesifikliğı %82 olarak bulunmuş, PET'in bu amaç için kullanılabilecek değerli bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada F-18 FDG PET ile değerlendirilen SUVmax değerleri ile; histolojik grade, östrojen ve progesteron reseptor durumu, c-erb B2 varlığı, tümör lokalizasyonu, CEA düzeyi ve aksiller lenf nodu tutulum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki izlenmezken, tümör çapı, perinöral, lenfatik ya da vasküler invazyon, CA 15,3 yüksekliği ve mamografik BİRADS sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik

Bu çalışma sonucunda F18 FDG PET görüntüleme ile tespit edilen glukoz metabolizması ile bazı prognostik belirleyiciler arasında anlamlı korelasyonlar olduğunu ve F18 FDG PET'in meme kanserinde prognoz tayininde de kullanımının umut vaat ettiğini düşünmekteyiz.

Teknolojik ilerlemeler, yeni geliştirilen PET ajanları ve bu konuda yapılacak geniş çaplı ilave çalışmalarla F18 FDG PET'in onkolojide kullanımı daha da pekişecektir.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2004;54; 8-29.
- 2- Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, editör. *Cancer of the breast.* 4 Th ed. Philedelphia. London: W.B.Saunders; 1995.p.22-42.
- 3- Haagensen CD. Physician's role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, editor. *Disease of the breast.* 3 rd ed. Philedelphia, London. W.B.Saunders;1986.p.516-576
- 4- Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, editors. *The breast comprehensive management of benign and malignant disease.* 2nd ed. Philedelphia, London. W.B.Saunders; 1995.p.16-21.
- 5- Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol.* 1977;9: 71-85.
- 6- Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. *Ann. Int Med;* 1942.16-38
- 7- Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec.* 1959; 135:153-167.
- 8- Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg.* 1965; 162: 221.
- 9- Hultborn KA, Lorsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiologica (Stockholm).* 1955; 43:52.

- 10- Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. In: Kirby IB, Coppeland EM. Editors. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease. Vol 1. 2nd ed. USA: W.B.Saunders; 1988.p.38-50.
- 11- Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. Cancer of the breast. 4th ed. USA: W.B.Saunders; 1995.p.43-51.
- 12- Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer. (1805-1933). BMJ. 1962; 2: 213.
- 13- Brinkley D, Habittle J. Long-term survival of woman with breast cancer. Lancet. 1984; 1: 1118.
- 14- Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer. Cancer. 1990; 66:1351-1362.
- 15- Skrabonek P. False premises and false promises of breast cancer screening. Lancet. 1985; 316-320.
- 16- Kuzey GM, Özdamar SO, Zergeroğlu S. Temel patoloji. İç: Erhan Y, editör. Meme kanseri. Ankara: Güneş Kitapevi; 2007.s.726.
- 17- Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 National Survey of the American College of Surgeons. Cancer. 1983; 51:1333.
- 18- Fisher B, Slock N, Ausman R. Location of breast carcinoma and prognosis. Surg Gynecol Obstet. 1969; 129: 705.
- 19- Dahl Iversen E. Recherches sur les metastases microscopiques des cancers du sein dans les ganglions lymphatiques parasternaux et sus-claviculaires. Mem Acad Clin. 1952 ; 78:651.
- 20- Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of

the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Oncol.*2002; 20:3628-3670.

- 21- Warren S, Witham E. Studies on tumor metastases: The distribution of metastases in cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet.*1933; 57: 81.
- 22- Yeatman TJ, Blond KI. Assessment and designation of breast cancer stage. In: Blond KI, Copeland EM, editors. *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* Philadelphia WB Sanders; 1998.
- 23- Sener SF, Lee LH. Staging of Breast Cancer. pp 113-119 in Singletary SE, Robb GL: *Advanced Therapy of Breast Disease 2000* BC Decker Inc.
- 24- Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer.*1990; 66: 331-340.
- 25- Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg.*1992; 127: 910-915.
- 26- Robbins GF, Leis HP, Hutter R. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast.*1997; 3:9.
- 27- Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet .*1970; 131: 79-88.
- 28- Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet.*1966; 122: 1311.
- 29- Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol.*1989; 5:102.
- 30- Fisher B, Boyer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer.*1983;52: 1551.

- 31- Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP.  
Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*.1980; 45: 2917-2924.
- 32- Mitra I, Mac Rae KD. Meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromology? *Sur J Cancer*.1991; 27: 1574.
- 33- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. *JAMA*.1996; 276:1818-1822.
- 34- Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP, editor. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545-565.
- 35- Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer*.1989; 60: 605-609.
- 36- Anderson TJ, Lamb J, Alexander F, Lutz W, Chetty U, Forrest AP, Kirkpatrick A, Muir B, Roberts MM, Huggins. A Comparative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. *Br J Cancer*.1991; 64: 108-113.
- 37- Rigaud C, Theobald S, Noel P, Badreddine J, Barlier C, Delobelle A, Gentile A, Jacquemier J, Maisongrosse V, Peffault de Latour M. Medullary carcinoma of the breast: A multicenter study of its diagnostic consistency. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 1005-1008.
- 38- Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG, editor. *Nuclear hormone receptors*. London. Academic Press 1991; 15-38.
- 39- Conongiv ML, Chambers JT, Joynick JM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol*.1989; 94(3): 247-54.

- 40- King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*.1985; 45: 293-299.
- 41- Tavanssol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999.p.52-53.
- 42- Amadori D, Silverstrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labeling index in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*.1998; 51: 267-81.
- 43- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*.1989; 244: 707.
- 44- Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immuno-staining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer*.2000; 88: 804-13.
- 45- Hafty BG, Brown F, Carter D, Flynn S. Evaluation indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: A case control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1996; 35: 751-757.
- 46- AK I, Stokkel M, Pauwels E. positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000; 126:560-74.
- 47- Oheir P. Metabolism and transport of glucose and FDG. In: Ruhlman J, Oheir P, Biersack H, editors. *Pet in Oncology: Basic and Clinical applications*. Berlin Heidelberg: Springer; 1999; 3:43-57.
- 48- Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science*.1987; 235:1492-95.

- 49- Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, Yamada Y, Inoue K, Manabe T, Imura H. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 170:223-30.
- 50- Brown RS, Wahl RL. Overexpression of glut-1 glucose transporter in human breast cancer. *Cancer.* 1993; 72:2979-85.
- 51- Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamashashi T, Ido T. Intratumoural distribution of F-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissue studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992; 33:1972-80.
- 52- Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamashashi N. High accumulation of fluoro-18-deoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med.* 1995; 36:1301-06.
- 53- Brudin LH, Valind SO, Rhodes CG, Pantin CF, Sweatman M, Jones T, Hughes JM. F-18 uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1994; 21:297-305.
- 54- Clavo AC, Wahl RL. Effect of hypoxia on the uptake of tritiated thymidine, L-leucine, L-methionine and FDG in cultured cancer cells. *J Nucl Med.* 1996; 37:502-26.
- 55- Kostakoglu L, Wong JC, Barrington SF, Cronin BF, Dynes AM, Maisey MN. Speech-related visualization of laryngeal muscles with fluorine-18-FDG. *J Nucl Med.* 1996; 37:1771-73.
- 56- Nieweg OE, Pruim J, Van Ginkel RL, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, Koops HS, Vaalburg W. 18-FDG PET imaging of soft tissue sarcoma. *J Nucl Med.* 1996; 37:257-61.
- 57- Watanabe A, Tanaka R, Takeda N, Washiyama K. DNA synthesis, blood flow and glucose utilization in experimental rat brain tumours. *J Neurosurg.* 1989; 70:86-91.

- 58- Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumours. *Cancer*.1988; 61:1776-81.
- 59- Crove JP, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic and pathologic findings. *Ann Surg Oncol*.1994; 1:132-40.
- 60- Younes M, Bown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival.*Cancer*.1997;80:1046-51.
- 61- Reske SN, Kotzerke J, FDG PET for clinical use. Results of the 3<sup>rd</sup> German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28:1707-1723.
- 62- Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3495-3502.
- 63- Avril N, Dose J, Janicke F. 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; 88:1204-1209.
- 64- Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ, Detert DD, Cutler PD, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med*. 1995; 36:1766-1774.
- 65- Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Gralow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3516-3523.

- 66- Williams S. <http://www.auntminnie.com/ScottWilliamsMD2/nucmed/PET>
- 67- Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, Valk PE, Czernin J. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2001; 42:1334-337.
- 68- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2003; 44:224-239.
- 69- Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, Werner M, Dose J, Janicke F, Graeff H, Schwaiger M. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:1689-1695.
- 70- Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunnwald LK, Lindsley SK, Gralow JR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Livingston RB. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. *Radiographics.* 2002; 22:5-17.
- 71- Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR, Cortese AA, Hayes CE, Moe RE. : Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology.* 1999; 210(3):807-814.
- 72- Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, and Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998; 16:3375-3379.
- 73- VranjesevicD, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, Valk PE, Czernin J. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2002; 43:325-329.



- 74- Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Shishikura T, Imazeki K, Nakajima N. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1998; 82:2227-2234.
- 75- Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, Nathrath W, Schwaiger M. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*. 2001; 42:9-16.
- 76- Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, Dankerl A, Galtting G, reske S, Mattfeldt T. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med*. 2002; 29:1317-1323.
- 77- Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, Romer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 1996; 14:1848-1857.
- 78- Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, Decise D, De Sanctis V, Greco M, Daidone MG, Bombardieri E. Association between [18F] fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:1429-1434.
- 79- Avril N, Schelling M, Dose J, Weber W, Schwaiger M. Utility of PET in breast cancer. *Clin Positron Imaging*. 1999; 2:261-271.
- 80- Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufta CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*. 1982; 32:1323-1329.

- 81- Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G, al-Kaisi N, Miraldi F. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med.* 1991; 32:1508-1512.
- 82- Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR, Diederichs CG, Schultheiss M, Kotzerke J, Reske SN. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med.* 1999; 26:599-605.
- 83- Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology.* 1993; 187:743-750.
- 84- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel patoloji. İç: Çevikbaş U, editor. Kadın genital sistemi ve meme. 7. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s. 716.
- 85- Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, Bartlett DL, Bacharach SL, Whatley M, Jousse F, Eckelman WC, Kranda K, Neumann RD, Carrasquillo JA. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose / positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8:779-786.
- 86- Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 1998; 227:319-323.
- 87- Arulampalam THA, Ledermann J, Costa DC. Asymptomatic patient with an increasing concentration of CEA. *Lancet Oncol.* 2001; 2:172-172.
- 88- Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R, Keidar Z, Epelbaum R. Is 18F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? *J Nucl Med.* 2004; 45:2045-2051.

- 89- 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.
- 90- Can N, Kapucu LO, Uner A, Unlu M. The role of 18F-FDG PET/CT in follow up of advanced stage breast cancer. *Int J Hem Oncol.* 2008; 18:9-15.
- 91- Isasi CR, Moadel RM, Blafox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90:105-112.
- 92- Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, Waikar S, Whitaker T, Ah-See AK, Eremin O, Heys SD, Gilbert FJ, Sharp PF. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18:1676-1688.
- 93- Spratt JS, Donegan W. *Cancer of the breast.* Philadelphia W.B.Saunders. 1971; p.133.
- 94- Andersson I. Mammographic screening and mortality from breast cancer: Malmö mammographic screening trial. *Brit J med.* 1998; p.943-948.
- 95- Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canada national breast screening study. *Can Med Assoc J.* 1992; 147:1459-1476.
- 96- Coveney EC, Geraghty JG, O'Laoidie R, Hourihane JB, O'Higgins NJ. Reasons underlying negative mammography in patients with palpable breast cancer. *Clin Radiol.* 1994; 49:123-125.
- 97- Mann BD, Giuliano AE, Bassett LW, Barber MS, Hallaer W, Morton DL. Delayed diagnosis of breast cancer as a result of normal mammograms. *Arch Surg.* 1983; 118:23-25.
- 98- Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology.* 1990; 177:305-11.

- 99- Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR*. 2004; 182:489-91.
- 100- Bone B, Apselin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol*. 1996; 37:208-13.
- 101- Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazurchuk RV and Blumenson LE. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology*. 1995; 197:387-395.
- 102- Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med*. 1992; 33:1925-30.
- 103- Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, Abdeldayem HM. Uptake and kinetics of Tc99-m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med*. 1989; 14:333-40.
- 104- Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, Bourgeois P, Hustinx R, Hilson AJW, Bischof-Delaloye A. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:375-85.
- 105- Uriarte I, Carril JM, Quirce R, Gutierrez-Mendiguchia C, Blanco I, Banzo I, Vega A, Hernandez A. Optimization of X-ray mammography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the diagnosis of nonpalpable breast lesions. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:491-496.
- 106- 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.
- 107- Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperriere J. Technetium-99m - sestamibi prone scinti,mammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med*. 1995; 36:1758-1765.

- 108- Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, Mallmann P, Krebs D, Biersack HJ. Technetium-99m –MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med.* 1996; 37:626-630.
- 109- Del Vecchio S, Ciarmiello A, Potena MI, Carriero MV, Mainolfi C, Botti G, Thomas R, Cerra M, D'Aiuto G, Tsuruo T, Salvatore M. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by 99mTc-sestamibi scans in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24:150-159.
- 110- Ciarmiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, Potena MI, Carriero MV, Thomas R, Botti G, D'Aiuto G, Salvatore M. Tumor clearance of Technetium 99m-Sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:1677-1683.
- 111- Palmedo H. What can we expect from MDR breast cancer imaging with sestamibi? *J Nucl Med.* 2002;43:526-530.
- 112- Cayre A, Cachin F, Maublant J, Mestas D, Feillel V, Ferriere JP, Kwiaktowski F, Chevillard S, Finat-Duclos F, Verrelle P, Penault-Llorca F. Single static view 99mTc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression. *Int J Oncol.* 2002; 20:1049-1055.
- 113- Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJ. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review. *Nucl Med Commun.* 1997; 18:698-790.
- 114- Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med.* 2004; 31:35-45.
- 115- Taillefer R. Clinical Applications of 99mTc-Sestamibi Scintimammography. *Semin Nucl Med.* 2005; 35:100-15.
- 116- Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta analysis and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2003; 80:115-26.