



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ VARLIĞI/ŞÜPHESİ OLAN  
OLGULARDA SİNTİMMAMMOGRAFINİN HASTA  
YÖNETİMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Neşe GÜNEŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2006**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ VARLIĞI/ŞÜPHESİ OLAN  
OLGULARDA SİNTİMMAMMOGRAFINİN HASTA  
YÖNETİMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Neşe GÜNEŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. A. Tayyar AKPINAR**

**BURSA-2006**

## İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	44
TEŞEKKÜR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	52

## ÖZET

Tc-99m Sestamibi sintimamografi (SM) memeyi görüntülemek için kullanılan noninvaziv, ağrısız, nispeten yeni bir nükleer tıp yöntemidir. Çalışmada, sintimamografi sonuçları operasyon ve/veya biyopsi kararından önce elde edilen MM, USG ve biyopsi gibi diğer verilerle birlikte ele alınarak, hasta yönetimine etkisi irdelenmiştir.

Bu prospektif çalışmaya, Ekim 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında SM çalışması için refere edilen ve yaş ortalaması 42.2 olan toplam 106 kadın hasta dahil edildi. Ayrıntılı öyküleri, meme ile ilgili şikayetleri ve daha önceki görüntülemelerin sonuçları kaydedildi. Tüm hastalara 740-925 MBq Tc-99m-MIBI, araştırılan memenin karşı tarafındaki koldan yada tercihen (mümkünse) ayak venlerinden intravenöz olarak enjekte edildi. Sintimamografi yüksek rezolüsyonlu kolimatörü olan tek başlı ve/veya çift başlı gama kamera kullanılarak çekildi. Enjeksiyon uygulamasından 10 dakika sonra yüzüstü yatar pozisyonda sağ ve sol posterolateral oblik ile sırtüstü yatar pozisyonda anterior planar meme görüntüleri alındı. Memelerdeki tutulumlar "tutulum yok (normal)" ve "fokal" ya da "diffüz" olmak üzere, "düşük", "orta" ve "yüksek" dereceli tutulumlar olarak derecelendirilerek yorumlandı. Tüm hastalarda SM'nin yönetime etkisi, SM bulgularından önceki ve sonraki "yönetim kararı" cerrahla tartışılarak değerlendirildi.

106 olgu içinden meme kanseri olarak saptanan 11 tanesinin 9'unda belirgin artmış fokal aktivite tutuluşu ve 1 hastada hafif artmış fokal aktivite tutuluşu saptanırken 1 hastanın sintigrafisinde patolojik tutulum saptanmadı. Histopatoloji ve/veya diğer tanı yöntemleri ve takipler sonucunda nihai tanısı benign olan 95 hastanın 60'ında SM negatif kalırken 11 hastada hafif fokal aktivite artışı ve diğer 11 hastada orta/belirgin derecede fokal aktivite artışı saptandı. 13 hastada ise memelerde heterojen artmış aktivite tutuluşu gözlemlendi. Kitle şikayeti/bulgusu ile değerlendirilen 50 olguda fizik muayenede 51 palpabl kitle tespit edildi ve 23 olguda normal sintigrafik tutulum, 6 olguda heterojen tutulum, 7 olguda hafif dereceli fokal tutulum ve 15 olguda

orta/belirgin dereceli fokal tutulum paterni tespit edildi. Palpabl kitle saptanmayan 56 olgunun sintigrafik bulguları analiz edildiğinde, 38 olguda normal sintigrafik tutulum, 6 olguda heterojen, 6 olguda hafif ve kalan 6 olguda da orta/belirgin fokal tutulum paterni izlendi. Primer meme kanserinin tespitinde SM'nin toplam duyarlılığı %81, özgüllüğü %87, pozitif öngörü değeri %41, negatif öngörü değeri %97 ve doğruluğu %86 olarak hesaplandı.

SM'nin klinik veriler ve görüntüleme protokollerine eklenmesi ile 9 olguda benign lezyonlarda gereksiz biyopsi sayısını azaltma yönünde, 2 olguda eksizyonel biyopsi kararlaştırılması yönünde, 2 olguda genişletilmiş rezeksiyon kararının pekiştirilmesi yönünde, 4 olguda geniş cerrahi eksizyon kararlaştırılması yönünde, 1 olguda TxN1 tümör vakalarını incelemede ve 2 olguda daha sıkı klinik takip kararlaştırılması yönünde etki etti. Böylece 106 hastalık serimizde toplam 20 (%18.8) hastada SM sonuçları hasta yönetimine az ya da çok direkt olarak etki ettiği görüldü.

Literatür ışığında bulgularımız göstermiştir ki, SM meme kanseri için bir tarama testi değildir, ancak fizik inceleme ve MM, USG gibi geleneksel görüntülemeler yapıldıktan sonra, bazı olgularda hasta yönetimine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: sestamibi, sintimamografi, radyonüklid görüntüleme, meme neoplazmları.

## SUMMARY

Tc-99m Sestamibi scintimammography (SM) is a non-invasive, painless and relatively new nuclear medicine method for breast imaging. In this study, we examined the results of SM results, as well as other data obtained like mammography, ultrasound and biopsy, with regard to its effect on patient management.

A total of 106 women (mean age 42.2) referred for scintimammographic evaluation between October 2004 and June 2005 were included in this prospective study. Data related to their breast problem like complaints, history, results of previous diagnostic procedures were recorded at the time of SM examination. 740-925 MBq of 99mTc-sestamibi was IV injected in the arm contralateral to the breast with the abnormality or preferentially, if suitable, in a pedal vein. Scintimammography was performed using a single-head and/or a dual-head gamma camera equipped with a high-resolution collimator. Planar left- and right- posterolateral oblique images in prone position and an anterior supine acquisition image were obtained 10 min after the injection. Breast uptakes were graded as "no abnormal uptake (normal)", and "mild", "moderate" or "prominent" focal or diffuse uptake. The effects of SM on patient management were defined by obtaining the "management decision" from the surgeon before and after SM findings.

Eleven of 106 patients were finally diagnosed as having breast cancer. Prominent focal uptake in 9, and mild focal uptake in 1 of the 11 patients were found on SM. No abnormal finding was observed in the remaining one patient. 95 patients were diagnosed benign with histopathology and/or other diagnosis methods. Sixty of these patients were diagnosed negative with scintimammography, mild focal increased tracer uptake was observed in 11 patients, while moderate/prominent focal increased tracer uptake was observed in other 11 patients. In addition, heterogenous increased tracer uptake was observed at mammary of 13 patients. Fifty-one palpable masses

were found in physical examination of 50 subjects with mass symptom; normal tracer uptake at 23 subjects, heterogenic increased tracer uptake at six subjects, mild focal increased tracer uptake at seven subjects and moderate/prominent focal increased tracer uptake at 15 subjects were also detected by scintigraphy. In analyses of scintigraphic findings of 56 subjects without detecting of palpable mass; normal tracer uptake at 38 subjects, heterogenic increased tracer uptake at six subjects, mild focal increased tracer uptake at six subjects and moderate/prominent focal increased tracer uptake at six subjects were detected.

The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of SM were 81%, 87%, 41%, 97% and 86% respectively for primary breast cancer.

The addition of SM to clinical data and imaging protocols had effects such as; decreasing of number of unnecessary biopsies performed in benign lesions of 9 subjects, decision of excisional biopsy in two subjects, confirmation of decision of extended resection in two subjects, decision of wide surgical excision in four subjects, examination of TxN1 tumour in one subject and decision of closer clinical follow-up in two subjects. Thus, results of SM had an effect on patient management in 20 (18.8%) patients in our series of 106 patients.

Our result indicated with accordance with literature that SM is not a screening test for breast cancer but it can help to patient management at some subjects after conventional methods, such as physical examination, mammography and ultrasonography, are performed.

Key words: sestamibi, scintimammography, radionuclide imaging, breast neoplasms.

## GİRİŞ

Meme kanseri tüm kanserler içinde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve kadın sağlığı üzerinde çok büyük bir etkisi vardır (1,2). ABD’de yıllık olarak yaklaşık 180000 kadın, meme kanseri tanısı almaktadır ve meme kanseri tüm kanser olgularının yaklaşık %30’nu oluşturmaktadır. Tüm kadınlarda, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra, ikinci en önemli sebeptir ve 40-55 yaş arası kadınlarda da en önemli ölüm sebebidir (1,2). Günümüz istatistikleri, her 9 kadından bir tanesinin yaşam süresi boyunca invaziv meme kanseri geliştireceğini göstermektedir (3).

20. yüzyılın başlarında başlayan meme kanserinde evreleme çalışmaları, günümüzde yaygın olarak kullanılan TNM sınıflaması ile sonlanmıştır. Evreleme yalnızca bireylerin prognozu açısından değil, uygun tedavi seçimi ve farklı tedavi programlarının sonuçlarının karşılaştırılması açısından da gereklidir (4,5). Amerikan Birleşik Kanser Konseyinin (American Joint Commission on Cancer, AJCC) kabul ettiği günümüz TNM evreleme sistemi, primer tümör çapı ve karakteristikleri (T), bölgesel lenf nodlarının durumu (N) ve uzak metastazların (M) varlığını esas almaktadır (4,6). Evreleme, hastalığın tanısının konması ile önce preoperatif klinik (cTNM) ve sonra postoperatif patolojik parametrelerle (pTNM) yapılır (4,5). Her ne kadar klinik evreleme meme kanserli olguların ilk değerlendirmesi için standart olsa bile tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından patolojik evreleme gereklidir (1,4,5).

Meme kanserinden kaynaklanan ölümleri azaltmak için en önemli strateji erken tanı ve tedavidir. Lezyonların erken dönemlerde tespit edilmesi, lenfatik ya da uzak metastaz yapmadan önce yakalanması yaşam süresinde oldukça büyük değişiklikler meydana getirmektedir. Hastaların yaşam süreleri en fazla TNM evreleme sistemi ile uyum göstermektedir. Bu sisteme göre beklenen 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla evre 1’de %83, evre 2’de %74, evre 3’de %57 ve evre 4’de %27 olarak bulunmuştur (7). Meme kanserinin erken yakalanması için en mükemmel yöntem konvansiyonel mamografi (MM) ve



tam bir fizik muayene (FM) kombinasyonudur. Ancak, çok değerli bir tanı ve tarama yöntemi olmasına karşın, MM'nin pek çok önemli kısıtlamaları söz konusudur. Meme kanserinde mortalite ve morbiditeyi azaltmak için tanısal tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu teknikler kanseri erken yakalayabilme yeterliliğinde olmalı ve şu anda mevcut olan tanısal protokollerin duyarlılık ve özgüllük değerlerini artırıcı nitelikte olmalıdır. Meme kanseri için tarama programına alınan kadınların sayısı artıyor ve artmaya devam edecektir. Tarama sayıları arttıkça anormal MM veya FM bulguları da sayıca artacak ve bu durum daha çok sayıda diğer tanısal işlemleri gerektirecektir. Ek olarak, kanserli kadınlardan yaşayanlar fazla olduğu için, tedavi sonrası takip gerektiren kadın sayısı da artacaktır. İleri araştırmalar ve cerrahi girişimler için bekleme süresinin uzaması ile kötü prognoz için risk artmakta ve bu kadınlarda negatif bir emosyonel etki meydana gelmektedir. Günümüzde bu noktada acil bir ihtiyaç halinde, bizi doğru ve etkili verilere ulaştırabilen ek testlere ve tamamlayıcı uygulamalara ihtiyacımız vardır.

Memeyi kanser açısından değerlendiren başlıca teknikler, hastanın kendi kendine muayenesi, klinisyen tarafından yapılan fizik muayene, MM, Ultrasonografi (USG), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kor biyopsi, cerrahi eksizyonel biyopsi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) olup sintimammografi (SM) ise meme kanseri araştırılmasında nispeten yeni ve noninvaziv bir nükleer tanısal modalitedir.

FM, MM ve ince iğne aspirasyon biyopsinin kombinasyonu "üçlü test" (triple diagnostic prosedure [TD] ) olarak bilinmekte ve 20 yıldan fazla bir süreden beri meme tümörlerinin tanısı için kullanılmaktadır (8). Steinberg ve ark. (9), palpabl meme kitleleri için TD'in tanısal doğruluğunu %90'nın üzerinde bulmuşlardır. Wilczek ve ark. da, 65 palpabl ve 54 nonpalpabl meme lezyonu içeren çalışmalarında, TD'in duyarlılık ve özgüllüğünü palpabl lezyonlar için sırasıyla %95.6 ve %47.3, nonpalpabl lezyonlar için de sırasıyla %89.1 ve %35.2 olarak rapor etmişlerdir (10). TD'in bu yüksek duyarlılığına

rağmen bazı vakalar hala belirsiz kalabilmektedir. Sonuca ulaşılamayan belirsiz TD'li hastalarda inceleme diğer yöntemlerle tamamlanmalıdır. Wilczek'in çalışmasında SM ile beraber kullanıldığında, TD'nin duyarlılığı hem palpabl hem de nonpalpabl lezyonlarda daha da yükselmiştir (sırasıyla %95.6'dan %100'e ve %89.1'den %97.2'ye).

### **Mammografi:**

Aseptomatik kadınları taramada kullanılan ve erken evrede meme kanserini saptayabilen tek yöntemdir. MM ile, FM'de ele gelmeyen meme kanserleri saptanabilir (11,12). MM teknolojisindeki gelişmelerle, saptanabilen lezyonların sayısı da artmıştır. MM'nin yaygın kullanımı 50 yaş üstü kadınlarda meme kanserinden ölüm hızında %30'lara kadar çıkan bir azalma ile sonuçlanmıştır (13). Duyarlılığı, özellikle yağlı meme dokusuna sahip yaşlı kadınlarda daha yüksek olmakla beraber %80-%90 arasındadır. Bununla beraber, özgüllüğünün ve nonpalpabl kanserlerde sadece %10-%35 kadar olan pozitif öngörü değerinin düşük olması MM'nin başlıca dezavantajıdır (14-16). Bazı çalışmalar %25-%45 arasında değişen yanlış negatiflik hızı bildirmişlerdir (17). Mammografinin duyarlılığı yüksek, özgüllüğü buna göre düşük olması cerrahi meme biyopsilerinin artmasına yol açmıştır (18). MM malignensiyi ekarte ettirmez, FM ile ele gelen kitlelerin yarısına yakını MM ile saptanamayabilir. MM'nin tanı değeri yağlı memelerde çok yüksektir ancak dens memelerde yöntemin duyarlılığı hızla düşer (11).

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology), mammografik olarak saptanan bir lezyonun şüphe derecesini tanımlamak için oluşturulmuş bir grup kategoriyi tanımlar. BI-RADS raporlama sistemine göre:

Kategori 0: Ek görüntüleme gerekmektedir.

Kategori 1: Malignite açısından negatif.

Kategori 2: Benign.

Kategori 3: Olasılıkla benign.

Kategori 4: Şüpheli anormallik.

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malign (19).

Kategori 1 ve 2 için rutin (yıllık) takip, Kategori 3 için kısa aralıklı takip önerilirken Kategori 4 ve 5 lezyonlar için biyopsi önerilir (20).

### **Ultrasonografi:**

USG'nin memedeki iki temel endikasyonu klinik ve/veya mammografik olarak saptanan kitleyi değerlendirmek ve biyopsi işlemine klavuzluk etmektir. MM ile çok iyi incelenemeyen dens memelerde de yardımcı bir yöntem olarak kullanılır (11). USG'nin memedeki temel işlevi saptanan lezyonların solid/kistik ayrımını yapmaktır ancak geriye oldukça fazla sayıda belirsiz solid nodül kalmaktadır (21). Kistler USG klavuzluğunda aspire edilebilirler. Meme kanserlerinde USG'nin tek başına güvenilirliği yoktur, klinik olarak saptanamayan bir kanseri saptamada başarısızdır. MM'ye yardımcı bir yöntemdir (11). Meme kanserli hastalarda 1980-1990 yılları arasında çeşitli çalışmalarda 3.5-7.5 MHz.'lik transduserlerle boyut, şekil ve internal ekojenitesine göre benign-malign ayrımı yapılmaya çalışılmış ve duyarlılık %56-73, özgüllük %70-98 arasında bulunmuştur (22). Bununla birlikte, meme lezyonlarında USG geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bunun başlıca sebepleri arasında USG'nin biyopsi klavuzluğunda da kullanılabilmesi ve solid benign ve malign kitlelerin sonografik karakteristiklerinin daha kesin tanımlanmış olması yer alır. Bundan da öte, sonografi yaygın ulaşılabilirliği olan, kolay uygulanabilen, düşük maliyetli bir tekniktir (10).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):**

Meme kanserinin incelenmesinde gereksiz biyopsilerin sayısını azaltmak için, MM ve USG'ye tamamlayıcı olarak çeşitli görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Bunların arasında noninvaziv bir yöntem olan MRG'nin duyarlılığı %88 ile %100 arasında rapor edilmiştir, özgüllüğü ise muhtemelen kullanılan protokollerin farklılığına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (23-24). Çeşitli çalışmalarda MRG'nin özgüllüğü %53 ile %82

arasında değişmekte olup ortalama %66 olarak verilmektedir (25-29). SM ve MRG'yi karşılaştıran çalışmalar, her iki yöntemin duyarlılığının benzer olduğunu fakat SM'nin özgüllüğünün daha yüksek olduğunu göstermektedir (26,27). MRG incelemesi, gadopentetate-dimeglumine (Gd-DTPA) kullanılarak kontrastlı olarak yapılabilir. Kontrastsız çalışmalarla meme kanserinin ayırıcı tanısı yapılamaz. Belirgin kontrast tutma meme kanserinin karakteristiğidir. Kalsifikasyonların görülememesi yöntemin dezavantajıdır (11).

### **İnce İğne Aspirasyon Biyopsi (İİAB):**

Düşük maliyet ile hızlı tanı imkanı sağlayabilmektedir. Hastanın semptomatik rahatlama amacıyla basit kistlerde kullanılabilir. Olasılığa dayanan bir raporlama sistemine sahiptir, bu nedenle bilimsel bir doğruluktan söz edilemez (30). Çok sayıda İİAB serisinde de yetersiz materyal ve yüksek yanlış negatiflik oranları bildirilmektedir (yetersiz örnekleme oranları %0.1 ile %45 arasında değişmektedir (31).

### **Kor Biyopsi:**

Perkütan görüntüleme eşliğinde kor biyopsi, açık cerrahi biyopsiye alternatif olan yaygın kabul görmüş bir tekniktir. Daha fazla miktarda dokunun elde edildiği kor biyopsiler histolojik tanıya olanak sağlarlar ve uygun alanlardan örnekleme yapıldığında in situ ve invaziv karsinomu bile ayırabilme potansiyelindedirler. Duyarlılığı ve özgüllüğü iğne lokalizasyonu ve eksizyonunkinden farklı değildir. Yöntem bir öğrenme süreci gerektirir ve olasılıkla benign lezyonlarda fazla sayıda biyopsi yapılmasına neden olmaktadır (32). Ayrıca kor biyopsiler için yetersiz örnekleme oranları %3 ile %7 arasında bildirilmektedir (33).

### **Eksizyonel Biyopsi:**

Eksizyonel biyopsi, çevresindeki normal parankimal dokularla birlikte veya onlar olmaksızın, lezyonun tümünün çıkartılmasıdır. Günümüzde bu yöntem, daha az invaziv olan görüntüleme eşliğinde kor biyopsi tekniklerinin keşfiyle, az sıklıkla uygulanır olmuştur. Cerrahi prosedürün masraflarının yanısıra eksizyonel biyopsiler hasta için morbidite ve risk sebebidirler. Ayrıca cerrahi biyopsi sonrası oluşan değişiklikler MM'nin duyarlılık ve özgüllüğünü azaltır.

### **Nükleer Tıp Yöntemleri:**

Meme kanseri görüntülemesi ile ilgili nükleer tıp çalışmaları aktif olarak 1946 yılında başlamıştır. İlk çalışmalar fosfor-32 ile yapılmış, devamında da pek çok radyofarmasötik ve görüntüleme yöntemi incelenmiştir (Galyum-67 sitrat, Teknesyum-99m perteknetat, fosfonatlara bağlı Teknesyum-99m, Teknesyum-99m-DTPA gibi). Günümüzde en çok kullanılanlar, isimlerini kalp perfüzyon görüntülemesinden alan perfüzyon ajanları (Talyum-201, Teknesyum-99m-tetrofosmin, Teknesyum-99m-sestamibi) ve bir PET radyofarmasötiği olan F18-FDG'dir (34). Radyofarmasötiğin zayıf fiziksel karakteristiklerine bağlı olarak Talyum-201 görüntüleme hala bazı sınırlamalar göstermektedir. Nispeten uzun yarı ömrü (73 saat) ve fotonlarının fiziki karakteristiği enjekte edilen dozu 3-5 mCi arasında sınırlamakta, neticede de düşük sayım istatistiği rölatif zayıf rezolüsyonla sonuçlanmaktadır. Ayrıca Talyum-201'in kalp, karaciğer ve kaslardaki normal tutulumu da bu ajanın meme kanseri lokalizasyonundaki kullanımını sınırlamaktadır (35).

1987 yılında Muller ve ark. akciğer tümörlerini görüntülemek için kardiyak bir ajan olan Teknesyum-99m-sestamibi (Tc-99m-MIBI)'yi kullandılar (36). Tedavi edilmemiş malign karsinomu olan 10 olguda artmış MIBI fokal tutulum alanı gözlemlendi ve meme kanserinde spesifik olarak MIBI kullanımını araştırılmaya başlandı. Daha öncesinde on yıldan fazla bir zamandır MIBI kalp sintigrafisi için kullanılmıştır. Galyum ve Talyum gibi geleneksel tümör

ajanlarına göre Teknesyum'lu ajanların önemli ölçüde dozimetrik fiziksel avantajları söz konusudur: Hastalar erkenden görüntülenebilir, kit formunda bulundurulabilirler ve Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) için oldukça uygundur.

Sintimammografi için ideal radyofarmasötik yüksek tümöral tutulum göstermeli ve bu tutulum kansere spesifik olmalıdır. Buna karşın normal memede minimal tutulum göstermelidir (37). Meme kanseri için en çok kullanılmış ve araştırılmış ajan MIBI olup günümüzde klinik pratikte SM çalışmalarında uygulanan tek radyofarmasötiktir. USA Food and Drug Administration tarafından radyonüklid meme görüntülemesi için tavsiye edilen ilk radyofarmasötiktir (Temmuz 1997) (38).

### **Sintimammografinin Temel İlkeleri:**

MIBI-SM memeyi görüntülemek için kullanılan noninvaziv, ağrısız, nispeten yeni bir nükleer tıp yöntemidir. Günümüzde SM memeyi görüntülemek için pek çok merkezde kullanılmaktadır. Aşağıda geniş şekilde tartışılacağı gibi, özellikle belirsiz MM'si olan, dens memesi olan ya da önceden cerrahi tedavi almış olan hastaları değerlendirmek için MM'ye yardımcı bir teknik olarak popülerite kazanmıştır. İİAB yada kor biyopsiye göre noninvaziv ve daha az psikolojik rahatsızlık oluşturan bir testtir (39).

Prosedür radyofarmasötiğin (Tc-99m-MIBI) i.v. olarak enjeksiyonunu ve hemen sonrasında memenin görüntülenmesini içermektedir. Tüm dokularda kısa bir zaman zarfında fizyolojik dağılım gösteren radyofarmasötik gama ışınları yaymaktadır. Bu ışınları toplayan gama kamera memelerin her iki dış yan ve ön kısımlarına yerleştirilir ve meme görüntülerini elde etmek için kullanılır (40).

Tekniğin biyolojik prensibi, malign hücrelerde normal hücrelere göre spesifik radyofarmasötiğin daha yüksek bir hızla absorbe edildiği gerçeğine dayanmaktadır (41). Malign hücreler sağlıklı hücrelere göre metabolik olarak

daha aktiftirler ve radyofarmasötiği daha yüksek konsantrasyonlarda tutarlar. Kanser hücrelerinde MIBI tutulumu normal hücrelere göre 9 kat daha fazladır (42). Chiu ve ark. sestamibinin küçük lipofilik bir katyon olduğunu ve fare kültür fibroblastlarında sitoplazma ile mitokondrilerde biriktiğini göstermişlerdir (43). Sestamibi hem sitoplazma hem de mitokondri zarlarının negatif elektriksel potansiyelleri tarafından çekilmekte ve tracer aktivitenin %90 kadarı mitokondrilerde depolanmaktadır (44,45). Bu tutulum enerji bağımlıdır. Çünkü bu transmembran potansiyellerini, enerji tüketen biyokimyasal mekanizmalar kontrol etmektedir. Normal çevre dokusuna nazaran kanser hücreleri metabolik olarak daha aktif olduklarından onlarda daha fazla sayıda mitokondri bulunmaktadır ve bu da MIBI'nin malign hücrelerde yüksek oranda tutulumunun başlıca sebebidir. Artmış absorpsiyonda diğer önemli bir faktör de kanser hücrelerinin zarlarının artmış permeabilitesidir. Sestamibi lipofilik bir ajan olarak hücre membranlarını kolayca geçebilmektedir. Ayrıca bölgesel kan akımı artışı ve artmış anjiogenez gibi faktörler de kanser dokusunda MIBI'nin tutulum ve retansiyonunu etkilemektedir (42-44). Delmon-Moingeon ve ark. kanser hücrelerinde artmış MIBI tutulumunu gösteren ilk araştırmacılar (46). Crane ve ark. da kendiliğinden meme tümörü geliştiren transgenik bir fare olan c-neu onco Maus'ta MIBI'nin intratümoral birikim patternlerini çalıştılar (47). Bu çalışmaya göre, retansiyon, tümör morfolojisi ve viabilitesine bağımlıydı. Enjekte edilen dozun gram başına düşen ortalama tümör retansiyonu  $0.38 \pm 0.2$  ve enjekte edilen dozun gram başına pik tümöral tutulumu  $0.94 \pm 0.85$  idi. Tümör retansiyonu enjeksiyondan sonraki 30. ve 60. dakikalarda aynı kalmaktaydı. Meme kanserinde MIBI'nin tutulumuna etki eden başka faktörler de söz konusudur. Papantoniou ve ark. tümörün histolojik tipi ve grade'i ile MIBI'nin hücresel tutulumu ve atılımı arasındaki ilişkiyi incelemek için bir çalışma yaptılar ve MIBI tutulum oranlarının duktal karsinomada, lobüler karsinomaya göre ciddi düzeylerde daha yüksek olduğunu, hatta grade 2 karsinomalarda grade 3'lere göre daha düşük retansiyon indeksi değerleri olduğunu gösterdiler (48).

#### **MIBI'nin Hücreden Atılım Mekanizması:**

Tümör hücresinden MIBI'nin atılımını düzenleyen pek çok faktör olduğu öne sürülmektedir. MIBI'nin mitokondri ve sitoplazmadan aktif olarak naklinde dinamik komponentler söz konusudur. En son açıklanan mekanizmalardan biri multi-drug rezistan gen-1 (MDR-1) olarak bilinen bir genle bağlantılı gibi görünmektedir. Piwnica-Worms ve ark. P-glikoproteini için MIBI'nin substrat olduğunu açıkladılar (49). P-glikoprotein (Pgp) 170 kDa'luk bir plazma membran proteinidir ve MDR genince kodlanmaktadır. Bu protein aslında pek çok lipofilik ve katyonik ilacı, fizyolojik pH şartlarında, enerji bağımlı bir dışarı atma pompasıdır (Pgp pompası) ve MIBI'nin hücre dışına atılımında başlıca sorumludur. Atılımın hızı MDR-1 geninin ekspresyon hızına ve hücredeki P-glikoprotein içeriğine bağlı olarak değişmektedir. Bu gözlem klinik enteres altındadır. Çünkü MIBI-SM, MDR-1 geninin ekspresyon düzeyinin invivo gösterilmesine izin verebilir ki bu değişik tümörlerdeki, kemoterapötik ilaçlara karşı kazanılmış rezistans (multidrug resistance) gelişiminin incelenmesi için önemli bir faktör teşkil edebilir. Bu kemoterapi (KT) cevabını öngörmede ve hastalara uygun müdahaleyi seçmede yardımcıdır (50). İnsanlarda yapılan çalışmalar yüksek Pgp düzeyleri olan tümörleri göstermiştir. MIBI'nin dışarıya atılımı, kontrol grubuna göre veya Pgp içermeyen gruba göre çok ciddi düzeyde hızlıdır. Multidrug rezistansının indikasyonu hızlı bir süreçtir ve artmış rezistans intrasellüler MIBI'nin azalması ile birlikte (51). MDR fenotipinde eksprese edildiği gösterilen diğer bir protein de MRP1 (multidrug resistance related protein)'dir. MRP1 de kemoterapötiklere direnç geliştirmiş olan hücrelerin zarlarında bulunmuştur. Son yayınlarda sestamibinin MRP1 için de bir substrat olduğu gösterildi (52).

### **Sestamibinin Vücuttan Atılımı:**

Tc-99m-MIBI vücuttan hepatobilier sistem ve böbrekler yoluyla atılmaktadır. Enjeksiyon ve görüntülemelerden sonra yemek yenilmesi safra kesesinden radyotracerin boşalmasını hızlandırmaktadır (40).



## **MIBI-SM'nin Tekniği:**

Sintimammografik meme görüntülemesi herhangi bir hasta hazırlığı gerektirmemektedir. Yeni bir ekipman ya da geniş bir zaman gerektirmeksizin çalışılabilen basit ve hızlı bir prosedürdür. Sonuçlar klinisyenin hemen değerlendirmesi için uygundur. Ağrısızdır ve pek çok hasta tarafından iyi tolere edilir. MM'nin aksine memenin sıkıştırılmasına ihtiyaç yoktur ki bu pek çok kadın tarafından rahatsız edici olarak kabul edilir (40). Çekimden önce hasta takıları dahil, tüm giysilerini çıkartmalı ve n açık olan bir hastane gömleği giymelidir. İİAB'den sonra nonspesifik MIBI tutulumu olabileceği için, görüntüleme tercihan bu işlemden önce veya mümkün değilse 7-10 gün sonra yapılmalıdır. Aynı şekilde meme biyopsisinden 4-6 hafta sonra ve meme cerrahisi veya radyoterapi (RT)'den 2-3 ay sonra çalışılmalıdır. Bu süreleri doğrulayan seri çalışmalar olmamasına rağmen klinik deneyimler bu srelerin yeterli uzunlukta olduğunu göstermiştir (53). Standart doz pek çok yayında tanımlanmış olan 20-25 mCi (720-920 MBq)'dir (54). Bu doz vücut ağırlığına göre ayarlanabilir. Tallefer ve ark. günümüzdeki miyokard perfüzyon çalışmalarında olduğu gibi 30 mCi'ye kadar doz kullanmışlardır. Safra kesesi için dozimetre 0.039mGy/MBq ve efektif doz 0.0085Msv/MBq'dir (55). Enjeksiyon antekübital venden intravenöz bolus olarak yapılmalı. Ekstravazasyonu önlemek için mümkünse bir kateter veya kelebek iğne kullanılmalıdır. Enjeksiyon, ipsilateral aksiller lenf nodlarının yanlış pozitif tutulumundan kaçınmak için, bilinen veya şüphelenilen meme lezyonunun karşı tarafındaki kolundan yapılmalıdır. Eğer lezyon bilateral ise veya daha önce hasta mastektomi geçirdiyse, enjeksiyon dorsal pedal venden yapılabilir. Aktivitenin verilifinden sonra, lokal rezidüel aktiviteden kaçınabilmek için, ven 10 ml serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

MIBI ile en iyi sonuçlar sırtüstü pozisyona göre yüzüstü pozisyonda elde edilmiştir. Yüzüstü pozisyonun kullanımını ilk olarak Khalkhali ve ark. nermişlerdir (56). Yüzüstü meme görüntülemesi, yan tarafında yarım ay şeklinde boşlukları olan özel bir masa ile ya da köpük bir minderin masa üzerine yerleştirilmesiyle elde edilebilir. Yüzüstü pozisyonun sırtstye göre

pek çok üstünlükleri vardır. Lateral yüzüstü görüntü daima yüksek MIBI tutulumu gösteren kalp ve özellikle karaciğer gibi abdominal organlar ile derin meme dokularını ayırmada oldukça başarılıdır. Çünkü bu iki organ, üzerlerindeki meme dokularının aktivitesini maskeleyebilir. Yine yüzüstü duruş derin meme dokularının göğüs duvarına komşu kısımlarını değerlendirmeye de izin vermektedir. Böylece meme için doğal bir kontür oluşmakta ve daha fazla meme dokusu görüntülenebilmektedir ki bu da meme lezyonunun daha büyük kesinlikte lokalize edilmesine yardımcıdır. Dedektörle meme arasındaki mesafe de azalmaktadır. Ancak lezyon özellikle iç kadrandsaysa veya aksiller ya da internal mammarian lenf nodları tutulmuşsa sırtüstü görüntüleme daha faydalı olacaktır. Böylelikle sırtüstü ve yüzüstü imajların kombinasyonu tercih edilir. Gerekli ise oblik anterior veya oblik posterior açılardan ek imajlar alınabilir. Planar imajlar genellikle 128 X 128 matriks ile 10'ar dakika boyunca çekilir. Çoğu yazara göre, uygun kontrast düzeltilmesi yapmak şartıyla, görüntüleri direkt bilgisayar ekranından (tercihan lineer gri skalada) değerlendirmek optimal tanısal doğruluk için vazgeçilmezdir. Bu durum özellikle de küçük meme lezyonları veya aksiller lenf nodlarının metastatik tutulumu araştırılırken önemlidir (53). Günümüzde yaygın kabul görmüş görüşlere göre enjeksiyondan sonraki 5-15 dakika kadar sonra yapılan görüntüleme ile yüksek tanısal doğruluk başarılabılır. Gecikmiş imajlar, eğer meme karsinomunda MDR-1 geni ekspresyonu varsa, artmış MIBI atılımı olacağı için yanlış negatif sonuç verebilir (53). Buna karşın, eğer kemorezistans tayin edilecekse, değişik zaman aralıklarında görüntüleme yapılmalıdır.

### **SPECT Görüntüleme:**

SM'nin duyarlılığının artırılmasında SPECT'in rolü hala tartışmalıdır. Planar sintigrafi ile karşılaştırılmalı yapılan çok çeşitli araştırmalarda, primer meme kanserini görüntülemeye çelişkili sonuçlar alınmıştır (57). SPECT görüntüleme daha iyi bir kontrast rezolüsyonu sağlamasına rağmen bazı vakalarda lezyonun doğru lokalizasyonunu yapmak zor olabilir. Nagaraj ve ark.'nın, SPECT ve planar imajları karşılaştırarak yaptıkları çalışmalarında,

meme kanseri veya aksiller lezyonları göstermede her iki tekniğin duyarlılığı benzer iken SPECT ile özgüllüğün azaldığını göstermişlerdir (58). Tek başına SPECT görüntülemenin rutinde kullanımı kesinlikle tavsiye edilmemektedir. SPECT, planar imajlar sonuçlandırıcı olmadığı takdirde, multifokal ya da multisentrik lezyonları daha iyi karakterize etmede ya da aksiller metastazların deteksiyonunda geçerli olabilir.

### **Sintimammografinin Sınırlamaları:**

Şu anda SM genellikle standart Anger kamera ile çekilmektedir. Bu kameranın nispeten zayıf rezolüsyonu ve suboptimal geometrisi nedeniyle (memeye yandan uzak kalmaktadır), SM'nin hassasiyeti sınırlanmaktadır. Bu 10 mm altındaki lezyonların tespitini zorlaştırabilir (59).

Meme görüntülemesi için özel olarak tasarlanan yeni dedicated kameraların kullanımı ile küçük lezyonların tespit hızının artacağı tahmin ediliyor. Küçük görüş alanları olan bu cihazların hem uzaysal rezolüsyonları daha fazladır hem de hasta pozisyonlamasında geniş bir esneklik sağlarlar. Sadece memeyi görüş alanı içerisine alarak diğer organlardan gelen sayımları azaltırlar ve memeyi iç kısmından da görüntülemeye izin verirler. Hasta oturur durumdayken memeye çok daha fazla yaklaşarak ve kompresyon yaparak da çekim yapmak mümkün olmaktadır. Bu cihazlarla yapılan ilk çalışmalar yüksek hassasiyet değerleri vermiştir (60,61).

### **Sintimammografinin Hassasiyet ve Özgüllüğü:**

MIBI-SM'nin meme kanserini yakalamadaki kullanımı ile ilgili nispeten ilk büyük çalışma 1994 yılında Khalkhali ve ark. tarafından yayınlandı (56). Bu çalışmada, anormal FM ve MM bulguları olan ve biyopsi ya da İİAB programına alınan 59 kadın hastada SM sonuçları ümit vericiydi. SM'nin duyarlılığı %95.8, özgüllüğü %86.8, pozitif öngörü değeri (PPD) %82.1 ve negatif öngörü değeri (NPD) %97.1 olarak bildirilen çalışmanın sonucuna göre yazarlar SM'nin, standart MM'nin özgüllüğünü arttırabileceğini ve

mammografik olarak endike olan biyopsilerin sayısını azaltabilme potansiyelinde olduğunu yorumladılar (59). Bu yayından sonra meme kanseri şüphesinde SM'nin kullanımı ile ilgili pek çok araştırma yapıldı. 10 Ocak 1967 ile 31 Aralık 1999 tarihleri arasında yayınlanan toplam 64 çalışmayı içeren bir meta-analizde, İİAB, kor biyopsi, eksizyonel biyopsi veya mastektomi sonucu saptanan 3024 malign ve 2330 benign meme lezyonunu içeren toplam 5340 hasta üzerinden, meme kanseri tanısı için SM çalışmalarının sonuçları incelendi. Bu hastalar üzerinden toplam tahmini duyarlılık %85.2, özgüllük %86.6, pozitif öngörü değeri %89.2, negatif öngörü değeri %81.8 ve doğruluk %85.8 civarında hesaplanmıştır (39). Çalışmaların çoğunda (%80'inde) duyarlılık ve özgüllük değerleri %80'nin üzerindeydi. Palpabl kitlesi olan hastalarda duyarlılık %87.8 ve özgüllük %87.5 iken palpabl olmayan hastalarda bu değerler sırasıyla %66.8 ve %86.9 idi. Toplam duyarlılık ve özgüllük MM ile karşılaştırıldığında belirgin derecede yüksekti. Yüksek özgüllüğün nedeni yanlış pozitiflerin sayısının düşük olmasıdır. Bu da şüpheli, belirsiz mammogramları olan hastalarda, MM'ye yardımcı bir tetkik olarak kullanıldığında, SM'nin negatif meme biyopsilerinin sayısını düşürebileceğini göstermektedir. Dolayısıyla meme kanseri tanısındaki masrafı ve hasta anksiyetesini de düşürebilir.

Palpabl kitlesi olan hastalarda SM'nin başarısı daha iyidir. Scopinaro'nun çalışmasında (62), sırasıyla T1a, T1b, T1c ve T2 tümörlerin deteksiyonunda SM'nin duyarlılığı %26, %56, %95 ve %97 olarak bulunmuş, 1 cm'nin altındaki tümörlerde ise SM'nin duyarlılığı ciddi şekilde düşük kalmıştır. Bu nedenle bir tarama testi olarak kullanılamaz. Ancak MM ve FM'ye yardımcı bir tetkik olarak kullanıldığında negatif biyopsilerin ve meme cerrahisinin hızını düşürebilir. Cutrone'nin çalışmasında, radyolojik olarak dens memeye sahip hastalarda, SM 'nin duyarlılığı ve özgüllüğü MM'ye göre oldukça yüksek değerlerde bulunmuş (63). MM'nin duyarlılığı yaşlı kadınlarla karşılaştırıldığında (%86-95), genç kadınlarda daha düşüktür (%60-84 ) (64-65). Yaşlı ve genç kadınlardaki bu duyarlılık hızlarının farklılığının en büyük sebeplerinden biri, genç kadınlardaki radyografik olarak dens meme prevalansının yüksek oluşudur. Toplam olarak kadınların %25'i dens

glandüler meme yapısına sahiptir, buna karşılık genç kadınlarda bu oran oldukça yüksektir (66). Radyografik olarak dens memeler, meme kanserinin mammografik tanısını önemli ölçüde sınırlamaktadır. Meme USG de kitleyi ve özellikle de onun biyolojik karakterizasyonunu ortaya koymada sıklıkla başarısızdır (63). Yaş ortalamasının  $44.4 \pm 8.6$  yıl olduğu, 68 palpabl lezyonun incelendiği Cutrone'nin bu çalışmasında MM için duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluk oranları sırasıyla %73.9, %53.3, %44.7, %80.0 ve %63.2 iken SM için bu değerler sırasıyla %95.6, %91.1, %84.6, %97.6 ve %92.6'dır. Palpabl kitlesi olup da radyolojik olarak dens memeye sahip hastalarda, kitlenin karakterizasyonunu yapmada SM, MM'ye yardımcı olarak kullanışlı bir yöntemdir. MM'nin yanlış pozitif sonuçlarının yüksek hızı onun özgüllüğünün ve pozitif öngörü değerinin düşük olmasına neden olur ve böylece negatif biyopsilerin hızı yüksek olmaktadır (67). SM'nin oldukça yüksek negatif öngörü değeri, negatif SM sonuçlarının, benignitenin yüksek öngörü potansiyelini yansıttığının göstergesidir. SM'nin gelişmiş özgüllük ve pozitif öngörü değeri benign-malign lezyon ayırımında kullanışlı bir test olduğunu ve benign biyopsilerin sayısını azaltabileceğini göstermektedir (39). Bu sonuçlar ve diğer multisentrik çalışmalara göre, SM'nin meme karsinomu deteksiyonunda oldukça yüksek doğruluğa sahip olduğu ve MM'ye yardımcı olarak efektif şekilde kullanılabileceği söylendi (59).

Tiling, meme kanseri şüphesi olan 56 hastada SM ile kontrastlı ve kontrastsız MRG'yi karşılaştırdığı çalışmasında, MRG'nin sensitivitesini SM'den biraz daha fazla (%91'e karşılık %88) ancak spesifitesini anlamlı derecede düşük buldu (%52'ye karşılık %83) (26). Bone ve ark. (25) da dinamik kontrast MRG ile SM'nin tanısallık doğruluklarını karşılaştırdıkları çalışmasında benzer sonuçlar bulmuşlardır.

Aksiller lenf nodu zinciri meme için majör drenaj sahasıdır. Yeni teşhis edilen primer meme kanserli hastalarda, yaşam süresini belirlemedeki en önemli prognostik faktörlerden birinin, aksiller lenf nodu tutulumu olduğu gösterilmiştir (68). Aksiller lenf nodu disseksiyonu önemli prognostik bilgi

sağlaması ve adjuvan tedavi için hastanın subgrubunu belirlemesine karşın bazı morbiditeleri de beraberinde getirmektedir (kol ödemi, lenfostaz, ipsilateral ekstremitte enfeksiyonları gibi). Aksiller lenf nodlarında metastaz yapan meme kanserini tespit eden noninvaziv bir teknik, disseksiyon için hastaların çok daha iyi seçilmesini sağlayabilir. Ancak mevcut görüntüleme modalitelerinin bu klinik durum için çok sınırlı rolleri vardır. MIBI'nin tüm vücutta dağılıma avantajı göz önünde bulundurulunca, radyofarmasötüğün memedeki tutulumunun yanı sıra aksiller lenf nodlarındaki tutulumu da araştırıldı. Taillefer (69), aksiller nodların metastatik tutulumunun tespitinde SM'nin duyarlılığını %79.2, özgüllüğünü %84.6, pozitif öngörü değerini %82.6 ve negatif öngörü değerini %81.5 olarak buldu. Meme kanserinin yayılımının incelenmesinde SM ile başlıca aksiller lenf nodu grubu dışındaki lenf nodu hastalıkları da, örneğin internal mammarian zincir ve infra-supraklaviküler lenf nodlarındaki tutulumlar da tanımlanabilir. SM aynı zamanda, mammografik veya klinik olarak primer meme karsinomu kanıtı olmayıp, bilinmeyen orijinli metastatik aksiller adenokarsinomlu hastaları incelemede de faydalı olabilir (53).

Geçirilmiş meme cerrahisi, kemoterapi, radyoterapi veya biyopsiye bağlı olarak meme dokusunda yapısal bozukluk varsa mammografik bulguların özgüllüğü azalmakta, memedeki bu iyatrojenik kaynaklı skarlaşmalar mammografik incelemeyi çok zor ve belirsiz hale getirmektedir (40,53). Postoperatif yapısal bozukluk fibrosis gelişmesi, yağ nekrozu ve skar oluşumu nedeniyle oluşabilir. Bu tür hastalarda ileride gelişebilecek nükslerin varlığını mammografik olarak takip etmek zor olmaktadır. Geniş cerrahi eksizyon geçirmiş olan hastalardaki nüks meme lezyonları yaklaşık %5 civarındadır ve rekürrenslerin erken tanımlanması başarılı bir cerrahi açısından klinik olarak önemlidir (70). Fonksiyonel bir görüntüleme olan SM, meme dokusundaki yapısal değişikliklerden etkilenmemekte ancak metabolik değişikliklerden etkilenmektedir. Bu durumda SM, sözü geçen sebeplerden dolayı memesinde yapısal bozukluk olan hastalarda, MM'den daha spesifik olabilir. Aynı zamanda bu alanlarda nüks hastalık varlığını belirlemede de daha faydalı olabilir.

Meme implantları radyoopaktırlar ve MM'de solid beyaz kitleler olarak izlenirler. İmplantlı hastalarda, meme dokusunun büyük bir bölümü, özel kompresyon teknikleri kullanılmasına rağmen, gizli kalmaktadır (40). Buna karşın SM implantın atenüasyonundan etkilenmemektedir. İmplant gerçekte fotopenik bir defekt olarak gözükür ve meme dokusunun tamamından gelen ışınları baskılamadığı sürece prosedürün toplam kalitesini arttırmakta, meme lezyonunun yakalanmasını kolaylaştırıcı etki yaratmaktadır (53,59). Böyle vakalarda MM tanı koydurucu nitelikte olmadığı veya mümkün olmadığı SM kullanışlı olabilir.

Meme koruyucu cerrahi (MKC) giderek daha fazla sayıda uygulanmaktadır. Bu da hastalığın yaygınlığının doğru araştırılmasının önemini daha da arttırmaktadır. Meme kanserinin yaygınlığını doğru bir şekilde saptamak en iyi cerrahi tedaviyi seçmede son derece önemlidir (71). Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrah yapacağı ameliyat tipinin kararını tüm klinik bilgilere dayanarak vermelidir. Meme kanserinin cerrahi tedavisi, uzak metastazlar oluşmadan önce, primer kitle ve gerekliyse bölgesel lenf nodülleri tümüyle çıkarılırsa başarılı olur. Multisentrisite, aynı memede esas tümörden başka kanser odakları oluşmasıdır. Meme kanserli hastaların yaklaşık %50'den çoğunda memede palpe edilemeyen birden çok karsinom odağı bulunur (1). Meme koruyucu kanser cerrahisi, malign lezyonu cerrahi olarak çıkartırken yapısal bütünlüğün bozulmasını en aza indirmeyi ve mümkün olan yerlerde meme dokusunun kozmetik görünümünü korumayı amaçlamaktadır. Eksize edilen lezyonun sınırlarında mikroskopik olarak malign hücre yakalananların ek cerrahiler geçirmesi söz konusu olur. İlk meme kanseri cerrahisinden önce, doğru kanser uzanımı saptanabilirse postoperatif kalıntı kanser olasılığı en aza indirgenebilir ve uygun bir MKC'ye de izin verebilir (72). Preoperatif olarak multisentrik hastalık varlığını yakalayabilmek, meme koruyucu cerrahiye aday hastaları seçmede yardımcı olacaktır çünkü multisentrisite varsa mastektomi endikedir (59). Multifokal hastalık (aynı meme kadranında birden fazla kanser odağı bulunması) varlığı lokal nüks riskinin artmasındaki faktörlerden birisidir ve MKC sonrasında lokal

rekürrens hızında %5'lik artışla sonuçlanabilir (73,74). Gerçekte mammografik veya klinik olarak ünifokal karsinom şüphesi olan hastalarda, mastektomi spesmenlerinin detaylı kesitlerinden sonra %30-63 oranında ek bir ipsilateral malign odaklarının daha olduğu ortaya çıkar (75-76). Ek olarak, kanserin multifokalitesi veya multisentrisitesi, klinik ve patolojik evre benzer olmasına rağmen, kötü prognoz göstergesidir. Bu durumda standart üçlü değerlendirme meme kanserini teşhis etmede başarılı iken tümörün multipl alanlarını öngörmeye duyarlı değildir (73,76). Bu konu ile ilgili ilk çalışmalara göre, multifokal veya multisentrik hastalık deteksiyonunda SM preoperatuar hasta değerlendirmesine yardımcı bir testtir ve MM ve/veya USG'ye üstün olabilir (71). Her iki meme aynı zamanda görüntülediği için şüphelenilenin karşı tarafındaki memede de kanser bulunması olasıdır.

Çalışmaların sonuçları, SM ile değerlendirilen hastalarda, hastalığın yaygınlığının daha yüksek doğrulukla tanımlanabildiğini göstermiştir. Bu hastalar nadiren tekrarlayıcı operasyonlar gerektirmektedir ki bu hem maliyeti hem de perioperatif riskleri azaltmaktadır. Sultana'nın çalışmasında (72), yaş ve hastalık uyumlu hastalar, SM'nin testlere dahil edilip edilmemesine göre iki grupta incelendiler. SM grubundaki hastalar, daha yaygın meme hastalığı saptanabilmesinden dolayı, sintimammografi uygulanmayan grubuna nazaran, genellikle daha geniş cerrahiye tabi olmuşlardır. SM uygulanmayan grupta primer meme kanserini ortadan kaldırmak için belirgin şekilde daha fazla tekrarlayan operasyonlara ihtiyaç duyulmuştur (%28'e karşılık %50). SM grubunda, postoperatif dönemde çok az oranda kronik üst kol lenfödemi komplikasyonu gelişmiştir. Bu bulgu, en uygun başlangıç cerrahisini uygulamakla ve de böylece takip eden cerrahi prosedürlere olan ihtiyacı önlemekle, lenfödemin askariye indirilebileceğini göstermektedir. Yine SM grubundakilerde lokal nüks çok az oranlarda saptanmıştır. Bu çalışma SM'nin meme kanseri cerrahisi olacak tüm hastalarda kullanımını destekleyici kanıtlar vermiştir.

SM, KT veya RT sonrası görülebilen anatomik değişikliklerden etkilenmiyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, özellikle de MKC uygulanan



olgularda tedavi sonrası takiplerde kullanılabilir. Lokal ilerlemiş meme kanseri olan hastalarda SM aynı zamanda neoadjuvan KT'ye tedavi yanıtını izlemede de etkili olabilir. Bir seride, hastalara KT öncesi ve sonrasında çekilen SM'lerde basit bir ROI (region of interest [ilgi alanı] ) kullanarak son kür sitotoksik KT sonrasındaki ile KT öncesindeki aktivite tutulum oranları kıyaslanmıştır. KT sonrası tüm hastalarda aktivite tutulumunda düşme saptanmış, histolojik yanıt veren hastalarda ise daha belirgin düşme saptanmıştır (77). Mankoff ve ark. da çalışmalarında, KT'den önce ve ilk yada ikinci kür KT'den sonra olmak üzere iki aşamalı SM protokolü kullanarak MIBI görüntüleme yapmışlardır. Patolojik cevap tamamlandığında MIBI aktivitesindeki ortalama düşme %58 olarak bulunmuş, ikinci kür sonrasında tracer aktivitesinde %40'tan fazla düşme tam yanıt veren tüm hastaları belirlemeye izin vermiş (78). Tedaviye yanıt vermeyen ve aynı şekilde tedavileri sürdürülen hastalar, hem potansiyel yan etkilerin riski altındadır hem de herhangi bir yararı olmadan aldıkları KT rejimleri nedeniyle KT'nin sonuna kadar herhangi bir tanımlayıcı yada küratif cerrahi işlem için bekletilmektedir.

SM'nin maliyet etkinliği değişik araştırmacılar tarafından ayrıntılı bir biçimde çalışılmıştır. Meme kanseri tanısında farklı stratejiler kıyaslandığında, MM'den sonra SM'nin dahil edildiği stratejiyi kullanmak maliyet düşürücü bulunmuştur. Özellikle de sağlıklı kişilerde SM biyopsi sayısını belirgin düşürebilmektedir (79).

Son yıllardaki bu araştırmalar SM'nin x-ray MM'ye çok değerli katkılar sağlayabilecek tamamlayıcı bir yöntem olarak değerini ortaya koyar niteliktedir. Bu raporlardaki bilgilerin ışığında, meme kanseri şüphesi olan olgularda negatif/şüpheli mammografik bulguların varlığında sintigrafi sonuçlarının biyopsi gereksinimini etkileyebileceğini, ayrıca bu olgularda veya MM'si pozitif olgularda sintigrafi ile multifokal/multisentrik lezyonların ve/veya metastazlarının (lenf nodları dahil) gösterilmesiyle operasyon tipinin değişebileceğini öngörerek bu çalışmayı tasarladık. Çalışmada SM görüntüleri, operasyon ve/veya biyopsi kararından önce elde edilen diğer

verilerle birlikte ele alınarak, sintigrafi bulgularının hasta yönetimine etkisi irdelenmiştir. Literatürde SM'nin retrospektif olarak incelendiği pek çok sayıda araştırma bulunmasına karşın, buna benzer prospektif araştırma sayısı çok sınırlıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yapılabilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Çalışmaya katılan hastalardan, önceden bilgilendirmek suretiyle, etik kurulca onaylanmış "bilgilendirilmiş olur formu" ile onayları alındı. Bu prospektif çalışmaya, Ekim 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahisi Bilim Dalı'na başvuran ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda rutin olarak çekilmekte olan SM çalışması için refere edilen toplam 106 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 17 ile 70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 42.2 idi. Hastaların şikayetleri, öyküleri, geçirilmiş tedavileri ve cerrahi/tanısal prosedürleri, çekilmiş MM, USG veya MRG sonuçları not edildi. Hastalardan 67 tanesi premenopozal, 9 tanesi perimenopozal ve 30 tanesi postmenopozal dönemdeydi. 31 hastada palpabl kitle, 5 hastada palpabl kitle ve meme kanseri aile öyküsü, 1 hastada palpabl kitle, aile öyküsü ve mastalji şikayeti, 11 hastada palpabl kitle ve mastalji şikayeti, 2 hastada palpabl kitle ve meme kanseri cerrahisi öyküsü, 14 hastada meme kanseri cerrahisi veya eksizyonel biyopsi öyküsü, 25 hastada mastalji şikayeti, 1 hastada mastalji şikayeti ve meme kanseri cerrahisi öyküsü, 3 hastada mastalji şikayeti ve aile öyküsü, 6 hastada aile öyküsü, 2 hastada aile öyküsü ve meme kanseri cerrahisi öyküsü vardı. Geri kalan 4 hasta ise meme ile ilgili herhangi bir şikayeti olmayan hastalar olup, başka nedenlerle yapılan değerlendirmeleri esnasında risk grubunda bulunmaları nedeniyle MM ve/veya USG çekilen ve şüpheli bulgular saptanan hastalardı. Bir hasta da İİAB ile meme kanseri tanısı konulmuş ve neoadjuvan kemoterapi almış olup sintimammografik görüntüleme KT'den 6 hf sonra yapıldı. Bu dönemde kanserli memede palpabl kitle yoktu.

Daha önceden meme cerrahisi veya eksizyonel biyopsi öyküsü olan toplam 19 hastadan 4 tanesinde bu öykü 3 aydan daha kısa süreli (2 tanesinde malignite nedeniyle MKC, 1 tanesinde tanı amaçlı eksizyonel biyopsi, 1 tanesinde benign lezyonlar nedeniyle eksizyonel biyopsi), 9 tanesinde 3-12 ay (ortalama 7.3 ay) arasında (3 tanesinde malignite

nedeniyle modifiye radikal mastektomi [MRM], 6 tanesinde benign lezyonlar nedeniyle eksizyonel biyopsi) ve 7 tanesinde de 12 aydan daha uzun (ortalama 31.2 ay) süreli (3 tanesinde malignite nedeniyle MRM ve 4 tanesinde malignite nedeniyle MKC) idi.

Her hastaya 20-25 mCi Tc-99m-MIBI pedal venlerden intravenöz olarak enjekte edildi. Pedal venlerden uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda şüphelenilen meme patolojisinin karşı tarafındaki kolundan, antekübital venlerden uygulandı. Enjeksiyonlar kelebek iğne ve üç yollu musluk kullanılarak yapıldı ve tracer aktiviteden sonra 10-20 ml %0.9'luk serum fizyolojik verilerek aktivitenin iğne setinden temizlenmesine özen gösterildi. Enjeksiyondan hemen sonra, hasta görüntüleme odasına alındı, kıyafetlerinin ve takılarının çıkartılması istenerek hastane gömleği giydirildi. Görüntüleme masası üstündeki özel SM yatağı üzerine yüzüstü yatırılan hastanın çekimleri meme patolojisinin bulunduğu/şüphelenildiği taraftan başlamak üzere, enjeksiyon uygulamasından yaklaşık 5-10 dakika sonra başlatıldı.

Dikdörtgen başlıklı, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu kolimatörü olan geniş görüş alanlı gama kamera (Starcam 3200, GE Medical systems, USA), %10'luk pencereye ve enerji piki 140 keV'luk merkeze ayarlanarak 256 matriks ile planar görüntüler alındı. Çekimler, yüzüstü yatar pozisyondaki hastanın çekilen memesinin masadan bağımsız olacak şekilde sarkıtılarak görüntülenmesine, memenin üst ve alt kısımlarından basıya uğramamasına ve diğer memenin ise hasta ile masa arasına sıkıştırılmasına özen gösterilerek alındı. 10'ar dakika boyunca sağ ve sol taraftan ayrı ayrı lateral görüntüler alınırken, meme dokusunun daha iyi görüntülenmesi için kamera 90 derecelik lateral konumdan 10 derece kadar posterior oblik konuma getirilecek şekilde lateral görüntüleme modifiye edildi. Daha sonra hastanın sırtüstü yatması ve kollarının başının altına doğru alınması sağlanarak toraks, aksillalar ve servikal alanlar görüntüleme alanı içinde kalacak şekilde, 10 dakikalık anterior görüntüler alındı. Hastanın pozisyonu ve kameranın yakınlığı değiştirilmeden 3 dakikalık bir görüntüleme daha yapıldı. Bunun

amacı, bir nokta kaynak vasıtasıyla memelerin sınırlarını çizerek ve meme başları işaretlenerek anatomik oryantasyonu kolaylaştırmaktır. Gerek duyulan hastalarda, aynı türde kolimatörü olan çift başlı gama kamera (Millennium VG, GE Medical systems, USA) kullanarak SPECT görüntüleme yapıldı. SPECT, hastanın yüzüstü yatar pozisyonda sabit kaldığı, dedektörlerin ise hastanın etrafında dönerek multipl tomografik görüntülerin toplanması ile yapılmaktadır ve özellikle anatomik lokalizasyon ve yüksek kontrast gerektiren durumlarda ilave bir görüntüleme tekniği olarak uygulanmaktadır. SPECT verileri back-projeksiyon yöntemi ile rekonstrükte edilerek kameralara bağlı analiz ve rapor bilgisayarlarında değerlendirildi. İmajların hepsi bilgisayar mōnitöründen lineer ve logaritmik gri skalalar ile renkli skalalar kullanılarak yorumlandı.

Memelerdeki tutulumlar kalitatif olarak “fokal” ya da “diffüz” olmak üzere “tutulum yok (normal)”, “düşük”, “orta” ve “yüksek” dereceli tutulumlar olarak derecelendirilerek yorumlandı. Memelerdeki fokal orta veya belirgin artmış tutulum gösteren lezyon veya lezyonlar ve aksillalardaki fokal tutulumlar daha çok malignite ile uyumlu, buna karşın hafif artmış tutulum, heterojen veya diffüz artmış tutulum, lineer veya yüzeysel aksiller tutulumlar daha çok benign patolojilerle ve normal varyasyonlarla uyumlu özellikler olarak yorumlandı. Ayrıca görüntüleme alanı içine giren internal mammarian ve infra-supraklaviküler bölgeler, paratrakeal, parahiler alanlar ve kemik yapılarında da olası metastazlar açısından patolojik tutulum varlığı araştırıldı.

Her hasta için SM bulguları klinisyen ile birebir irtibat kurularak tartışıldı ve hasta yönetimi planlaması SM sonucundan önceki ve sonraki duruma göre sorularak not edildi. SM çalışması tarihinden itibaren en az 6 aylık bir süre sonunda her hastanın Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahisi Bilim Dalı'ndaki dosyası taranarak prognozları ve yeni bulgularını gözden geçirildi (ortalama takip süresi 9.3 ay).

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 106 hastada sintimammografik olarak aşağıdaki bulgular saptandı:

1. Nihai histopatolojik tanısı meme kanseri olarak saptanan 11 (%10) hastadan 9'unda belirgin artmış fokal aktivite tutuluşu ve 1 hastada hafif artmış fokal aktivite tutuluşu saptanırken 1 hastanın SM'sinde patolojik tutulum saptanmadı.
2. Histopatoloji ve/veya diğer tanı yöntemleri ve takipler sonucunda nihai tanısı benign olan 95 (%90) hastanın 60'ında SM negatif kalırken 11 hastada hafif fokal aktivite artışı ve diğer 11 hastada orta/belirgin derecede fokal aktivite artışı saptandı. 13 hastada ise memelerde heterojen artmış aktivite tutuluşu gözlemlendi.

Histopatolojik inceleme yapılan 27 hastadaki 29 lezyondan 16 tanesi benign, 11 tanesi malign, 2 tanesi premalign (atipik intraduktal hiperplazi [AIH]) olarak saptandı (Tablo-1).

Benign natürlü 16 lezyondan 5 tanesi fibrokistik meme hastalığı (FKH), 8 tanesi fibroadenom (FA) ve birer tane de juvenil fibroadenom, mastit ve duktal hiperplazi olarak raporlandı. Bu olguların sintigrafik bulguları aşağıdaki gibiydi:

- a) FKH (n=5): 1 normal, 1 hafif fokal, 2 orta/belirgin, 1 heterojen tutulum patterni.
- b) FA (n=8): 3 normal, 2 hafif fokal, 3 orta/belirgin fokal tutulum patterni.
- c) Juvenil FA (n=1): orta/belirgin fokal tutulum patterni.
- d) Mastit (n=1): orta/belirgin fokal tutulum patterni (2 cm'lik palpabl ağırlı kitle, eksizyonel biyopsi).
- e) Duktal hiperplazi (n=1): hafif fokal tutulum patterni (diğer memede enflamatuvar meme kanseri olan hastada saptanan yeni lezyon).



**Şekil-1: Normal sintimammografi çalışması. Sağ-sol lateral oblik ve anterior imajlarda fizyolojik radyotracer haricinde herhangi bir tutulum izlenmemektedir.**

Histopatolojik tanısı malign olarak gelen ve tutulum patternleri yukarıda belirtilen 11 vakadan, belirgin tutulum göstermeyen 1 vakada duktal karsinoma in situ (DCIS) ve normal sintigrafik pattern izlenen diğer bir vakada ise görüntülemeye 2 hafta önce tamamlanmış KT öyküsü ve KT sonrası kitlenin nonpalpabl hale geçmesi öyküsü vardı (KT öncesi 3 cm'lik kitlesi olan olgu).

Premalign histopatolojik tanı almış olgulardan birinde, AIH'ye uyan alanda belirgin artmış fokal tutulum izlenirken aynı memede tarama MM'sinde tespit edilen lezyonda (FA olarak saptandı) MIBI tutulumu saptanmadı. Diğer olguda ise, AIH'ye uyan alanda hafif dereceli fokal tutulum gözlemlendi. Bu lezyon, meme kanseri nedeniyle gerçekleştirilen lumpektomi alanına komşu yerleşim gösteriyordu.

**Tablo-1: Histopatolojik inceleme yapılan lezyonlar.**

Sıra No	P/ NP *	SM	Aksiller tutulum	Boyut	Operasyon	Meme patolojisi	Axilla patolojisi
1	P	orta	-	2 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
2	NP	Belirgin	-	1.6 cm	Eksizyonel biyopsi	AIH	-
3	NP	Negatif	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
4	P	Belirgin	-	2.5	Eksizyonel biyopsi	FA	-
5	NP	Hafif	-	2 cm	Genişletilmiş	AIH	-

					Rezeksiyon		
6	P	Belirgin	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	Juvenil FA	-
7	P	Heterojen	-	1.5	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
8	P	Orta	-	1 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
9	P	Hafif	-	1.5 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
10	P	Orta	-	2 cm	Eksizyonel biyopsi	Mastit	-
11	NP	Negatif	-	0.8 cm	Lumpektomi	IDCa	Pozitif
12	P	Belirgin Belirgin Orta	-	2 cm ve multipl küçük odaklar	MRM	IDCa	Pozitif
13	P	Belirgin Belirgin Belirgin	Pozitif	2 cm, 0.8cm, 0.5 cm	MRM	IDCa	Pozitif
14	P	Hafif	-	1.3 cm	Eksizyonel biyopsi	Duktal hiperplazi	-
15	P	Orta	Negatif	1 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	Negatif
16	P	Negatif	-	1.5 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
17	P	Hafif	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
18	P	Belirgin Belirgin Belirgin	-	1.8 cm ve multipl küçük odaklar	MRM	IDCa	Pozitif
19	P	Belirgin Belirgin Belirgin	-	2 cm, 1.3 cm, multipl küçük odaklar	MRM	IDCa ve DCIS	Pozitif
20	P	Belirgin Orta	-	3.5 cm ve multipl küçük odaklar	MRM	IDCa ve DCIS	Pozitif
21	P	Orta	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
22	P	Negatif	-	1.3 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
23	P	Belirgin Orta	Pozitif	1.5 cm ve multipl küçük odaklar	Parsiel mastektomi	IDCa ve DCIS	Pozitif
24	P	Belirgin Belirgin	Negatif	4.5 cm	Parsiel mastektomi	IDCa	Pozitif
25	NP	Belirgin	Pozitif	0.5 cm	Parsiel mastektomi	IDCa	Pozitif
26	P	Belirgin	Negatif	2.5 cm	Lumpektomi	IDCa	Pozitif

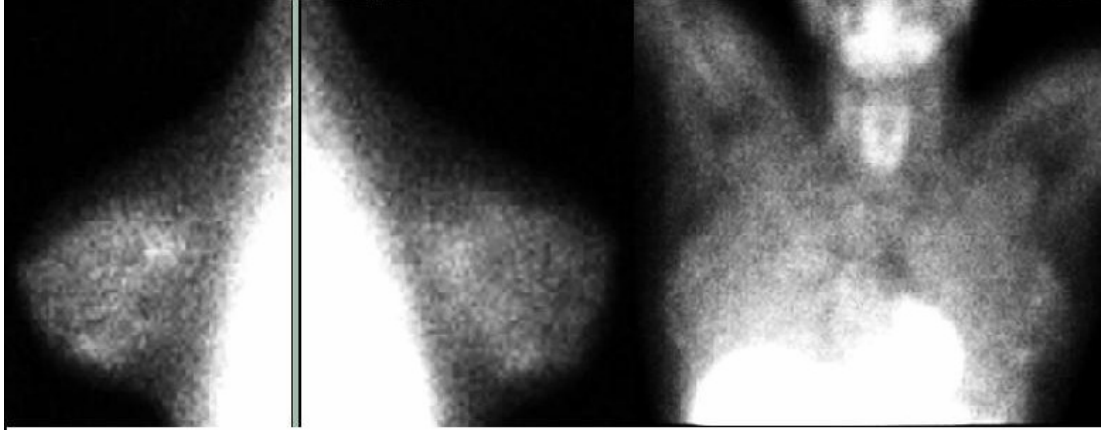


27	NP	Hafif	Pozitif	1.5 cm ve multipl küçük odaklar	Genişletilmiş Rezeksiyon	DCIS	Negatif
28	NP	Hafif	-	0.8 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
29	NP	Negatif	-	1 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-

\*P=Palpabl; NP=Nonpalpabl

Histopatolojik inceleme yapılmayan/yapılamayan diğer 79 olgudaki sintimammografik bulgular ve nihai klinik karar aşağıdaki gibiydi:

- a) MM ve/veya USG bulgularına ve klinik takipteki verilerine göre FKH olduğuna karar verilen 37 olgunun 25'inde SM'de normal tutulum patterni, 7'sinde heterojen artmış tutulum patterni gözlenirken 4'ünde hafif ve 1'inde orta derecede artmış fokal tutulum saptandı. Şekil-1'de normal ve Şekil-2'de heterojen artmış sintimammografik tutulum patternlerine örnekler gösterilmiştir.
- b) MM ve/veya USG bulgularına ve klinik takipteki verilerine göre FA olduğuna karar verilen 3 olgunun 1'inde SM'de normal tutulum patterni, 1'inde hafif ve 1'inde orta derecede artmış fokal tutulum saptandı.
- c) MM ve/veya USG bulgularına ve klinik takipteki verilerine göre yağ nekrozu olduğuna karar verilen 1 olgunun sintimammografisinde normal tutulum patterni saptandı.
- d) MM ve/veya USG bulgularına ve klinik takipteki verilerine göre herhangi bir lezyon saptanmayan 38 olgunun 28'inde SM'de normal tutulum patterni, 5'inde heterojen artmış tutulum patterni, 3'ünde hafif ve 2'sinde orta derecede artmış fokal tutulum saptandı.



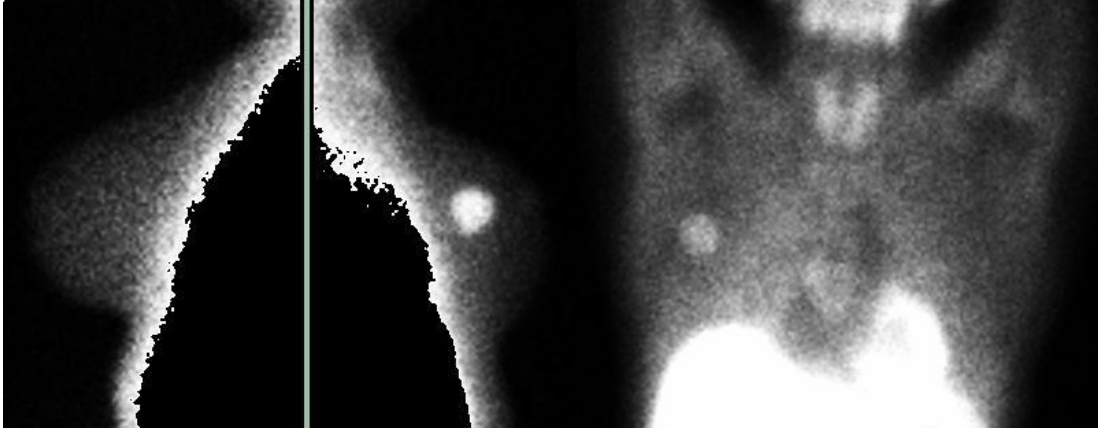
**Şekil-2: Bilateral diffüz heterojen tutulum izlenen SM çalışması. Sağ-sol lateral oblik ve anterior imajlarda memelerde yaygın yamalı radyotracer tutulu izlenmektedir.**

Olgularımızın palpasyon bulgularına göre analizi yapıldığında sintimammografik bulgularımız aşağıdaki gibiydi:

- a) Kitle şikayeti/bulgusu ile değerlendirilen 50 olguda 51 palpabl kitle tespit edildi. Bir memesinde enflamatuvar karsinom (lezyon bölgesinde birbirine komşu belirgin artmış 3 tutulum odağı) saptanan olguda diğer memedeki nonpalpabl lezyonda hafif tutulum odağı saptandı. SM sonrası ikinci fizik muayenede kitlenin palpabl olduğu belirtildi.
- b) Diğer 49 olguda:
  - I. 23 olguda normal sintigrafik tutulum patterni (lezyon açısından negatif).
  - II. 6 olguda heterojen tutulum patterni.
  - III. 6 olguda hafif dereceli fokal tutulum patterni.
  - IV. 14 olguda orta/belirgin dereceli fokal tutulum patterni.

Orta/belirgin fokal tutulum gösteren olguların 13'ünde yapılan histopatolojik değerlendirmede, 7 olguda primer meme kanseri, 3 olguda FA, 2 olguda FKH, 1 olguda mastit saptandı. Histopatolojik inceleme yapılmayan ve mastalji şikayeti ile gelen diğer olguda MM ve/veya USG bulgularına ve klinik takipteki verilerine göre FKH tespit edildi. Şekil-3'de bir odakta belirgin

artmış fokal tutulum ve Şekil-4'de birden fazla odakta artmış fokal tutulum izlenen sintimammografi çalışması gösterilmiştir.



**Şekil-3: Belirgin dereceli fokal tutulum izlenen SM çalışması. Sol-sağ lateral oblik ve anterior imajlarda sağ memede tek bir fokal tutulum gösteren lezyonun histopatoloji sonucu İDCa olarak raporlandı.**



**Şekil-4: Belirgin dereceli multifokal tutulumlar izlenen SM çalışması. Sol-sağ lateral oblik ve anterior imajlarda sol memede 3 adet belirgin tutulum gösteren meme lezyonunun histopatoloji sonucu multisentrik İDCa olarak raporlandı.**

Çoğunlukla mastalji, geçirilmiş meme cerrahisi ve ailede meme kanseri öyküsü gibi nedenlerle araştırılan ve palpabl kitle saptanmayan 56 olgunun sintigrafik bulguları analiz edildiğinde, 38 olguda normal sintimammografik görüntüleme patterni, 6 olguda heterojen tutulum patterni, 6 olguda hafif tutulum patterni ve kalan 6 olguda da orta/belirgin fokal tutulum patterni izlendi.

Hafif fokal tutulum gösteren olguların 4'ünde tutulumun önceden uygulanmış cerrahi bölgesine uyduğu görüldü. Bir olguda AIH ve diğer bir olguda da multifokal DCIS tespit edildi. Şekil-5'de bir memesinde hafif artmış fokal tutulum, karşı memesinde multisentrik ve aksiller lenf nodlarında orta/belirgin artmış tutulumlar izlenen olgunun SM çalışması gösterilmiştir.

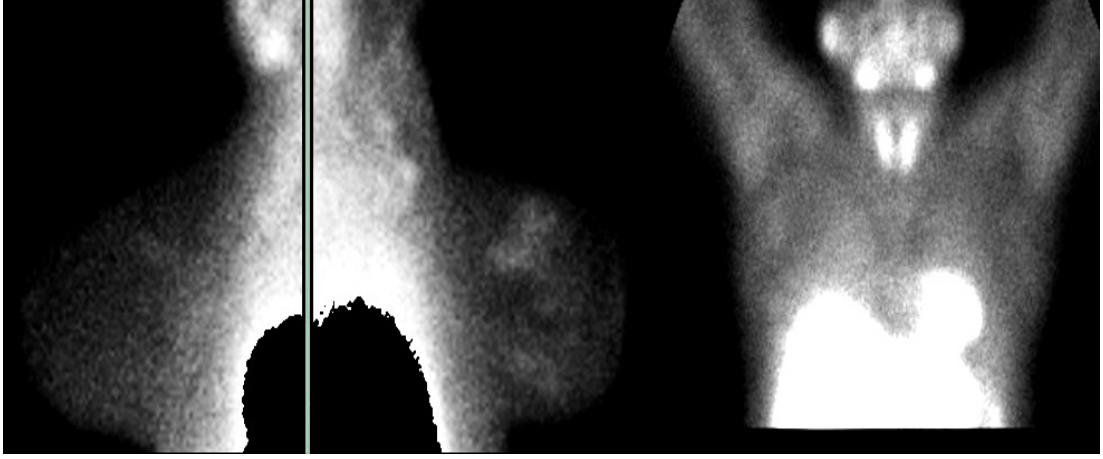
Orta/belirgin fokal tutulum gösteren 6 olgunun 1'inde diğer görüntüleme yöntemleri ve takiplerinde herhangi bir lezyon saptanmazken 2 olguda bulguların geçirilmiş cerrahi alanı ile uyumlu olduğu görüldü. 1 olguda AIH ve 1 olguda ise FA saptandı. Kalan diğer olgu, 1 yıl önce karşı tarafta MRM uygulanan bir hastaydı ve aksiller lenfadenopatisinden yapılan biyopsisi metastatik kanser olarak saptanan, ancak palpasyon ve görüntüleme ile memede lezyon saptanmayan olgu idi. Parsiyel mastektomi uygulanan hastada sintigrafik tutulum alanında 5 mm çapında invaziv duktal karsinom (IDCa) saptandı.

Sadece mastalji şikayeti ile müracaat eden ve FM ve görüntüleme yöntemleri ile memede lezyon saptanmayan olgulardaki SM bulguları değerlendirildiğinde, 22 olguda SM'nin normal, 6 olguda diffüz heterojen tutulum ve 1 olguda orta dereceli fokal tutulum gösterdiği saptandı. Olguların hiçbirisinde, takip değerlendirilmelerinde, görüntüleme yöntemleri ya da histopatolojik inceleme ile malignite bulgusu saptanmadı.

SM sonuçlarından negatif, diffüz heterojen ve hafif dereceli olanlarını benign, orta ve belirgin dereceli olanlarını da malign bulgular olarak aldığımızda primer meme kanserinin tespitinde SM'nin toplam duyarlılığı %81, özgüllüğü %87, pozitif öngörü değeri %41, negatif öngörü değeri %97 ve doğruluğu %86 olarak hesaplandı.

SM esnasında 4 olgumuzda aksiller fokal artmış radyofarmasötik odağı saptandı. Histopatolojik değerlendirmede, bunlardan 3 tanesinde aksiller lenf nodlarında kanser, 1 tanesinde ise reaktif/enflamatuar bulgular

rapor edildi. Şekil-5'de aksiller lenf nodlarında fokal tutulum izlenen SM çalışması gösterilmiştir.



**Şekil-5: Sol-sağ lateral oblik ve anterior imajlarda sol memede hafif fokal tutulum izlenirken sağ memede orta/belirgin multisentrik yerleşimli tutulumlar ile sağ aksillada lenf nodu metastazı ile uyumlu fokal artmış tutulum odakları izlenmektedir.**

Mammografik değerlendirmesi de yapılan 57 olgumuzda SM+MM ile toplam 59 adet lezyon saptandı. Bunlardan, MM ile malignite açısından negatif olarak raporlanan 46 vaka içerisinde, SM ile orta/belirgin fokal tutulum gösteren 4 olgunun yapılan biyopsilerinde 2'sinde IDCa, 1'inde AIH, ve 1'inde de benign mastit saptandı. Sintimammografik olarak normal, heterojen veya hafif fokal tutulum gösteren diğer olgulardan kanser nedeniyle lumpektomi yapılmış olan bir olguda, sintigrafik bulgu sonrası yapılan reoperasyon sonucu, tutulum alanına uyan multifokal DCIS saptandı. Mammografik olarak malignite açısından şüpheli veya yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen 9 olgudan, sintigrafik olarak orta/belirgin tutulum gösteren 7 odağın tamamında, operasyonda malignite saptandı. Sintigrafinin negatif kaldığı 2 olgudan 1 tanesinde takiplerde malignite açısından patoloji saptanmadı. Diğer olgu ise kanser tanısı almış ve KT sonrası sintimammografik görüntüleme yapılan olguydu.

### **SM'nin Hasta Yönetimini Direkt Etkilediği Olgular:**

Çalışmaya dahil edilen 106 hastadan palpabl kitlesi mevcut olan ve MM bulguları benignite yönünde yorumlanan 9 vakada klinisyen eksizyonel biyopsi yapma eğilimindeyken SM'de negatif veya heterojen yaygın tutulum bulguları izlenmesi üzerine hastalar yakın takibe alındı. Takip süresi içerisinde (6-12 ay) malignite lehine gelişme saptanmadı.

Daha önceden FA nedeniyle meme cerrahisi geçiren ve son MM+USG değerlendirmesinde FA ile uyumlu lezyon saptanan hastada klinisyen takip yönünde eğilim belirtmiş iken, sintimammografik olarak söz konusu lezyondan farklı komşu bir alanda belirgin tutulum gösteren ikinci lezyon saptanması üzerine, kararın eksizyonel biyopsi yönünde değiştirildiği bildirilmiştir.

Enflamatuar kanser nedeniyle meme cerrahisi planan hastada, SM'de söz konusu lezyonda yüksek MIBI tutulumunun yanı sıra, karşı memede hafif dereceli tutulum gösteren ikinci bir lezyon bulunması üzerine karşı memeye de eksizyonel biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu duktal hiperplazi (benign) olarak geldi.

Bir ay önce primer meme kanseri nedeniyle lumpektomi uygulanan 2 hastada patoloji sonucunda lezyonun cerrahi sınıra yakınlığı nedeniyle hastalara MM+USG yapıldı. Operasyon alanı dışında patolojik bulgu saptanmayan olguların her ikisinde de sintimammografik olarak operasyon alanına komşu birer adet fokal hafif dereceli tutulum alanı izlendi. SM öncesi reoperasyon konusunda tereddüt olmasına karşın SM sonrasında operasyon kararı kesinleştirildi. Postoperatif patoloji raporları bir hastada AIH, diğerinde DCIS olarak geldi.

Daha önceden bir tarafta MRM uygulanan hastada aksiller metastatik lenf nodu tespit edilmesi ve yapılan FM+MM+USG'de lezyon saptanmaması

üzerine yakın takip kararı alınan olguda, SM'de söz konusu memede fokal belirgin tutulum izlenmesi üzerine klinisyenin kararı MKC olarak değişmiştir. Patoloji sonucunda IDCa raporlanmıştır.

Mammografik incelemelerinde benign olasılığı yüksek olarak tanımlanmış birer kitlesi olan 2 vakada sintimammografik olarak orta dereceli fokal ve heterojen tutulum içerisinde fokal artmış tutulum izlenmesinden sonra klinisyenin rutin takip şeklindeki kararı yakın takip olarak değişmiştir. Takiplerde lezyonların kaybolduğu görüldü.

Palpabl kitlesi olan 4 olguda MM+USG görüntüleme sonuçları bir olguda benignite lehine (ve şüpheli İİAB), 2 olguda düzensiz sınırlı malignite lehine bir kitle ve 1 olguda multifokalite açısından şüpheli malignite lehine kitle olarak raporlanan olgularda lumpektomi planlanmışken, hepsinde SM'de multifokal veya multisentrik tutulum alanları izlenmesi üzerine, olgular özelliklerine göre MRM veya parsiel mastektomiye tabi tutulmuşlardır. Postoperatuar patoloji bulguları birden çok odakta kanser ile uyumlu geldi.

Böylece 106 hastalık serimizde toplam 20 (%18.8) hastada SM sonuçları hasta yönetimine az ya da çok direkt olarak etki etmiştir.

Çalışmamızda toplam 19 hastada (%17.9) daha önce geçirilmiş meme cerrahisi ve/veya biyopsi öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan 4 tanesinde (%3.8) bu işlem 3 aydan kısa bir süre önce, 9 tanesinde (%8.5) 3 ay ile 1 yıl arasında ve 7 tanesinde (%6.6) 1 yıl ve daha uzun bir süre önce uygulanmıştı.

Üç aydan daha kısa bir süre önce cerrahi işlem öyküsü olan 4 hastanın 1 tanesinde SM çalışmasında operasyon trasesi ile uyumlu orta dereceli tutulum, 1 tanesinde operasyon trasesi ile uyumlu hafif dereceli tutulum izlendi. Bu hastalarda klinik takip süresince herhangi bir lezyon saptanmadı. Diğer iki hastada operasyon lojunda fokal hafif dereceli tutulum

izlendi ve uygulanan genişletilmiş rezeksiyon neticesinde bu hastalardan 1 tanesinde AIH, diğesinde ise DCIS lezyonları tespit edildi.

Üç ay ile bir yıl arası bir süre önce cerrahi işlem öyküsü olan 9 hastanın 5 tanesinde SM'de tutulum izlenmedi. Geri kalan hastalardan 3 tanesinde operasyon trasesi ile uyumlu hafif dereceli tutulum ve 1 tanesinde operasyon trasesi ile uyumlu orta dereceli tutulum izlendi ve bu 4 hastanın takip değerlendirmelerinde operasyon lojunda operasyona bağılı bulgular tespit edildi, herhangi bir malignite bulgusu saptanmadı.

Bir yıl ve daha uzun bir süre önce cerrahi işlem öyküsü olan 7 hastadan hiçbirinde SM'de tutulum izlenmedi.



## TARTIŞMA

SM üzerinde çalışan araştırmacıların çoğu memelerdeki herhangi bir fokal MIBI tutulumunu pozitif sonuç olarak kabul ederken, memelerde tutulum gözlenmeyen veya heterojen tutulumu olan hastaların sonuçlarını ise negatif olarak kabul etmişlerdir. Bu radyofarmasötiğin invaziv meme kanserlerinde yüksek tutulumu varken benign lezyonlarda ve normal meme dokusunda daha düşük tutulumu vardır. Çalışmamızda toplam 106 hastada normal, diffüz heterojen ve hafif dereceli fokal tutulumları negatif sonuç ve orta ya da belirgin dereceli fokal tutulumları da pozitif sonuç kabul ederek SM'nin duyarlılığını %81, özgüllüğünü %87, pozitif öngörü değerini %41, negatif öngörü değerini %97 ve doğruluğunu %86 olarak bulduk. Literatürdeki pek çok çalışma sonuçları (39,80-83) ile paralel olarak bizim çalışmamızda da toplam duyarlılık ve özgüllük %80'nin üzerindeydi. Bununla birlikte duyarlılık ve özgüllük değerlerimiz, SM ile ilgili ilk çalışmaların, özellikle de Khalkhali ve ark.'nın (56) sonuçları ile karşılaştırdığımızda, nispeten düşük kalmaktadır. Bunun en büyük sebebinin, hasta popülasyonumuzdaki benign lezyon sayısının fazla oluşuna bağlı olduğunu ve kanser prevalansının düşük oluşunun özellikle de testin pozitif öngörü değerine etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bizim, literatürdeki pek çok çalışmanın tersine, mastalji şikayeti, palpabl kitle, geçirilmiş meme cerrahisi veya biyopsi öyküsü gibi değişik özellikleri olan geniş bir hasta grubu ile çalışmış olmamız da buna etki etmiş olabilir.

11 malign lezyondan (8'i palpabl, 3'ü nonpalpabl) 9'unu SM belirgin tutulum olarak doğrulukla tespit etti. Malign lezyonlarda patolojik olarak ölçülen en küçük çap 0.5 cm, en büyük çap ise 4.5 cm (ortalama çap=2.1 cm) idi. Yanlış negatif sonuçları olan 2 hastanın da nonpalpabl lezyonları vardı. SM ile ilgili ilk araştırmaları takip eden çalışmalarda nonpalpabl veya küçük meme kanserleri için SM'nin sınırlı bir hassasiyete sahip olduğu gösterildi ve bu da, genel amaçlı standart gama kameraların sınırlı uzaysal çözünürlükleri ile ilişkilendirildi (84). Ancak erken evre meme kanserlerini tespit etmede MIBI-SM'nin sınırlı hassasiyetinin tek nedeninin

enstrümantasyondaki sınırlamaların olmadığına dair pek çok neden vardır. MIBI, yüksek nükleer grade, yüksek proliferasyon endeksi, kapiller damar yoğunluğu ve artmış tümör kan akımı gibi daha agresif özellikler gösteren meme tümörlerinde daha fazla tutulma eğilimindedir. Buna karşılık, büyük lezyonlara göre, erken evre, nonpalpabl meme lezyonları daha az agresiv özelliklere sahip olabilirler (85,86). Bu iki hastadan bir tanesi primer meme kanseri tanısı almış olup neoadjuvan kemoterapi programını tamamlamış olan hastaydı. Bu hastanın histopatolojik incelemesinde 0.8 cm olarak ölçülen invaziv duktal karsinom tespit edildi. Yapılan çalışmalarda, KT sonrası, malign lezyonlarda, radyofarmasötik tutulum oranlarında düşme olabileceği gösterilmiştir (77,78). Yine bu hastalarda KT sonrası hücrelerin bir kısmında MDR veya MRP1 gen ekspresyonu olabileceği ve bunun da negatif SM ile sonuçlanabileceği bilinmektedir. Yanlış negatif sonuç saptanan diğer hastada ise, en büyük olduğu alanda 1.5 cm olarak ölçülen dağınık yerleşimli DCIS lezyonları tespit edildi. Meme karsinomunun bu erken formları için, büyük boyutlarda olsalar bile, invaziv kanserlere göre daha düşük oranlarda MIBI tutma eğiliminde oldukları gösterilmiştir (87). Bu durum, bazı yazarlarca desmoplastik reaksiyonların yokluğu ya da çok az oranlarda oluşu ile izah edilmektedir. Yine DCIS'larda hücrel atipi de düşük orandadır. Bu, MIBI ile küçük lezyonların saptanmasındaki başarısızlığın, belki de bu radyofarmasötik ile erken meme kanseri biyolojisi arasındaki uyumsuzluğun bir sonucu olduğunu göstermektedir.

13 adet yanlış pozitif sonuçtan 2 tanesi histopatolojik incelemede ve 1 tanesi de takiplerdeki görüntüleme çalışmalarında FKH olarak, 4 tanesi histopatolojik incelemede ve 1 tanesi de takiplerdeki görüntüleme çalışmalarında FA olarak (bunlardan 1 tanesi juvenil FA), 1 tanesi histopatolojik incelemede mastit olarak, 1 tanesi histopatolojik incelemede AIH olarak teşhis edildi, 1 hastada ise herhangi bir lezyon saptanmadı. SM çalışmalarında yanlış pozitif sonuçların muhtemel sebepleri olarak, özellikle de atipi ile birliktelik gösteren hiperplaziler gibi hiperproliferatif meme hastalıkları (88) ve yüksek mitotik aktiviteli juvenil adenomalar ya da bölgesel enflamasyonlar (89) gibi nedenler gösterilmiştir. Yanlış pozitif sonuçlar daha

çok lezyonların hiperselülaritesi ile ilişkili olabilir. Öncellikle FA veya FKH gibi hiperproliferatif meme hastalıkları gibi benign lezyon prevalansının yüksek olduğu bu çalışmada yüksek yanlış pozitif sonuç oranları sürpriz değildir. Bu seride lezyonların %10'u malign idi. Farklı serilerdeki SM çalışmalarında kanser prevalansı %41 ile %84 arası değişmektedir (88). Yanlış pozitif sonucu olan diğer 2 hastada ise orta dereceli operasyon trasesi ile uyumlu tutulum postoperatuar değişikliklere bağlı tutulum olarak değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda daha önce meme cerrahisi ve/veya eksizyonel biyopsi öyküsü olan toplam 19 hastadan 6 tanesinde operasyon trasesi ile uyumlu tutulum gözlemlendi. Bunların içinden 4 tanesinde hafif dereceli operasyon trasesi ile uyumlu ve 2 tanesinde orta dereceli operasyon trasesi ile uyumlu tutulum ameliyat travmasına bağlı tutulum olarak kabul edildi. Cerrahi işlemlerden sonra nonspesifik MIBI tutulumu olabileceği için, SM çalışması bu işlemlerden önce veya mümkün değilse daha sonraları yapılmalıdır. Literatürde, SM'nin bu işlemlerden tam olarak ne kadar bir süre sonra çalışılması gerektiğine dair kesin bir bilgiye rastlayamadık. Sadece Taillefer (53), bu süreleri doğrulayan seri çalışmaların olmadığını altını çizerek, meme biyopsisinden 4-6 hafta sonra ve meme cerrahisi veya radyoterapiden 2-3 ay sonra görüntüleme yapılması gerektiğini belirtmiştir. Hafif dereceli operasyon trasesi ile uyumlu tutulumu olan 4 hastadan 1 tanesinde 3 aydan daha kısa bir süre önce meme cerrahisi öyküsü ve 3 tanesinde 3-12 ay arasında biyopsi öyküsü varken orta dereceli operasyon trasesi ile uyumlu tutulumu olan 2 hastadan 1 tanesinde 3 aydan daha kısa bir süre önce biyopsi öyküsü ve diğerinde de 3-12 ay arasında biyopsi öyküsü vardı. Bizim çalışmamıza göre, cerrahi işlemin genişliğinden ziyade, süresi daha önemli bir faktör gibi durmakta ve en az 3 aylık bir bekleme periyodu gerekli gibi görünmektedir. Bu çalışmada 1 yıl ve daha uzun bir süre önce cerrahi işlem öyküsü olan 7 hastanın hiçbirinde SM'de tutulum izlenmedi. Buna göre cerrahi işlemlere bağlı nonspesifik MIBI tutulumu 12 aylık bir süreden sonra tamamıyla etkisini yitirmektedir. Ancak bu süreleri doğrulayacak daha geniş hasta grupları ile seri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca bu sonuç, SM çalışmalarını yorumlayan nükleer tıp hekimlerinin, hasta ile ilgili tüm klinik bilgilerden haberdar olması gerektiğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada metastatik aksiller lenf nodlarını SM nispeten düşük hassasiyetle tespit etti. Çalışmaların çoğunda da duyarlılık yüksek değildir ve %44 ile %79 arasında değişmektedir (55,90). Sintigrafinin düşük volümdeki lenf nodları için düşük rezolüsyonu ve aksiller bölgenin yüksek zemin aktivitesi bunun nedeni olabilir. Bu sonuç bir dezavantaj olarak kabul edilmemelidir çünkü aksiller bölge standart SM ile birlikte görüntülenmekte, ayrıca farklı bir protokol uygulanmamaktadır. Ancak lenf nodlarında metastaz varlığı konusunda SM tek başına kullanılmamalıdır. Eğer lenf nodu tutulumu görülmüşse, bu uygun bir biyopsi ile doğrulanmalıdır.

Bizim çalışmamızda SM, multifokal-multisentrik kanser varlığını %85 duyarlılık ve %75 özgüllük değerleriyle tespit etti. Toplam 11 malign lezyondan 7 tanesi (%64) multifokal-multisentrik kanser olarak tespit edildi. Anatomik görüntülemeler (tek başına MM veya USG ile beraber) 3 hastada kanserin multifokal-multisentrik yerleşimli olduğunu doğrulukla gösterirken SM bunu 6 hastada göstermiştir. Bu çalışmada multifokal-multisentrik kanser teşhisinde SM, MM ve/veya USG'ye göre daha etkin gözükmektedir. Cwikla ve ark. da, retrospektif çalışmalarında, SM'nin multifokal veya multisentrik hastalık tespitindeki duyarlılığının, anatomik görüntüleme modalitelerinin (MM, MM+USG veya tek başına USG) duyarlılıklarından daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (%52'ye karşın %22) (71). Bu yazarlara göre SM, MM veya USG'ye göre, neredeyse iki kat fazla oranlarda multifokal-multisentrik kanser tespit etme yeterliliğindedir.

Çok az olmayan bir hasta grubu ile çalıştığımız için hasta popülasyonumuzun, meme rahatsızlığı ile cerrahlara başvuran kadın ortalamasını yeterince yansıtabildiğine inanmaktayız. Bu hastaların yönetiminde, SM'nin klinik veriler ve görüntüleme protokollerine eklenmesi ile, 20 hastada (%18.8) etki sağlandı. Bu etki 9 olguda (%8.5) benign lezyonlarda gereksiz biyopsi sayısını azaltma şeklinde gerçekleşti. Bu

gruptaki hastalar nispeten genç olan (yaş ortalaması 45) kadınlardan oluşmaktaydı ve %89'unda mammografik olarak dens meme yapısı vardı. MM'nin düşük pozitif öngörü değeri (yayınlanmış çoğu çalışmada %10-40 arasında bildirilmiştir) benign lezyonlarda fazla sayıda meme biyopsisinin yapılmasına neden olmaktadır ve bu durum hem maliyeti arttırmakta hem de daha sonraki mammografik incelemeleri zorlaştırmaktadır. Bundan da öte, genç kadınlarda, FKH'larda, dens memelerde veya biyopsi sonrası incelemelerde MM'nin hassasiyeti daha düşüktür (64-65). Buna karşılık bu tür lezyonlar SM için tanısal zorluk arzmemektedir. Prats ve ark.'nın çalışmasında, malignite için düşük ve belirsiz MM sonuçları ve 1 cm'den büyük lezyonları olan hastalarda, tanısal protokollere SM'nin dahil edilmesi ile biyopsi sayılarında %34'lük bir azalma olabileceği belirtilmiştir (91). Benzer şekilde Khalkhali ve ark. da, meme kanseri çalışmalarında, malignite için düşük olasılıklı ve belirsiz lezyonlarda biyopsi sayılarını azaltmada, nükleer tıbbın faydalı olduğunu vurgulamışlardır (92). %97'lik yüksek negatif öngörü değeri ile sonuçlanan çalışmamız, yüksek olasılıkla benign bulguları olan hasta grubunda negatif SM sonuçlarının gereksiz biyopsi sayılarını azaltmada yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada SM'nin bu alandaki %8.5 'lik etkisi Prats ve ark. ile Khalkhali ve ark.'nın oranlarına göre daha düşüktür. Bunun nedeni muhtemelen çalışma grubumuzdaki vaka dağılımının bu yazarlarınkinden daha farklı olmasıdır.

SM hasta yönetiminde, 2 olguda (%1.9) eksizyonel biyopsi kararlaştırılması yönünde etki etti. Bu grupta yer alan hastalardan birinde klinik değerlendirmeler sonucu benign olarak düşünülen meme lezyonunun takibi düşünülmekteydi. Diğer hastada ise malignite nedeniyle meme cerrahisi planlanmıştır. SM'de bu hastalardan ilkinde belirgin dereceli tutulum saptandı. Diğer hastada cerrahi planlanan lezyonda yüksek MIBI tutulumunun yanı sıra, karşı memede hafif dereceli tutulum gösteren ikinci bir lezyon bulundu. SM, klinisyenin bu yeni lezyonlara, biyopsi planlamasına katkıda bulundu. Bu lezyonlardan ilkinde AIH (yanlış pozitif SM sonucu), ve ikincisinde duktal hiperplazi saptandı. Waxman yanlış pozitif SM sonuçlarının premalign potansiyeli yansıtabileceğini belirtmiştir. Özellikle atipik hiperplazili

hastalar pozitif sintigrafik bulgular için yüksek insidens göstermektedir (88). Atipik intraduktal hiperplazi, meme kanseri gelişiminde, gen mutasyonundan (BRCA-2) sonraki en güçlü risk faktörlerinden birisidir. Meme biyopsilerinde AIH saptanan hastalarda, daha sonrasında meme kanseri gelişimi açısından, 4-5 kat artmış risk olduğu bildirilmiştir (93,94). AIH muhtemelen malignitenin erken göstericisidir ve cerrahlar genellikle bu lezyonları da negatif cerrahi sınırlarla eksizye etmeyi tercih ederler (95). AIH haricinde de hiperproliferatif meme hastalığı olan kadınların proliferatif olmayan benign meme hastalıklarına göre meme kanseri gelişimi için daha yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir. Bu hastalarda, pozitif MIBI çalışmasının belki de prognostik bir değeri vardır. Bununla birlikte palpabl lezyonu olan hastalarda negatif SM proliferatif meme hastalığı olasılığını önemli ölçüde düşürmektedir (88). Benign meme hastalıklarında SM'nin rolünü prospektif olarak sadece Maunda ve ark. araştırmıştır. Bu araştırmacılar çalışmalarını, SM'nin benign ve malign meme lezyonlarının ayırımında kullanılabileceğini belirterek sonlandırmışlardır (96). Bu yazarlar, erken ve geç olmak üzere iki aşamalı bir SM görüntüleme tekniği uygulamışlardır. Bu nedenle bizim çalışmamızla birebir karşılaştırmak uygun değildir.

SM hasta yönetiminde, 2 olguda (%1.9) genişletilmiş rezeksiyon kararının pekiştirilmesi yönünde etki etti. Primer lezyonları cerrahi sınıra yakın bulunan bu hastalarda geleneksel görüntüleme yöntemleri postoperatif yapısal bozukluklar nedeniyle belirsiz sonuçlar verdi. SM'de ise hafif dereceli olmasına rağmen fokal tutulum görüldü. Rezidüel hastalık açısından yüksek ihtimalli olan bu hastalarda, klinisyen, SM'deki tutulumu da dikkate alarak ikinci bir operasyon planladı. Hastalardan birinde AIH, diğerinde DCIS saptandı. Bu durumda, yüksek riskli hastalarda SM'deki herhangi bir fokal tutulum şüpheli olarak değerlendirilmelidir. Literatürde rezidüel hastalık tespitinde SM'nin rolünü inceleyen az sayıdaki çalışmalarda, SM'nin, tek başına MM veya USG'ye göre iki kat fazla oranda nüks tespit edebildiği belirtilmiştir (97). Bizim bulgularımıza göre SM anatomik değişikliklerden etkilenmeyen bir tetkik olarak tedavi etkinliğini monitörize etmede kullanışlı olabilir. Cerrahi girişimlerden dolayı oluşabilen yapısal bozukluklar veya

skarlaşmalar mammografik değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (40). Memede anatomik görüntülemeye dayalı MRG dahil tüm tetkiklerin tedavi sonrası tanısal doğruluklarında düşme olduğu göz önünde bulundurulunca SM'nin bu alanda önemli katkılarının olabileceği aşıkardır (59).

SM hasta yönetiminde, 4 olguda (%3.8) geniş cerrahi eksizyon kararlaştırılması yönünde etki etti (multisentrik hastalık şüphesi ile MRM n=2, multifokal hastalık şüphesi ile parsiyel mastektomi n=2). Bu hastalardan 3 tanesinde histopatolojik incelemede multipl alanlarda tümör varlığı teyit edildi ve geleneksel görüntüleme yöntemleri bunlardan yalnızca bir tanesinde multifokal kanser varlığı açısından şüpheli bulgular içeriyordu. SM'de ise birden fazla odakta tutulum tespit edildi. Aguilar ve ark. (98) "yetersiz cerrahi sınır" nedeniyle memeye ikinci bir operasyondan kaçınabilmek için SM'nin, pozitif olduğu taktirde, çok daha radikal cerrahi planlamaya yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Multisentrik hastalık varlığında sınırlı rezeksiyon stratejisi yetersiz tümör rezeksiyonuna yol açar, bu da hastalığın rezidüel odakları dolayısıyla artmış bölgesel nüks hızı ile sonuçlanır. Multisentrik hastalık varlığında, yeterli bölgesel kontrol sağlamak için mastektomi tercih edilmelidir (59). Vargas ve ark. (99) da multisentrik kanser tespitinde MM'ye göre SM'nin daha yüksek duyarlılıkta olduğunu (%12.5'e karşılık %62.5) bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda, ilginç olarak patoloji sonucu tek odakta büyük (4.5 cm) bir tümör olarak bildirilen bir hastada, SM multifokal yerleşimli tümör tanımlamıştı. Büyük tümörler heterojen MIBI tutulumu gösterebilir. Bu durum bu vakadaki multipl tutulumları açıklayabilir. İlginç olarak bu hastada diğer görüntüleme yöntemlerinde (USG) de birbirine yakın iki küçük solid lezyon tariflenmişti, ancak SM'deki odaklar daha büyük bir alanda yerleşim göstermişti. Bu da SM'deki multipl tutulumların, multifokal-multisentrik tümör varlığını temsil etmesinin yanı sıra, beklenenden büyük tümörlerin varlığını da temsil edebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgulara dayanarak, SM'nin cerrahlara MKC gerektiren hastalarda "negatif cerrahi sınırlar" elde etmek için seçilecek cerrahi yaklaşımı belirleme konusunda yardımcı olabileceğini söyleyebiliriz.

Bu çalışmada SM 1 olguda (%0.9), mammografik veya klinik olarak primer meme karsinomu kanıtı olmayan, metastatik aksiller adenokarsinomlu vakaları incelemede katkı sağladı. Meme karsinomu bazen negatif MM, negatif USG ve aksiller lenf nodu metastazı şeklinde kendini gösterebilir (TxN1 tümör). Bu tür hastalar için MM'de meme karsinomu bulgularının sıklığı düşüktür (59). Literatürde SM'nin bu klinik endikasyondaki etkinliğini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda, bu vakada pozitif sonuç veren tek yöntem SM idi. Buna dayanarak bu tür hastalarda primer tümörünü bulmak için, kolay uygulanabilen bir yöntem olarak SM'nin çalışılması gerektiğini söyleyebiliriz. Bu tür hastalarda MRG'nin de yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (100).

SM 2 olguda (%1.9), daha sıkı klinik takip kararlaştırılmasına etki etti. Bu gruptaki hastalarda, klinik değerlendirme ve görüntülemeler benignite ile uyumluydu, ancak, SM bir tanesinde fokal pozitif diğerinde ise diffüz heterojen tutulum zemininde şüpheli pozitif tutulum odakları gösterdi. Takiplerde lezyonların kaybolduğu görüldü. Scopinaro ve ark. bazen, SM çalışmalarında %5 kadar vakada, ne bir benign ne de bir malign lezyon bulunamayabileceğini belirtmişlerdir (101). Bu yazarlar, bunun sebebinin, meme dokularının zemin aktivitesinden kaynaklanan teknik bir problemle ilişkilendirmişlerdir ve pozitif SM sonucunun herhalükarda bir alarm olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Sonuçlar bölümünde üzerinde durmadığımız bir konunun da ayrıca üzerinde durmak gerekir. Bu da anamnez, FM, MM ve USG bulgularına göre benignite yönünde karar alınmış olgularda, SM'nin de aynı bulguları desteklemesi, klinisyenin bu hastaların yönetiminde aldığı kararlar konusunda güven artırıcı rol oynamıştır.

Sadece mastalji şikayeti ile müracaat eden ve FM ve görüntüleme yöntemleri ile memede lezyon saptanmayan 29 olgudan sadece 1'inde SM yanlış pozitif sonuç verdi, geri kalan 28 tanesini doğrulukla benign olarak tespit etti. Meme ağrısı olan kadınlar genel cerrahi rutininde önemli bir yer



tutmaktadır ve bunların büyük çoğunluğu benign meme hastalığı ile kendini gösteren genç kadınlardır. Mastalji genellikle meme kanserlerine eşlik etmez, çoğunlukla benign meme rahatsızlıkları ile birlikte görülür (1). Bizim çalışmamızda da mastaljili hastaların (yaş ortalaması 42) hiçbirinde malignite saptanmadı. Bir meme rahatsızlığında öncelikli olan meme kanserinin teşhis edilmesi ya da dışlanmasıdır. MIBI'nin oldukça yüksek negatif öngörü değeri, negatif SM sonuçlarının, benignite açısından yüksek öngörüsünü yansıttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki yüksek NPD cesaret vericidir ve SM'nin, mastalji şikayeti olan hastalarda, benign-malign meme hastalıklarının hızlı bir şekilde ayırt edilmesinde ve ciddi bir durumu olanların müdahalesine öncelik vermede kullanılabileceğini göstermektedir.

## SONUÇ

SM meme kanseri için bir tarama testi değildir, ancak fizik inceleme ve MM, USG gibi geleneksel görüntülemeler yapıldıktan sonra, bazı olgularda hasta değerlendirmesine katkılar sağlayabilir. Normal meme dokusu ile meme kanserleri arasındaki biyokimyasal farklılıkları kullanma yeteneği, anatomik bazlı meme görüntülemesine, radyotracer görüntülemeyi etkili bir tamamlayıcı haline getirmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, palpabl ve benign olma olasılığı yüksek olan lezyonlarda, SM'nin tanısal yöntemlere dahil edilmesi ile gereksiz meme biyopsilerinin sayısının azaltılmasında katkılar sağlanmaktadır. Malignite için yüksek olasılıklı hastalarda ise SM multifokal-multisentrik hastalık tespitinde, tedavi sonrası bölgesel nüks takiplerinde, TxN1 hastalarda primer tümörü göstermede kullanışlı olabilir. Elbette bu sonuçların küçük çalışma gruplarından çıktığı göz önünde bulundurulmalı ve büyük prospektif çalışmalarla doğrulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Onat D, Göksel H, Nemato T. Meme hastalıkları. Sayek İ. Temel cerrahi. 1. baskı Ankara: Güneş kitabevi, 1991:494-545.
2. Willett CW, Rockhill B, Hankinson ES, Hunter JD, Colditz AG. Epidemiology and Nongenetic Causes of Breast Cancer in: Harris RJ. Diseases of the Breast, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000:175-220.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Canser J Clin 1999;49:33-64.
4. Taş F, Şakar B. Meme kanserinin lenfatik yayılımı. Topuz E, Aydınler A, Dinçer M ark. Meme kanseri. 1. baskı. İstanbul: Nobel, 2003:650-656.
5. Bruneton JN, Caramella E, Hery Michel, Aubanel D, Manzano JJ, Picard JL. Axillary lymph node metastases in breast cancer: Preoperative detection with US. Radiology 1986;158:325-326.
6. Singletary SE, Allred Craig, Ashley Pandora, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-3636.
7. Jacquilat C, Weil M, Bailet F, et al. Result of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in breast conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. Cancer 1990;66:119.
8. Johnsen C. Breast disease. A clinical study with special reference to diagnostic procedures. Acta Chir. Scand. 1975;454:108.
9. Steinberg JL, Trudeau ME, Ryder DE, et al. Combined fineneedle aspiration, physical examination and mammography in the diagnosis of palpable breast masses: their outcome for women with primary breast cancer. *Can J Surg* 1996; 39: 302–311.
10. Wilczek B, Aspelin P, Bone B, Pegerfalk A, Frisell J, Danielsson R. Complementary use of scintimammography with 99m-Tc-MIBI to triple diagnostic procedure in palpable and non-palpable breast lesions. Acta Radiologica 2003;44:288-293.
11. Tuncel E. Lokomotor sistem, yumuşak doku, meme. Klinik Radyoloji. 1. baskı Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:562-568.
12. Kopanas DB. The positive predictive value of mammography. AJR Am J Roentgenol 1992;158:521-526.
13. Tabar L, Fagerberg CJ, Duffy SW. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: Recent results and calculation of benefit. J Epidemiol Community Health 1989;43:107-114.
14. Sickles EA. Mammographic features of early breast cancer. Am J Roentgenol 1984;143:461-464
15. Niloff PH, Sheiner NM. False-negative mammograms in patients with breast cancer. Can J Surg 1981;24:50-52.
16. Mayer JE, Sonnenfeld MR, Greenes RA. Preoperative localization of clinically occult breast lesions; experience at a referral hospital. Radiology 1988;169:627-628.

17. Mann BD, Giuliano AE, Bassett LW. Delayed diagnosis of breast cancer as a result of normal mammograms. *Arch Surg* 1983;118:23-25.
18. Tunacı M. Nonpalpabl meme lezyonlarında ince iğne aspirasyon ve kesici iğne biyopsisi. *Türk Radyoloji Dergisi* Mart 1998 Cilt:33 sayı:1.
19. Gordon BP, Gagnon AF, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine- needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow up. *Radiology* 2003;229:245-249.
20. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *RCNA* 2000;138:791-807.
21. Stavros TA, Thickman D, Rapp CL et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123-134.
22. Pamilo M, Sovia M, Lavast EM. Real time ultrasound, axillary mammography and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1989;8:115.
23. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P. Sensitivity of contrast enhanced MR imaging of the breast. *MRI Clin North Am* 1994;2:527-583.
24. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196:593-610.
25. Bone B, Pentek Z, Perbeck L, et al. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. *Acta Radiol* 1997;38:489-496.
26. Tiling R, Sommer H, Pechmann M, et al. Comparison of technetium-99m-sestamibi scintimammography with contrast-enhanced MRI for diagnosis of breast lesions. *J Nucl Med* 1997;38:58-62.
27. Helbich TH, Becherer A, Tratting S, et al. Differentiation of benign and malign breast lesions: MR imaging versus Tc-99m-sestamibi scintimammography. *Radiology* 1997;202:421-429.
28. Hrungr JM, Sonnad SS, Schwartz JS, et al. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. *Acad Radiol* 1999;6:387-397.
29. Tan JE, Orel SG, Schnall MD, et al. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging-guided surgery in the evaluation of patient with early-stage breast cancer for breast conservation treatment. *Am J Clin Oncol* 1999;22:414-418.
30. Yeow K, Lo Y, Wang C, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy as an initial diagnostic test for palpable breast masses. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1313-1317.
31. Parker SH, Jobe EW, Yakes WF. Breast intervention. In: Castenade-Zuniga WF, Tadavarthy SM eds. *Interventional Radiology*. 2nd. ed. Baltimore, London: Williams and Wilkins, 1992: 1289-1309.
32. Berg AW. Image guided breast biopsy and management of high risk lesions. *Radiol Clin N Am* 2004;42:935-994.

33. Berg AW, Hruban HR, Kumar D, et al. Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy. *Radiographics* 1996;16:1111-1130.
34. Abdel-Dayem HM, Scott AM, Macapinlac HA, et al: Role of 201Tl chloride and 99mTc sestamibi in tumor imaging, in Freeman L (ed): *Nuclear Medicine Annual*. New York, NY, Raven Press, 1994, pp 181-234.
35. Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, et al: Mechanism of 201Tl uptake in tumours. *Eur J Nucl Med* 1989;15:376-379.
36. Muller ST, Guth-Tougelids B, Creutzig GH: Imaging of malignant tumors with Tc-99m MIBI SPECT. *Eur J Nucl Med* 1987;28:562-565.
37. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJ. Scintigraphic Imaging of breast cancer: a review. *Nucl Med Commun* 1997;18:698-709.
38. Stuntz M, Khalkhali I, Kakuda J. Scintimammography. *Semin Breast Dis* 1997;2:1-10.
39. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, and Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;80:115-126.
40. Buscombe J, Hill J, Parbhoo S. The clinical role of scintimammography. In: Buscombe J, Hill J and Parbhoo S eds. *Scintimammography. A guide to good practice*. Birmingham: Gibbs Associates Limited, 1998; 34-42.
41. de Jong M, Bernard BF, Breeman WA, Ensing G, Benjamins H, Bakker WH, Visser TJ, Krenning EP. Comparison of uptake of 99mTc-MIBI, 99mTc-tetrofosmin and 99mTc-Q12 into human breast cancer cell lines. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1361-1366.
42. Maublant JC et al. Hexakis (2-methoxyisobutyl-isonitrile) technetium-99m and thallium-201 chloride: Uptake and release in cultured myocardial cells. *J Nucl Med* 1998;29:48-53.
43. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D: Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2 methoxyisobutylisonitrile) technetium in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990;31:1646-1653.
44. Maublant J, Zheng Z, Rapp M, et al: In vitro uptake of Tc-99m tetrofosmin in carcinoma cell lines and normal cell lines: Comparison with Tc99m sestamibi and Tl-201. *J Nucl Med* 1993;34:1949-1952.
45. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, et al. Subcellular distribution and analysis of Tc-99m MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992;33:1516-1521.
46. Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbeele AD, et al: Uptake of the cation hexakis (2-methoxy isobutylisonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 1990;50:2148-2202.
47. Crane PD, Onthank DC, Bourque CR, et al: Autoradiography and radioscintigraphy of technetium-99m-sestamibi in c-neu transgenic mice. *J Nucl Med* 1995;36:1862-1868.
48. Papantoniou V, Christodoulidou J, Papadaki E, et al: Uptake and

- washout of  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid and  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi in the assessment of histological type and grade in breast cancer. *Nuc Med Commun* 2002;23:461-467.
49. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al: Functional imaging of multidrug resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-984.
  50. Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, et al: Technetium- $^{99m}$ -sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: Correlation with *mdr* gene expression. *J Nucl Med* 1996;37:286-289.
  51. Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, et al: Primary breast cancer imaging with technetium- $^{99m}$  sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med* 1996;23:980-986.
  52. Hendrikse NH, Franssen EJJ, van der Graaf WTA, Meijer C, Piers DA, Vaalburg W and De Vries EGE:  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi is a substrate for P-glycoprotein and the multidrug resistance-associated protein. *Br J Cancer* 1998;77: 353-358.
  53. Taillefer R. Clinical application of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintimammography. *Semin Nucl Med* 2005;35:100-115.
  54. Diggles L, Mena J, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent breast scintimammography. *J Nucl Med Technol* 1994;22:165-70.
  55. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, et al: Technetium- $^{99m}$ -sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;36:1758-1765.
  56. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al: Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994;178:491-497.
  57. Schillaci O, Scopinaro E, Danieli R, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintimammography in patients with suspicious breast lesions: comparison of SPET and planar images in the detection of primary tumours and axillary lymph node involvement. *Nucl Med Commun* 1997;18:839-845.
  58. Nagaraj N, Waxman A, Ashok G, et al: Comparison of SPECT and planar  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi (MIBI) imaging in patients with carcinoma of the breast. *J Nucl Med* 1994;35:229-234.
  59. Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:35-45.
  60. Brem RF, Schoonjans JM, Kieper DA, et al. High-resolution scintimammography: a pilot study. *J Nucl Med*. 2002;43:909-915.
  61. Gupta P, Waxman A, Nguyen K, et al. Correlation of sestamibi uptake with histopathologic characteristics in patients with benign breast disease [abstract]. *J Nucl Med* 1996;37(suppl):250.
  62. Scopinaro F, Schillaci O, Ussif W, Nordling K, Capoferro R, De Vincentis G, Danieli R, Ierardi M, Picardi V, Tavolaro R, Collela AC: A three center study on the diagnostic accuracy of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintimammography. *Anticancer Res* 1997;17:1631-1634.
  63. Cutrone JA, Khalkhali I, Yospur LS, Diggles L, Weinberg I, Pong EM, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintimammography for the evaluation of breast masses in patients with radiographically

- dense breasts. *Breast J* 1999; 5: 383-388.
64. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grontof O. Update of the Swedish two county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin N Am* 1992;30:187-210.
  65. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials* 1993;2 Doc NR 32.
  66. Tabar L, Dean PB. Mammographic parenchymal patterns: risk indicator for breast cancer? *JAMA* 1982;247:185-89.
  67. Williams MB, Schnall MD: Future imaging in the diagnosis of breast diseases. *Radiology* 1998;206:297-300.
  68. Haagensen CD. Anatomy of the mammary gland. In: Haagensen CD, ed. *Disease of the breast*. 3th ed. Philadelphia, London: WB Saunders, 1986:1-46.
  69. Taillefer R. The role of 99mTc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* 1999;29:16-40.
  70. Saphner T et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738-2746
  71. Cwikla JB, Buscombe JR, Holloway B, et al. Can scintimammography with 99mTc-MIBI identify multifocal and multicentric primary breast cancer? *Nucl Med Commun*. 2001;22:1287-1293.
  72. Sultana S, Howard DM, Smith AN, Sillar R, Clark D, Booker JA. Analysis of early outcome following breast cancer surgery of patient investigated by Tc-99m sestamibi scintimammography. *World J Nucl Med* 2004;3:33-40.
  73. Fisher B, Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR. Sounding board. Breast-cancer management: alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med* 1979;301:326-328.
  74. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. American College of Radiology, American College of Surgeons, College of American Pathologists, and Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin* 1998;48:83-107.
  75. Drew PJ, Chatterjee S, Turnbull LW, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:599-603.
  76. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHCL. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving. *Cancer* 1985;56:979-990.
  77. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by technetium 99m-MIBI scintimammography in breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92:232-239.
  78. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ and Livingston RB: Monitoring the response of patients with primary breast cancer breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using

- [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer* 1999;85: 2410-2423.
79. Allen MW, Hendi P, Schwimmer J, et al: Decision analysis for the cost effectiveness of sestamibi scintimammography in minimizing unnecessary biopsies. *Q J Nucl Med* 2000;44:168-185.
  80. Lu G, Shih WJ, Huang HY, et al: 99mTc-MIBI mammoscintigraphy of breast masses: Early and delayed imaging. *Nucl Med Commun* 1995; 16:150-156.
  81. Burak Z, Argon M, Memi S: Evaluation of palpable breast masses with Tc99m MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. *Nucl Med Commun* 1994;15:604-612.
  82. Villanueva-Meyer J, Briscoe LJE, Cesani F, et al: Mammoscintigraphy with technetium-99m-sestamibi in suspected breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37:926-930.
  83. Mafioli L, Agresti R, Chiti A, et al: Prone scintimammography in patients with non-palpable breast lesions. *Anticancer Res* 1996;16:1269-1274.
  84. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med* 1998;25:375-385.
  85. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002;43:500-509.
  86. Molino A, Pavarana M, Micciolo R, et al. Comparative study of clinical, pathological and biological characteristics of symptomatic versus asymptomatic breast cancers. *Ann Oncol* 2000;11:581-586.
  87. Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, et al. 99mTc-MIBI scintimammography in 300 consecutive patients: factors that may affect accuracy. *Nucl Med Commun* 1999;20:1113-1121.
  88. Waxman AD: The role of 99mTc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997;27:40-54.
  89. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, et al: Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med* 1996;37:626-630.
  90. Taillefer R, Robidoux A, Turpin S, Lambert R, Cantin J, Leveille J. Metastatic axillary lymph node 99mTechnetium-MIBI imaging in primary breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:459-64.
  91. Prats E, Aisa F, Abos MD, et al. Mammography and 99mTc-MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med*. 1999;40:296 –301.
  92. Khalkhali I, Cutrone JA, Diggles L, Mishkin FM. The role of nuclear medicine imaging for the evaluation of patients with breast abnormalities. In: Freeman LM, ed. *Nuclear medicine annual* 1996. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 113–142.
  93. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146 –51.
  94. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1998;128:467–77.



95. Gadzala DE, Cederbom GJ, Bolton JS, et al. Appropriate management of atypical ductal hyperplasia diagnosed by stereotactic core needle breast biopsy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:283–286.
96. Maunda KY, Chande H, Mselle TFA and Bomangi JB. <sup>99m</sup>Tc sestamibi scintimammography in the diagnosis of palpable breast masses. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 141-144.
97. Cwikla JB, Buscombe JR, Parbhoo SP, et al. Use of <sup>99m</sup>Tc-MIBI in the assessment of patients with suspected recurrent breast cancer. *Nucl Med Commun*. 1998;19:649–655.
98. Aguilar J, Andres B, Nicolas F, Muelas M, Perez-Flores D, Aguayo JL. Value of <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintimammography in women with impalpable breast lesions seen on mammography. *Eur J Surg* 2001; 167: 344–346.
99. Vargas HI, Agbunag RV, Kalinowski A, et al. The clinical utility of Tc-<sup>99m</sup> sestamibi scintimammography in detecting multicentric breast cancer. *Am J Surg*. 2001;67:1204 –1208.
100. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220:13-30.
101. Scopinaro F, Massa R. Role and perspectives of scintimammography. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 2003;497:14–20.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, gerek asistanlık eğitimim boyunca gerekse ihtiyacım olan her koşulda desteğini yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Eray ALPER'e, çok değerli katkılarından dolayı ve eğitimim ile bu tezin oluşumunun her aşamasında yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Tayyar AKPINAR'a ve asistanlık eğitimim süresince emeği geçen sayın hocam Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ'a öncelikle teşekkür ederim. Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma, tüm nükleer tıp personeline, yardımları azınsanmayacak olan Meme Cerrahisi Bilim Dalı çalışanlarına ve özellikle Prof. Dr. Şehsuvar GÖKGÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1977 Bulgaristan, Kırcaali doğumluyum. İlk öğrenimimi Kırcaali'de, orta öğrenimimi Bursa Yıldırım Beyazıt Lisesinde tamamladım. 1995 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp öğrenimine başladım. 2001 yılında tıp doktoru ünvanı ile mezun oldum. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ihtisas yapmak üzere Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım.

Bursa Tabip Odası ve Türkiye Nükleer Tıp Derneği üyesiyim.