



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

**PET/BT'NİN MEME KANSERİ'NDE HASTA TAKİBİNE KATKISI**

**Dr. Faik ERSOY**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA, 2008**



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

**PET/BT'NİN MEME KANSERİ'NDE HASTA TAKİBİNE KATKISI**

**Dr. Faik ERSOY**

**Danışman: Prof. Dr. Eray ALPER**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA, 2008**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ.....	1-30
GEREÇ ve YÖNTEM.....	31-36
BULGULAR.....	37-44
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	45-50
KAYNAKLAR.....	51-58
EKLER.....	59-62
TEŞEKKÜR.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	64

## ÖZET

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) onkolojide önemli yeri olan ve giderek yaygınlaşan bir görüntüleme yöntemidir. Biz bu çalışmada F18-florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT'nin meme kanserli olguların takibine katkısını, Tc99m-metilendifosfonat (MDP) kemik sintigrafisi bulguları, tümör belirteçleri, klinik parametreler ve mevcut radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sonuçları ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

Haziran 2006 ile Eylül 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na meme kanseri tanısıyla FDG-PET/BT çekimi yapılmak üzere gönderilen ve aynı zamanda yakın tarihli (en fazla 3 ay) Tc99m-Metilendifosfonat (MDP) ile kemik sintigrafisi çekimi yapılmış ve tümör belirteç düzeyi bakılmış toplam 50 hasta çalışmaya alındı.

Tüm olguların PET/BT görüntülemeleri anabilim dalımızda mevcut çok kesitli BT entegre edilmiş PET tarayıcıda (Siemens Biograph 6 LSO) yapıldı. Kemik sintigrafisi çekimleri 31 (%62) hastada bizim merkezimizde, 19 (%38) hastada ise farklı dış merkezlerde yapılmıştı.

Olguların 16'sında (%32'sinde) PET/BT ile progresyon saptandı. Progresyon saptanan bu olguların 14'ünde (%87'sinde) tümör belirteçleri yüksekti . PET/BT ile progresyon saptanan olguların 2'sinde (%13'ünde) ise tümör belirteçleri normaldi.

9 olguda (%18) PET/BT çekimi sonrası evre değişikliği olmuştur. 9 olgunun tamamında evrede artış saptanmıştır.

Sonuç olarak ,FDG-PET/BT konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar parametreler ile karşılaştırıldığında meme kanseri olgularının takibinde avantajlar getirmektedir. FDG-PET/BT meme kanseri olgularının yeniden değerlendirilmesinde tümör belirteçleri ve kemik sintigrafisi gibi parametrelerden daha güvenilir, doğruluğu daha yüksek bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET/BT'nin avantajlarından biri de iskelette olduğu kadar, lenf nodları, yumuşak doku ve organların değerlendirilmesinde de

kullanılabilmesidir. Ancak FDG-PET/BT'nin maliyeti ve ulaşılabilirliği ile osteosklerotik metastazların kemik sintigrafisi ile daha iyi saptanabildiğine dair yaygın görüşler nedeniyle bu yöntemlerin birbirinin tamamlayıcısı olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı düşünölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, FDG-PET, Kemik sintigrafisi, kemik metastazı

## **SUMMARY**

### **The Impact of PET/CT on Clinical Management of Breast Cancer Patients**

Positron Emission Tomography with 18-Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) is an imaging technique that has a great importance and is becoming more widespread in oncology. In our study, we aimed to evaluate the role of FDG-PET in follow-up of the breast cancer patients and to assess the findings of PET/CT with the findings of Tc99m-methylene diphosphonate (MDP) bone scintigraphy, tumor markers, clinical parameters and existing radiologic imaging modalities.

50 breast cancer patients referred to Uludag University Faculty of Medicine Nuclear Medicine Department for FDG-PET/CT imaging between June 2006 and September 2007 who had Tc99m-methylene diphosphonate (MDP) bone scintigraphy and tumor markers examination in the last 3 months were included in our study.

The PET/CT scanning of all patients were done with the present PET scanner integrated with multislice CT (Siemens Biograph 6 LSO) in our department. In 31 patients (62%), bone scintigraphy was performed in our center but in 19 patients (38%) it was performed in other centers.

In the 16 patients (%32 of all patients) progression was determined with PET/CT scanning. In 14 of these patients with progression, the tumor markers were elevated. In the remaining 2 patients, tumor markers were normal.

The stage of the cancer was altered in 9 cases (18%) after PET/CT scanning. In all nine cases, PET/CT scanning increased the stage of the disease.

As a result; when FDG-PET/CT scanning is compared with the conventional imaging modalities and laboratory parameters, FDG-PET/CT has advantages in follow-up of breast cancer patients. In the follow-up of breast cancer patients, FDG-PET/CT is more reliable method than the parameters like tumor markers and bone scintigraphy. One of the advantages of the FDG-PET/CT scanning is its ability in the assesment of lymph nodes, soft tissues and organs as well as in skeleton. But due to the accessibility and cost of FDG-PET/CT and common agreement about the superiority of bone scintigraphy in the detection of osteosclerotic metastasis, it is suggested to use both imaging procedures as complemantary to each other, instead of using only one of them.

**Key Words:** Breast cancer, FDG-PET, bone scintigraphy, bone metastasis.

## GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Doğan her 15 kız çocuğundan biri yaşamının bir döneminde meme kanseri olmaktadır. Çok nadir olmakla birlikte erkeklerde de görülebilir. Son yıllarda meme kanseri insidansının yıllık 100 binde 102'ye çıktığı gözlenmektedir. Solid tümörler genellikle sistemik terapiye iyi yanıt vermezken, meme kanseri en kemosenitif solid tümörlerden biridir. Ancak erken evre hastalıkta dahi, adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen, birçok olgu cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı relaps veya metastaz ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle erken teşhis, relaps ve metastazların tespitinde doğru hasta takibi büyük önem kazanmaktadır. Bu hastaların rekürens yönünden takibi genel olarak klinik muayeneye dayalı olmakla birlikte akciğer grafisi, ultrasonografi (USG), kemik sintigrafisi (KS), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MR) ve serum tümör belirteç seviyeleri en sık başvuru laboratuvar metotlarıdır.

Kemik sintigrafisi meme kanseri olgularında kemik metastazlarının belirlenmesinde kullanılan noninvaziv bir nükleer tıp tekniğidir. Metastatik lezyonda meydana gelen artmış metabolik kemik turnover'ına dayanarak çok duyarlı bir tetkik olarak kullanılmaktadır (1). Ancak kemik sintigrafisinin özgüllüğü düşüktür, özellikle dejeneratif hastalıklarda yalancı pozitif sonuçlar verebilir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 1990'lı yılların başında, klinik onkoloji ile tanışmış ve o yıllarda meme kanseri olgularında da ilk sonuçlar alınmaya başlanmıştır (2). O dönemden günümüze Flor-18-florodeoksiglukoz (FDG)-PET, meme kanserinde lenf nodu evrelemesi, sistemik evreleme, tekrarlayan-metastatik hastalıkta yeniden evreleme ve tedavi cevabı takibinde etkin, doğruluğu oldukça yüksek bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada FDG-PET/BT'nin meme kanserli olguların takibine katkısı, Tc99m-metilendifosfonat (MDP) kemik sintigrafisi bulguları, tümör



belirteçleri, klinik parametreler ve mevcut radyolojik görüntüleme yöntemlerinin bulguları ile birlikte değerlendirilmiştir.

### **Meme Kanseri :**

Meme kanseri kadın popülasyonunda cilt dışı kanserler arasında en sık görülen kanser ve ikinci en sık kanser nedeni ölüm sebebidir (3). Son yıllarda meme kanseri insidansının yıllık 100 binde 102'ye çıktığı gözlenmekte olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin % 31'ini ve kansere bağlı ölümlerin % 18'ini oluşturmaktadır (4). Meme kanseri 30 yaşından önce nadir olup, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir, menapoz döneminde hafif bir azalmayı takiben menopoz sonrası yıllarda yavaş eğimle sürekli devam eden bir artış görülür (5).

### **Etyoloji :**

İnsanlarda meme kanserinin nedeni bilinmemekle birlikte diğer kanserlerde olduğu gibi genetik, çevresel, hormonal ve sosyobiyojik etkenlerin rol aldığı kabul edilmektedir. Bazı kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon ve virüsler kanser oluşumuna neden olurlar. Tüm bu ajanların mutasyonlara neden olabileceği ve kromozomal mutasyonların da insanlarda kanser ortaya çıkışı ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastaların ancak % 30 kadarında gösterilebilen, meme kanseri için bilinen risk faktörleri şunlardır (4):

1. Erken menarş, geç menopoz, geç ilk doğum yaşı ve nulliparite (6-8)
2. Oral kontraseptif kullanımı, menopozda hormon replasman tedavisi (9,10)
3. Postmenopozal obesite, egzersisten uzak yaşam, yağdan zengin lif ve vitaminden fakir beslenme, premenapozda düşük postmenapozda artmış vücut ağırlığı (11,12)

4. Kalıtsal geçiş, aile hikayesinde meme kanseri olanlarda kanserin ortaya çıkma yaşı daha erken olup, hastalık bilateral olma eğilimindedir. Hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha belirgindir. Herediter meme-over kanseri sendromu, bölgeye spesifik herediter meme kanseri, Li-Fraumeni sendromu, Muir sendromu gibi bazı herediter sendromlarda da meme kanseri gelişebilir (13,14)
5. Meme bölgesine daha önce radyasyon uygulanması (15,16).

### **Patoloji :**

Meme kanseri, olguların % 48'inde üst dış kadran, %15'inde üst iç kadran, %11'inde alt dış kadran, %6'sında alt iç kadran ve %17'sinde areolada yerleşim gösterir. Bilateral meme kanseri % 4-17 arasında görülür (17).

Histopatolojik olarak meme kanseri infiltratif ve noninfiltratif neoplazmlar olarak ikiye ayrılır (18).

1-Noninfiltratif neoplazm (karsinoma in situ ) 1 cm'den küçük olan, bazal membranı aşmamış duktal veya lobuler karsinomadır.

2-İnfiltratif neoplazmlar şöyle sıralanabilir:

- İnfiltratif duktal karsinom: Duktal epitelyum kökenlidir. İnfiltratif neoplazmlar içinde en sık görüleni ve en kötü prognoza sahip olanıdır.
- İnfiltratif lobuler karsinom: Lobuler epitelden köken alır ve % 10 oranında görülür. Duktal karsinomdan daha iyi prognoza sahiptir ancak multiple olarak görülme olasılığı yüksektir.
- Meduller karsinom: %2 oranında görülür ve iyi prognozludur.
- Musinöz karsinom:%2 oranında görülür ve iyi prognozludur.
- Tubuler karsinom: %6 oranında görülür ve iyi prognozludur.

## **Yayılım :**

Meme kanseri üç yolla yayılır.

1- Lokal yayılım: Direkt olarak meme içine, meme cildine ve pektoral kaslara, bazen toraks duvarına yayılım olur.

2- Lenfatik yayılım: Üç lenf bölgesine yayılım olur. Bunlar aksiller, internal mammarian ve supraklavikuler lenf nodlarıdır Erken evre dışındaki hastalarda, özellikle üst dış kadranda yerleşen tümörlerde, level 1, level 2, level 3 olarak tanımlanan üç düzeyde sırasıyla azalan oranlarda % 50-58, %20-22 ve %20 sıklıkla metastaz görülür (19). Aksiller lenf bölgesine yayılım, operabl meme kanserinde en önemli prognostik faktördür. Bu nedenle aksillanın değerlendirilmesi özellikle önem taşır. Klinik bulgular yanıltıcı olup, %25'e ulaşan yalancı pozitiflik ve %30-40 yalancı negatiflik bildirilmiştir(20,21). İnternal mammarian lenf nodlarına daha çok iç kadranda ve areolada lokalize olan tümörler yayılır. Prognostik özellikleri aksilla gibidir ve aksilla metastazı olmayan hastalarda bu bölge büyük olasılıkla negatiftir. Supraklavikuler lenf nodu metastazı ise ileri evre hastalığı ifade eder.

3- Hematojen yayılım: Meme kanserinde daha kanserin erken evrelerinde birçok kanser hücresi kana karışır ancak bunların çoğu kanda tahrip olduğu için meme kanseri erken evrede genellikle hematojen yayılım yapmaz. Zamanla kana karışan hücrelerin sayısı artar. Bu artışla doğru orantılı olarak hematojen metastaz yapma olasılığı da artar. Hematojen yayılım ile en sık olarak kemik, plevra ve karaciğere, daha az oranda cilt, surrenal bez, periton, over, santral sinir sistemi ve perikarda metastaz görülür. Henüz akciğere metastaz yapmadığı halde vertebralar ya da pelvik kemiklere metastaz yapabilmesi; tümör hücrelerinin, interkostal venler vasıtasıyla, meme ile direkt ilişkisi olan paravertebral venöz pleksusa ulaşmış olabileceği şeklinde açıklanmaktadır.

**Tanı :**

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 (22).

Mamografik tarama yönteminin kullanımı ve kadınlara konu ile ilgili eğitim verilmesi, periyodik olarak kendilerini muayene etme yöntemlerinin öğretilmesi meme kanserlerinin erken tanısına olanak sağlayarak ölümleri %25 oranında azaltmıştır (23). Ayrıca ultrasonografi, ince iğne aspirasyonu, insizyonel ve eksizyonel biopsi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, dijital mamografi, mammosintigrafi meme kanseri tanısında kullanılan diğer yöntemlerdir.

**Evreleme:**

Bugün meme kanseri evrelendirmesinde, TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Evreleme yalnızca bireylerin prognozu açısından değil, aynı zamanda uygun tedavi seçimi ve farklı tedavi programlarının sonuçlarının karşılaştırılması açısından da gereklidir. Amerikan Birleşik Kanser Konseyi'nin (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 (24). Evreleme, hastalığın tanısının konması ile önce preoperatif klinik (cTNM) ve sonra postoperatif patolojik parametrelerle (pTNM) yapılır. Klinik evreleme meme kanserli olguların ilk değerlendirilmesi için standart

olsa bile tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından patolojik evreleme gereklidir.

**Primer Tümör (T):**

**Tx:** Primer tümör değerlendirilemeyebilir

**T0:** Primer tümör bulgusu yok

**Tis:** Karsinoma in situ,

Tis (DKIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LKIS): Lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget): Meme başının kitlesiz Paget hastalığı

**T1:** Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük

T1mic: 0.1 cm' den az mikroinvazyon

T1a: Tümör 0.5 cm veya daha küçük

T1b: Tümör 0.5- 1cm arasında

T1c: Tümör 1-2 cm arasında

**T2:** Tümör 2-5 cm

**T3:** Tümör 5 cm'den büyük

**T4:** Tümör boyutu ne olursa olsun deri veya toraks duvarına ulaşmış.

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b: Meme derisinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede yandaş deri lezyonları (satellit nodüller)

T4c: T4a +T4b birlikte

T4d: İnflamatuar kanser

## **Bölgesel Lenf Nodları ( N):**

### **Klinik Sınıflandırma**

**Nx:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyebilir (örneğin daha önce çıkarılmış olabilir )

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1:** Aynı taraf aksillada bir veya daha çok mobil lenf nodu metastazı

**N2:** Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodlarında metastaz

N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığı, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz

**N3:** Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarında metastaz

N3b: İpsilateral internal mammarial lenf nodlarında ve aksiller lenf nodlarında metastaz

N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

### **Patolojik Sınıflama (pN)**

**pNx:** Bölgesel lenf nodları saptanamamakta

**pN0:** Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok

Not: Hemotoksilen-eosin boyası ile verifiye edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler metotlarla saptanan, 0.2 mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri izole tümör hücreleri olarak tanımlanır. İzole tümör hücreleri proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

pN0(i-): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif İHK

pN0(i+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif İHK, 0.2 mm'den geniş İHK kümesi yok

pN0(mol-) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)

pN0(mol+) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)

RT-PCR: Ters transkriptaz / polimeraz zincir reaksiyonu

**pN1:** 1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammarial nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm'den geniş, 2.0 mm'den geniş değil)

pN1a: 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammarial nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

pN1c: 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammarial nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil. (üç aksiller lenf nodundan fazla pozitif lenf nodu varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mammarial lenf nodları pN3b olarak sınıflandırılır). (pN1a+ pN1b)

**pN2:** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığına internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yok iken, internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

**pN3:** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodlarında metastaz veya internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastaz ile birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz

pN3b: Bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte üç veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammarial lenf nodlarında metastaz

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

### **Uzak Metastaz (M)**

**Mx:** Uzak metastazların varlığı değerlendirilemeyebilir

**M0:** Uzak metastaz yok



**M1:** Uzak metastazlar mevcut ( Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar da uzak metastaz olarak değerlendirilir )

### **Histopatolojik Grade (G):**

Meduller karsinom dışındaki tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmelidir. Buna invaziv lobuler ve musinöz karsinomlar da dahildir.

**Gx:** Değerlendirilemiyor

**G1:** İyi diferansiye

**G2:** Orta derecede diferansiye

**G3:** Kötü diferansiye

**G4:** İndiferansiye

### **Rezidüel Tümör (R):**

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örneğin; kür için cerrahi rezeksiyon ) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanır.

**Rx:** Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir.

**R0:** Rezidü tümör yok

**R1:** Mikroskopik rezidü tümör

**R2:** Makroskopik rezidü tümör

**Tablo-1. TNM' ye Göre Evreleme**

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

## **Tedavi :**

Meme kanserleri çoğu zaman başlangıçtan itibaren lenfojen, bazen de hematojen yayılarak sistemik bir hastalık özelliği taşır. Bu nedenle cerrahi yanında radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi yapılmaktadır. Solid tümörler genellikle sistemik terapiye iyi yanıt vermezken meme kanseri en kemosensitif solid tümörlerden biridir (25).

Evre 1 ve evre 2 meme kanserlerinde öncelikle cerrahi tedavi uygulanır. Meme kanserlerinde ilk uygulanan cerrahi yaklaşım radikal mastektomi ve aksiller diseksiyondur. Radikal mastektomide meme dokusu, pektoralis majör ve minör kasının tümü ve aksiller doku çıkarılır. Bu yaklaşımın komplikasyonlarının fazla olması, sağ kalım ve lokal kontrol oranlarının modifiye mastektomiye eşdeğer olması nedeniyle günümüzde modifiye radikal mastektomi kullanılmaya başlanmıştır. Modifiye radikal mastektomide tüm meme dokusu, pektoralis majör kasının sadece fasyası, pektoralis minör kası ve koltuk altı lenf dokusu çıkarılmaktadır. Modifiye radikal mastektominin, radikal mastektomiden farkı pektoralis majör kasının çıkarılmamasıdır. Uygun vakalarda meme koruyucu cerrahiler uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin başlıca komplikasyonları, kesi yeri enfeksiyonu, hematoma, cilt nekrozu, kanama, aksiller diseksiyon yapılan kolda lenfödem ve nörolojik komplikasyonlardır. Cerrahiden sonra, aksiller lenf bezi metastazı, hormon reseptör durumu, tümör çapı ve tümörün histopatolojik grade' ine göre adjuvan tedaviler (kemoterapi, radyoterapi ve / veya hormonal tedavi) uygulanır. Evre 3A ve 3B gibi ilerlemiş hastalığı olanlarda ilk yaklaşım kemoterapidir. Kemoterapi sonrasında rezektabl duruma gelen hastalara cerrahi tedavi uygulanabilir. Metastatik veya nüks hastalığı olanların tedavisinde amaç palyasyon ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Uzak organ metastazı yapmış meme kanserinde, bugün uygulanan tedavi yaklaşımları ile kür elde etme şansı yoktur. Bu nedenle tedavide hedef, yaşam süresini ve progresyona kadar geçen süreyi uzatmak, hastalığa bağlı yakınmaları ortadan kaldırmak veya en aza indirmek ve

yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif, kemik veya yumuşak doku metastazı veya semptomsuz sınırlı organ metastazı olan hastalarda öncelikli olarak hormonal tedavi düşünülür. Östrojen ve progesteron reseptörü negatif, semptomatik organ metastazı olan veya endokrin tedaviye dirençli olan hastalarda kemoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi; kemik metastazı, spinal kord metastazı, beyin metastazı gibi uzak organ metastazlarının yol açtığı ağrı, hareket kısıtlılığı, parapleji, bulantı, kusma, baş dönmesi ve benzeri palyasyon gerektiren bulguların ortadan kaldırılmasında veya azaltılmasında kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Seçilmiş vakalarda sağkalımın uzatılmasında etkin tedavi yöntemidir.

### **Meme Kanseri Teşhisi ve Tedavi Takibinde Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri ve Laboratuvar Parametreleri:**

Meme kanserinde olguların %80'inde hastanın kendisinin fark etmesi veya fizik muayene ile tanı konmaktadır. Meme kanseri teşhis ve tedavi takibinde standart radyolojik görüntüleme yöntemleri mamografi, ultrasonografi (USG), direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir.

#### **Mamografi:**

Mamografi bilinen tek tarama testi olarak %90 duyarlılık ile ancak düşük özgüllük ile çalışmaktadır (26,27). Mamografi altın standart olarak kabul edilmesine rağmen ideal tarama testi değildir. Optimal şartlarda dahi duyarlılığı %90'lardadır (26,27). Radyasyon maruziyeti ve dens memelerde düşük duyarlılık göstermesi özellikle genç kadınlarda kullanımını kısıtlamaktadır. Mamografi kullanımının kısıtlı olduğu diğer klinik durumlar lobuler kanser, kalsifikasyonsuz duktal karsinoma in situ, aksiller metastaz ile

başvuran olgular (bu olgularda genellikle dens memede yüksek dereceli küçük lezyonlar saptanır), çok odaklı kanser ve lokal ileri evre kanser olarak sıralanabilir. Ayrıca radyoterapi almış memede duyarlılığı daha fazla düşebilir.

### **Ultrasonografi:**

Ultrasonografi oldukça subjektif bir yöntem olarak daha düşük duyarlılık göstermektedir (%88). USG'nin mamografi ile birlikte kullanımı her iki tekniğin duyarlılığını arttırmaktadır (28). USG solid ve kistik lezyonların ayırımında oldukça yararlı bir yöntem olmasına rağmen yalancı negatiflik oranının değişkenliği (%0.3-47) ve operatöre bağlı subjektifliği nedeniyle primer tarama amaçlı bir tetkik olarak tavsiye edilmemektedir (29,30).

### **Direkt Grafi:**

Direkt grafilerde kemik metastazının saptanabilmesi için kemik mineral içeriğinin %50 ve üzerinde kaybı söz konusu olmalıdır (31). Diğer görüntüleme yöntemlerine göre kemik metastazlarını saptamada hassasiyeti daha düşük olmakla birlikte, bu yöntemle kompakt kemiklerdeki kortikal erozyonlar ve spongios kemiklerde oluşan ileri derecedeki destrüksiyonlar saptanabilir. Bu yöntem özellikle kemik korteksini değerlendirmeye çok uygun olup metastazlara bağlı patolojik fraktürleri değerlendirebilir (31,32)

Kemik lezyonları radyolojik olarak osteolitik, osteosklerotik ve mikst tip olmak üzere üç şekilde sınıflandırılır.

Osteolitik lezyonlar osteolizis sonucundaki kemik destrüksiyonunu yansıtırlar. Bu tip lezyonlara sıklıkla tiroid, böbrek, mesane, malign melanoma ve gastrointestinal sistem tümörlerinin kemik metastazlarında rastlanır. Kemik erozyonu bazen iyi sınırlı olabileceği gibi bazen de kemik korteksinde geniş erozyonlar şeklinde görülebilir. Radyolojik olarak

vertebralarda köşelenme, şekil bozukluğu ve kollaps şeklinde bulgu verirler (31-33).

Osteosklerotik lezyonlarda kemik yapımı artışı vardır. En sık prostat kanserinde bu tip lezyonlar görülür. Bunun dışında mide, nazofarinks, kolon (müsinöz karsinom), karsinoid tümörler ve medülloblastom'da da osteosklerotik kemik metastazları görülebilir (31-33)

Mikst tip lezyonlarda hem kemik yıkımı hem de kemik yapımı söz konusudur. Meme, akciğer, serviks, over ve testis tümörlerinde mikst tip kemik metastazları görülür (31-33).

Tümör hücreleri kortekste değil de kemik iliğinde büyüme gösterirse radyografik taramanın duyarlılığı azalacaktır (34,35). Kemik metastazı taramasında direkt grafinin duyarlılığı metastazın yerleşimine göre değişir. Kostalarda ve pelviste vertebralara oranla duyarlılığı daha fazladır (36) Kemik metastazlarının yaklaşık %10-40 kadarında direkt grafi normal iken kemik sintigrafisi pozitifdir. Kemik metastazlarında radyografik dansite paterninin değişmesi hastalık progresyonuna, tedaviye bağlı iyileşmeye ya da radyasyon osteonekrozuna ikincil olabilir (37).

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT):**

BT ile organizmadaki yapı ve oluşumların dansite farklılıkları ve geometrik yapıları ortaya konarak hastalıklar tanımlanmaya çalışılır. BT'de kesitsel görüntü bilgisayar yardımı ile elde edilir. Bilgisayarların görüntü oluşturmak için gerek duyduğu bilgiler X ışınları yardımı ile sağlanır. X ışınları hasta vücudundan geçtikten sonra dedektör zincirine ulaşır. Dedektörlerde hasta vücudundaki emilim sonucu X ışınında ortaya çıkan zayıflama miktarı hesaplanarak görüntü oluşturulur (38).

Kas iskelet sistemi görüntülemesinde BT önemli bir yer tutmaktadır. BT'nin anatomik yapıların ayrıntılı değerlendirilmesi, organlar arasındaki ilişkilerin gösterilmesi ve iki taraflı karşılaştırmanın kolaylıkla yapılabilmesi

gibi avantajları vardır. Direkt grafi ile karşılaştırıldığında artmış kontrast duyarlılığı kemik dışındaki anatominin de oldukça iyi tanımlanmasını sağlar. Spiral BT'deki son gelişmeler ile elde edilen reformat görüntüler sayesinde anatomik yapıların multiplanar değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Kemik metastazlarının çoğu direkt grafi veya kemik sintigrafisi ile saptanabilmektedir. Kimi zaman asemptomatik kemik metastazları başka bir nedenle yapılan BT incelemesinde yakalanmaktadır. Metastatik lezyonların BT görüntüleri radyografi ile benzerdir. Bununla birlikte litik ya da sklerotik tanımlamasına ek olarak BT ile metastatik lezyonun radyal yayılımı daha iyi ortaya konmaktadır. Bu, özellikle biyopsi ya da radyoterapi alanlarının belirlenmesinde önemlidir. BT özellikle vertebral kolon gibi kompleks anatomik bölgelerde yerleşen metastatik lezyonların saptanmasında en önemli görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

BT çoğunlukla kemik sintigrafisinde şüpheli lezyonlar saptanıp direkt grafi ile korele edilemediğinde bu lezyonların tanımlanması açısından önemlidir (39). BT'de kortikal kemik destrüksiyonu, kemik iliğine metastaz uzanımı, yumuşak doku invazyonu ve komşu nörovasküler yapıların tutuluşu konvansiyonel radyografiye göre daha iyi değerlendirilir. Ayrıca sakrum, vertebra, kraniovertebral bileşke gibi radyografide değerlendirilmesi zor alanlarda da BT tercih edilebilir. BT'de osteoblastik metastazlar hiperdens, osteolitik metastazlar ise hipodens olarak görülür (40-42,31).

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

MRG son yıllarda meme patolojilerinde popülaritesi artan bir görüntüleme yöntemidir. Duyarlılığı %90'larda olmasına rağmen, özgüllüğü (%37-97) mamografiden düşüktür (43-45). Dinamik kontrastlı MRG dinamik olarak elde edilen verilerin farmokinetik iki kompartman modeli kullanılarak işlemlenmesi sonucu hem yapısal hem de fonksiyonel bilgilerin elde edilmesine imkan vermektedir (45,46). Dinamik kontrastlı MRG ile yapılan

çalışmalarda malign lezyonların hızlı ve daha yoğun kontrastlanma gösterdikleri tespit edilmiştir (47).

MRG meme kanserinde uzak metastazların değerlendirilmesinde de oldukça faydalıdır. MR görüntüleme artmış yumuşak doku kontrastı ile anatomik detayları oldukça iyi ortaya koyar ve diğer görüntüleme yöntemlerine oranla çok daha fazla anatomik yapının değerlendirilmesini sağlar. Bu durum özellikle kas, tendon, ligaman, kıkırdak ve meniskal yapıların incelenmesinde önemlidir.

Kemik sintigrafisinde pozitif olarak tanımlanan metastaz şüpheli lezyonun değerlendirilmesinde direkt radyografi ve BT ile sonuç alınamamışsa MRG yapılır. MRG multiplanar (çok yönlü) görüntü imkanı vermesi ve yüksek rezolüsyonu nedeniyle lezyonların değerlendirilmesinde direkt grafi ve BT'ye göre daha üstündür. Bu özelliklerinden dolayı palyatif cerrahi tedavi ve radyoterapi öncesi metastatik lezyonun sınırlarını daha iyi değerlendirme imkanı sağlayacağı için MRG yapılabilir.

MRG kemik iliği tutulumunu göstermede BT'den daha üstündür. MRG nonhemapoetik (sarı) kemik iliğinden hemapoetik kemik iliğini ayırmada eşsiz bir yeteneğe sahiptir(48). Yumuşak dokuyu daha iyi göstermesinden dolayı spinal kord basısı gibi bazı klinik bulgularda MRG tercih edilmelidir. MRG'de metastatik kemik lezyonları genellikle baskılanmış T1 imajlarda hipointens, T2 imajlarda hiperintens olarak görülür (31,49,50).

Az miktardaki yumuşak doku kalsifikasyonlarının ve kemik korteksteki küçük değişikliklerin görüntülenmesinde BT, MR görüntülemeye oranla daha başarılıdır (39).

MRG kesit alma temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Hastanın bütün vücudunu içine alacak bir gantri içerisinde çok güçlü bir manyetik alan oluşturulur. Görüntüleme temeli bu güçlü manyetik alan içerisine yerleştirilmiş bir organizmada gerçekteşen anatomik-moleküler düzeydeki etkileşimlere dayanmaktadır. Burada elde edilen veriler daha sonra bilgisayarlarda değerlendirilir ve görüntüleme ünitesinde de resimlere dönüştürülür.



## **Tümör Belirteçleri:**

Tümör belirteçleri malign tümörler tarafından üretilen biyolojik maddelerdir. Tümör belirteçleri tespit edilebilir miktarda kana karışır. Kanser teşhis ve tedavisinde en yararlı tümör belirteçleri enzimler, hormonlar, reseptörler, büyüme faktörleri, glikokonjugatlar gibi makromoleküler tümör antijenleridir. Monoklonal antikolar spesifik malignensiler ile ilgili antijenlerin tespitinde kullanılmaktadır. Tarama, teşhis, tedavi yanıtı takibi, rekürens tespiti için ideal tümör belirteci spesifik olmalı, tümör yükünü kantitatif olarak yansıtmalı ve minimal hastalıkta dahi serumda tespit edilecek miktarlarda üretilmelidir. Bilinen tümör belirteçlerinden çok azı bu kriterleri taşımaktadır, örneğin prostat spesifik antijen ve alfa fetoprotein (51). Tümör belirteçlerinin en önemli limitasyonları tümöre özgül olmamaları, tümör ile ilişkili olmaları, bazı benign ve fizyolojik durumlarda, fetal sirkülasyonda da serumda yüksek seviyelerde tespit edilebilmeleridir. Bu dezavantajlar tümör belirteçlerinin güvenilir olarak klinik kullanımını kısıtlamaktadır.

Meme kanserinde en sık kullanılan belirteç, insan süt yağı globül membranında tümör ile ilişkili bir antijen olan kanser antijeni 15-3 (CA 15-3)'tür. Meme kanserinde CA15-3 kütatif tedavi sonrası asemptomatik rekürrensi belirlemede, kemik ve karaciğer metastazlarının erken belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca Avrupa Tümör Belirteçleri Gurubu (" European Group on Tumor Markers " EGTM ) uzak metastazların erken tanısında CA15-3'e ilaveten karsinoembriyjenik antijen (CEA)'in de ölçülmesini önermektedir (52).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (The American Society of Clinical Oncology ) tümör belirteçleri ile ilgili tavsiyesine göre bilinen tüm tümör belirteçleri tarama, teşhis ve beklenen yaşam süresi tahmininde yetersiz kalmaktadır (53). Ancak son veriler tümör belirteçlerinin etkisiz tedaviyi sonlandırmada ve böylece gereksiz yan etkileri azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir (54).

## **Meme Kanseri Teşhisi ve Tedavi Takibinde Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri**

Nükleer tıp teknikleri de meme kanseri teşhis ve evrelemesinde son yıllarda artan bir rol oynamaktadır. Geçmişte nükleer tıp tekniklerinden <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi sintimamografi meme kanseri teşhisinde kullanılmaktaydı. Sintimamografinin duyarlılığı %80-94, özgüllüğü %71-95 arasında değişmektedir (55-57). Özellikle palpe edilemeyen lezyonlarda doğruluğu azalmaktadır. Sintimamografi ikinci basamak test olarak mamografi ve USG'nin şüpheli olduğu gibi özel durumlarda kullanılmalıdır. Ayrıca sintimamografinin dens memelerde, ileri derece skarlı memelerde, ya da morfolojik bozuklukları olan memelerde de yardımcı olduğuna inanılmaktadır.

### **Kemik Sintigrafisi**

Kemik sintigrafisi kemik metastazlarının erken dönemde saptanması ve tüm vücut görüntüleme yapılmasına olanak vermesi açısından tanı ve takipte önemli bir yere sahiptir. Kemik sintigrafisi duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük bir görüntüleme tekniğidir. Özgüllüğünü arttırmada anamnez, tutulum lokalizasyonu ve diğer laboratuvar bulguları kullanılmadığıdır. Kemik lezyonları, kemik dokuda %50'ye yakın kayıp olduktan sonra radyografik olarak görüntülenebilir. Oysa kemik sintigrafisi ile %1 gibi az kemik kaybında bile görüntüleme mümkündür. Metabolik değişiklikler, anatomik değişikliklerden önce gerçekleştiğinden kemik sintigrafisi kemikteki patolojileri genellikle rutin radyogramlar gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha önce (3-6 ay ) saptayabilmektedir (58,59). Radyofarmasötüğün tüm vücutta dağılması ile bütün iskeletin değerlendirilebilmesi yöntemin diğer bir avantajıdır.

McAfee 1971 yılında Tc-99m ile bifosfonatları işaretlemiştir (60). Böylece kemik sintigrafisinde ve dolayısıyla metastatik kemik hastalığının tanısında önemli bir adım atılmıştır. Tc99m difosfonatlar (metilendifosfonat

“MDP”, hidroksidifosfonat “HDP” vb.) kemik sintigrafisinde günümüzde kullanılan radyofarmasötiklerdir. Difosfonatlar polifosfonatların organik analoglarıdır. P-C-P bağları mevcuttur. Kalsiyumdan zengin hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar. Tc99m ile işaretli fosfat ve difosfonatlar intravenöz verilimi takiben hızla ekstraselüler sıvı içerisinde dağılırlar. Enjekte edilen radyofarmasötiğin yaklaşık olarak yarısı kemiğe yerleşirken geri kalanı böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Enjeksiyondan 1 saat sonra kemikteki birikim MDP’de %58’dir. Osteoblastik aktivitenin arttığı durumlarda difosfonatların kemikte bu alanda tutulumu artmaktadır. Metastatik hücrelerin kemiği istila etmesi ve kemiğin buna verdiği osteoblastik cevap sonunda kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu izlenmektedir.

Kemik sintigrafisi meme kanseri olgularının takibinde özellikle erken dönemde kemik metastazı tespitinde kullanılmaktadır (61). Meme kanserinde kemik metastazları genellikle litik ağırlıklıdır. Ancak litik lezyonlara genellikle blastik değişimlerde eşlik etmektedir (62). Metastatik kemik hastalığı ileri evre meme kanserli hastalarda sık rastlanan bir durumdur. Kemik metastazı saptandıktan sonra ortalama yaşam süresi yaklaşık 2-3 senedir (63). Bu dönemde hastaların yaşam konforu kemik metastazlarına bağlı oluşan komplikasyonlar nedeniyle bozulabilir. Patolojik kırıklar, spinal kord basısı, kemik ağrıları ve hiperkalsemi bunlardan bazılarıdır (64,65)

Vertebra metastatik yayılımın en sık görüldüğü yerdir. Vertebrayı sırasıyla kostalar, kafatası ve uzun kemiklerin proksimal alanları izler (66). Meme kanserinin kemik metastazları hematogen yayılımla gerçekleşir. Batson ve arkadaşları ilk defa olarak vertebral venlerle sistemik dolaşım arasındaki bağlantıyı tanımlamıştır (67) Batson pleksusu azigos, hemiazigos ve torasik duvar venleriyle (lateral ve interkostal venler) bağlantı halindedir. Bu durum meme kanserinin neden bu kadar kemiğe yayılımı sevdiğini açıklayabilir (68). Sternumun metastatik tutulumu ise internal mammarial damarlara bağlıdır (69). Valaussa ve arkadaşları, aksiller lenf nodu tutulumunun mastektomi sonrası 10 yılda kemik metastazı sıklığını arttırdığını bildirmiştir (70). Kemikler ilk evrede yaklaşık %5-10 oranında tutulurlar. Otopsilerde ileri evre meme kanserlerinde yaklaşık %70 civarında kemik metastazı saptanmıştır

(71). Meme kanserinde kemik metastazı görülme sıklığı evrelere göre değerlendirildiğinde; evre 1'de %0.5, evre 2'de %2-3, evre 3'de %8, evre 4'te ise %13'tür (72). Meme kanserinde kemik sintigrafisinde 5 veya daha fazla lezyon varsa metastaz olasılığı %100, 2-4 lezyon varsa metastaz olasılığı %35, soliter torasik vertebra lezyonu varsa %30, herhangi bir odakta soliter lezyonun metastaz çıkma olasılığı %10'dur (73).

Aseptomatik hastalarda kemik sintigrafisinin yeri tartışmalıdır. Birçok araştırmacıya göre bu hastalarda seri şekilde kemik sintigrafisi uygulamak gereksizdir ve ekonomik değildir. Hastaların %50'sinden fazlasında kemik relapslarının çoğu klinik olarak gösterilmiştir. Geniş randomize çok merkezli bir çalışmada 6 aylık aralarla yapılan takiplerde kemik metastazı tespitinin yalnızca klinik takibe oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. 5 yıllık sağkalım oranlarında ise bir değişiklik izlenmemiştir (74). Coleman ve arkadaşları 2 yıl süreyle 560 hastayı seri kemik sintigrafisi yaparak takip etmişlerdir. T4 tümörlerde, 4 ve üzerinde aksiller lenf nodu pozitif olanlarda ve inoperabl meme tümörlerinde kemik sintigrafisinde kemik metastazı gözlenme oranını %6'nın üzerinde bulmuşlardır (75). Fakat bu kemik sintigrafisinde gözlenen erken değişikliklerin mortalite ve morbiditeye etkisi bilinmemektedir.

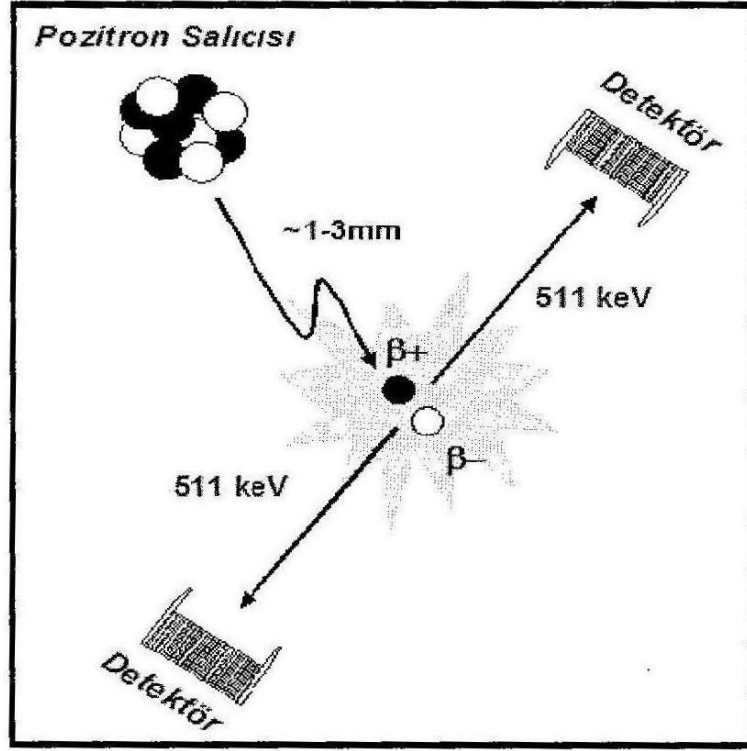
Kemik metastazlarının tedavi sonrası takibinde en çok uygulanan yöntem bir dizi radyografik karşılaştırmadır. Uluslar arası Kanseri Birliği (UICC) tarafından geliştirilen kriterler mevcuttur (76). Buna göre litik ve sklerotik lezyonların tedavi sonrası kaybolması kriteri esas olarak alınmıştır. Ancak bu kriter göreceli olarak duyarlı değildir. Bundan dolayı klinik değerlendirme, biyokimyasal belirleyiciler, tümör belirleyicileri ve kemik sintigrafisi kemik metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir. Kemik metastazlarının tedavi sonrası takibinde kemik sintigrafisinde de dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Bunlardan biri alevlenme (flare) fenomenidir. Tedavi sonrası kemik metastazlarının değerlendirilmesini komplike hale getirebilmektedir. Kemoterapi sonrası 6 ay içerisinde lezyon aktivitesinin artması veya sayısında artış progresyon anlamına gelmemelidir. Gerçekte bu durum iyi prognoz göstergesidir.

Osteoblastik aktivitedeki artış iyileşmeyi ve daha önceden izlenmeyen metastatik lezyonların ortaya çıkmasını göstermektedir. Bu görünüm 3 ay boyunca izlenir ve 6 aya kadar progresyon ile ayırım yapılmamalıdır. Ayrıca lezyon aktivitesindeki azalış gerçek bir iyileşmeyi göstermeyebilir. Özellikle agresif litik lezyonlar osteoblastik aktivite artışı göstermeyebilirler (77)

### **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli gamma ışınlarını saptayarak, vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde (tranaksiyel, koronal, sagittal) kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Yapısal detaydan çok fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olması, bu yöntemin önemli bir özelliği ve radyolojik tomografi yöntemlerinden temel farkıdır. Böylece birçok patofizyolojik durumda henüz yapısal değişikliklerin oluşmadığı dönemde meydana gelen fonksiyonel veya metabolik değişiklikleri saptayabildiği için bu yöntem erken tanı sağlama potansiyeline sahiptir. Ayrıca bilinen yapısal değişikliklerin metabolik ve/veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak ayırıcı tanıya yardımcı olur (78).

PET diğer nükleer tıp yöntemleri gibi "emisyon" tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemidir. Emisyon görüntülemeye hastaya verilen bir radyonüklid veya radyofarmasötikten yayılan gama ışınları dışarıdan saptanarak vücut içindeki dağılımları ölçülür veya görüntüye çevrilir (78). Hasta vücudu içerisinde pozitron bozunması sonucu oluşan ve 180 derece açı ile birbirine zıt hareket eden 511 keV enerjili foton çiftleri, PET tarama sistemlerindeki dedektör halkaları içerisinde yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilip; her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir. Daha sonra bu ham verilere rekonstrüksiyon işlemleri uygulanarak tomografik PET görüntüleri meydana getirilir (79).



**Şekil-1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması**

PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Burada hasta bedeninden gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelir. Bu sintilasyonlar kristalin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından elektrik sinyallerine dönüştürülerek ve çoğaltılarak sistem bilgisayarına gönderilir.

Algılayıcı kristalin kimyasal yapısı bir PET tarayıcının karakterini ve performansını belirleyen en önemli unsurdur. Günümüzde üretilen PET tarayıcılarda bizmut germanat (BGO), gadolinium oksiertosilikat (GSO) ve lutesyum oksiertosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır. Bunlardan BGO, ışın durdurma gücü en yüksek olan ancak nispeten yavaş deteksiyon yapabilen ve sintilasyon oluşturma oranı (ışık verimi) düşük olan kristal tipidir ve günümüzde artık terk edilmeye başlanmıştır. LSO ise hem durdurma gücü olarak BGO'ya yakın özelliktedir, hem de deteksiyon kapasitesi ve ışık verimi açısından daha yetenekli kristal tipidir. Bu özellikleri sebebiyle daha çok

tercih edilen kristal tipini oluşturmaktadır. GSO ise durdurma gücü, deteksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi açısından BGO ile LSO arasında özellikler sunan kristal tipidir. LSO kristalli PET tarayıcılarda önemli bir iyileştirme de yüksek rezolüsyon (HI-REZ) teknolojisinin geliştirilmesidir. Normal LSO sistemlerde gantry içerisinde 6.4x6.4x25 mm boyutlarında 9216 kristal varken, HI-REZ sistemlerde boyut 4x4x20 mm'ye düşürülerek toplam kristal sayısı 24336 adete çıkarılmıştır. Böylece normal sistemlerde 250 mm<sup>3</sup> olan volümetrik rezolüsyon HI-REZ sistemlerde 98 mm<sup>3</sup>'e indirilerek küçük lezyonların tespit edilmesinde önemli bir aşama gerçekleştirilmiştir.

Dedektör dizaynı PET tarayıcının karakterini ve performansını belirleyen bir diğer önemli faktördür. "Dedicated" adı verilen PET tarama sistemlerinde tam bir halka tarzında dizilmiş binlerce algılayıcı kristal paketleri bulunurken, kısmi halka (partial ring) tarayıcılarda daha az sayıda kristal bulunmaktadır. Kısmi halka dedektörlü sistemler ucuz olmasına karşın sistemin sayım toplama kapasitesi ve uzaysal rezolüsyonu açısından olumsuz özellikler taşımaktadır (80).

PET tarayıcıların önemli bir özelliği ve konvansiyonel gama kameralardan farkı emisyon görüntüleme yanında transmisyon görüntüleme de yapmalarıdır. Transmisyon görüntüleme radyoaktivitenin vücudun değişik katmanlarından geçiş özelliklerini belirlemek için uygulanır ve buradan elde edilen bilgi emisyon görüntülerindeki kaybı düzeltmek için kullanılır (atenuasyon düzeltme). Atenuasyon düzeltme yapılabildiği için PET görüntülerinde görüntü alanındaki her bir piksel içindeki radyoaktivitenin mutlak hesaplaması yapılabilmektedir. Ayrıca PET sistemleri rezolüsyon ve uzaysal çözünürlük bakımından gama kamera ve SPECT sistemlerine göre daha üstün olup daha doğru ve daha iyi görüntüleme imkanı sağlarlar.

Konvansiyonel PET tarayıcılarda dedektör içerisinde özel muhafazalara yerleştirilmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 çubukları bilgisayar kontrolünde muhafazalarından çıkarılarak transmisyon görüntüleme yapılmaktadır. Bu şekilde elde edilen transmisyon verileri sadece atenuasyon düzeltme için yeterlidir. Buna karşılık yeni nesil

tarayıcılarda PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek "entegre PET/BT" sistemleri elde edilmiştir. Bu sistemlerde transmisyon BT tüpünden elde edilen x-ışın huzmesi ile çok daha hızlı biçimde yapılmaktadır. Böylece konvansiyonel tarayıcılarda 18-20 dakika süren transmisyon görüntüleme süresi 1 dakikanın altında gerçekleştirilerek toplam PET görüntüleme süresi yaklaşık %40-50 oranında kısaltılabilmektedir. Ayrıca x-ışın huzmesi ile elde edilen transmisyon verileri ile mükemmel BT imajları oluşturulmakta, aynı pozisyonda elde edilen BT ve PET görüntüleri üst üste çakıştırılarak (füzyon) PET görüntülemeye ciddi sıkıntı olan lezyon yeri belirleme kolaylaşmaktadır (81). Füzyon görüntüleme kahverengi yağ dokusu, tükrük bezleri, kas tutulumları gibi fizyolojik tutulum bölgelerinin, malignitenin veya metastatik hastalığın, canlı doku-nekrotik sekellerin ayrıntılı anatomik lokalizasyonunun PET'te daha doğru yorumlanmasına olanak sağlayarak tanı, evreleme, yeniden evrelemeyi kolaylaştırarak PET görüntülerinin özgüllüğünü ve doğruluğunu arttırmaktadır.

PET'de kullanılan ve pozitron yayıcılar olarak isimlendirilen radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. Bu radyonüklidler stabil bir elementin protonlar, döteronlar veya helyum çekirdekleri ile bombalanması sonucu siklotron ünitelerinde oluşurlar ve kısa yarı ömürleri nedeniyle üretildikleri yerde kullanılmaları gereklidir. Nispeten uzun yarı ömrü ve bu sayede çevredeki PET görüntüleme ünitelerine nakledilebilmesi nedeniyle rutin PET uygulamalarında %90 oranında Flor<sup>18</sup> (F<sup>18</sup>)'li bileşikler kullanılmaktadır.

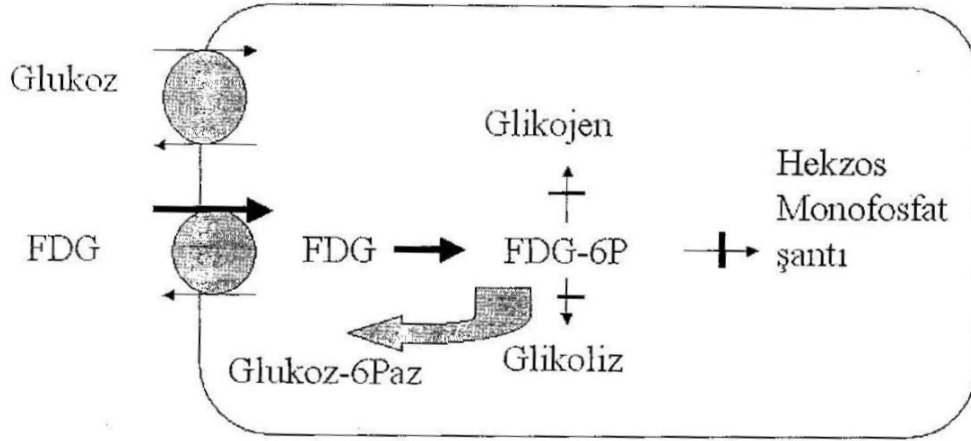
Tümör hücrelerinin normal hücrelere göre daha yüksek glikolitik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu mekanizmayla bir glukoz analogu olan FDG seçici olarak birçok tümör hücresinde yüksek yoğunlukta birikir. FDG'nin hücre içine alınması glukoz taşıyıcı transmembran proteinleri (GLUT1-GLUT5) ile gerçekleşir (82). Malign hücrelerde, glukoz taşıyıcı proteinleri (özellikle GLUT1 ve GLUT3) ve glikolizisi uyaran heksokinaz ve fosfofruktokinaz gibi intraselüler enzim seviyeleri artar, buna karşın glukoz-6-fosfotaz enziminin aktivitesinde azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı gözlenir (83). D-glukoz gibi hücre membranından geçen FDG, heksokinaz



enzimi ile FDG-6-fosfata fosforilize edilir, ancak bu kademedir sonra yıkılmaz ve hücre içinde birikir. (83). Aksine glikoz-6-fosfat glikolitik ve krebs siklusu yoluyla karbondioksit ve suya kadar metabolize olur. Sonuçta glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda FDG daha çok birikeceği için elde edilen PET görüntülerinde normal dokulara göre daha yüksek sayım konsantrasyonu elde edilir.

**Tablo-2. En sık kullanılan PET radyonüklidleri**

Radyonüklid	Yarı ömür (dakika)	Maksimum pozitron enerjisi (MeV)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15 ( $O^{15}$ )	2.03	1.70	Siklotron
Azot-13 ( $N^{13}$ )	9.97	1.19	Siklotron
Karbon-11 ( $C^{11}$ )	20.3	0.96	Siklotron
Flor-18 ( $F^{18}$ )	109.8	0.64	Siklotron
Rubidyum-82 ( $Rb^{82}$ )	1.26	3.15	Jeneratör



**Şekil-2. FDG'nin hücreye girişi**

Onkolojide PET'in kullanım alanları şunlardır:

- Diğer yöntemlerle saptanan kitlenin metabolik aktivitesini araştırmak
- Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması
- Primer tümörün evrelemesi, grade'lemesi ve prognoz tayini
- Tedavi sonrası takip ve nükslerin erken tanısı
- Tedaviye cevabın belirlenmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme
- Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı
- Bilinen bir kitlede biopsi yerinin belirlenmesi
- Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi
- Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması

Ancak FDG tümöre spesifik bir ajan değildir. Sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ve serebral abseler gibi pek çok inflamatuvar lezyonlarda artmış uptake saptanır (84). Bu yüksek uptake muhtemelen aktif inflamatuvar hücrelerdeki belirgin olarak artmış glikoliz hızıyla ilişkilidir. Geç veya dual faz görüntüleme malign ve benign olayları ayırt etmeye yardım eder. Geç imajlarda FDG uptake'inin devam etmesi veya artması lezyonların malign karakterde olduğuna işaret eder, ancak yine de bu durum kesin değildir (85).

FDG-PET çalışmalarında 4-6 saat açlık önerilir.12 saatlik açlık miyokard uptake'ini azaltabilir ve akciğer ve meme kanserinin mediastinal metastazlarının tespitinde yararlı bir etkisi olur (86). FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup yüksek kan glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumu azalma göstermektedir. Kan glukoz seviyesi 200mg/dl'den yüksekse çalışma glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin altına düşene kadar ertelenmelidir. Glukoz seviyesini düşürmek için aynı zamanlı FDG ile insülin uygulaması yapılmamalıdır. Çünkü insülin etkisiyle kaslarda FDG birikimi artar, böylece tümör hücrelerinde birikim azalır ve tanı zorlaşır (87). Ayrıca PET görüntüleme kemoterapiden 1-2 hafta sonra ve radyoterapiden 6 ay sonra uygulanmalıdır.

FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa tabanından femur proksimaline kadar olan aralıkta yapılır ve yeni geliştirilmiş hibrid sistemlerde ortalama 20-30 dakika kadar sürmektedir.

Görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik olmayan ve zemin aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak "Maksimum Standart Uptake Değeri" (SUVmaks) adı verilen semikantitatif bir parametre elde edilir (78,88).

$$SUV_{maks} = \frac{\text{Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi) / vücut ağırlığı (kg)}}$$

SUV değerini etkileyen faktörler;

- Plazma glukoz seviyesi
- Uygulamadan sonra geçen zaman süresi
- Vücut ağırlığı ve vücut yüzey ölçümü

- İşaretlenen bölgenin büyüklüğü
- Tarayıcının rezolüsyonu
- Rekonstrüksiyon ve atenüasyon korreksiyonunun tipi

Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir ise SUV değeri olarak "1" elde edilecektir. SUV'in 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış aktivite tutulumunu gösterir. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir. Örneğin soliter akciğer nodüllerinde 2.5'un üzerindeki SUV değerleri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir.

18F-FDG PET tek bir seansta tüm vücudun değerlendirilmesine olanak veren bir prosedürdür. Tek bir çekim ile hem primer lezyon ve nodal metastazlar hem de kemik ve viseral metastazlar değerlendirilebilir (89). 18F-FDG PET meme kanserinin ilk teşhisinde özellikle 8 mm'den büyük tümörlerde çok yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (90). PET'in doğruluğu 8mm'den küçük tümörlerde düşüktür. 18F-FDG tutulumu tümör histolojisi ile de değişiklik göstermektedir. Örneğin iyi diferansiye tümörlerde, lobüler, tübüler ve in situ karsinomalarda 18F-FDG tutulum yoğunluğu düşük olabilir (91). Meme koruyucu cerrahi kararının alınmasında memede multifokal tümörün tespit edilmesi çok büyük önem kazanmaktadır. Multifokal tümörlerin boyutları genelde küçük olduğu için 18F-FDG PET'in duyarlılığı düşük olarak beklenmektedir. Ancak Schirmeister ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada 18F-FDG PET multifokal meme kanseri teşhisinde , mamografi artı USG ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazla duyarlı bulunmuştur (92).

Primer lezyonda 18F-FDG tutulumunun prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Yoğun tutulum klinik olarak daha agresif tümör davranışına işaret etmektedir. Bu bilginin olguları rekürens veya başarısız tedavi riski, ya da agresif tedavi seçimi için sınıflama da kullanılabileceği düşünülmektedir (93,94).

Erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı en önemli gösterge olarak kabul edilmekte, aksiller hastalık varlığı tedavi seçimini yönlendirmektedir. Literatüre baktığımızda özellikle erken evre meme kanserinde aksiller tümör yükünün düşük olduğu olgularda 18F-FDG PET'in duyarlılığı düşmektedir (95) Lenf nodu evrelemesinde 18f-FDG PET, sentinel nod örnekleme veya aksiller diseksiyonun yerini alamamaktadır.

Erken evre kanser tedavisinde adjuvan tedavilerde izlenen ilerlemelere rağmen, birçok olguda meme kanseri relapsı görülmektedir. Hastalık yaygınlığının belirlenmesi, tedavi cevabının takibi ve tümör davranışının tahmin edilmesi meme kanseri olgularında önemli halk sağlığı problemleri olmakla birlikte PET'in bu konularda önemli rol oynayabileceği öngörülmektedir.

Mastektomi, aksiller lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi ile tedavi edilen olgular arasında en sık bölgesel rekürrens göğüs duvarı (mamaria interna lenf nodları ) ve supraklaviküler lenf nodlarında görülmektedir (96). Eubank ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak değerlendirilen 73 meme kanseri olgusunda 18F-FDG PET ile toraks BT'ye oranla 2 kat daha fazla mediastinal ve mammaria interna lenf nodu metastazı saptanmıştır (97). 18F-FDG PET konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında nodal hastalık değerlendirilmesinde daha duyarlı bir tekniktir. 18F-FDG PET uzak metastazların gösterilmesinde de değerli bir görüntüleme yöntemidir (98).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. Haziran 2006 ile Eylül 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na FDG-PET uygulanması için gönderilen ve aynı zamanda 3 aydan kısa süre içinde Tc99m MDP kemik sintigrafisi ve tümör belirteçleri (CEA ve CA 15-3) tayini yapılmış olan, meme kanseri tanılı toplam 50 hasta (44 infiltratif duktal karsinom, 5 infiltratif lobuler karsinom, 1 tubuler karsinom ) retrospektif olarak değerlendirildi (Tablo-3). Hastaların yaşları 26 ile 78 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 52 bulunmuştur. PET/BT çekimi öncesinde TNM evrelemesine göre hastaların 3'ü evre 1, 20'si evre 2, 15'i evre 3, 12'si evre 4 idi. 16 olgu kemik sintigrafisinde ayırım yapılamayan metastaz şüpheli lezyon nedeniyle, 12 olgu BT ve/veya MR ile saptanmış metastaz şüpheli lezyonların değerlendirilmesi amacıyla, 8 olgu tümör belirteç yüksekliği nedeniyle (çalışmadaki olguların 18'inde tümör belirteçleri yüksek saptanmıştır), 14 olgu klinik yüksek risk nedeniyle PET/BT çalışmasına gönderilmişti.

Viseral ve kemik lezyonlarının metastatik olup olmadığına karar verilirken; PET/BT ve/veya kemik sintigrafisindeki lezyonların görünümleri ve dağılımları, varsa USG, BT ve/veya MR görünümleri ve biopsi sonuçları ve klinik seyirleri dikkate alındı.

Olgular tümör belirteç yüksekliği, kemik sintigrafisinde metastatik bulgular, PET/BT'de viseral ve kemik metastazı ile uyumlu bulgular yönünden karşılaştırıldı.

### **PET Çalışması**

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET görüntülemeleri anabilim dalımızda mevcut 6 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmiş PET

tarayıcıda (Siemens Biograph 6 LSO-PICO PET/ 6 slice spiral BT) yapıldı. Hastalar en az 4 saatlik olmak üzere aç olarak randevularına çağrıldı ve radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce glukometre ile parmaktan kan şekeri ölçüldü. Kan glukoz düzeyleri 200 mg/dL'nin altında olan hastalara 0.22 mCi/kg doz hesabıyla 10-20 mCi FDG iv yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötiğin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için sakin ve rahat bir ortamda hasta hareketsiz ve sessiz bir şekilde 45-60 dakika oturtuldu. Bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırıldı ve sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin düşük doz (care dose) BT ve takiben PET görüntüleri ardışık olarak alındı. 7-8 yatak pozisyonunda tamamlanan incelemeler yaklaşık 20-25 dakikada gerçekleşti. Görüntülemenin tamamlanmasını takiben, elde edilen görüntüler medikal iş istasyonunda özgün software ile oluşturularak üç düzlemdeki kesitler monitörde değerlendirildi. Değerlendirmeler en az bir deneyimli Nükleer Tıp Uzmanı ve bir deneyimli Nükleer Tıp Araştırma Görevlisi tarafından yapıldı. Gerekli durumlarda PET/BT'nin BT kesitlerindeki bulgular için radyolojik konsültasyona başvuruldu.

### **Kemik Sintigrafisi**

Çalışmamızdaki hastaların tüm vücut kemik sintigrafisi çekimleri 31 (%62) hastada bizim merkezimizde, 19 (%38) hastada ise farklı dış merkezlerde yapılmıştı. Bizim merkezimizdeki incelemeler 20-25 mCi Tc-99m metilendifosfonat (MDP)'ın iv enjeksiyonundan 2-5 saat sonra, düşük enerjili-yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) ile donatılmış çift dedektörlü gama kamera cihazı ( GE Mİlenium ) ile yapıldı. Anterior ve posterior tüm vücut tarama görüntüleri yaklaşık 12-16 dakika sürede elde edildi.

**Tablo-3. Çalışmaya dahil edilen olguların belirli klinik ve sintigrafik verilerinin özeti**

Hasta No	Yaşı	İstek nedeni	Tümör belirteçleri	*KS	*PET kemik	*PET viseral	PET ile kliniğe katkı
1.	52	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA yüksek, CA15-3 normal	Multiple	Multiple	0	Progresyon
2.	52	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	0	2	Multiple	Progresyon
3.	41	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
4.	28	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
5.	30	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
6.	72	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	1	0	0	Değişiklik yok
7.	26	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
8.	60	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	1	1	0	Progresyon
9.	49	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	Multiple	Multiple	1	Değişiklik yok
10.	30	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	3	0	0	Değişiklik yok
11.	27	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
12.	64	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	2	0	0	Değişiklik yok
13.	57	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	1	0	0	Değişiklik yok
14.	73	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	1	0	0	Değişiklik yok



Hasta No	Yaşı	İstek nedeni	Tümör belirteçleri	*KS	*PET kemik	*PET viseral	PET ile kliniğe katkı
15.	42	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
16.	74	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	4	0	0	Değişiklik yok
17.	49	Klinik risk	Normal	multiple	0	0	Değişiklik yok
18.	53	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
19.	57	Radyolojik şüpheli lezyon	CEA normal, CA15-3 yüksek	0	0	0	Değişiklik yok
20.	64	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	4	0	0	Değişiklik yok
21.	56	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	2	0	0	Değişiklik yok
22.	67	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	0	0	8	Progresyon
23.	54	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	2	1	multiple	Progresyon
24.	56	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	CEA yüksek, CA15-3 normal	3	5	2	Progresyon
25.	60	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	2	0	0	Değişiklik yok
26.	47	Klinik risk	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	Multiple	Multiple	0	Değişiklik yok
27.	78	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	0	2	2	Progresyon
28.	53	Klinik risk	Normal	7	3	0	Değişiklik yok
29.	42	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok

Hasta No	Yaşı	İstek nedeni	Tümör belirteçleri	*KS	*PET kemik	*PET viseral	PET ile kliniğe katkı
30.	61	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
31.	53	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	0	1	Multiple	Progresyon
32.	29	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
33.	59	Radyolojik şüpheli lezyon	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	3	2	1	Progresyon
34.	50	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	3	0	0	Değişiklik yok
35.	62	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	2	0	0	Değişiklik yok
36.	51	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	0	0	1	Progresyon
37.	42	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA normal, CA15-3 yüksek	0	0	0	Değişiklik yok
38.	60	Klinik risk	Normal	0	0	1	Değişiklik yok
39.	78	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	2	0	0	Değişiklik yok
40.	50	Klinik risk	CEA normal, CA15-3 yüksek	0	0	1	Progresyon
41.	53	Radyolojik şüpheli lezyon	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
42.	44	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	CEA normal, CA15-3 yüksek	1	1	0	Progresyon
43.	50	Radyolojik şüpheli lezyon	CEA yüksek, CA15-3 normal	0	Multiple	1	Progresyon
44.	52	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok

Hasta No	Yaşı	İstek nedeni	Tümör belirteçleri	*KS	*PET kemik	*PET viseral	PET ile kliniğe katkı
45.	34	Klinik risk	Normal	0	0	0	Değişiklik yok
46.	37	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	CEA normal, CA15-3 yüksek	1	9	1	Progresyon
47.	34	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA normal, CA15-3 yüksek	0	0	0	Değişiklik yok
48.	60	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	CEA normal, CA15-3 yüksek	1	2	0	Progresyon
49.	47	Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon	Normal	2	0	0	Değişiklik yok
50.	60	Tümör belirteçlerinde yükseklik	CEA yüksek, CA15-3 yüksek	0	0	2	Progresyon

\*Lezyon sayısı

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun kemik sintigrafisinde metastaz ile uyumlu olabilecek bulgu saptanmamıştı. Kemik sintigrafisinde metastaz bulgusu saptanmayan bu olguların %32'sinde (8/25) PET/BT ile malign tutulum alanları saptandı. PET/BT ile progresyon saptanan bu 8 olgunun 4'ünde sadece viseral organ metastazı saptanırken, 4 olguda hem viseral hem de kemik metastazı bulguları saptandı. PET/BT ile progresyon saptanan bu 8 olgunun 7'sinde tümör belirteçleri yüksek iken, 1 olguda tümör belirteçleri de normal düzeyde idi. Kemik sintigrafisi ve tümör belirteçleri normal olan bu olguda toraks BT'de metastaz şüpheli lezyon nedeniyle PET/BT istemi yapılmış ve akciğer metastazı ile uyumlu bulgular saptanmıştı. Kemik sintigrafisi bulguları normal olan ve PET/BT ile de normal olarak değerlendirilen 17 olgunun 3'ünde tümör belirteçleri yüksek iken (üçünde de CA15-3 yüksek, CEA normal) 14 olguda tümör belirteçleri normal idi.

Çalışmaya dahil edilen 18 olguda, kemik sintigrafisinde kesin ayırım yapılamayan metastaz şüpheli tutulum alanları mevcut idi. Bu 18 olgunun %28'inde (5/18) PET/BT ile metastaz ile uyumlu malign tutulum alanları saptandı. PET/BT ile progresyon saptanan bu 5 olgunun 4'ünde tümör belirteçleri yüksek iken, 1 olguda tümör belirteçleri normal düzeyde idi. Kemik sintigrafisi bulguları metastaz açısından şüpheli olan ve PET/BT ile progresyon saptanan bu 5 olgunun ikisinde, kemik sintigrafisindeki şüpheli tutulum alanlarıyla aynı lokalizasyonlarda PET/BT de malign tutulum saptanmıştır. İki olguda ise kemik sintigrafisindeki metastaz şüpheli alanlardan daha fazla alanda PET/BT ile metastatik kemik tutulumu saptandı. 1 olguda ise kemik sintigrafisindeki şüpheli MDP tutulum alanının PET/BT görünümü normal iken, olgunun kemik sintigrafisinde normal tutulum izlenen bir başka bölgesinde metastaz ile uyumlu FDG tutulumu saptandı ve bu PET/BT lezyonunun metastaz olduğu MR ve direkt grafilerle de doğrulandı. Kemik sintigrafisi bulguları metastaz açısından şüpheli olarak değerlendirilen ancak PET/BT ile malign tutulum alanı saptanmayan ve normal olarak

değerlendirilen 13 olgunun 12'sinde tümör belirteçleri normal iken, sadece 1 olguda tümör belirteçleri yüksek (CA15-3 yüksek, CEA normal) olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 7 olgunun kemik sintigrafisinde metastaz ile uyumlu artmış MDP tutulum alanları tanımlanmıştı. Kemik metastazı varlığı bilinen bu 7 olgunun 3'ünde PET/BT ile progresyon saptandı. PET/BT ile progresyon saptanan bu 3 olgunun ikisinde aynı zamanda viseral organ metastazı bulguları saptandı. 1 olguda ise kemik sintigrafisinde tanımlanan metastatik tutulum alanlarından daha fazla alanda PET/BT ile metastatik kemik lezyonları saptandı. PET/BT ile progresyon saptanan bu 3 olguda da tümör belirteçleri yüksek idi. Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 7 olgunun 2'sinde PET/BT'de aynı lokalizasyonlarda metastatik tutulum alanları saptandı. 1 olguda ise kemik sintigrafisinde tanımlanan metastatik MDP tutulum alanlarından daha az sayıda alanda PET/BT tutulumu tanımlanmıştı. PET/BT ile daha az metastaz odağı tanımlanan bu olguda tümör belirteçleri de normal düzeyde idi. Bu olgunun direkt grafilerinde ,kemik sintigrafisinde tanımlanan lezyon alanlarında sklerotik metastaz bulguları saptanmıştı.

Kemik sintigrafisinde metastaz tanımlanan 1 olguda ise PET/BT bulguları tamamen normal olarak değerlendirilmişti. Bu olguda tümör belirteçleri de normal düzeyde idi. Olgunun 1 yıl sonraki kontrol PET/BT'sinde yaygın kemik metastazı bulguları saptandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde olguların % 32'sinde (16/50) PET/BT ile progresyon saptandı. PET/BT ile progresyon saptanan bu olguların % 87'sinde (14/16) tümör belirteçleri yüksekti (7 olguda CEA ve CA15-3'ün her ikisi de yüksek iken, 4 olguda sadece CA15-3 yüksek olup, 3 olguda ise sadece CEA yüksek saptandı). PET/BT ile progresyon saptanan olguların %13'ünde (2/16) ise tümör belirteçleri normaldi.

PET/BT ile progresyon saptanmayan olguların %12'sinde (4 / 34) tümör belirteçleri yüksekti. Bu olguların 3'ünde sadece CA15-3 yüksek iken, 1 olguda CEA ve CA15-3 birlikte yüksekti.

Çalışmaya dahil edilen 12 olguda PET/BT istek nedeni radyolojik görüntüleme yöntemleri ile kesin tanı konulamamış metastaz şüpheli lezyonların varlığı idi. Bu olgulardan birincisinde servikal MR ve kemik sintigrafisinde tanı konulamamış metastaz şüpheli lezyon mevcuttu. Tümör belirteçleri normal olan olguda PET/BT bulguları da normal olarak değerlendirildi. Hastanın 6 ay sonraki kontrollerinde de malignite lehine bulgu saptanmadı.

İkinci olgu, abdomen BT'de karaciğerde metastaz şüpheli lezyon nedeniyle gönderilen ve tümör belirteçleri normal olan bir vakaydı. Bu olguda PET/BT de karaciğer metastazı ile uyumlu bulgu saptanmadı. USG ile de değerlendirilen olguda BT'de şüpheli olarak tanımlanan karaciğer lezyonunun metastaz ile uyumlu olmadığı değerlendirildi. Hastanın 6 aylık takibinde de karaciğer metastazı bulgusu saptanmadı.

Üçüncü olgu, MR ve kemik sintigrafisinde T-11 vertebrada metastaz şüpheli lezyon tanımlanan ve tümör belirteçleri normal olan bir vakaydı. Bu olguda da PET/BT ile metastatik tutulum ile uyumlu olabilecek bulgu saptanmadı.

Dördüncü olgu abdomen MR'de karaciğerde boyutlarında değişiklik gözlenmeyen solid lezyon nedeniyle PET/BT çekimi istenmiş, tümör belirteçleri normal olan bir vakaydı. Bu olguda PET/BT'de karaciğerde patolojik tutulum saptanmadı.

Beşinci olgu, abdomen BT'de sol surrenal bez lokalizasyonunda metastaz açısından anlamlı olabilecek kitle tanımlanan, tümör belirteçleri normal bir vakaydı. Bu olguda PET/BT de sol surrenal bez lokalizasyonunda patolojik FDG tutulumu saptanmadı. Surrenal MR ve USG ile de değerlendirilen olguda metastaz bulgusu saptanmadı.

6,7 ve 8. olgular toraks BT'de akciğerde şüpheli nodüler dansiteler nedeniyle PET/BT çekimine gönderilmiş vakalardı. Tümör belirteçleri normal olan bu üç olguda PET/BT de akciğer metastazı ile uyumlu olabilecek bulgu saptanmadı.

Dokuzuncu olgu, abdomen BT'de karaciğerde metastaz şüpheli lezyon tanımlanan tümör belirteçleri yüksek olan bir olguydu. Bu olguda PET/BT de tanımlanan karaciğer lezyonunda metastaz ile uyumlu artmış FDG tutulumu saptandı. USG ile de lezyon metastaz olarak değerlendirildi.

Onuncu olgu toraks BT'de metastaz şüpheli akciğer lezyonları tanımlanan, tümör belirteçleri normal olan bir olguydu. Bu olgunun PET/BT'sinde akciğerde tanımlanan alanda malign tutulum ile uyumlu artmış FDG tutulumu saptandı.

Onbirinci olgu, toraks BT'de metastaz açısından anlamlı olabilecek noduler akciğer lezyonu tanımlanan, tümör belirteçleri yüksek bir olguydu. Bu olgunun PET/BT'sinde tanımlanan noduler lezyonda malignite düzeyinde artmış FDG tutulumu saptandı ve akciğer metastazı olarak değerlendirildi.

Onikinci olgu, abdomen BT ve MR'da karaciğer 6.segmentinde hepatorenal fossaya doğru ekzofitik uzanım gösteren ve mevcut bulgularla karakterize edilemeyen lezyonu bulunan, tümör belirteçleri normal bir olguydu. Bu olgunun PET/BT'sinde karaciğerde metastaz açısından anlamlı olabilecek bulgu saptanmadı. Olgunun 1 yıl sonraki kontrol PET/BT'si ve diğer tetkikleri de normal idi.

Meme Ca nedeniyle sağ mastektomi yapılan ve rutin kontrollerinde sol memede kitle saptanıp PET/BT çekimi istenen bir olguda, sol memedeki kitle düşük FDG tutulumu göstermiş ve benign olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra yapılan trucut biopsi sonucu fibroadenom ile uyumlu gelmiş ve hastanın 6 ay sonraki kontrollerinde de patolojik bulgu saptanmamıştır.

Evre 2A meme Ca tanısıyla izlenen, kemik sintigrafisinde torakal vertebralarda artmış tutulum saptanıp metastaz şüphesiyle radyolojik korelasyon önerilen tümör belirteçleri normal olguda, MR ile de metastaz şüpheli lezyon tanımlanmış, ancak PET/BT de patolojik FDG tutulumu saptanmamıştır. Olgunun 1 yıl sonraki kontrolünde klinik bulgular ve kemik sintigrafisi normal olarak değerlendirilmiştir.

Evre 3B meme Ca tanısıyla izlenen, kemik sintigrafisinde sağ 8.kostada artmış tutulum saptanıp radyolojik korelasyon önerilen, toraks

BT'de sol plevral çekintiler ve en büyüğü 10mm olan birkaç adet nodüler lezyon saptanan, abdomen BT'de karaciğerde en büyüğü 8-9mm multiple hipodens lezyonlar saptanan olguda, PET/BT ile sağ 8.kostadaki lezyonun metastatik olduğu, akciğer nodüllerinin metastaz ile uyumlu artmış FDG tutulumu gösterdiği, sol plevrada metastatik tutulum olduğu, karaciğerde multiple metastaz alanları olduğu tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan plevra biopsisinde metastatik duktal karsinom saptanmıştır.

Evre 3A meme Ca tanısıyla izlenen ve CEA yüksekliği bulunan bir olguda, kemik sintigrafisinde sakral vertebralarda öncelikle dejeneratif olduğu düşünülen orta derecede artmış MDP tutulumu saptanmış ve radyolojik korelasyon önerilmiştir. PET/BT de S1-S2 vertebra korpusu ve sağ kanatlarında metastaz ile uyumlu artmış FDG tutulumu saptanmıştır. Daha sonra yapılan direkt grafilerde ve sakral MR'da metastaz lehine bulgu saptanmamış ve dejeneratif değişiklikler lehine yorumlanmıştır. Ancak olguya yapılan sakral biopsi sonucu metastatik karsinom, primer meme kanseri ile uyumludur şeklinde gelmiştir.

Evre 2A meme Ca tanısıyla izlenen, CA15-3 yüksekliği bulunan bir olguda, kemik sintigrafisinde L3 vertebra sağ yarısında dejeneratif değişikliklere bağlı olduğu düşünülen ancak metastaz ekarte edilemeyen lezyon saptanmış ve radyolojik korelasyon önerilmiştir. Lomber MR'da L3 vertebra korpusunda metastatik lezyon saptanmış. PET/BT de ise L3 vertebraya ilaveten sol krista iliakada da malign tutulum saptanmıştır. L3 vertebra rezeksiyonu yapılan olguda patoloji sonucu meme kanseri metastazı olarak gelmiştir. Olgu daha sonra pelvisi de içine alacak şekilde radyoterapi programına alınmıştır.

Evre 3A meme Ca tanısıyla izlenen sol modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılmış, tümör belirteçleri yüksek bir başka olguda, PET/BT'de sağ aksillada 2 adet lenf noduna uyan alanda malignite düzeyinde tutulum saptanmış ve ardından yapılan aksiller lenf nodu biopsisi, metastatik adenokarsinom olarak gelmiştir.



**Tablo-4. Olguların evrelere, tümör belirteç yüksekliğine göre PET/BT ile progresyonunun değerlendirilmesi**

Klinik evre	Tümör belirteç yüksekliği	*	PET/BT ile progresyon
Evre 1 (n=3)	1	1	2
Evre 2A (n=8)	1	1	1
Evre 2B (n=12)	3	1	1
Evre 3A (n=10)	4	3	4
Evre 3B (n=3)	2	2	2
Evre 3C (n=2)	0	0	0
Evre 4 (n=12)	7	6	6
Toplam (n=50)	18	14	16

\*Tümör belirteç yüksekliği olan ve PET/BT ile progresyon saptanan olgu sayısı

Tablo-4'te görüldüğü gibi tümör belirteçleri yüksek olan 18 olgunun 14'ünde PET/BT ile progresyon saptanmıştır. 4 olguda ise tümör belirteçleri yüksek olmasına rağmen PET/BT ile hastalık yaygınlığında değişiklik saptanmamıştır. 2 olguda ise PET/BT ile progresyon saptanmasına rağmen tümör belirteçleri normal düzeydedir.

**Tablo-5. Evreler, kemik sintigrafisi bulgularına göre ve PET/BT’de progresyon gösteren olgu sayıları**

Klinik evre	Pozitif kemik sintigrafisi	Negatif kemik sintigrafisi	PET/BT ile progresyon
Evre 1 (n=3)	2	1	2
Evre 2A (n=8)	4	4	1
Evre 2B (n=12)	5	7	1
Evre 3A (n=10)	4	6	4
Evre 3B (n=3)	2	1	2
Evre 3C (n=2)	1	1	0
Evre 4 (n=12)	7	5	6
Toplam (n=50)	25	25	16

Tablo-5’te, kemik sintigrafisinde metastaz olarak değerlendirilen ya da radyolojik korelasyon önerilen metastaz şüpheli tüm olgular, kemik sintigrafisi bulguları açısından pozitif gruba dahil edilmiştir.

**Tablo- 6. Hastaların PET/BT çekimi öncesi ve sonrası evreleri**

	PET/BT öncesi (n)	PET/BT sonrası (n)
Evre 1	3	1
Evre 2A	8	7
Evre 2B	12	12
Evre 3A	10	6
Evre 3B	3	1
Evre 3C	2	2
Evre 4	12	21
Toplam	50	50

9 olguda (%18) PET/BT çekimi sonrası evre değişikliği olmuştur. 9 olgunun tamamında evrede artış saptanmıştır. Yapılan artışlar 2 olguda evre 1'den evre 4'e; 1 olguda evre 2A'dan evre 4'e; 4 olguda evre 3A'dan evre 4'e; 2 olguda evre 3B'den evre 4'e şeklindedir. Evre 3 hastalarda yapılan evre değişimi sayısal olarak diğer evrelere göre daha fazladır. PET/BT ile progresyon saptanan toplam 16 olgu olmasına rağmen evre değişikliği saptanan 9 olgu mevcuttur. Diğer 7 olguda ise evre aynı kalmakla birlikte, hastalık yaygınlığında artış saptanmıştır.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanserinde rekürens ve uzak metastazların belirlenmesi hasta açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu olgularda beklenen yaşam süresi çarpıcı bir şekilde farklılık göstermektedir. Bölgesel hastalığı olan olgularda 5 yıllık yaşam süresi oranı %80 iken, uzak metastatik hastalık varlığında bu oran %25'lere düşmektedir (99). Hastalığın yaygınlığına bağlı olmakla birlikte, tedavi almış olguların %35'inde, cerrahiye takip eden 10 yıl içerisinde lokal rekürens veya uzak metastaz gelişmektedir (100). Uzak metastazların erken dönemde saptanmasının hasta takibine katkısı açıkça ortaya konamamakta ve metastatik meme kanserlerinde halen küratif tedavi sağlanamakta birlikte, kemoterapi uygulamalarındaki gelişmeler hastaların uzun dönem sağkalımında %10-20 oranında artış imkanı vermektedir. Bu nedenle meme kanseri tanısı alıp ilk tedavisi tamamlanmış hastaların rutin takibi birçok ülkede standart yöntem olarak uygulanmaktadır. Rutin takip genellikle klinik bulgulara dayalı olmakla birlikte, göğüs röntgenogramı, USG, kemik sintigrafisi, BT, MR, tümör belirteçleri gibi tanı yöntemleri rekürens şüphesi durumunda kullanılmaktadır. Rutin takipte kullanılan yöntemden bağımsız olarak, metastaz ve rekürenslerin %69'a yakın kısmı, rutin takip periodunun arasında bir dönemde meydana gelmektedir (101).

Çalışmamızda olguların %32'sinde (16 / 50) PET/BT ile progresyon saptandı. Progresyon saptanan bu olguların %87'sinde (14 / 16) tümör belirteçleri yüksekti. Liu ve arkadaşları, asemptomatik tümör belirteç yüksekliği nedeniyle değerlendirdikleri 30 olgunun 28'inde rekürens saptamışlar (102). Bu olgularda CA 15-3 yüksekliği mevcutmuş. Bizim çalışmamızda 50 olgunun sadece 18 tanesinde tümör belirteç yüksekliği mevcuttu ve bu 18 olgunun 14'ünde (%78) PET/BT ile progresyon izlenmişti. Progresyon izlenen olguların 3'ünde sadece CEA yüksekliği, 4'ünde sadece CA 15-3 yüksekliği, 7'sinde ise hem CEA hem de CA15-3 yüksekliği mevcuttu. Çalışmamızda tümör belirteç yüksekliği nedeniyle değerlendirilen olgu sayısı, Liu ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha az olduğundan,

literatür ile karşılaştırıldığında tümör belirteç yüksekliği olan olgularda daha az patoloji saptamış olduğumuzu düşünmekteyiz.

Kandaki tümör belirteç seviyesi tümör kitlesi ile doğru orantılı görüldüğü için belirli kanserlerin teşhis ve takibinde tümör belirteçleri yararlıdır. Ancak bu belirteçler özgül olmadıkları için kan seviyesindeki yükseklikleri her zaman kanser tanısını ya da rekürensini göstermeyebilir. Ayrıca tümör belirteç yüksekliği, kanserin lokalizasyonunu ya da odak sayısını da gösteremez. Asemptomatik meme kanseri olgularının takibinde CEA ve CA15-3 en sık kullanılan tümör belirteçleridir. Çalışmamızda PET/BT ile progresyon saptanan olguların %87'sinde tümör belirteçleri yüksekti. PET/BT ile progresyon saptanmayan 34 olgunun ise 4'ünde tümör belirteçleri yüksekti. Bu 4 olgunun sadece birinde CEA yüksek iken, 4'ünde de CA15-3 yüksek idi. Literatürde serum CA15-3 yüksekliğinin rekürens için duyarlılığının serum CEA seviyesinden daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bizim çalışmamızda iki tümör belirteci arasında farklılık saptanmamıştır (103).

Meme kanserinde kemik metastazı erken evrelerde olguların %8'inde gelişmekle birlikte, bu oran ileri evre hastalıkta %70'lere kadar çıkmaktadır (71). Kemik metastazlarının ve komplikasyonlarının tedavisi sağlık giderlerine önemli bir yük getirmekte olup, meme kanserinde iskelet sisteminin rutin değerlendirilmesi bu nedenle önem kazanmaktadır (104). Gelişmiş yöntemlere rağmen birçok olguda metastatik kemik lezyonlarını saptamada güçlükler yaşanmaktadır. Kemik metastazlarını saptamada kullanılan konvansiyonel yöntemlerin her birini sınırlandıran faktörler mevcuttur; direkt grafilerde lezyonun görünür hale gelebilmesi için 1 cm'den büyük ve en az %50'lik kemik mineral kaybının olması gerekir. BT, kemik metastazlarını değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntem olmasına karşın kemik iliğindeki erken metastatik değişikliği gösterme yeteneği düşüktür. MR, çoğu zaman kemik iliği düzeyindeki metastazları gösterebilecek hassasiyete sahip olmasına rağmen inceleme bölgesi vücudun belli bir alanıyla sınırlıdır. Kemik sintigrafisinde ise tek bir seferde tüm iskelet sisteminin tamamı görüntülenir. Ancak osteoblastik aktivite artışına sebep olan her durumda artmış aktivite

tutulumu izlendiği için benign-malign ayrımı yapılabilmesi güçtür. Kemik sintigrafisinin osteoplastik metastazları değerlendirmede duyarlılığı yüksek olmasına rağmen osteolitik metastazlar için duyarlılık düşüktür. PET/BT kemik iliği düzeyindeki metastatik süreci erken dönemde saptama ve tek seferde geniş alan tarama kapasitesine sahip olması nedeniyle teknik olarak oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Aynı zamanda kemik dışında diğer olası iç organ metastazları da PET/BT ile ortaya konmaktadır.

Bizim çalışmamızda kemik yapılar da FDG-PET/BT ile kemik sintigrafisinden daha fazla metastatik lezyon saptanması osteolitik metastazlar nedeniyle idi. Ayrıca iki yöntemin tümörü görüntüleme mekanizmalarının farklı olması da buna sebep olabilir. Kemik sintigrafisi kemik dokusunun tümöre verdiği osteoplastik cevabı görüntülerken, FDG-PET tümörün kendisinin glukoz kullanımını saptamaktadır. Bu nedenle FDG-PET metastazları daha erken dönemde, örneğin henüz metastaz kemik iliğinde sınırlı iken saptamış olabilir. Ayrıca PET/BT görüntülemeye anatomik detayların üç boyutlu olarak daha detaylı incelenmesinden ve rezolüsyonun daha iyi olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca yavaş gelişen lezyonlarda ve belirgin reaktif değişikliğe sebep olmayan kemik yıkımı ile giden saf osteolitik lezyonlarda kemik sintigrafisi ile lezyon saptanamayabilir.

Çalışmamızda sadece bir olguda PET/BT ile kemik sintigrafisindeki metastatik lezyonlardan daha az alanda metastaz bulgusu saptanmıştı ve bu olguda sadece kemik sintigrafisinde izlenen bu metastatik odakların osteosklerotik karakterde olduğu direkt grafi ve MR ile gösterilmişti. Meme kanserinin kemik metastazları sıklıkla osteolitik karakterde olmakla birlikte, yaklaşık %15 kadarında osteoplastik ya da mikst karakter görölmektedir (71).

Bir olguda ise PET/BT bulguları tamamen normal iken , kemik sintigrafisinde multiple metastazlar saptanmış ve bunlar MR ile de doğrulanmıştı. Bu olgunun 6 ay sonraki kontrol PET/BT'sinde ise multiple kemik metastazları saptandı. Lokal kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengede zaman içinde meydana gelen değişikliklere bağlı olarak, metastatik lezyonun karakterinin zaman içinde değişebildiği bilinmektedir (105). Bu

olguda PET/BT'nin ilk çalışmada kemik metastazlarını gösterememişken, 6 ay sonraki kontrol çekiminde göstermesi lezyonların osteoblastik karakterde başlayıp zamanla mikst ya da osteolitik karaktere dönmüş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak maalesef elimizde bunu ispatlayacak histopatolojik bulgu yoktur.

Cook ve arkadaşlarının 32 meme kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada da FDG PET'in kemik sintigrafisinden daha fazla sayıda metastatik lezyonu saptadığı gösterilmiş, ayrıca sklerotik metastazları saptamada FDG-PET'in sensitivitesinin Tc99m MDP kemik sintigrafisinden daha düşük olduğu saptanmıştır (106). Uematsu ve arkadaşları 15 meme kanseri olgusunda FDG-PET ve kemik sintigrafisi bulgularını karşılaştırmalı olarak değerlendirdikleri çalışmalarında ise kemik sintigrafisinin kemik metastazlarını değerlendirmede duyarlılığını ve doğruluğunu FDG-PET'ten daha üstün bulmuşlar (duyarlılık %85'e %17, doğruluk %96'ya %85) (107). Olgularda 143'ü osteoblastik, 20'si osteolitik olmak üzere 163 kemik metastazı saptanmış, FDG-PET'in duyarlılığının düşük bulunması osteoblastik metastazlara bağlanmış. Bu çalışmada kemik sintigrafisi osteoblastik lezyonların %92'sini, osteolitik lezyonların %35'ini ; PET ise osteoblastik lezyonların %6'sını, osteolitik lezyonların %92'sini doğru olarak tespit etmiştir. Nakai ve arkadaşları da meme kanserinin osteoblastik metastazlarını göstermede FDG-PET'in kemik sintigrafisine göre daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermişlerdir (108). Osteoblastik lezyonlarda FDG tutulumunun düşük olması; bunların daha aselüler tabiat ve daha küçük hacme sahip olmasına, osteoblastların yavaş büyüme özelliklerine bağlanırken, osteolitik metastazlarda ortamdaki osteoklastik aktivite fazlalığı nedeniyle hipoksik bir ortam oluştuğu, bundan dolayı da glikolizin hızlanarak FDG tutulumunun arttığı, ayrıca osteoklastların daha agresif oldukları için daha yüksek metabolik aktivite gösterdikleri ileri sürülmüştür (109). Kemik metastazlarında hem osteoblastik hem de osteolitik prosesler önemli olduğu için kemik sintigrafisi ve FDG-PET'in birlikte tamamlayıcı tetkik olarak kullanılması önerilmektedir (107).

Kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, özgülüğü düşüktür. Bu nedenle bazı olgularda lezyonların özgülüğünü arttırmak amacıyla diğer görüntüleme yöntemleri ile korelasyon gerekebilir ve bu durumda takip maliyeti artmaktadır. Bizim çalışmamızda kemik sintigrafisinde metastaz açısından şüpheli MDP tutulumu izlenen 18 olgunun 13'ünde PET/BT çalışmasında patolojik FDG tutulumu saptanmadı. Kemik sintigrafisinde en çok karşılaşılan yalancı pozitiflik nedenleri dejeneratif değişiklikler, enflamatuar prosesler, mekanik stres ve travmadır.

Çalışmamızda PET/BT'nin olguların %18'inde evrenin artmasına sebep olduğu ve %28 olgununda tedavi planında değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Gallowitsch ve arkadaşları 62 meme kanserli hastanın PET ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri sonuçlarını karşılaştırdıkları retrospektif çalışmalarında, FDG PET'in olguların %9.7'sinde evrede artışa yol açtığını ve %21 olguda tedavi planında değişikliğe yol açtığını bulmuşlar (98).Bizim çalışmamızda PET/BT ile daha yüksek oranda evre değişikliği izlenmesinin sebebi, PET/BT çekimi öncesi olguların evreleri değerlendirirken, bazı olgularda sadece kemik sintigrafisi bulgularının mevcut olması ve BT, MR çekimi yapılmadan PET/BT istenmiş olması nedeniyle olabilir. Bununla birlikte Yap ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif bir çalışmada FDG PET'in olguların %36'sında evre artışına neden olduğu izlenmiştir (110) .Tedavi planına etki bakımından bizim çalışmamızda daha yüksek oranda etki olması da benzer şekilde açıklanabilir. Bununla birlikte Eubank ve arkadaşlarının 125 meme kanserli hastanın tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, FDG PET ile olguların %43'ünde hastalık yaygınlığının artmış olarak saptandığı (bizim çalışmamızda bu oran %32 ) ve %32 olgunun tedavi planının FDG PET ile değiştiği saptanmıştır (111).

Bu çalışmanın en önemli limitasyonları retrospektif olması ve olgu sayısının nispeten düşük olmasıdır. Ayrıca etik nedenlerden dolayı birçok olguda uzak metastazların histopatolojik doğrulaması yapılamamış,



metastatik lezyon kararı diğer görüntüleme yöntemleri (direkt grafi, BT ve MR) ve klinik takip ile verilmiştir.

Sonuç olarak FDG-PET/BT konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar parametreler ile karşılaştırıldığında meme kanseri olgularının takibinde avantajlar getirmektedir. FDG-PET/BT meme kanseri olgularının yeniden değerlendirilmesinde tümör belirteçleri ve kemik sintigrafisi gibi parametrelerden daha güvenilir, doğruluğu daha yüksek bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET/BT'nin avantajlarından biri de iskelette olduğu kadar, lenf nodları, yumuşak doku ve organların değerlendirilmesinde de kullanılabilmesidir. Ancak FDG-PET/BT'nin maliyeti ve ulaşılabilirliği ile osteosklerotik metastazların kemik sintigrafisi ile daha iyi saptanabildiğine dair yaygın görüşler nedeniyle iki tetkikin birinin diğerinin yerini almaktan ziyade birbirinin tamamlayıcısı olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı düşünölmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF. Bone Scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2003;99-106.
2. Wahl R, Cody R, Hutchins G, Mudgett E. Positron emission tomography scanning of primary and metastatic breast cancer with radiolabelled glucose analogue 2-deoksi-2(18F)fluoro-D-glucose. *N Engl J Med* 1991; 324:200.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. Cancer Statistics, CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33.
4. Boring CC, Squires TS, Tang T. Cancer statistics. *C.A. Cancer J Clin* 1993; 43:4-26.
5. Seldman H, Mushinski MH, Gelb SK et al. Probabilities of eventually developing or dying of cancer. *United States C.A. Cancer J Clin* 1985; 35:35-56.
6. Mac Mahon B, Trichopoulos D, Brown J et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer. *Int J Cancer* 1982; 29:13-20.
7. Trichopoulos D, Mac Mahon B, Cole P. The menopause and breast cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 1972; 48:605-609.
8. Mac Mohan B, Cok P, Lin TM et al. Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO* 1970; 43:203-212.
9. Dao TL. The role of ovarian steroid hormones in mammary carcinogenesis. In: *Hormones and Breast Cancer*. Pike MC, Siiteri PK, Welsch CV. 1981 New York, Cold Spring.
10. Pike M, Bernstein L, Spicer D. Exogenous hormones and breast cancer risk. In: *Current therapy in oncology*. Neiderhuber J. St Louis, Decker. 1993.
11. Choi NW, Howe GR, Miller AB et al. An epidemiologic study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1978; 510:107-110.
12. Lubin F, Ruder AM, Wax Y et al. Owerweight and changes in weight throughout adult life in breast cancer etiology. *Am j Epidemiol* 1985; 579:122-126.
13. Martynova RP. Studies in the genetics of human neoplasms. Cancer of the breast based on 201 family histories. *Am J Cancer* 1937; 29:530-540.

14. Tulinius H. Familial breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 1982; 29:365-371.
15. Boice JD, Harvey E, Blettner M et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:781-787.
16. Mackenzie I. Breast cancer following multiple fluoroscopies. *Br J Cancer* 1965; 19:1-7.
17. Spratt J, Donegon W. *Cancer of the breast*. Philadelphia, WB Saunders 1971: 33-51.
18. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robins Pathologic Basis of Disease*. Sixth edition. 1999: 1107-1112.
19. Donegan WL. Evaluation of palpable breast mass. *N Eng J Med* 1992; 327:937-939.
20. Schottenfeld D, Nash A, Robbins G, et al. Ten-year results of the treatment of primary operable breast carcinoma. *Cancer* 1976; 38:1001-1004.
21. Butcher H. Radical mastectomy for mammary carcinoma. *Ann Surg* 1969; 170:833-836.
22. Jacquilat C, Weil M, Baillet 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.
23. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma, what have we learned from screening? *Cancer* 1999; 86:449-453.
24. 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; 20:3628-3626.
25. Hortobagyi GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 2000; 80:3073-3079.
26. National Cancer Institute. *Breast Cancer (PDQ). Screening* Bethesda, MD. National Cancer Institute 2003.
27. Saarenmaa I, Salmien T, Geiger U. The visibility of cancer on earlier mammograms in a population based screening programme. *Eur J Cancer* 1999; 35:1118-1122.
28. Skaane P. Ultrasonography as adjunct to mammography in evaluation of breast tumors. *Acta Radiol Suppl* 1999; 420:1-47.
29. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207:191-197.

30. Kolb TM. Ultrasound boosts cancer detection in dense breasts. *Diagn Imaging* 2000; 22:103-111.
31. Gold RI, Seeger LL, Bassett LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am* 1990; 28:471-483.
32. Porter A, Benda R, Ben-Josef E. Palliation of metastases. Bone and spinal cord. In: Gunderson&Teper (eds). *Clinical Radiation Oncology* (2th ed). Churchill Livingstone, 2000: 299-313.
33. Mundy CR, Spiro TP. The Mechanisms of bone metastasis and bone destruction by tumor cells. In: Weiss L, Gilbert HA (eds). *Bone Metastases*. Boston, Hall Medical, 1981:64-79.
34. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations(abstract). *Clin Radiol* 1967; 18:158.
35. Rankin S. Radiology. In: Rubens RD, Fogelman I, eds. *Bone metastasis: diagnosis and treatment*. London:Springer-Verlag, 1991:63-81.
36. Hortobagyi GN, Libshtiz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic and scintigraphic evaluations of response to therapy. *Cancer* 1984; 53:577-582.
37. Sartoris DJ. *Musculoskeletal Imaging The Requisites*. 1st ed. St.Louis: Mosby, 1996:276-286.
38. Kaya T, Adapınar B, Özkan R. *Temel Radyoloji Tekniği*. Birinci baskı. Güneş&Nobel 1997:355-395.
39. Totty WG, McEnery KW, Renner JB, et al. Musculoskeletal CT. In: Lee JKT, Stanley RJ, Sagel SS, Heiken JP. *Computed body tomography with MRI correlation*. 3rd ed. Volume 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1343-1448.
40. Body JJ. Metastatic bone disease. Clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992; 13:57-62.
41. Tuncel E. *Klinik Radyoloji (1.baskı)*. Bursa, Güneş&Nobel Tıp Kitapevleri. 1994:469-570.
42. Kori SH. Computed Tomography evaluation of bone soft tissue metastases. In: Weiss L, Gilbert HA (eds). *Bone Metastasis*. Boston, Hall Medical. 1981:245-257.
43. Boates C, Barentsz JO, Mus RD. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium enhancer turboflash subtraction technique. *Radiology* 1994; 193:777-781.

44. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG. Assesment of breast cancer recurrence with contrast enhanced subtraction MR imaging. Preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993; 188:473-478.
45. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast. Fast imagig sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 1989; 170:681-686.
46. Brix G, Semmler W, Port R, Schald LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J comput Asist Tomogr* 1991; 15:621-628.
47. Piccoli CW. Contrast enhanced breast MRI. Factors affecting sensitivity and specificity. *Eur Radiol* 7 1997: 281-288.
48. Porter BA, Sheilds AF, Olson DO. Magnetic resonance imaging of bone marrow disorders. *Radiol Clin North Am* 1986; 24:269-289.
49. Mizowaki T, Araki N, Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Hiraoka M. The use of permanent magnetic resonance imaging system for radioteraphy treatment of bone metastases. *Int j Oncol Biol Phys* 2001; 49:605-611
50. Beatrous TE, Choyke PL, Frank JA. Diagnostic evaluation of cancer patients with pelvic pain. Comparison of scintigraphy, CT, MR imaging. *Am Roent Ray* 1990; 55:85-88.
51. Ugrinska A, Bombardieri E, Stockel MP, Crippa F, Pauwels EK. Circulation tumour markers and nuclear medicine imaging modalities. Breast, prostate, avarian cancer. *Q J Nucl Med* 2002; 46:88-104.
52. Gion M, Mione R, Leon AE, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. *Clin Chem* 1999; 19:2807-2810.
53. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jesup JM, Kememny N, Locker GY, Mennel RG, Somerfield MR. The American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations fort he use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Clinical practice guidelinws of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1865-1878.
54. Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Mouridsen H, Dombernowsky P. Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA15-3, CEA and TPA. *Eur J Cancer* 2004; 40:481-486.
55. Buscompe JR, Cwickla JB, Thakar DS, Hilson AJ. Uptake of 99mTc-sestamibi related to tumour size and type. *Anticancer Res* 1997; 17:1693-1694.

56. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H, Jackson B, Klein S. 99mTc-sestamibi scintimammography of breast lesions. Clinical and pathological follow up. *J Nuc Med* 1995; 36:1784-1789.
57. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperriere J. 99mTc-MIBI prone scintigraphy to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995; 36:1758-1765.
58. Pomeranz SJ, Pretorius HT, Ramsingh PS. Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia. Strategies for imaging in the new health care climate. *Semin Nucl Med* 1994; 24:188-207.
59. Bozkurt F. *Turkish Journal of Nuclear Medicine. Kemik sintigrafisi uygulama klavuzu.* 2001:97-102.
60. Elgazzar A. *The pathophysiologic basis of Nuclear Medicine.* 1nd ed., Springer-Verlag, New York 2001:88-90.
61. Cook G, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer. Imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Medicine* 1999; 29:69-79.
62. Cook G, Fogelman I. Skelatal metastases from breast cancer. Imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Medicine* 1999; 7:1-11.
63. Martin TJ, Moseley JM. Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:271-284.
64. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:2038-2044.
65. Cook Rj, Major P. Methodology for treatment evaluation in patients with cancer metastatic to bone. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:534-538.
66. Mundy G. Metastatic bone disease. In: Fogelman I, ed. *Bone remodelling and its disorders.* London. Martin Dunitz 1995:104-122.
67. Batson OV. Function of vertebral veins and their role in spread and metastases. *Ann Surg* 1940; 112:138-149.
68. Morgan-Parkes JH. Metastases: mechanism, pathways and cases. *AJR* 1995; 164:1075-1082.
69. O'Sullivan JM, Cook GJR. A review of the efficacy of bone scanning in prostate and breast cancer. *Q J Nuc Med* 2002; 46:152-159.
70. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978; 41:1170-1178.
71. Coleman SJ, Rubens RD. The clinical course of bone metastasis from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55:61-66.

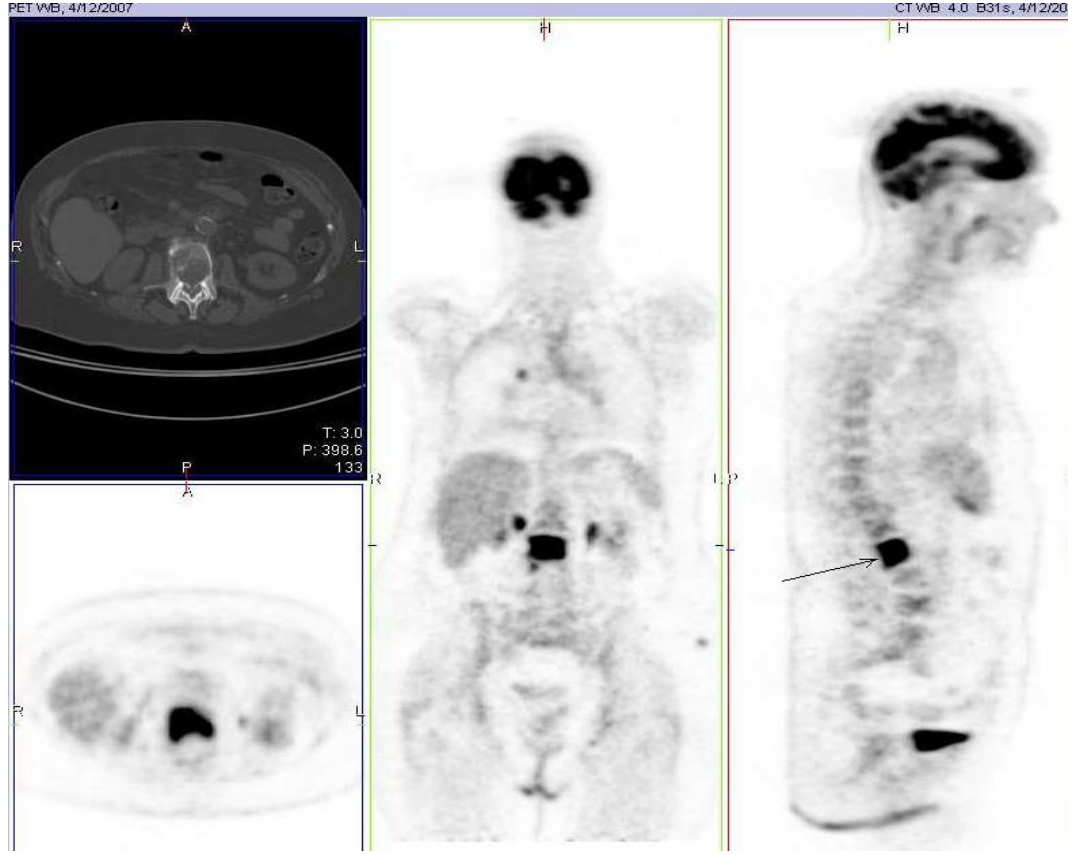
72. Harvey A. Ziessman, Janis P.O'Mailley, et al. The Requisites Nuclear Medicine (3rd ed) Mosby-Elsevier, Boston 2006:120-121.
73. Wilson MA. Textbook of Nuclear Medicine (1st ed) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998:3-20.
74. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. A randomised trial (National Research Council Project on Breast Cancer Follow Up). JAMA 1994; 271:1593-1597.
75. Coleman RE, Fogelman I, HabiboUahi E, et al. Selection of patients with breast cancer for routine follow up bone scans. Clin Oncol 1990; 2:328-332.
76. Haywood JL, Carbone PP, Heusen JC, et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. Eur J Cancer 1977; 13:89-94.
77. Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. J Nucl Med 1988; 29:1354-1359.
78. Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografisi Bülteni 2001:5-8.
79. Fahey FH. Data Acquisition in PET Imaging. Nucl Med Technol 2002; 30:34-49.
80. Özgüven M A., Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi 2004:1-14.
81. Ell Pj, Schulthees GK. PET/BT A New Road Map. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29:719-720.
82. Mochizuki T, et al. FDG Uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. J Nucl Med 2001; 42:1551-1555.
83. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of FDG. J Nucl Med 1980; 19:1154-1161.
84. Larson SM. Cancer or inflammation? A holy grail for nuclear medicine 1994; 35:1653-1655.
85. Higashi T, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. J Nucl Med 2002; 43:173-180.
86. Yoshida Y, et al. Incremental benefit of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. AJR 2004; 182:227-233.
87. Coleman RE. PET in lung cancer. J Nucl Med 1999; 40:814-820.

88. Karla MK, et al. Correlation of positron emission tomography and CT in evaluating pancreatic tumors: technical and clinical implications. *AJR* 2003; 181:814-820.
89. McDough MD, De Peri ER, Mincey BA. The role of PET imaging in breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2004; 6:62-68.
90. Bombardieri Y, Crippa F. PET imaging in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2001; 43:245-256.
91. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, et al. Breast imaging with PET and 18F-FDG: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18:3495-3502.
92. Schirmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K. 18F-FDG PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with standart staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:351-358.
93. Avril N, Menzel M, Dose J. Glucose metabolism of breast cancer assesed by 18F-FDG PET: histological and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001; 42:9-16.
94. Buck A, Schirmeister H, Kuhn T. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:1317-1323.
95. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE. Prospective multi-center study of axillary nodal staging with FDG PET in breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:77
96. Katz A, Strom EA, Buchholz TA. Locoregional recurrens patterns after mastectomy and doxorubicin based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18:2817-2827.
97. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J. 18F-FDG PET to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3516-3523.
98. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J. 18f-FDG PET in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. *Invest Radiol* 2003; 38:250-256.
99. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER CAncer statistics Review. 1975-2001 National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2004.
100. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-therm results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for research and treatment of cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 19:1143-1150.

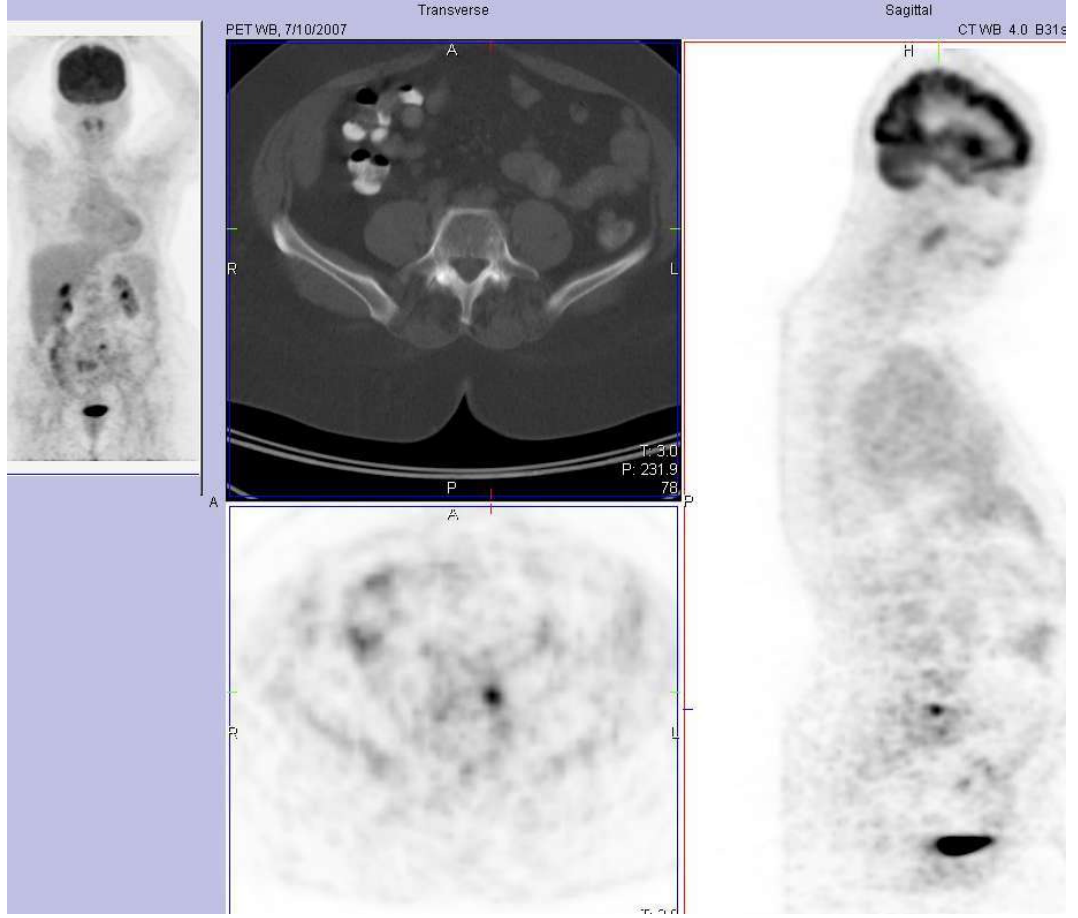


101. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, et al. Routine follow-up for breast cancer in primary care: randomised trial. *BMJ* 1996; 13:665-669.
102. Liu CS, Shen YY, Lin CC. Clinical impact of 18F-FDG PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32:244-247.
103. Safi F, Kohler I, Rottinger E, Beger H. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosis and monitoring breast cancer: a comparative study with CEA. *Cancer* 1991; 68:574-582.
104. Richards MA, Braysher S, Gregory WM, Rubens RD. Advanced breast cancer: use of resources and cost implications. *Br J Cancer* 1993; 67:856-860.
105. Kozlow W, Guise T. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *J of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2005; 10:169-180
106. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET:differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesion. *J Clin Oncol* 1998; 16:3375-3379.
107. Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, et al. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1266-1273.
108. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med and Mol Imaging* 2005; 32:1253-1258.
109. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 1991; 12:1-6.
110. Yap CS, Seltzer MA, Schieppers C, et al. Impact of whole-body 18FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001; 42:1334-1337.
111. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR* 2004; 183:479-4

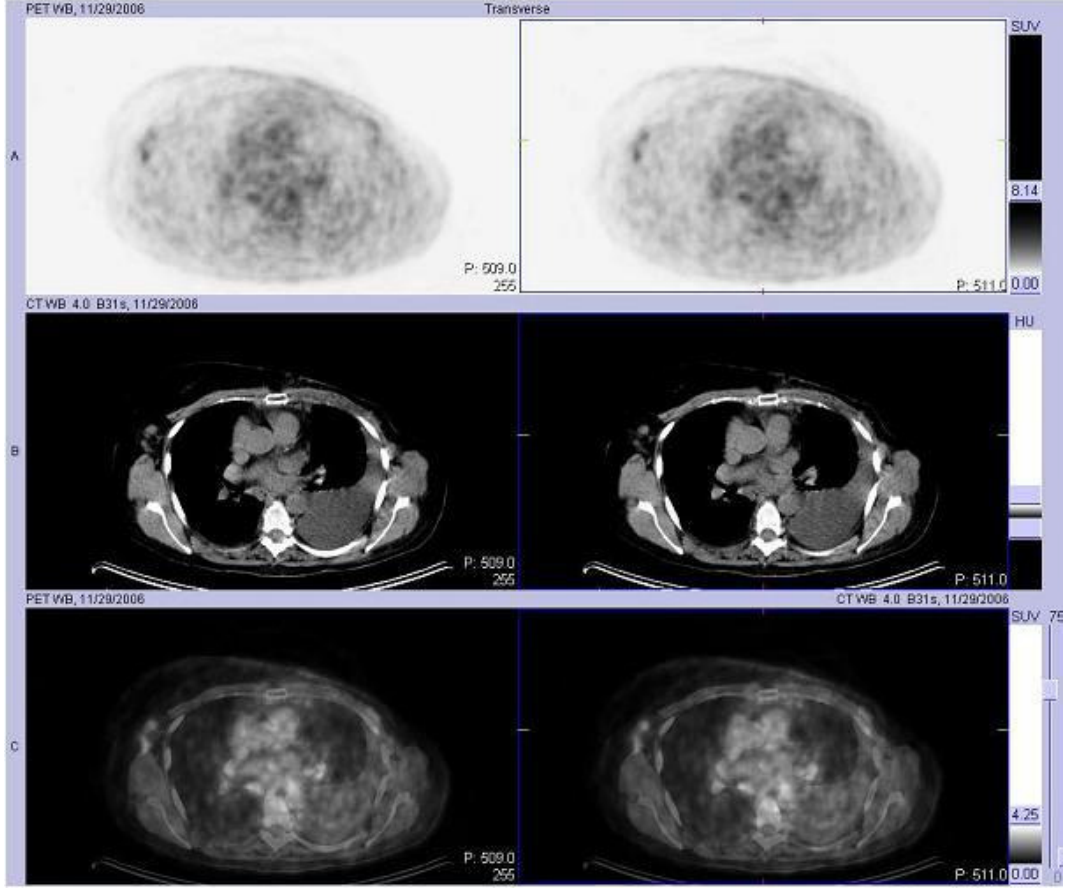
## EKLER



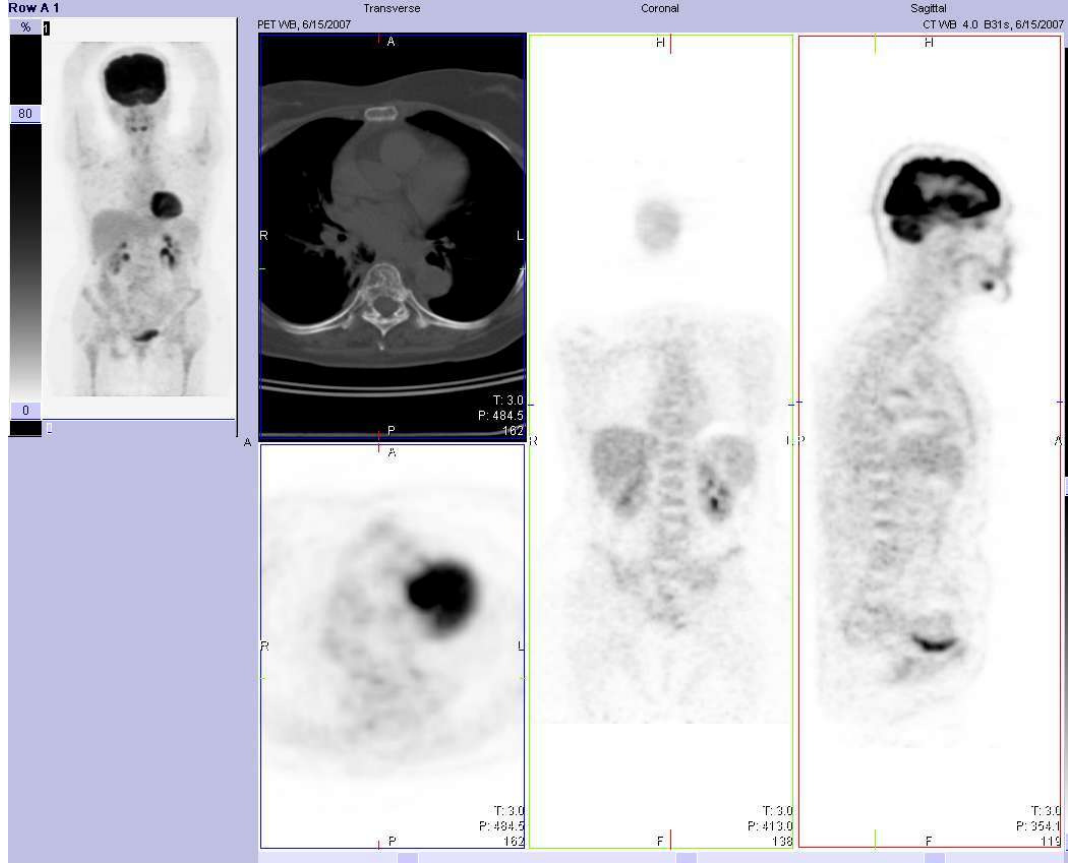
**Şekil- 3:** 78 yaşında, Kemik sintigrafisi normal olan, tümör belirteç yüksekliği mevcut olguda PET/BT ile L2-L3 vertebralarda kemik metastazı gösterilmiş.



**Şekil-4:** 56 yaşında, CEA yüksekliği nedeniyle araştırılan, kemik sintigrafisinde alt lomber ve sakral vertebralarda dejeneratif olduğu düşünülen orta derecede artmış MDP tutulumu saptanıp radyolojik korelasyon önerilen, Lomber BT ve direkt grafilerde metastaz düşünülmeyen olguda PET/BT de L5 korpusu, S1,S2 korpusu sağ yarılarında metastaz ile uyumlu bulgular saptanmış. Sakrum biopsisi ile meme ca metastazı olduğu doğrulanmış.



**Şekil- 5:** 60 yaşında, tümör belirteçlerinde yükseklik nedeniyle araştırılan, kemik sintigrafisi bulguları normal olan olguda, PET/BT ile sağ aksillada 2 adet lenf nodu alanında metastaz ile uyumlu olabilecek FDG tutulumu saptanmış. Yapılan aksiller lenf nodu biopsisi metastatik adenokarsinoma olarak gelmiş.



**Şekil-6:** 49 yaşında, kemik sintigrafisinde multiple kemik metastazları tanımlanan, servikal MR'da multiple metastazlar saptanan, tümör belirteçleri normal olguda, PET/BT ile patolojik artmış FDG tutulum alanı saptanmamış ve olgu normal olarak değerlendirilmiş

## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde değerli katkıları bulunan, geniş bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ olmak üzere değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Eray ALPER ve Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR'ın şahıslarına saygı ve şükranlarımı sunarım.

Gerek asistanlık eğitimim süresince gerekse tez çalışmamın her safhasında, içinde bulunduğum her durumda benden bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü, sabır ve değerli vaktini esirgemeyen çok değerli hocam Sn. Prof. Dr. Eray ALPER'e ayrıca teşekkürlerimi ve sonsuz minnettarlığımı sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma ve tüm Nükleer Tıp personeline teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda sonsuz emekleri olan sevgili anne ve babama, canım kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Faik ERSOY

## **ÖZGEÇMİŞ**

14 Eylül 1976 Bursa doğumluyum. İlkokulu Bursa Cumhuriyet İlkokulu'nda, ortaokulu Bursa Yıldırım Beyazıt Lisesi'nin orta kısmında, liseyi de Eskişehir Fatih Fen Lisesi'nde okudum. 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp tahsiline başladım. 2001 yılında tıp doktoru ünvanı ile mezun oldum. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD'de ihtisas yapmak üzere Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım.