



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

ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA PET/BT'NİN ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nesrin AYDIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA, 2010



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

ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA PET/BT'NİN ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nesrin AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. A Tayyar AKPINAR

BURSA, 2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	20
Tartışma ve Sonuç.....	29
Kaynaklar.....	33
Ekler.....	39
Teşekkür.....	40
Özgeçmiş.....	41

ÖZET

Meme kanseri batı toplumlarında kadınlarda en çok görülen ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta ölüme neden olan kanser türüdür. Meme kanserinde tedavi öncesi evrelemeyi doğru yapmak, prognozu ve tedavi seçeneklerini belirlemek açısından büyük önem taşımaktadır.

Mammografi semptomatik ve asemptomatik olgularda primer lezyonun tanısında en çok kullanılan yöntemdir. Okült meme tümörlerinin saptanmasında ultrason (US) ve manyetik rezonans (MRI), mamografi bulgularıyla korele edilerek ayırıcı tanıya yardımcı olur. Evrelemede primer tümör ile birlikte bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz saptanmasında bu modalitelerin yanı sıra sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), toraks radyografisi, aksiller ve abdominal US, kemik sintigrafisi rutinde kullanılan yöntemlerdir. Tanısal yöntemlerin bazı eksiklik, kusur ve yan etkileri mevcuttur. SLNB invaziv girişimi gerektirmesiyle birtakım komplikasyonlar içermektedir. Mamografide yağ nekrozu, skar ve fibrokistik değişiklikler tümör dokusuyla benzer bulgular verebilir. Ayrıca yoğun dokulu, cerrahi ve radyoterapi uygulanmış olgularda mamografinin özgülüğü düşmektedir. Hem morfolojik hem fonksiyonel bilgiler sunan, non invaziv tüm vücut görüntüleme avantajı ile F-18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz (FDG) ile gerçekleştirilen ve bilgisayarlı tomografi entegre edilmiş Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT), meme kanserinde diğer görüntüleme yöntemlerinin sınırlılıklarını aşabilen, zaman kaybı ve maliyeti düşürebilecek bir teknik olarak bilinmektedir. Bununla birlikte küçük boyutlu tümörlerde tekniğin yanlış negatifliği olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada bölümümüzde Haziran 2006-Aralık 2009 tarihleri arasında erken evre (T1-2) meme kanseri tanısıyla preoperatif evreleme amaçlı PET/BT çekimi yapılan 35 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. PET/BT bulguları, gerçekleştirilen invaziv girişimler sonrası elde edilen histopatolojik bulgular ve alınan klinik kararlarla karşılaştırılarak PET/BT'nin erken meme tümörlerinde (T1, T2) evrelemedeki etkinliği araştırıldı. İnce iğne

aspirasyon biyopsisi ve tru-cut biyopsi ile tanı konulmuş olan 31/35 (%88) olguda FDG PET/BT'nin tümör tanısında duyarlılığı %90, pozitif öngörü değeri %100 ve doğruluğu %90 bulundu. PET/BT ile primer tümörün saptanamadığı diğer 3 olguda tümör boyutları 1 cm'den küçüktü. Memedeki tümörde steroid reseptör durumu ve SUV_{max} değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, tümör boyutu 2-5 cm arasında olan olgularda SUV_{max} değerinin boyutla pozitif korelasyon gösterdiği görüldü.

PET/BT sonrası cerrahi tedavi uygulanan 19 (%54) olguda ve aksiller lenf nodu biyopsisi yapılan 9 (%25) olguda aksiller lenf nodu metastazını göstermede PET/BT'nin duyarlılığı %84.61, özgüllüğü %73.33, pozitif öngörü değeri %73.33, negatif öngörü değeri %84.61 ve doğruluğu % 78.57 bulundu. 8/35 olguda (%22) N3 lenf nodu saptandı. Bu olgulardan iki tanesinde ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı saptandı. 5/35 olguda (%14) PET/BT'de uzak metastaz tespit edildi. Bunlardan 3 tanesinde kemik metastazı 2 tanesinde akciğer metastazı mevcuttu.

Bu çalışmadan elde edilen veriler, Flor-18 FDG PET/BT'nin, erken evre meme kanserinin primer evrelemesinde etkin bir tanı metodunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, lenf nodu metastazlarının ve 1 cm'den küçük meme lezyonlarının tanısında negatif öngörü değeri kabul edilebilir düzeyde olmadığından SLNB ve konvansiyonel tanı yöntemlerinin tam olarak yerini alabileceği söylenemez. Buna karşın N3 lenf nodu ve uzak metastaz saptama değeri konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün görünmektedir. Bu nedenle sadece ileri evre olduğu değerlendirilen vakalar değil, erken evre meme kanserlerinde de tedavi öncesi evreleme sürecine PET/BT'nin dahil edilmesi evre değişikliğine yol açarak veya SLNB'yi gereksiz kılarak hasta yönetimine ciddi katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Erken Meme Kanseri, FDG PET/BT, Evreleme

SUMMARY

Evaluation of the Role of PET/CT in Patients With Early Stage Breast Cancer

Breast cancer is the most frequently encountered and the second lethal cancer following lung in women from western countries. Accurate staging before therapy is crucial for estimating prognosis and therapy management in breast cancer.

Mammography is the most frequently used diagnostic tool for primary lesion diagnosis in either symptomatic or asymptomatic patients. Ultrasound (US) and magnetic resonance (MRI) imaging assist to differential diagnosis of occult breast tumors by correlating with mammographic findings. In addition to these modalities, sentinel lymph node biopsy (SLNB), thorax radiography, axillary and abdominal US and bone scintigraphy are used for primary tumor staging, together with regional lymph node metastasis and distant organ metastasis detection. These diagnostic methods, however, have some drawbacks and contraindications. SLNB has some complications because of the need for invasive operation. Adipose tissue necrosis, scar and fibrous changes may interfere with tumor tissue in mammography. Besides, the specificity of mammography is lower in dense, operated or radiotherapy applied breast tissues. Positron emission tomography integrated with computerized tomography (PET/CT) performed with F-18 labeled fluorodeoxyglucose (FDG) is known to be the method that not only surpasses the limitations of other diagnostic tools, but also reduces time and costs by providing both morphological and functional data and giving the advantage of noninvasive whole-body imaging. However, there are some papers that indicate false-negative results of this technique in small-sized tumors.

In this study, 35 early stage (T1 and T2) breast cancer patients who underwent PET/CT for preoperative staging at our center between June 2006 and December 2009 were retrospectively evaluated. The efficiency of

PET/CT in early stage (T1 and T2) breast tumors was investigated by comparing PET/CT results with histopathological findings obtained from invasive procedures and final clinical decisions. In 31/35 (88%) patients who were diagnosed by fine needle aspiration biopsy or tru-cut biopsy, PET/CT sensitivity, positive predictive value and accuracy in tumor diagnosis were 90%, 100% and 90%, respectively. Three patients whose primary tumor sites could not be identified by PET/CT had tumor sizes less than 1 cm. There was no significant correlation with steroid receptor status of breast tumor and SUVmax values, however SUVmax values showed positive correlation with tumor size in patients with 2 to 5 cm sized tumors.

In 19 (59%) patients that underwent surgery and 9 (25%) patients that underwent axillary lymph node biopsy following PET/CT scan, PET/CT sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 84.61%, 73.33%, 73.33% and 84.61%, respectively.

N3 lymph node metastasis was detected in 8 (22%) patients. Ipsilateral internal mammarian lymph node metastasis was also detected in two of these patients. In 5 (14%) patients, distant metastasis was found by PET/CT. Three of these patients had bone metastasis and two of them had lung metastasis.

The data acquired in this study show that fluor-18 FDG PET/CT is an effective diagnostic tool in the primary staging of early stage breast cancer. However, because of its unacceptable negative predictive value in lymph node metastases and breast lesions smaller than 1 cm, it can't be claimed that PET/CT can supersede SLNB or conventional diagnostic methods. Nevertheless, the diagnostic value in N3 lymph node and distant metastasis detection seem to be superior to conventional imaging. Therefore, addition of PET/CT to pretherapy staging procedure for patients not only in advanced stage, but also in early stage breast cancer, may provide significant benefit in therapy management by stage alteration and reducing the need for SLNB.

Key words: Early Stage Breast Cancer, FDG PET/CT, Staging.

GİRİŞ

Dünyada önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilen meme kanseri (Ca), kadınlar arasında en sık görülen malignite olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 200.000'in üzerinde yeni olgu tanı almaktadır. Toplumun bilinçlenmesi ve tarama programlarının yaygınlaşmasıyla birlikte erken evrede yakalanan olgu sayısı artmaktadır. ABD'de 1980 yılında evre I meme Ca oranı %42,5 iken 15 yılda bu oran tarama programları sayesinde yaklaşık %15 artarak %59'a çıkmıştır (1).

Meme kanseri kemoterapiye iyi yanıt veren solid tümörlerden olmasına rağmen, erken evre hastalıkta bile metastazların gelişebilmesi doğru evrelemenin önemini daha da artırmaktadır. Teşhiste, rekürren hastalık ve metastazların saptanmasında klinik muayene, tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri büyük önem taşımaktadır. Yeni tanı modaliteleri, cerrahi teknikler, çeşitli adjuvan yaklaşımlar sayesinde ise meme Ca'lı olgularda uzun sağkalım süreleri elde edilmiştir (2, 3).

Günümüzde meme kanseri tanı ve evrelemesinde kullanılan başlıca tetkikler, mamografi (MM), meme ultrasonografisi (US), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kor biyopsi, manyetik rezonans (MRI), sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), aksiller diseksiyon (AD), PA akciğer grafisi, toraks tomografisi, kemik sintigrafisi, sintimamografi (SMM) ve F-18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz (FDG) ile gerçekleştirilen ve bilgisayarlı tomografi entegre edilmiş Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)'dir.

1990'lı yılların sonlarına doğru klinik onkolojide kullanıma giren F18-FDG PET ile yine aynı dönemden itibaren meme kanserli olgularda ilk klinik sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (4). Tümörde artmış metabolik hızı dayalı, hem morfolojik, hem fonksiyonel bilgiler sunan FDG PET/BT meme kanserinde tanı, evreleme, rekürren hastalık ve metastaz saptanması aşamaları ile kemoterapiye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. Tanı ve takipte kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri birtakım sınırlılıklara sahiptir. PET/BT'nin dokularda anatomik değişikliklerden önce meydana

gelen metabolik düzeydeki değişiklikleri, konvansiyonel yöntemlere göre daha erken gösterebilme üstünlüğü ve tek seansta tüm vücut görüntüleme avantajı nedeniyle gereksiz invaziv girişimleri ve tetkikleri önleyebilmesi, hızla yaygınlaşan PET/BT merkezleri ile kolay ulaşılabilirliği sayesinde kanserli olguların takibinde hastalara ve klinisyenlere büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Kadınlarda en sık tanısı konan kanser türü olan meme kanseri gelişmiş toplumlarda en önemli sağlık problemlerinden biridir. Tanı konulmuş kadınların %50'sinde yaş ve genetik faktörlerin yanısıra kanser riskini artıran başka faktörler tanımlanmıştır. Belli yaşam şartlarının gerektirdiği üreme faktörleri (endojen östrojen seviyesi ve süresi, erken menarj, geç menopoz, çocuk doğurmamak veya ilk doğumun 30 yaşından sonra yapılması) çevresel faktörler, diyet, kişide ve ailede kanser öyküsü ile benign meme hastalıkları riski artıran diğer faktörlerdir (5). BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar kalıtsal olarak erkeklerde meme, kadınlarda meme ve over kanseri için predispozisyon oluşturur (6). Meme kanserinde en sık görülen histolojik subtip infiltratif duktal Ca (%50'den fazla) olup, infiltratif lobuler Ca, medüller Ca, tubuler Ca, adenokistik Ca ve papiller Ca daha az sıklıkta görülen diğer subtiplerdir. En sık sol memeden ve üst dış kadrandan kaynaklanır (7).

Meme kanserinde tedavi seçimi ve prognoz, primer tümörün boyutu ve histolojik greydine, östrojen ve progesteron reseptör durumuna, aksiller lenf nodu tutulumuna ve uzak metastaz varlığına bağlıdır (2-3). Erken evre meme kanserinde ana tedavi yöntemi cerrahidir. Tümörün çıkarılmasına yönelik olarak tümör boyutu ve cinsi, hastanın tercihi vb. faktörler göz önüne alınarak total mastektomi ve meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Meme koruyucu cerrahi sonrası bazı hastaların radyoterapi alması önerilir. Bazı durumlarda preoperatif kemoterapinin büyük bir primer tümörü küçülterek meme koruyucu cerrahi yapılmasını mümkün kılması söz konusudur. Çok odaklı veya çok merkezli tümörlerde, risk faktörü taşıyan bireylerde, erkek hastalarda, radyoterapinin kontrendike olduğu durumlarda ve intraduktal komponent varlığında mastektomi endikedir (8).

20. yüzyılın başlarında başlayan meme kanserinde evreleme çalışmaları, günümüzde yaygın olarak kullanılan TNM sınıflaması ile

sonlanmıştır. Evreleme yalnızca bireylerin prognozu açısından değil, uygun tedavi seçimi ve farklı tedavi programlarının sonuçlarının karşılaştırılması açısından da gereklidir (9,10). Amerika Birleşik Kanser Konseyinin (Amerikan Joint Comission 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 (9, 11). Evreleme, hastalığın tanısının konması ile önce preoperatif klinik (cTNM) ve sonra postoperatif patolojik parametrelerle (pTNM) yapılır (9, 10). Klinik evreleme meme kanserli olguların ilk değerlendirmesi için standart olsa bile tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından patolojik evreleme gereklidir . Bu sisteme göre beklenen 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla evre1'de %83, evre 2'de %74, evre 3'de %57 ve evre 4'de%27 olarak bulunmuştur (9, 10).

Meme KanserindeTNM Sınıflandırması

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör

To: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İnsitu karsinom

Tis (DCIS) Duktal karsinoma insitu

Tis (LCIS) Lobuler karsinoma insitu

Tis (Paget) Meme başının paget hastalığı

T1: En büyük çapı ≤ 2.0 cm tümör

T1mic En büyük çapı ≤ 0.1 cm mikroinvaziv tümör

T1a Tümör çapı > 1.1 cm, ancak ≤ 0.5 cm

T1b Tümör çapı > 0.5 cm, ancak ≤ 1 cm

T1c Tümör çapı > 1.0 cm ancak ≤ 2.0 cm

T2: Tümör çapı > 2.0 cm, ancak ≤ 5.0 cm

T3: Tümör çapı > 5 cm

T4: Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör

A: Göğüs duvarı

B: Cilt

T4A: *Pectoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım*

T4B: *Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satelit cilt nodülleri*

T4C T4A ve T4B

T4D *Enflamatuvar karsinom*

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)

Klinik Sınıflandırma

Nx: Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Hareketli ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı

N2: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarian (IM) nodal metastaz.

N2a: *Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı*

N2b: *Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral IM nodal metastaz*

N3: İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral IM nodal metastaz+aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikuler lenf nodu metastazı

N3a: *İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı+aksiller lenf nodu metastazı*

N3b: *Klinik+radyolojik olarak görülebilen ipsilateral IM lenf nodu metastazı+aksiler lenf nodu metastazı*

N3c: *Supraklavikular lenf nodu metastazı*

Patolojik Sınıflandırma

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pNo: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pNmi: Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0.2 mm, ≤2.0 mm

pN1: 1-3 Aksiller lenf nodu tutulumu ve /veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda metastaz.

pN1a: 1-3 Aksiller lenf nodu tutulumu yok

pN1b: Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN1c: 1-3 Aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN2: 4-9 Aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik+radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu, en küçük tümör infiltrasyon alanı>2.0mm

pN2b: Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik+radyolojik olarak belirgin olan tutulum

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikuler lenf nodu metastazı veya klinik+radyolojik olarak belirgin İM lenf nodu metastazı+ en az bir aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskobik İM lenf nodu metastazı

pN3a: 10 veya daha fazla aksiler lenf nodu metastazı , en küçük tümör infiltrasyon alanı>2.0mm veya infraklavikuler lenf nodu metastazı

pN3b: Klinik+radyolojik olarak belirgin İM lenf nodu metastazı+en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskobik İM lenf nodu metastazı+ 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3c: Supraklavikular lenf nodu metastazı

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Değerlendirilemeyen uzak metastaz

Mo: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Meme Kanserinde TNM Sınıflandırmasına Dayalı Evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T1-4	N3	M0
Evre IV	T1-4	N0-3	M1

Fizik muayene, MM ve ince iğne aspirasyon biyopsinin kombinasyonu “üçlü test” (triple diagnostic prosedure [TD]) olarak bilinmekte ve 20 yıldan fazla bir süreden beri meme tümörlerinin tanısı için kullanılmaktadır (12). Steinberg ve ark. (13), palpabl meme kitleleri için TD’in tanısal doğruluğunu %90’nın üzerinde bulmuşlardır. Wilczek ve ark. (14) da, 65 palpabl ve 54 nonpalpabl meme lezyonu içeren çalışmalarında, TD’in

duyarlılık ve özgüllüğünü palpabl lezyonlar için sırasıyla %95.6 ve %47.3, nonpalpabl lezyonlar için de sırasıyla %89.1 ve %35.2 olarak rapor etmişlerdir. TD'in bu yüksek duyarlılığına rağmen bazı vakalar hala belirsiz kalabilmektedir. Sonuca ulaşılamayan belirsiz TD'li hastalarda inceleme diğer yöntemlerle tamamlanmalıdır.

Mammografi

Asemptomatik kadınları taramada kullanılan ve erken evrede meme kanserini saptayabilen tek yöntemdir. MM ile, FM'de ele gelmeyen meme kanserleri saptanabilir (15, 16). MM teknolojisindeki gelişmelerle saptanabilen lezyonların sayısı da artmıştır. MM'nin yaygın kullanımı 50 yaş üstü kadınlarda meme kanserinden ölüm hızında %30'lara kadar çıkan bir azalma ile sonuçlanmıştır (17). Duyarlılığı, özellikle yağlı meme dokusuna sahip yaşlı kadınlarda daha yüksek olmakla beraber %80-%90 arasındadır. Bununla beraber, özgüllüğünün ve nonpalpabl kanserlerde sadece %10-%35 kadar olan pozitif öngörü değerinin düşük olması MM'nin başlıca dezavantajıdır (18-20). Bazı çalışmalar %25-%45 arasında değişen yanlış negatiflik hızı bildirmişlerdir (21). Mammografinin duyarlılığı yüksek, özgüllüğü buna göre düşük olması cerrahi meme biyopsilerinin artmasına yol açmıştır (22). MM malignensiyi ekarte ettirmez, FM ile ele gelen kitlelerin yarısına yakını MM ile saptanamayabilir. MM'nin tanı değeri yağlı memelerde çok yüksektir ancak dens memelerde yöntemin duyarlılığı hızla düşer (15).

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

Kategori 0: Ek görüntüleme gerekmektedir.

Kategori 1: Malignite açısından negatif.

Kategori 2: Benign.

Kategori 3: Olasılıkla benign.

Kategori 4: Şüpheli anormallik.

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malign.

Kategori 6: Malign olduğu kanıtlanmış ancak tedavisi tamamlanmamış olgular.

Kategori 1 ve 2 için rutin (yıllık) takip, Kategori 3 için kısa aralıklı takip önerilirken Kategori 4 ve 5 lezyonlar için biyopsi önerilir (23).

Ultrasonografi

USG'nin memedeki iki temel endikasyonu klinik ve/veya mammografik olarak saptanan kitleyi değerlendirmek ve biyopsi işlemine klavuzluk etmektir. MM ile çok iyi incelenemeyen dens memelerde de yardımcı bir yöntem olarak kullanılır (15). USG'nin memedeki temel işlevi, saptanan lezyonların solid/kistik ayrımını yapmaktır (24). Meme kanserlerinde USG'nin tek başına güvenilirliği yoktur, MM'ye yardımcı bir yöntemdir (15). Meme kanserli hastalarda 1980-1990 yılları arasında çeşitli çalışmalarda 3.5-7.5 MHz.'lik transduserlerle boyut, şekil ve internal ekojenitesine göre benign-malign ayrımı yapılmaya çalışılmış ve duyarlılık %56-73, özgüllük %70-98 arasında bulunmuştur (25). Biyopsiye rehberlik etmesi, solid benign ve malign kitlelerin sonografik karakteristiklerinin daha kesin tanımlanmış olması, yaygın ulaşılabilirliği, kolay uygulanabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle meme lezyonlarında USG geniş bir uygulama alanına sahiptir (14).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Meme kanserinin incelenmesinde gereksiz biyopsilerin sayısını azaltmak için, MM ve USG'ye tamamlayıcı olarak geliştirilen noninvaziv bir yöntem olan MRI'nin duyarlılığı %88 ile %100 arasında rapor edilmiştir (26, 27). Bununla birlikte, duktal karsinoma insitu (DCIS) saptanmasında duyarlılık %40 ile %100 arasında değişkenlik göstermektedir (28). MRI'nin özgüllüğü %37 ile %100 arasında rapor edilmiş olup, çeşitli çalışmalarda %50 ile %70 arasında değişen oranlar verilmiştir (29). Göreceli olarak düşük

spesifiklik meme MRI incelemesinde dezavantaj oluşturur ve uygulayıcılar arasındaki protokollerin farklılığından kaynaklanır (30). MRI incelemesi, gadopentetate-dimeglumine (Gd-DTPA) kullanılarak kontrastlı olarak yapılabilir. Belirgin kontrast tutma meme kanserinin karakteristiğidir. Kalsifikasyonların görülememesi yöntemin dezavantajıdır (14). Meme kanserinde, dokuların hücresel ve moleküler özellikleri temel alınarak geliştirilen yeni modaliteler ile MRI'nın kullanım alanı genişlemektedir (31).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsi (İİAB)

Kistik ve solid kitlelerin değerlendirilmesinde, düşük maliyet ile hızlı tanı imkanı sağlayabilmektedir. Meme lezyonlarında İİAB'nin minimal komplikasyonlarla birlikte tanısal doğruluğu çok yüksektir (32). Çok sayıda İİAB serisinde de yetersiz materyal ve yüksek yanlış negatiflik oranları bildirilmektedir (yetersiz örnekleme oranları %0.1 ile %45 arasında değişmektedir (33). İİAB ayrıca supraklavikular, servikal lenfadenopatileri, akciğer, karaciğer ve ciltte görülen şüpheli lezyonları değerlendirmede kullanılabilir.

Kor Biyopsi

Perkütan görüntüleme eşliğinde kor biyopsi, İİAB negatif gelmiş veya yeterli değilse açık cerrahi biyopsiye alternatif bir tekniktir. Daha fazla miktarda dokunun elde edildiği kor biyopsiler histolojik tanıya olanak sağlarlar ve uygun alanlardan örnekleme yapıldığında in situ ve invaziv karsinomu bile ayırabilme potansiyelindedirler. Duyarlılığı ve özgüllüğü İİAB ve eksizyonunkinden farklı değildir (34). Ayrıca kor biyopsiler için yetersiz örnekleme oranları %3 ile %7 arasında bildirilmektedir (35).

Eksizyonel Biyopsi

Eksizyonel biyopsi, çevresindeki normal parankimal dokularla birlikte veya onlar olmaksızın, lezyonun tümünün çıkartılmasıdır. Histopatolojik tanı doğruluğu %100'dür. Günümüzde bu yöntem, daha az invaziv olan görüntüleme eşliğinde kor biyopsi tekniklerinin keşfiyle, az sıklıkla uygulanır olmuştur. Alınan dokuda steroid reseptör tayini, DNA ploidi düzeyi, mitotik indeks gibi prognostik faktörler bakılabilir.

Nükleer Tıp Yöntemleri

Meme kanseri görüntülemesi ile ilgili ilk nükleer tıp çalışmaları 1946 yılında fosfor-32 ile yapılmış, devamında da pek çok radyofarmasötik ve görüntüleme yöntemi incelenmiştir. Günümüzde en çok kullanılanlar, isimlerini kalp perfüzyon görüntülemesinden alan perfüzyon ajanları (Talyum-201, Teknesyum-99m-tetrofosmin, Teknesyum-99m-sestamibi) ve bir PET radyofarmasötiği olan F18-FDG'dir (36).

Meme kanseri için en çok kullanılmış ve araştırılmış ajan sestamibi (MIBI) olup günümüzde klinik pratikte SM çalışmalarında uygulanan tek radyofarmasötiktir (37). Teknik, malign hücrelerde normal hücrelere göre MIBI'nin artmış absorpsiyon hızı ve mitokondride depolanması prensibine dayanılarak gerçekleştirilmektedir (38-39). Scopinaro'nun çalışmasında (40), sırasıyla T1a, T1b, T1c ve T2 tümörlerin deteksiyonunda SM'nin duyarlılığı %26, %56, %95 ve %97 olarak bulunmuştur. Palpabl kitlesi olup da radyolojik olarak dens memeye sahip hastalarda, kitlenin karakterizasyonunu yapmada SM, MM'ye yardımcı bir yöntemdir. Taillefer (41), aksiller nodların metastatik tutulumunun tespitinde SM'nin duyarlılığını %79.2, özgüllüğünü %84.6, pozitif öngörü değerini %82.6 ve negatif öngörü değerini %81.5 olarak buldu. Meme kanserinin yayılımının incelenmesinde SM ile başlıca aksiller lenf nodu grubu dışındaki lenf nodu hastalıkları da, örneğin internal mammarian zincir ve infra-supraklaviküler lenf nodlarındaki tutulumlar da tanımlanabilir.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Meme kanserinin patolojik evrelendirilmesi, prognozun belirlenmesi, tedavinin planlanması ve bölgesel kontrolün sağlanması için koltukaltına metastaz olup olmadığının bilinmesi şarttır. 1991 yılında yapılan Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (National Institutes of Health) Konsensus Konferansı'nda operabl meme kanserinin tedavisinde standart olarak önerilen I. ve II. düzey aksiller lenf nodu diseksiyonu (42), morbiditesinin fazlalığı ve erken evre meme kanserlerinde klinik olarak aksillası negatif olgularda koltukaltı lenf nodu metastazının %60-70 oranında negatif gelmesi nedeniyle yerini daha az invaziv bir yöntem olan SLNB'ye bırakmaktadır. Sentinel lenf nodu aksilladaki lenfatik akımı alan ilk lenf nodudur. Lenfatik metastaz önce sentinel noda daha sonra ikinci ve üçüncü sıra aksiller nodlara olur. SLNB aksillanın durumunu %95 gibi yüksek olasılıkla doğru bir şekilde yansıtır. SLNB ile ilgili ilk çalışmalar penil kanserde Cabanas tarafından yapıldı (43). Alex ve Krag (44) başlangıçta hayvanlarda radyoaktif madde, gama prob ve mavi boya kullanarak SLN'nun lokalizasyonunun bulunabileceğini gösterdiler. Daha sonra malign melanoma ve meme kanserinde aynı çalışmayı tekrarladılar (45, 46).

SLN'nun bulunmasında sadece vital boya (izosulfan mavisi, metilen mavisi, patent blue viyole), sadece radyoaktif madde (Tc99m işaretli kolloidler) kullanılabileceği gibi iki yöntemin birleştirilmesinin başarıyı artırdığı genel kabul gören bir durumdur. Ancak bu yöntemin standart I. ve II. seviye aksiller diseksiyonun yerine kullanılabilmesi için %90'ın üzerinde doğruluk ve %5'in altında yanlış negatiflik oranlarına ulaşacak tecrübenin kazanılmış olması gerekir (47). Literatürde sadece mavi boya kullanılarak lenf nodu saptama oranı %65-93 (48, 49), lenfosintigrafi ve gama prob kullanılarak %94-98, yanlış negatiflik sadece mavi boya kullanımında %0-12, lenfosintigrafi kullanılarak %2,3-4,7 olarak bildirilmektedir (50, 51). Aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda %70'lere varan oranda parestezi, %33 ağrı, %25 zayıflık, %10 kol ödemi ve %10 omuz ekleminde hareket

kısıtlılığı gibi komplikasyonlar (52) bildirilirken SLNB'de bu komplikasyonlara daha az sıklıkta rastlandığı tespit edilmiştir (53).

Kemik Sintigrafisi

Meme kanseri tanısı alan olguların %70'inde hastalığın herhangi bir döneminde kemik metastazı gelişmektedir (54). Kemik sintigrafisi, metastazları direk grafide pozitifleşmeden 2-12 ay önce saptayabilmektedir. Ancak kemik sintigrafisi duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük bir yöntemdir. Evre I'de pozitif sintigrafi sıklığı %2,5, Evre III'de %16 olarak bildirilmiştir (55, 56). Olgularda 4 yıllık izlem sonrası %36 oranında rekürrens görülmüş ve ilk rekürrens odağı iskelet sistemi olmuştur (56). Evre I, T1 ve iyi diferansiye tümörlerde rekürrens hızı düşük olmasına rağmen kötü prognostik faktörlere sahip olguların kemik sintigrafisi ile takip edilmesi önerilmektedir. Cook ve ark. (57) kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında meme kanserinin osteolitik kemik metastazını saptamada PET'nin üstün olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın düşük metabolik aktivitesi nedeniyle osteoblastik metastazlar PET'de dedekte edilememektedir (57, 58) Bu yüzden PET/BT görüntülemeye BT kesitleri osteoblastik metastazlar açısından iyi değerlendirilmelidir.

Meme Kanserinde FDG PET/BT

F18-FDG PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan nispeten yeni bir noninvaziv, metabolik görüntüleme yöntemidir. 1930 yılında Warburg, normal dokulara oranla tümör dokusunda glikoz metabolizmasının artmış olduğunu gösterdi (59). Tümöral dokuda glukoz metabolizmasının artışından glukoz transport molekülleri (GLUT) ve glikolitik enzimlerin sentezinin artmış olması sorumludur (60). Glukoz analogu olan F-18 FDG'nin PET radyofarmasötüğü olarak kullanılmasıyla kanser hücrelerinde artmış metabolik aktiviteye dayalı üç boyutlu görüntüler elde edilerek metabolik görüntüleme yöntemi olarak klinik kullanımda yerini almıştır. İntravenöz enjeksiyon sonrası radyofarmasötik doku tarafından

alınır, hücre içinde heksokinaz enzimi ile fosfatlanarak intrasellüler olarak tutulur. Bu, dokunun eksojen glukoz metabolizmasını yansıtır (61). Pozitron yayan bu radyofarmasötikle işaretlenmiş olan FDG-6-P; glikolitik yolda ilerleyemez ve hücre içinde tuzaklanır. Pozitif yüklü pozitron ışını çevresinde serbest bir elektrona rastladığında kinetik enerjileri pozitronun kütlesine eşit, enerjisi 511 keV olan, 180⁰ açıyla yayılan iki gama fotonuna dönüşerek yok olur (Anihilasyon). Vücudu 360⁰ saran PET dedektörleri tarafından gama ışınlarının tespit edilip kaydedilmesi ve emisyon verilerinin bilgisayar aracılığı ile işlenmesiyle üç boyutlu tomografik kesitler elde edilir (62). Yeni nesil PET/BT tarayıcılarda transmisyon kaynağı olarak kullanılan BT, atenüasyon düzeltmesi ve lezyon lokalizasyonu yapılmasına olanak sağlayarak fonksiyonel bilginin anatomik olarak desteklenmesiyle doğruluğu artırır (63). FDG PET görüntülerinde intravenöz enjeksiyondan yaklaşık 1 saat sonra elde edilen görüntülerde kan havuzu aktivitesine göre artmış yada fizyolojik tutulum dışındaki FDG tutulum alanları anormal bulgu olarak kabul edilir. Standart tutulum değeri (SUV) bilgisayar tarafından şu formülle hesaplanır:

$$SUV = \frac{FDG_{\text{alan}}}{(FDG_{\text{doz}}/V_{\text{ücut kitlesi}})}$$

FDG_{alan} =mCi/ml cinsinden seçilen ilgi alanındaki FDG'nin doku konsantrasyonunu

$$FDG_{\text{doz}} = \text{mCi cinsinden enjekte edilen toplam FDG dozunu}$$

$$V_{\text{ücut kitlesi}} = \text{kg cinsinden vücut ağırlığını ifade eder (64).}$$

Meme kanseri olduğu bilinen olgularda PET/BT görüntülerinde tümör dokusunun tanımlanması, preoperatif hastalığın yaygınlığının belirlenmesini sağlar. PET yalnızca primer tümörü tanımlamakla kalmaz, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı da gösterebilir (65,66). Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında bölgesel lenf nodu tutulumunu yüksek diagnostik duyarlılıkla saptayabilen bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (65). Ayrıca rekürren hastalığın tespitinde ve metastatik meme kanseri olgularında F18-FDG PET/BT'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %79 olarak gösterilmiştir (67).

Literatürde yayınlanmış araştırmalar sonucunda PET/BT'nin meme kanserinde başlıca rolünün uzak metastaz evrelemesi, tedavi yanıtının

değerlendirilmesi ve rekürren hastalık takibinde olduğu kabul edilmiştir. Tümör evrelemesinde ve nodal evrelemede SLNB/AD'a göre PET/BT'nin duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Rosen ve ark.'nın (68) 2007 yılında yayınladığı "Meme kanseri görüntülemesi ve FDG PET, PET/BT" isimli derlemesinde 2000 ve 2006 yılları arasında yapılan 6 çalışmada tümör evrelemesinde FDG PET'in duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %70-100, pozitif öngörü değerini %71-100, negatif öngörü değerini %45-91 bulunmuştur. Bu çalışmalarda tümör boyutu 0,4-10 cm arasındaki olgular değerlendirilmiştir. Genel olarak malign lezyonların saptanmasında FDG PET yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesine karşın nonpalpabl, düşük greydli, lobuler, 1cm'den küçük invaziv ve insitu meme tümörünü saptamada yetersiz kalmıştır. Yine Shigeto ve ark. erken evre meme kanseri tanısı almış 152 olguluk araştırmalarında klinikopatolojik parametrelerle SUV değerlerini karşılaştırmış, invaziv tümör boyutu 2'cm den büyük tümörlerde, boyutla SUV değeri arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir (69). Ayrıca bu çalışmada yüksek histolojik greyd, tümörün duktal karsinom olması, mitotik indeks sayısı, nükleer atipi skoru, negatif hormon reseptörü ve pozitif HER2 durumu ile SUV değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Wahl ve ark.'nın (70) yayınladığı çok merkezli prospektif bir çalışmada cerrahi öncesi PET/BT çekilen yeni tanı konulmuş 360 olgu aksiller nodal evreleme açısından değerlendirilmiş, %61 duyarlılık, %80 özgüllük, %62 pozitif öngörü değeri ve %79 negatif öngörü değeri bulunmuştur. Benzer şekilde aksiller lenf nodu metastazı saptanmasında FDG-PET ve SLNB'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Naruto ve ark. (71) klinik olarak nod negatif olgularda PET/BT'de duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerlerini sırasıyla %48,1, %92,3, %72,2 ve %81,1 olarak bulmuşlardır. Negatif aksiller PET bulgusu mikrometastaz olasılığı nedeniyle lenf nodu tutulumunu ekarte ettirmez. Pozitif aksiller PET ise yanlış pozitiflik oranı düşük olduğu için aksiller tutulumu yüksek olasılıkla yansıtır.

Meme kanserinde ipsilateral aksilla dışında bölgesel nodal yayılım sıklıkla servikal, mediastinal ve internal mammarian gruba olmaktadır.

Yapılan alışmalarda FDG PET'in internal mammarian ve mediastinal lenf nodu tutulumunu göstermedeki doğruluk değeri BT'den üstün bulunmuştur (72).

Hooven ve ark. (73) lokal ileri evre meme kanserinde, vakaların %8'inde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin saptayamadığı uzak metastazları PET/BT'nin doğru tespit ettiğini göstermişlerdir. PET lokal, bölgesel ve uzak rekürren hastalığı konvansiyonel yöntemlere göre yüksek doğruluk oranları ile saptamıştır (Duyarlılık %97, zgllk %82) (74). Bölgesel ve lokal tümör rekrrensinden postoperatif değişiklikleri ayırmada BT ve MRI'dan daha üstündür. Aseptomatik olup tümör belirteçlerinde yükselme saptanan olgularda rekürren hastalığı saptamada PET/BT'nin duyarlılığı %90'ın üzerinde bulunmuştur. Ancak tümör belirteçlerinde yükseklik saptanan invaziv lobuler kanserli olgularda yanlış negatif sonuçlar elde edilmiştir (75).

İleri evre olgularda indüksiyon kemoterapisi sırasında ve operasyon öncesi uygulanan kemoradyoterapi boyunca terapi cevabını değerlendirmede PET kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda yüksek SUV değerlerinin kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır. İlk siklus kemoterapi sonrası baseline çalışmaya göre SUV değerinde %55'den fazla düşüşün %88 gibi bir doğrulukla terapiye olumlu cevap göstergesi olduğu saptanmıştır (76).

Literatürde erken evre meme kanserlerinde PET/BT'nin etkinliğini değerlendiren çalışmalar az sayıda olup, yayınların çoğunluğu çeşitli evrelerdeki olguları birlikte değerlendirmektedir. Ülkemizde de tedavi öncesi erken evrede PET/BT'nin yararına dair çalışma bulunmamaktadır. Biz de yalnızca T1 ve T2 tmrl olguları retrospektif değerlendirerek PET/BT'nin evrelemedeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Haziran 2006-Aralık 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda meme kanseri tanısıyla evreleme amaçlı FDG-PET/BT çekimi yapılan ve 'FDG-PET/BT Görüntüleme Aydınlatılmış Hasta Onam Formu'nu imzalamış olan T1 veya T2 tümürlü toplam 35 olgu dahil edildi. Bu araştırma için Uludağ Üniversitesi etik kurulundan izin alındı (21 Nisan 2009 tarih ve 2009-7/35 no'lu karar). Hastalara görüntüleme öncesi herhangi bir tedavi uygulanmamıştı.

Olgulardan 33'ü kadın 2'si erkekti. 15 olguda sağ memede, 20 olguda sol memede tümör mevcuttu. 28 olguda İİAB ile, 4 olguda eksizyonel biyopsi ile, 3 olguda tru-cut biyopsi ile invaziv meme kanseri doğrulanmıştı. 4 olguda tümör multifokal, 31 olguda tek odakta idi. 33 olguda histopatoloji invaziv duktal kanser, 1 olguda invaziv lobuler ,1 olguda invaziv mixt (tubulolobuler) kanser olarak saptanmıştı. Tevre; 1 olguda Tis, 5 olguda T1b, 11 olguda T1c, 18 olguda T2 idi.

Tablo-1'de hastaların yaş, cinsiyet ve tümör histopatolojik özellikleri verilmiştir.

Tablo-1: Çalışma grubu özellikleri.

Özellikler	Hasta sayısı (%) veya Median (aralık)
Cinsiyet Kadın Erkek Toplam	33 (%94) 2 (%6) 35
Yaş	54 (24-73)
Tümör lokalizasyonu Sağ Sol	15 (%43) 20 (%57)
T1s T1b T1c T2 Ortalama	1(%0.2) 6 (%17) 9 (%25) 19 (%54) 25.5 mm
Östrojen reseptörü Pozitif Negatif	16 (%45) 19 (%55)
Progesteron reseptörü Pozitif Negatif	24 (%68) 11 (%31)
Her2 Pozitif Negatif	13 (%37) 22 (%62)
Operasyon Mastektomi Meme koruyucu cerrahi	4 (%11) 15 (%42)
Histoloji DCİS Duktal Lobuler Mix (invaziv tubulolobuler)	1 (%2,8) 32 (%91.2) 1 (%2,8) 1 (%2,8)

FDG- PET/BT Görüntüleme

Değerlendirmeye alınan tüm hastaların PET/BT görüntülemeleri Uludağ Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph 6 LSO FDG-PET/BT tarayıcı (Siemens Erlangen Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin FDG-PET/BT protokolü uygulandı. Buna göre görüntüleme öncesi son iki günde hastaların aşırı fizik egzersizden kaçınmaları ve soğuğa

maruz kalmamaları önerildi. En az altı saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glikoz ölçümleri yapıldı ve serum glikoz düzeyi 150 mg/dl'nin altında bulunan hastaların PET/BT çekimleri yapıldı. FDG 5-7 MBq/kg doz hesaplaması ve uygulama dozu en az 370 MBq olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 50-60 dakika boyunca dinlendirildi. BT görüntüleme 6 kesitli çok dedektörlü spiral tarayıcı ile 140 Kv, 40 mAs, pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi ve her yatak pozisyonu 3 dakika olmak üzere kafa tabanından uyluk üst kesimine kadar vücut bölümünü kapsayan üç boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri iterativ rekonstrüksiyon ile işlenerek atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü. Elde edilen tüm görüntüler atenüasyon düzeltilmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve FDG-PET/BT füzyon kesitleri ve maksimum yoğunluk izdüşümü (maksimum intensity projection=MIP) PET görüntüleri bilgisayar yazılım programı kullanılarak (eSOFT, Siemens) LCD monitör üzerinde incelendi.

Değerlendirmede klinik öykü, konvansiyonel görüntülemeler, biyopsi sonuçları gözönünde bulunduruldu. PET/BT'de saptanan lezyonlar öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Daha sonra FDG tutulumunun yarı niceliksel hesaplaması olan SUV_{max} değerleri not edildi. Memede glandüler dokuya, aksillada vasküler aktiviteye göre belirgin artmış FDG tutulumları BT kesitleri ile karşılaştırıldı. Vücudun diğer kesimlerinde izlenen FDG tutulumlarının metastaz açısından anlamlı kabul edilmesi için SUV_{max} değerlerinin belirgin artış göstermesi ve BT kesitleri gözönünde bulundurulmasına dikkat edildi. Daha sonra hastalara uygulanan tanısal girişimler ve bunların sonuçları ile cerrahi ve medikal tedaviler not edildi.

Bu çalışma kapsamında erken evre meme kanseri tanısıyla evreleme amaçlı PET/BT çekimi yapılan olgularda elde edilen veriler, invaziv girişim uygulananların histopatolojik sonuçlarıyla veya alınan klinik kararlar ile karşılaştırıldı. Klinik kararlara göre yapılan değerlendirmede yüzde oran, histopatolojik verilere göre yapılan değerlendirmede istatistiksel hesaplamalar yapılmıştır. Buna göre meme lezyonları ve aksiller lenf nodu

tutulmalarının invaziv girişim sonrası (biyopsi/operasyon) histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırmada duyarlılık, özgüllük, negatif öngörü, pozitif öngörü ve doğruluk değerleri aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır:

Duyarlılık: Gerçek pozitif (GP)/Gerçek pozitif (GP)+Yanlış negatif (YN)

Özgüllük: Gerçek negatif (GN)/Gerçek negatif (GN) +Yanlış pozitif (YP)

Negatif öngörü değeri: GN/GN+YN

Pozitif öngörü değeri: GP/GP+YP

Doğruluk: GP+ GN/GP+GN+YP+YN

BULGULAR

Erken evre meme kanseri tanısıyla evreleme amaçlı PET/BT çekimi gerçekleştirilen toplam 35 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Memedeki tümörü saptamada PET/BT'nin etkinliği değerlendirilirken çekim öncesi İİAB ve tru-cut biyopsi ile invaziv meme kanseri tanısı almış 31/35 (%88) olgu ele alındı. Eksizyonel biyopsi ile tanı almış, memede tümörü bulunmayan 4/35 olgu bu gruba dahil edilmedi. T evrelemede PET bulgularına bakılan hasta grubu ve özellikleri Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: T evrelemede hasta grubu özellikleri.

Hasta			Tevre	Boyut	Histopatoloji	SUVmax	Sonuç
No	Cins	Yaş					
1	K	34	T2	35 mm	İDCa	6.7	GP
2	K	56	T2	30 mm	İDCa	4.1	GP
3	K	44	T1c	19 mm	İLCa	2.3	GP
4	E	45	T1c	15 mm	İDCa	2	GP
5	K	32	T2	25 mm	İDCa	7.9	GP
6	K	57	Tis	-	DCIS	2	GP
7	K	61	T2	24 mm	İDCa	8.2	GP
8	K	39	T2	28 mm	İDCa	11.4	GP
9	K	68	T1c	15 mm	İDCa	5.7	GP
10	K	54	T1b	10 mm	İDCa	2.3	GP
11	K	68	T1b	6 mm	İDCa	PET Negatif	YN
12	K	58	T2	25 mm	İDCa	4	GP
13	K	55	T1b	9 mm	İDCa	PET Negatif	YN
14	K	37	T2	31 mm	İDCa	17.4	GP
15	K	59	T2	30 mm	İDCa	8.9	GP
16	K	24	T2	38 mm	İDCa	8.9	GP
17	K	40	T1c	20 mm	İDCa	6.3	GP
18	K	67	T2	40 mm	İDCa	5.2	GP
19	K	45	T1b	10 mm	İDCa	3.5	GP
20	K	50	T1c	15 mm	İDCa	2.4	GP
21	K	55	T1c	14 mm	İDCa	3.5	GP
22	K	61	T2	50 mm	İDCa	3.9	GP
23	K	73	T2	23 mm	İDca	12.2	GP
24	K	28	T2	42 mm	İmixt	7.9	GP
25	K	38	T1c	15 mm	İDCa	8	GP
26	K	67	T1c	18 mm	İDCa	1.8	GP
27	K	62	T2	30 mm	İDCa	13.7	GP
28	K	50	T1b	10 mm	İDCa	PET Negatif	YN
29	K	50	T2	30 mm	İDCa	7	GP
30	E	66	T2	30 mm	İDCa	2	GP
31	K	40	T1c	17 mm	İDCa	8.9	GP

İDCa: invaziv duktal Ca, İLCa: invaziv lobuler Ca, İmixt Ca: invaziv tubulolobuler Ca
DCIS: Duktal karsinoma insitu.

PET/BT'nin memede tümörü saptamada duyarlılık, pozitif öngörü değeri ve doğruluk oranları sırasıyla; %90, %100, %90 olarak bulunmuştur (Tablo-3).

Tablo-3: PET/BT'nin primer tümörde doğruluğu.

	FDG PET /BT	
	n	%
Duyarlılık	28/31	90
PPV	28/28	100
Doğruluk	28/31	90

3 olguda PET/BT memede tümörü saptayamadı. Bu olguların üçünde de histopatoloji T1b invaziv duktal ca idi.

Tablo-4: 31 olguda tümör ortalama, en düşük, en yüksek SUV_{max} değerleri.

PrimerTümör	PET SUV _{max}		
	Ortalama	En düşük	En yüksek
31 olgu	6.85	1.80	17.4

Memede tümör boyutu ve SUV_{max} değerleri arasında istatistiksel anlamlılığa bakıldığında T1'e göre T2 tümörlerde boyutun SUV_{max} ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (p<0.013). Steroid reseptör durumu ve HER2 ile SUV_{max} değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Erken evre meme kanserinde PET/BT'nin nodal evrelemedeki etkinliği değerlendirilirken, çekim sonrası cerrahi uygulanan ve PET/BT'de aksiller FDG tutulumu saptanıp biyopsi yapılan olgular gözönüne alındı. Görüntüleme sonrası 19 olguya cerrahi tedavi 9 olguya biyopsi uygulandı: Cerrahi uygulanan 19 olgudan 15 olguda SLNB/aksiller diseksiyon+MKC (meme koruyucu cerrahi), 4 olguda SLNB / aksiller diseksiyon+mastektomiye

gidildi. Biyopsi uygulanan 9 olguda PET/BT'de aksillada tutulum izlenen şüpheli bir lenf nodundan US eşliğinde biyopsi yapıldı. İnvaziv girişim uygulanan toplam (19+9) 28 olguda PET/BT'de aksillada anlamlı tutulum izlenenlerin SUV_{max} değerleri histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. Diğer 7/35 olgudan 6'sı tümör boyutları T2 olduğu için, 1'i ise memede iki odakta tümör olması ve lobuler kanser olması nedeniyle klinisyen kararı ile PET/BT çekimi sonrası neoadjuvan kemoterapi protokolüne alındı. Dolayısıyla bu olgular kemoterapi sonrası opere edilmelerine rağmen nodal evrelemede değerlendirmeye alınmadı. Tablo-5'de aksillada metabolik aktivite artışı gösteren lenf nodlarının histopatolojik sonuçları verilmiştir.

Tablo-5: N evrelemede hasta grubu özellikleri ve PET bulguları.

Hasta			Aksiller	Operasyon/biyopsi	Sonuç
No	Cins	Yaş	SUVmax		
1	E	45	PET Negatif	SLNB Mastektomi	GN
2	K	32	3.8	Biyopsi	GP
3	K	57	2.3	Biyopsi	GP
4	K	61	2.8	SLNB MKC	GP
5	K	39	1.2	SLNB MKC	YP
6	K	68	5.7	Biyopsi	GP
7	K	54	PET Negatif	SLNB Mastektomi	GN
8	K	68	PET Negatif	SLNB Mastektomi	GN
9	K	58	2.8	SLNB MKC	GP
10	K	55	PET Negatif	SLNB MKC	YN
11	K	59	1.8	Biyopsi	GP
12	K	24	1.8	Biyopsi	YP
13	K	40	20	Biyopsi	GP
14	K	45	PET Negatif	SLNB MKC	GN
15	K	50	PET Negatif	SLNB MKC	GN
16	K	55	PET Negatif	SLNB MKC	GN
17	K	61	PET Negatif	SLNB MKC	GN
18	K	73	PET Negatif	SLNB MKC	GN
19	K	28	3.9	SLNB Mastektomi	GP
20	K	38	12	Biyopsi	GP
21	K	67	1.8	SLNB MKC	YP
22	K	62	13.7	Biyopsi	GP
23	K	50	PET Negatif	SLNB MKC	GN
24	K	66	PET Negatif	SLNB Mastektomi	GN
25	K	62	PET Negatif	SLNB MKC	YN
26	K	50	1.3	SLNB MKC	YP
27	E	66	PET Negatif	SLNB Mastektomi	GN
28	K	40	3.5	Biyopsi	GP

SLNB:sentinel lenf nodu biyopsisi, MKC: meme koruyucu cerrahi

Tablo-6: 28 olguda aksiller FDG tutulumu ve histopatolojik sonuçları.

28 olgu

FDG PET/BT			
PET N(-) n=13 (%46)		PET N(+) n =15 (%54)	
SLNB 13		Biyopsi 9	AD 6
pN0	pN+	pN0	pN+
11	2	1	8
		3	3

PET/BT'nin aksiller lenf nodu tutulumunu saptamadaki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü, negatif öngörü ve doğruluk değerleri sırasıyla: %84.61, %73.33, %73.33, %84.6, %78,57 olarak bulunmuştur (Tablo-7).

Tablo-7: PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamadaki doğruluğu.

	FDG PET/BT	
	n	%
Duyarlılık	11/13	84.61
Özgüllük	11/15	73.33
PPV	11/15	73.33
NPV	11/13	84.61
Doğruluk	22/28	78.57

Tablo-8: Aksiller lenf nodlarında ortalama, en düşük, en yüksek SUV_{max} değerleri.

Aksiller lenf nodu	PET SUV _{max}		
	Ortalama	En düşük	En yüksek
28 olgu	5.16	1	20

Aksiller lenf nodunda tutulum izlenmeyen 2 olguda SLNB sonucunda histopatolojik bulgular metastazla uyumlu iken, aksillası PET pozitif olan 4 olguda histopatolojik sonuçlar benign reaktif hiperplazi ile uyumlu geldi.

8/35 olguda (%22) PET/BT ile N3 lenf nodu saptandı. Bu olgulardan iki tanesinde ipsilateral internal mammarian lenf nodu, diğer 6 olguda mediastinal veya servikal lenf nodlarında tutulum mevcuttu. Bunlardan 1 olguda üst servikal, 1 olguda supraklavikular nodda İİAB ile, 1 olguda mediastinal lenf nodunda mediastinoskopik biyopsi ile histopatolojik doğrulama yapılmış olup, metastazla uyumlu gelmiştir. İnternal mammarian zincir lenf nodlarından biyopsi yapılmamıştır.

Tablo-9'da ekstraaksiller lenf nodlarında FDG tutulumu izlenen olgular verilmiştir.

Tablo-9: Ekstaaksiller lenf nodu tutulumu izlenen olgular ve SUV değerleri.

Hasta			N3 lenf nodu	SUV _{max}	Biyopsi
No	Cins	Yaş			
1	E	45	İpsilateral İM Sağ paratrakeal	5 5	Mediastinoskopik biyopsi
2	K	57	Sağ hiler Sol hiler	3.8 3.7	
3	K	68	Bilateral hiler A-P pencere Sol supraklavikular	5.5 5.6 5.6	İİAB
4	K	61	Bilateral hiler A-P pencere Subkarinal Sağ alt paratrakeal	2.7 2.7 2.9 2.1	
5	K	73	Sağ alt paratrakeal	2.5	
6	K	28	Bilateral üst servikal	5.5	İİAB
7	K	62	İpsilateral İM Kontrilateral aksiller Sol infraklavikular	1.8 5.2 6.1	
8	E	66	Üst servikal	5.3	

5/35 olguda (%14) PET/BT'de uzak metastaz tespit edildi. Bunlardan 3 olguda kemik tutulumu, 2 olguda akciğer metastazı mevcuttu. Kemik tutulumu izlenen 1 olguda biyopsi ile, 1 olguda bulgular MRI'la korele edilerek kemik metastazı doğrulandı. Yaygın kemik tutulumu izlenen 1 olguda ise BT kesitlerinde multipl litik lezyonlar izlenmesi nedeniyle ek radyolojik görüntüleme veya biyopsi yapılmasına gerek görülmedi. PET/BT'de akciğerde SUV değeri 2.5 olan küçük boyutlu nodüler lezyon saptanan 1 olguda antibiyoterapi sonrası kontrol kontrastlı BT'de nodülün gerileme göstermemesi nedeniyle ve parsiyel volüm etkisi de gözönünde bulundurularak metastaz kabul edildi. Diğer olguda ise her iki akciğerde dağınık yerleşimli, en belirgininde SUV_{max} değeri 6.7 olarak ölçülen multipl nodüller mevcuttu. Bu olguda da ek tetkike gerek duyulmadı ve bulgular metastaz kabul edildi.

Tablo-10'da uzak metastaz izlenen olgular ve PET/BT bulguları verilmiştir.

Tablo-10: Uzak metastaz izlenen olgular ve PET/BT bulguları.

Hasta			Uzak metastaz	SUV _{max}	Korelasyon
No	Cins	Yaş			
1	K	68	En belirginleri C3, C7, T3,T7, çeşitli kostalarda ve pelviste multipl litik lezyonlar	8.5	BT de multipl litik lezyonlar
2	K	59	L3 ve L4 vertebralar	13.5	MRI
3	K	50	L1 vertebra	5	MRI ve biyopsi
4	K	28	Sağ akciğerde periferik nodül	2.5	Antibiyoterapi sonrası kontrastlı BT
5	K	62	Her iki akciğerde dağınık yerleşimli multipl nodüller.	6.7	BT'de multipl nodüller

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanserinin batı toplumlarında yaygın görülmesi ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer alması nedeniyle PET/BT'nin metabolik görüntüleme yöntemi olarak potansiyel üstünlüğü göz önüne alındığında, meme kanseri evrelemesinde FDG PET'in kullanım alanlarının belirlenmesi önemlidir.

Çalışmamızda primer tümör evrelemesinde PET/BT'nin duyarlılık, pozitif öngörü değeri ve doğruluğu sırasıyla %90, %100 ve %90 olarak bulunmuş olup literatürde de benzer bulguların elde edildiği çalışmalar mevcuttur. Rosen ve ark.'nın (68) çalışmasında da %90'lara varan duyarlılık ve %100'e ulaşan pozitif öngörü değeri elde edilmiştir. PET/BT malign meme kitlelerini göstermede yüksek duyarlılık ve doğruluk değeri göstermiştir.

Erken evre tümörlerde boyutun 1 cm'den büyük olması duyarlılığı artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da FDG PET/BT boyutu 1 cm'den büyük tümörleri doğru saptamıştır. Bu olguların 25'i invaziv duktal Ca, 1'i invaziv lobuler Ca, 1'i invaziv tubulolobuler Ca, 1'i duktal karsinoma insitu histopatolojik tanılı idi. FDG PET ile invaziv lobuler Ca, tubuler Ca ve karsinoma insitu tanılı olgularda yanlış negatif sonuçlar alınabileceği, abse, inflamasyon, tüberküloz, sarkoidoz, hematoma ve benign meme tümörlerinin (duktal adenom, fibroadenom vb.) FDG tutulumu göstererek yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda memede tümörün PET/BT'de gösterilemediği 3 olgu, histopatolojik tanısı invaziv duktal Ca ve boyutu 1 cm'den küçük tümörü olan olgular idi. İnvaziv lobuler Ca'lı olguda SUV_{max} 2.3, tubulolobuler Ca tanılı olguda 7.9, insitu duktal Ca tanılı olguda 2 olarak ölçüldü. Çalışma kapsamındaki tüm olgularımız histopatolojik tanısı önceden bilinen olgular olduğu için yanlış pozitiflikler değerlendirilmemiştir.

Meme dokusunda 2.0 ve üzerinde ölçülen SUV_{max} veya 2.5'un üzerinde ölçülen tümör/zemin SUV_{max} oranı malignite için anlamlı olarak kabul edilmektedir (78). Bizim çalışmamızda ortalama SUV_{max} değeri 6.85

olup en düşük SUV_{max} 1.8 olarak ölçülmüştür. SUV_{max} 2.0'in altında ölçülen fokal tutulum alanlarında da malign tutulumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Çalışmamızda boyutu 2-5 cm olan tümörlerde SUV_{max} değerinin boyutla pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmış olup literatürle uyumludur (69). Ancak aynı yayında negatif hormon reseptörü ve HER2 pozitifliği gibi prognostik faktörlerin SUV_{max} 'la pozitif korele olduğu gösterilmesine karşın bizim çalışmamızda bu açıdan istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda aksiller nodal evrelemede PET/BT ile %84.6 duyarlılık, %73,3 özgüllük, % 73,3 pozitif öngörü, %84.6 negatif öngörü ve %75.5 doğruluk değerleri elde edilmiştir. Birçok araştırma sonucunda erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu evrelemede SLNB'nin altın standart olduğu kabul edilmiştir. FDG PET/BT mikrometastatik lenf nodlarının saptanmasında yetersiz kalmıştır (71). Prognoz ve tedavi seçeneği belirlenmesinde SLNB, US, MM ve MRI'a göre de üstündür. Buna karşın çalışmamızda da gösterdiğimiz üzere PET/BT, aksiller lenf nodu evrelemede görece düşük SUV değeri göstermesine rağmen yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerleriyle FDG tutan lenf nodlarının metastatik potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda aksiller nodal evreleme için değerlendirilen 28 olgudan, PET/BT'de aksiller tutulum izlenmeyen 2 olguda SLNB sonucu metastatik karsinoma ile uyumlu geldi. PET/BT'de aksillada tutulum izlenen 4 olguda ise histopatolojik sonuçlar benign reaktif hiperplazi olarak raporlandı. Bu olgularda daha önce geçirilmiş meme biyopsisi nedeniyle gelişen inflamatuvar reaksiyonun yanlış pozitifliğe neden olabileceği değerlendirilmiştir. FDG tutulumu gösteren, histopatolojisi metastazla uyumlu gelen aksiller lenf nodlarında en düşük ölçülen SUV_{max} değeri 1,8 olup, bu lenf nodlarında BT kesitlerinde metastaz düşündürülen morfolojik değişiklikler izlenmemekteydi. Yapılan çalışmalar nodal SUV değerinin 1.8'den yüksek, primer tümör boyutunun 2 cm'den büyük olmasının ve primer tümörün yüksek metabolik aktivite göstermesinin sensitiviteyi artırdığını göstermiştir (79). Küçük boyutlu lenf nodlarında mikrometastazın

ekarte edilememesi nedeniyle FDG tutulumu göstermeyen aksiller lenf nodları için SLNB çalışılması uygundur.

Ekstraaksiller lenf nodu tutulumu açısından değerlendirmede, İM lenf nodlarında tutulum izlenen olgularda histopatolojik örnekleme yapılmamış ancak 2 olguda servikal (SUV_{max} 5.6 ve 5.3), 1 olguda mediastinoskopik örnekleme ile mediastinal lenf nodunda (SUV_{max} 5) metastaz doğrulanmıştır. İpsilateral aksilla dışında lenf nodu metastazı bilinen olgularda, bu durumun prognoz ve tedavi yeterliliğinin göstergesi olması açısından klinisyene yol göstericiliği göz önünde bulundurulduğunda PET/BT'nin tek seansta aksilla dışı nodal yayılımı da saptaması klinisyene ışık tutabilir.

Uzak metastaz evrelemede 3'ü kemik ve 2'si akciğer metastazı olmak üzere PET/BT'de tutulum izlenen 5 olgudan 3'ünde ek tetkik yapılmıştır. 1 olguda MRI ile, 1 olguda MRI ve biyopsi ile kemik metastazı doğrulanmış 1 olguda antibiyoterapi sonrası kontrastlı BT'de nodülün gerilememesi nedeniyle klinik kararlar metastaz kabul edilmiştir. Ancak 5 olgunun çoğunluğunda PET/BT bulgularının görsel olarak ve yüksek SUV değerleri ile metastazı kuvvetle destekliyor oluşu, ek radyolojik görüntüleme ve biyopsi girişimini gereksiz kılabilceği fikrini akla getirmektedir. Bu sonuca göre uzak metastaz evrelemede PET/BT'nin yüksek doğruluğu gözönüne alındığında primer tümör evrelemesi ve uzak metastaz evrelemesinin aynı seansta yapılabilir oluşu hastayı ve kurumları büyük bir işgücü ve maliyetten kurtarmaktadır. Dolayısıyla tüm vücut görüntülemenin tek seansta gerçekleştirildiği PET çalışmasında N3 lenf nodu ve uzak metastaz da saptanan erken evre tümörlü olgularda diğer görüntüleme yöntemleri ve invaziv girişimleri önleyebilmesi PET/BT'yi konvansiyonel yöntemlere göre üstün kılmaktadır.

Bu çalışma birtakım sınırlılıklara sahiptir. Olgu sayımız nispeten düşüktür. Sadece tanı konulmuş kanserli vakalar çalışıldığından genel populasyon üzerinde PET/BT'nin duyarlılığı araştırılmamıştır. Retrospektif bir araştırma olması, özellikle tutulum alanlarının tümünden histopatolojik verifikasyon yapılamamış olması çalışmamızı sınırlamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada PET/BT'nin erken evre meme kanserinde T ve N evrelemede tüm olgularda bağımsız bir gösterge olarak yararlı olduğu kanaatindeyiz. M evresinde de diğer yöntemlere göre bariz üstünlüğü mevcuttur. Konvansiyonel yöntemler ve SLNB ile korele edildiğinde PET/BT'nin daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early stage breast cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 606-16.
2. Clemons M, Goss P, Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-85.
3. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility recommendation statement. U.S. preventive services Task force. *Ann Intern Med* 2005; 143: 355-61.
4. Spratt J, Donegon W. *Cancer of the breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1971. 33-51.
5. Saez RA, Mcguire MC, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg. Oncol* 1989; 5:102-10.
6. Cody HS, III. Current Surgical management of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 45-52.
7. Wahl R, Cody R, Hutchins G, Mudgett E. Positron emission tomography scanning of primary and metastatic breast cancer with radiolabelled glucose analouge 2-deoxy2(18F)fluoro-D-glucose. *N Eng J Med* 1991; 324: 200.
8. Ulusal Meme Kanseri Konsensusu. İzmir: 2007; 37-54.
9. Taş F, Şakar B. Meme kanserinin lenfatik yayılımı. Topuz E, Aydın A, Dinçer M ve ark (editörler). *Meme kanseri*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel; 2003. 650-56.
10. Burniton JN, Caramella E, Hery Michel, Aubasel D, Masiimo JJ, Picard JL. Aksillary lymph node metastases in breast cancer preoperative detection with US. *Radiology* 1986; 158: 325-6.
11. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
12. Johnsen C. *Breast Disease. A clinical study with special reference to diagnostic procedures*. Acta Chir Scand 1975; 454:108.
13. Steinberg JL, Trudeau ME, Ryder D, et al. Combined fineneedle aspiration, phsical examination and mammography in the diagnosis of palpable breast masses: their outcome for women with primary breast cancer. *Can J Surg* 1996; 39: 302-11.
14. Wilczek B, Aspelin P, Bone P, Pegerfalk A, Frisell J, Danielsson R. Complementary use of Scintimammography with 99m-Tc-MIBI to triple diagnostic procedure in palpable and nonpalpable breast lesions. *Acta Radiol*. 2003; 44: 288-93.
15. Tuncel E. Lokomotor sistem, yumuşak doku, meme. *Klinik Radyoloji*. 1. Baskı. Bursa: Güneş ve Nobel Kitabevleri; 1994. 562-8.
16. Kopanas DB. The positive predictive value of mammography. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 521-6.
17. Tabar L, Fagerberg CJ, Duffy SW. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: Recent results and calculation of benefit. *J Epidemol Community Healt* 1998; 43:107-14.

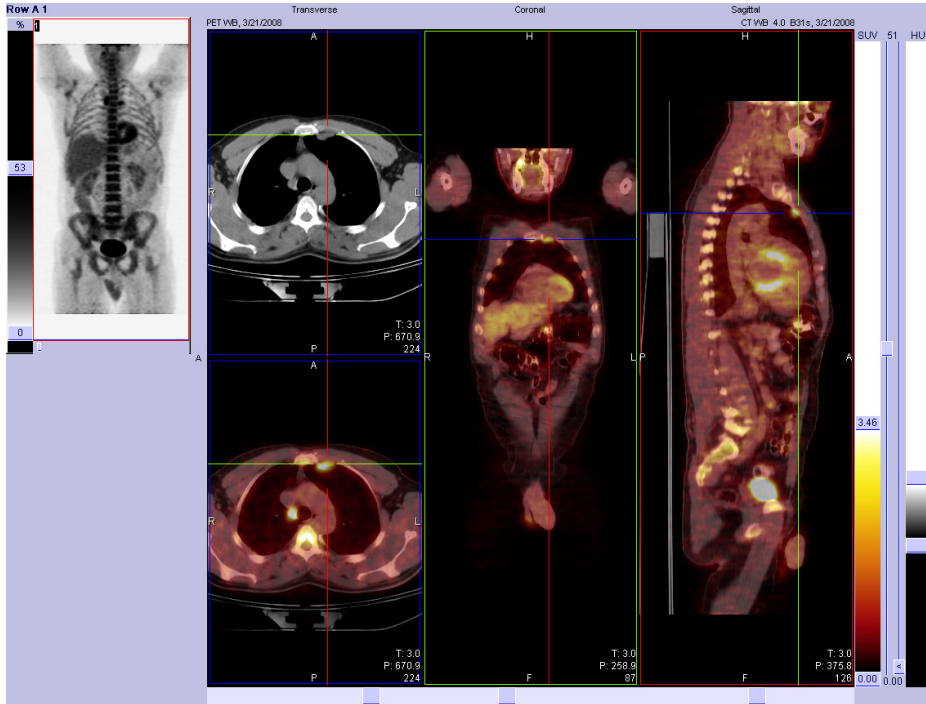
18. Sickles EA. Mammographic features of early breast cancer. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 461-4.
19. Niloff PH, Sheiner NM. False negative mammograms in patients with breast cancer. *Can J Surg* 1981; 24: 50-2.
20. Mayer JE, Sonnenfeld MR, Greenen RA. Preoperative localization of clinically occult breast lesions; experience at a referral hospital. *Radiology* 1988; 169: 627-8.
21. Mann BD, Giuliano AE, Basset LW. Delayed diagnosis of breast cancer as a result of normal mammograms. *Arch Surg* 1983;118: 23-5.
22. Tunacı M. Nonpalpabl meme lezyonlarında ince iğne aspirasyon ve kesici iğne biyopsisi. *Türk Radyoloji Dergisi* 1998; 33: 1-2
23. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *RCNA* 2000; 138:791-807.
24. Stavros TA, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123-34.
25. Pamilo M, Sovia M, Lavast EM. Real time ultrasound, axillary mammography and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 115.
26. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P. Sensitivity of contrast enhanced MR imaging of the breast. *MRI Clin North Am* 1994; 2: 527-83.
27. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995; 196: 593-610.
28. Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential role of magnetic resonans imaging and other modalities in ductal carcinoma in situ detection. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9: 345-56.
29. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 919-34.
30. American Collage of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI RADS). 4th edition. Reston: American Collage of Radiology; 2003.
31. Jacops MA, Ouwerkerk R, Wolf AC, et al. Multiparametric and multinuclear magnetic resonans imaging of human breast cancer: current applications. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3: 543 with early-stage breast cancer for breast conservation treatment. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 414-418.
32. Medina FH, Abarca PL, Cortes GR, et all. Fine needle aspiration biopsy of breast lesions: Instutional experience. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 394-8
33. Parker SH, Jobe EW, Yakes WF. Breast intervention In: Castenade-Zunige WF, Tadavarthy SM (eds). *Interventional Radiology*. 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. 1289-1309.
34. Berg AW. Image guided breast biopsy and management of high risk lesions. *Radiol Clin N Am* 2004; 42: 935-94.
35. Berg AW, Hruban HR, Kumar D, et al. Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy. *Radiographics* 1996; 16: 1111-30.

36. Abdel-Dayem HM, Scott AM, Macapinlac HA, et al. Role of ²⁰¹Tl chloride and ^{99m}Tc sestamibi in tumor imaging. In: Freeman L (ed). Nuclear medicine annual. New York: Raven Press; 1994.181-234.
37. Stuntz M, Khalkhali I, Kakuda J. Scintimammography. *Semin Breast Dis* 1997; 2: 1-10.
38. de Jong M, Bernard BF, Breeman WA, Ensing G, Benjamins H, Bakker WH, Visser TJ, Krenning EP. Comparison of uptake of ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-tetrofosmin and ^{99m}Tc-Q12 into human breast cancer cell lines. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1361-6.
39. Maublant J, Zheng Z, Rapp M, et al. In vitro uptake of Tc-^{99m} teboroxime in carcinoma cell lines and normal cell lines: Comparison with Tc-^{99m} sestamibi and Tl-²⁰¹. *J Nucl Med* 1993; 34: 1952-59.
40. Scopinaro F, Schillaci O, Ussof W, Nordling K, Capoferro R, De Vincentis G, Danieli R, Ierardi M, Picardi V, Tavolaro R, Collela AC: A three center study on the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-MIBI scintimammography. *Anticancer Res* 1997; 17: 1631-4.
41. Taillefer R. The role of ^{99m}Tc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 16-40.
42. NIH consensus conference on the treatment of early breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391.
43. Cabanas RM. An Approach for The Treatment penil carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.
44. Alex JL, Krag DN. Gamma probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2: 137-43.
45. Alex JL, Weaver DL, Rankin BS, Krag DN. Gamma probe guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303-8.
46. Krag DL, Weaver DN, Alex JL, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9.
47. McMasters KM, Wong SL, Chao C, et al. University of Louisville Breast Cancer Study Group: Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 234: 292-300.
48. Ozmen V, Muslumanoğlu M, Cabioglu N, et al. Sentinel lymph node biopsy in patient with invasive breast cancer. Is multifocality contrindication to sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 65: 1-8.
49. Ozmen V. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi (SLNB). *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2002; 2: 78-90.
50. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffad F, Klimberg V.S, Shriver C, Feldman S, Kunsminsky R, Gadd M, Kuhn J,Harlow S, Beitsch P. The Sentinel Node in Breast Cancer multicenter validation study. *The N Eng J Med* 1998; 339: 941-6.
51. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16.

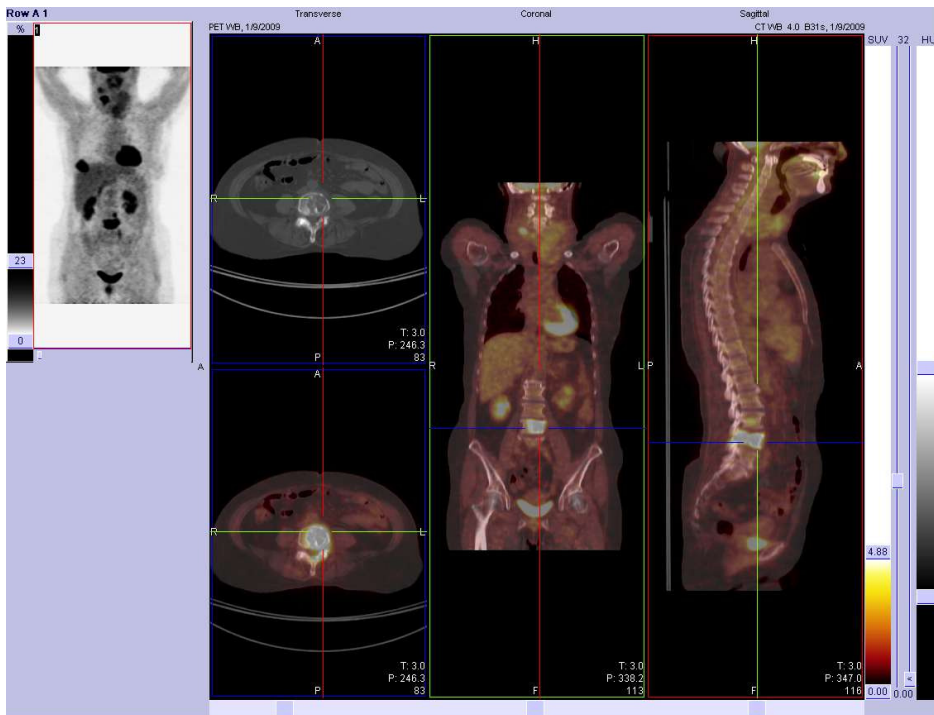
52. Werner RS, Mc Cormic, Petrec J, et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer. Obesity is major predictive factor. *Radiology* 1991; 180: 177-84.
53. Wilke LG, Mccal LM, Posther KE, Wihtwoth PW, Reintgen DS, Leitch AM, Gabram SG, Lucci A, Cox CE, Hunt KK, Herndon JE 2nd, Giuliano AE. Surgical complication associated with sentinel lymph node biopsy: results from prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 491-500.
54. Citrin DL, Tormey DS, Carbone PP. Implications of the 99mTc diphosphonate bone scan on the treatment of primary breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1249-52.
55. Love C, Din AS, Thomas MB, et al. Radionuclid bone imaging: an illustrative review. *RadioGraphics* 2003; 23: 34-358.
56. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *An Oncol* 2005; 16: 236-6.
57. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18 FDG PET differing metabolic activity osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3375-9.
58. Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, et al. Comparison of FDG PET and SPECT detection of bone metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1266-73.
59. Warburg O, Wind F, Neglers E. *The metabolism of tumors*. London: Arnold Constable; 1930. 254-270.
60. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics* 2004; 84: 1014-20.
61. Som P, Atkins HL, Bandoypadhay D, et al. A fluorinated glucose analog 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18). Nontoxic tracer for rapid tumor detection *J Nucl Med* 1998; 21: 670-5.
62. Zaidi H. *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*. Newyork: Springer; 2006.
63. Tawsend DW, Cherry RS. Combining anatomy and function the path to tru image fusion. *Eur Radiol* 2001; 11: 1968-74.
64. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, et al. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or over- simplification? *J Nucl Med* 1994; 35-1308-12.
65. Avril N, Shelling M, Dose J, et al. Utility of PET in breast cancer. *Clin Pos Imag* 1999; 2: 261-71.
66. Avril N, Dose J, Janicke F, et al. Assesment of aksillary lymph node involvement in the breast cancer patients with positron emittion tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glocose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1204-9.
67. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole body fluorine-18- FDG PET for the detection of recurren or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 431-5.
68. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT and Breast Cancer Imaging. *RadioGraphics* 2007; 27:215-29.

69. Shigeto U, Hitoshi T, Hideki A, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography fusion imaging (¹⁸F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 250-8.
70. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, PET Study Group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging Breast Cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 277-85.
71. Naruto T, Shozo O, Daisuke T, Fumikata H, Seiki T, Kenjiro A, Shigemitsu T, Takeshi I, Shigenori S, Rieko N. Determination of Indication for Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinical Node-negative Breast Cancer Using Preoperative ¹⁸F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Fusion Imaging. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39:16-21.
72. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3516-23.
73. van der Hooven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1253-9.
74. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography 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; 250-6.
75. Hubner KF, Smith GT, Thie JA, Bell JL, Nelson HS, Hanna WT. The potential of F-18-FDG PET in breast cancer: detection of primary lesions, axillary lymph node metastases or distant metastases. *Clin Positron Imaging* 2000; 3:197-205.
76. Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Measuring response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: methodological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 (Suppl 1):103-111.
77. Avril N, Rose CA, Shelling M, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3495-3502.
78. Lewine EA, Freimanis RI, Perrier ND, et al. Positron emission mammography: initial clinical results. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 86-91.
79. Greco M, Crippa F, Agresti F, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 630-5.

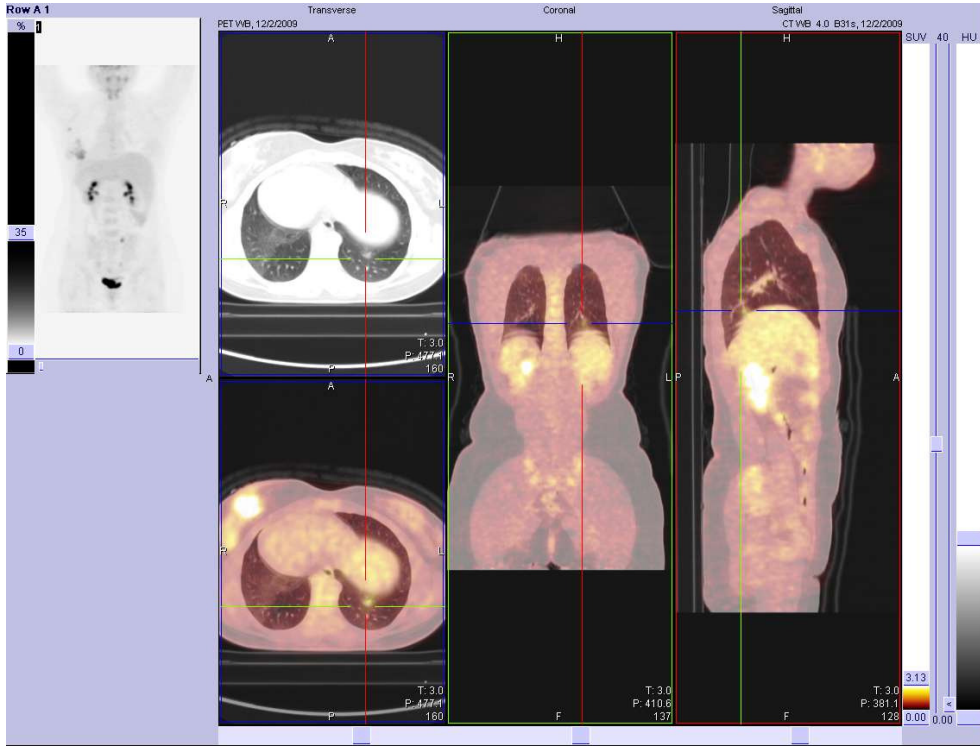
EKLER



Şekil-1: 45 yaşında erkek hasta. Sol memede invaziv duktal kanser, sol internal mammarian ve mediastinal lenf nodları gösterilmiş.



Şekil-2: 59 yaşında kadın hasta. Sağ memede invaziv duktal kanser, kemik metastazı gösterilmiş.



Şekil-3: 28 yaşında kadın hasta sağ memede invaziv duktal kanser. Sol akciğerde metastaz gösterilmiş.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp AD'da uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her koşulda paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Eray Alper'e, Prof. Dr. Feyzi Tamgaç'a, Prof Dr. A. Tayyar Akpınar'a, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamın her aşamasında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. A. Tayyar Akpınar'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Nükleer Tıp personeline ve her zaman sabırla yanımda olan aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Uşak'ta doğdum. İlkokulu Uşak Ergenekon İlkokulu'nda ortaöğrenim ve lise eğitimimi Uşak Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 1989 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimine başladım. 1996 yılında mezun oldum. 2.5 yıl Sivas Gemerek Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak mecburi hizmetimi tamamladım. Bir yıl Bursa Mustafa Kemal Paşa 3 No'lu Sağlık Ocağı ve 6 yıl Bursa Yıldırım Esenevler Sağlık Ocağı'nda çalıştım. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD'da uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve iki çocuk annesiyim.