TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MEME KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF EVRELEMEDE 18F-FDG PET/BT'NİN YERİ VE DİĞER KONVANSİYONEL EVRELEME YÖNTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şule Gülşah YAĞCI

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN
PROF. DR. K.METİN KIR

ANKARA
2010

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan **"Meme Kanserli Hastalarda Preoperatif Evrelemede 18F-FDG PET/BT'nin Yeri ve Diğer Konvansiyonel Evreleme Yöntemleri ile Karşılaştırılması"** başlıklı, Dr.Şule Gülşah YAĞCI'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30.9.2010

Prof.Dr.Güner ERBAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Gülseren ARAS
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Üye

Prof.Dr.K.Metin KIR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimi süresince eğitimime ve tezime verdikleri destekten dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Güner Erbay'a, Prof. Dr. Gülseren Aras'a, Prof. Dr. Erkan İbiş'e, Prof. Dr. N.Özlem Küçük'e ve tez danışman hocam Prof. Dr. K.Metin Kır'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında desteklerini ve arkadaşlıklarını her zaman gösteren başta Uzm.Dr.Elgin Özkan olmak üzere Dr.Mustafa Filik, Dr.Mine Araz, Dr.Çiğdem Soydal, Dr.Sudebah Sobhani, Dr. Evrim Bali ve tüm nükleer tıp personeline teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimimin başından itibaren yanımda olan ve kliniğimizden uzmanlık alan Uzm.Dr. Emel Tokmak'a, Uzm.Dr. Pınar Tarı'ya, Uzm.Dr.Reyhan Köroğlu'na ve Uzm.Dr Seda Laçin'e, ayrıca sabrı ve destekleri ile her zaman yanımda olan eşime ve aileme sonsuz teşekkürler…

İÇİNDEKİLER

Önsöz ii
İçindekiler iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini v
Tablolar Dizini vi
Şekiller Dizini vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 ANATOMİ 3
2.1.1 Memenin arteriyel kanlanması 4
2.1.2 Memenin venöz dolaşımı 4
2.1.3 Memenin İnnervasyonu 5
2.2 MEMENİN FİZYOLOJİSİ 5
2.3 MEMENİN LENFATİK SİSTEMİ 6
2.3.1 Yüzeyel Lenfatikler 6
2.3.2 Derin Lenfatikler 7
2.3.3 Aksiller Lenf Nodları 8
2.3.4 Mammaria İnterna Lenf Yolu 9
2.3.5 Diğer Lenf Yolları 10
2.4 AKSİLLA 11
2.5 MEME KANSERİ 12
2.5.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji 12
2.5.2. Patoloji 13
2.5.3. Meme Kanserlerinde Yayılım 15
2.5.4. Meme kanserinde klinik 16
2.5.5. Meme kanserinde tanıya yönelik invaziv işlemler 17
2.5.6. Meme kanserinde evreleme sistemi 18
2.5.7. Meme kanserinde prognostik faktörler 22
2.5.8. Meme kanserinde tedavi 24
2.6. MEME KANSERİ TANISINDA KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 26

2.7. MEME KANSERİNDE TANISAL NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ 30
2.8. MEME KANSERİ EVRELEMESİNDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 33
2.9. MEME KANSERİ TANI VE EVRELEMESİNDE 18F-FDG PET/BT 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 39
3.1 HASTA GRUBU 40
3.2. PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ VE DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ 41
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 42
3.4. CERRAHİ VE DİĞER TEDAVİLER 43
4. BULGULAR 44
4.1 PRİMER TÜMÖRÜN BELİRLENMESİNDE 18F-FDG PET/BT 44
4.2. AKSİLLER VE EKSTRAAKSİLLER LENF NODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE 18F-FDG PET/BT 48
4.3. 18F-FDG PET/BT'NİN UZAK METASTAZ SAPTANMASINA OLAN ETKİSİ 59
5. TARTIŞMA 60
6. SONUÇLAR 72
7. ÖZET 74
8. SUMMARY 76
9. KAYNAKLAR 78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

18F	Flor 18
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
ALND	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DCIS	Duktal Karsinoma İn Situ
FDG	Florodeoksiglukoz
Ga^{67}	Galyum 67
In^{111}	Indium 111
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
İLK	İnvaziv Lobuler Karsinom
İM	İntramammarian
KT	Kemoterapi
LCIS	Lobuler Karsinoma İn Situ
mCi	Miliküri
MDP	Metilendifosfonat
MIBI	Metoksiisobütilizonitril
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
NPD	Negatif Prediktif Değer
PET	Pozitron Emisyon tomografisi
PPD	Pozitif Prediktif Değer
RT	Radyoterapi
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biopsisi
SUV	Standardize edilmiş uptake değeri
Tc^{99m}	Teknesyum 99 metastabil
Tl^{201}	Talyum 201
TVKS	Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi
UICC	Uluslararası Dünya Kanseri Önleme Birliği
USG	Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması 14
Tablo 2.2 Meme kanserinde yeni sınıflandırma sistemi 19
Tablo 2.3. Meme kanserinde evreleme sistemi 22
Tablo 3.1. Hasta özellikleri 40
Tablo 4.1. Primer kitlede 18F-FDG tutulumu olan hastalarda SUVmax değerleri ve histopatolojik sonuçlar 45
Tablo 4.2. Primer tümör çapı ile SUVmax ilişkisi.....48
Tablo 4.3 Aksiller lenf nodu metastazı olan ve PET/BT'nin doğru pozitif olduğu hastaların karakteristikleri.....49
Tablo 4.4 Metastatik lenf nodu sayısı ile SUVmax ilişkisi.....50
Tablo 4.5 Cerrahi sonrası reaktif lenf nodu rapor edilen ve PET/BT'nin doğru negatif olduğu hastalarda aksiller lenf nodlarının özellikleri.....55
Tablo 4.6 PET/BT'de aksiller bölge için doğru pozitiflik ve negatiflik oranları.....55
Tablo 4.7 Metastatik ve reaktif lenf nodlarında ortalama SUVmax 57
Tablo 4.8 ROC eğrisinde eşik SUVmax 1.6 iken sensitivite ve spesifisite 58
Tablo 4.9 ROC eğrisine göre 0.8-3.5 aralığında eşik SUVmax noktaları ve bunlara göre hesaplanan sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD değerleri 58
Tablo 5.1 Yıllara göre aksiller lenf nodu evrelemesinde PET/BT ile yapılan çalışmalar.....65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Memenin anatomik yapısı.....3

Şekil 2.2. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları 8

1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ikinci sıradadır. Son yıllarda meme kanseri insidansının artmasına karşı mortalitede düşüş görülmektedir. Bu düşüşün nedeni, hem erken tanı hem de etkin tedavi metodlarının günümüzde daha fazla kullanılmasıdır.

Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım patolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır. Sağlanacak veriler hastalığın tanısının yanı sıra hastalığın oluş mekanizmalarının açıklanmasında, koruyucu tedbirler alınmasında, tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde de oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

18F- FDG PET, doku perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) gösteren ve kantitatif hesaplamalara imkan sağlayan non-invaziv bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. PET'in anatomik ve morfolojik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, BT, MRG gibi) en önemli farkı metabolik ve fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır.

Kanser hücrelerinde artmış 18F-FDG tutulumu gözlenmesi, primer meme kanserinin tanısında 18F-FDG PET kullanımını gündeme getirmiştir. Yapılan birçok çalışmada, 18F-FDG tutulum derecesinin histolojik tip (duktal kanserlerde lobüler kansere oranla daha yüksek tutulum), grade ve hücresel proliferasyon (yüksek oranda proliferasyon gösterenlerde daha fazla tutulum) gibi meme kanseri fenotipleri ile bir çeşit korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ancak 18F-FDG PET görüntülemenin malign lezyonları göstermede bir hayli yüksek bir sensitivite ve spesifisiteye sahip olmasına rağmen, meme kanserindeki sensitivitesi kısıtlıdır. Primer meme kanserini saptamadaki genel sensitivitesi %64-96, spesifisitesi %73-%100, pozitif prediktif değeri %81-100, negatif prediktif değeri %52-89 olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, 18F-FDG PET'in hastaların ilk değerlendirmesinde konvansiyonel

yöntemlerden daha iyi olduğunu, özellikle de infraklavikuler, supraklavikuler ve internal mammarian lenf nodları ile okkült uzak metastazların belirlenmesine olanak sağladığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca PET'in, tümör çapı 2-3 cm'den büyük olan hastalarda sentinel lenf nodu biopsi endikasyonunun (SLNB) genişletilmesine ilişkin önemli bilgi sağladığı da gösterilmiştir.

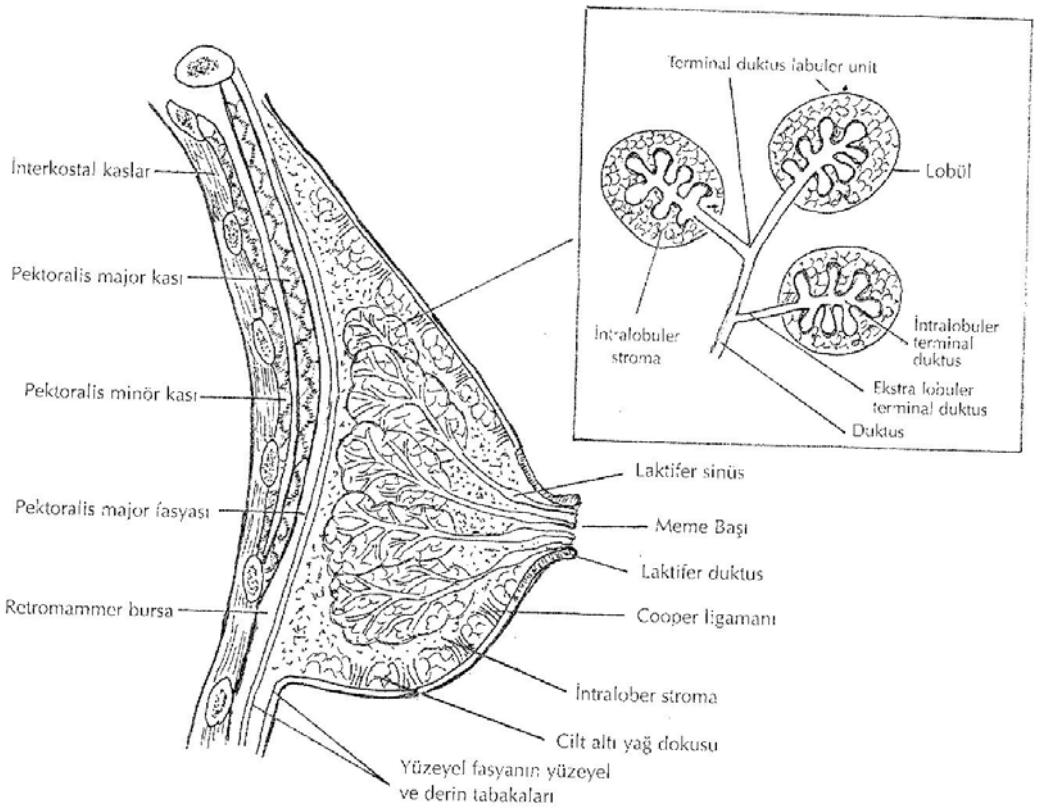
Bu çalışmanın amacı, memede kitle nedeniyle yapılan biopsi sonucu meme kanseri tanısı almış olan ve meme ile aksillaya yönelik cerrahi tedavi kararı alınmış olan hastalarda preoperatif dönemde 18F-FDG PET/BT görüntülemenin rolünün araştırılması, rutinde kullanılan görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırılması ve lokal hastalık değerlendirilmesine, aksiller lenf nodu ve uzak metastaz saptanmasına olan katkısının belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Meme, mammarial gland, yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden ibarettir. Cooper's ligamentleri adı verilen ve meme glandını lobüllere ayıran fibröz septalar, meme cildindeki yüzeyel fasya ile göğüs duvarındaki kasların fasyalarına tutunmuştur.

Meme glandı pectoralis majör kası üzerinde ve 2-6. kostalar arasında yerleşmiştir. Medial sınırı sternum, lateral sınırı ise anterior aksiller çizgi ile belirlenmiştir. Mammarial glandın mikroskopik yapısı ise şöyledir: Duktuslar meme başından itibaren, birbirlerinden bağımsız olarak geriye doğru genişleme gösterir ve bunların her biri memenin bir lobu olarak tanımlanır. Majör duktuslar, terminal lobuler ünitlerde sonlanırlar (Şekil 2.1.). Duktal kanserlerin duktusların içini döşeyen epitellerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme kanserlerinin çoğunun ekstra lobuler terminal duktuslardan kaynaklandığı bilinmektedir.



Şekil 2.1 Memenin anatomik yapısı (1)

Memenin yapı üniteleri bağ dokusundan oluşan bir destek doku ile çevrelenmiş ve birbirine bağlanmıştır. Her meme lobu 20-40 lobülden oluşur ve her bir lobülde 10-100 kadar asinüs bulunur. Asinüsler birleşerek terminal duktusları oluşturur. Her lobülün terminal duktusu diğer lobüllerden gelen terminal duktuslarla birleşerek subsegmental duktusları, bunlar da birleşerek segmental (laktifer) duktusu oluşturur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar (2).

2.1.1. Memenin Arterial Kanlanması

Memenin arterial kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır:

1.İnternal mamarian arterin ön perforan dalları (Subclavian arterin yan dalı)

2.Lateral torasik arter (Aksiller arterin dalı)

3.Torakoakromial arterin pektoral dalı (Aksiller arterin dalı)

4.En üst torasik arter (Supreme torasik arter) (Aksiller arterin dalı)

5.Posterior interkostal arterlerin lateral dalları

6.Subskapuler arter(Aksiller arterin en büyük dalı)

7.Torakodorsal arter

Memenin yaklaşık %60'ını internal torasik arterin perforan dalları, %30'unu lateral torasik arter, geri kalanını ise diğer arterler beslemektedir. Tüm arterler arasında yaygın anastomozlar olması nedeniyle memenin her alanı birden fazla kaynak tarafından beslenmektedir (2,3).

2.1.2. Memenin Venöz Dolaşımı

Memenin venöz drenajı, meme kanserinin metastazı açısından önemlidir. Venöz damarlar, arterler ve lenfatik damarlara eslik ederler. Ana venöz drenaj aksillaya doğrudur. Süperfisyal venlerin meydana getirdiği genis ağ meme üzerindeki cilt yüzeyinden seçilebilir. Meme başı çevresindeki venler anatomik bir

halka meydana getirirler. Bu halkaya sirkulus venozus adı verilir. Buradan ve meme parankiminden gelen venler, kanı memenin periferine, oradan da internal torasik, aksiller ve internal juguler venlere ulaştırırlar.

Toraks duvarının ve memenin venöz drenajını sağlayan üç ana ven grubu vardır:

1) İnternal torasik venin perforan dalları: Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar, internal torasik vene, bu ven de brakiosefalik vene katılır.

2) Aksiller ven ile bağlantılı dallar: Bazilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olur.

3) Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları: İnterkostal venler posteriorda vertabraların venöz sistemi ile bağlantılıdırlar. Bu sistem azigos vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar (2,3,4).

2.1.3. Memenin İnnervasyonu

Memenin duyusal innervasyonu başlıca 2, 3, 4, 5 ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır. Sadece memenin süperior bölümünde sınırlı bir alanın duyusunu servikal pleksustan gelen dallar sağlar. Aksiller diseksiyon sırasında özellikle dikkat edilecek sinir serratus anterior kasını innerve eden nervus torasikus longus'tur (Charles Bell siniri) (2,3,5).

2.2 Memenin Fizyolojisi

Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progestoron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin kontrolündedir. Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri; östrojen duktus gelişimini başlatır, prolaktin ve progestron lobül ve asinüs gelişimini kontrol eder ve prolaktin süt salgısını oluşturur (6).

2.3 Memenin Lenfatik Sistemi

Memenin lenfatik sistemi meme kanserinin yayılması bakımından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin lenf damarları duktus laktiferi çevresinde ve septum interlobulare'de bulunan lenf ağından başlar. Bezin santral kısmından gelen damarlar areola mammae'nın altında bulunan karışık bir lenf ağına geçerler. Bu lenf ağı aynı zamanda bezin santral kısmını örten deri, areola mammae ve papilla mammae'dan da lenf damarları alır. Bunların efferentleri birleşerek iki ana kök oluşturur. Bu kökler nodi pectorales'e açılırlar. Memenin lateral ve medial kısmını drene eden damarlar göğüs duvarını delerek nodi parasternales'e geçerler. Memenin lenf damarlarının %75'i aksiller lenf nodüllerine, geri kalanın büyük bir bölümü nodi parasternales'e açılır. Çoğu lenf damarı meme venleri ile birlikte seyrederek aksillaya gider. Ayrıca meme derisinden karşı taraf memeye geçebilir.

Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

1. Yüzeyel lenfatikler (deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (parankimal lenfatikler)

2.3.1. Yüzeyel Lenfatikler

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Deride başlıca 2 lenf ağı mevcuttur:

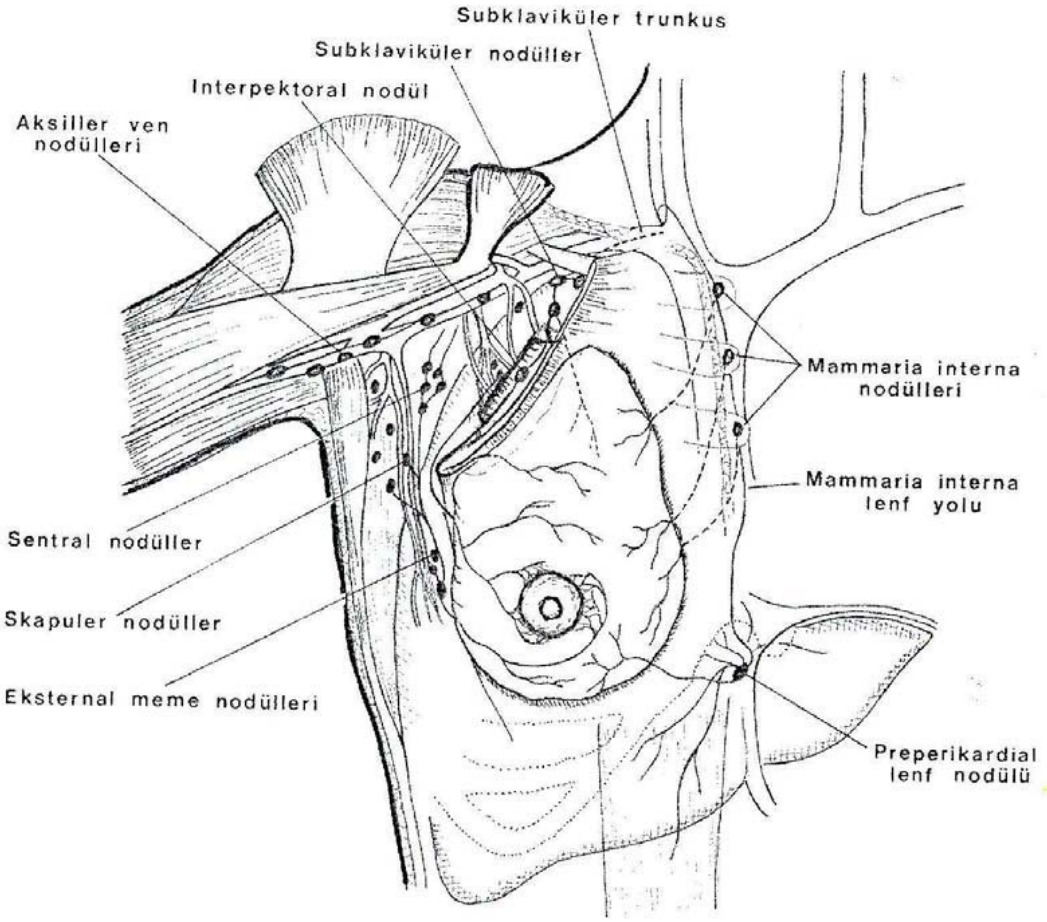
1. Subepitelyal veya papiller pleksus
2. Subdermal lenfatik pleksus

Memenin subepitelyal lenfatik pleksusu ile vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır. Lenfatik kanallar valv içermez ve lenf akımı bir yönden herhangi bir yöne olabilir. Bu lenfatik damarlar vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdırlar. Subdermal lenfatiklerin valvleri bulunduğundan bunlarda lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında subareoler pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Subareoler pleksus meme başı ve areoladan lenfatik damarlar alır. Subepitelyal ve subdermal pleksusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantı içindedir. Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin

lenfatikler aracılığı ile aksiller lenf nodüllerine, sekonder olarak da mammaria interna lenf nodüllerine ve subklaviküler lenf nodüllerine drene olur.

2.3.2. Derin Lenfatikler

Memedeki lenfatik yayılmanın esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Hem aksiller lenf nodülleri hem de mammaria interna lenf nodülü zinciri memenin bütün kadranlarından lenf alır. Ayrıca memenin herhangi bir kadranının lenfinin tek bir yönde drene olmadığı belirtilmektedir. Memenin lenfini drene eden esas lenfatik trunkuslar, meme dokusu içinde yukarı ve lateral yönde seyrederler ve memenin aksiller uzantısı düzeyinde aksiller fasyayı delerek aksiller nodüllerin santral grubuna drene olurlar. Diğer toplayıcı lenfatik trunkuslar memenin arkasından başlarlar, pectoralis major kasını delerler ve her iki pektoral kas arasından yukarı doğru seyrederek aksiller gruba veya subklaviküler nodüllere ulaşırlar. Bugün kabul edilen görüş, meme içindeki lenf akımının, derin subkutanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve mammaria interna lenf nodüllerine doğru olduğudur.



Şekil 2.2. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları (5)

2.3.3. Aksiller Lenf Nodları

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Bu lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir. Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ile 40 arasında değişir.

1. Eksternal Meme Nodülleri: Genellikle anterior veya pektoral grup olarak isimlendirilen bu lenf nodülü zinciri 2-4 lenf nodülünü içerir ve lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarı altında bulunur.

2. Skapuler Nodüller: Genellikle posterior veya subskapuler grup olarak isimlendirilen bu grupta 5-7 lenf nodülü bulunur. Bu nodüller subskapuler damarlar ve onların torakodorsal dalları ile yakın bir komşuluk gösterir ve lateral göğüs duvarında bulunur. Bu grubun üst bölümündeki lenf nodülleri arasından

interkostobrakial sinirler geçer. Ayrıca torakodorsal damarlar ile birlikte seyreden torakodorsal sinir de skapuler lenf nodüllerinin arasından geçer.

3. Santral Nodüller: Genellikle pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında bulunan oldukça büyük, 6-12 adet lenf nodülünü içerir. Diğer gruplar da çoğunlukla bu nodüllere drene olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde görülür.

4. İnterpektoral Nodüller (Rotter nodülleri): Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülünü içerir ve pektoralis major ile minör kasları arasında bulunur.

5. Aksiller Ven Nodülleri: Genellikle lateral grup olarak isimlendirilen bu grupta 6-10 adet lenf nodülü bulunur. Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve venin iç tarafında veya arkasında bulunur.

6. Subklaviküler Nodüller: Aksillanın en tepesinde, torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur ve 3-7 adet lenf nodülünü içerir. Apikal grup olarak da isimlendirilir. Pectoralis minör kası kesilmedikçe, lenf nodüllerinin bulunduğu bu bölgeyi tümüyle çıkarmak mümkün değildir (4,5,7,8,9).

2.3.4. Mammaria İnterna Lenf Yolu

Diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden oluşur. Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki bölgelerden lenf gelir:

- Ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından
- Diyafragmanın ön kısmından
- Rektus abdominus kasının üst kısmından
- Rektus kılıfından
- Meme glandının alt-iç kadranından

Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mammaria interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında mammaria interna damarlarının yakınında seyrederek yukarı doğru gider. İlk altı kıkırdak kaburganın arkasında bulunurlar. Mammaria interna lenfatik zinciri, göğüs duvarının bir parçasının, pariyetal plevranın ön kısmının, göğüs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve üzerindeki meme dokusunun bir kısmının lenf drenajını sağlar. Mammaria interna lenfatik zinciri

üzerindeki lenf nodülleri genellikle çok küçük olup nadiren 5-6 mm büyüklüğünde olabilirler (9,10).

2.3.5. Diğer Lenf Yolları

1. Supraklaviküler Lenf Nodüllerine Giden Lenf Yolu

Supraklaviküler lenf nodüllerinde metastaz 3 şekilde ortaya çıkar:

- Vena jugularis interna ile vena subklavianın birleşim yerinde, lenfatik sonlanma civarında bulunan sentinel nodüller tutulduğu ve lenfatik akım bu nodüller tarafından bir dereceye kadar bloke olduğu zaman, hastalık retrograd olarak supraklaviküler bölgedeki servikal grubun diğer lenf nodüllerine yayılır.
- Bazı olgularda aksiller nodüllerden doğrudan supraklaviküler nodüllere ulaşan direkt bir lenfatik yolun varlığı tespit edilmiştir
- Bazen de tümör hücrelerinin aksiller lenf nodlarını atlayarak doğrudan doğruya supraklaviküler lenf nodüllerine gittiği bilinmektedir.

2. Memeden Karaciğere Giden Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu falsiform ligamentin üzerinde, diyafragmanın üst yüzünde bulunan preperikardial lenf nodüllerinden başlar. Bu lenf nodüllerine memelerin alt iç kadranlarından, falsiform ligamentten, karaciğerin ön ve üst kısmından, diafragmanın ön kısmından, rektus abdominus kasının üst kısmından ve rektus kılıfından lenf gelir. Bu nodüllerden çıkan lenfatik trunkuslar yukarı doğru seyreder. Memelerin alt iç kadranlarından çıkan ve süperior epigastrik kan damarlarına eşlik eden lenfatikler rektus fasyasını delerek rektus abdominis kasına girerler ve daha sonra ön preperikardial lenf nodüllerine drene olurlar. Rektus abdominus kasının lenfatikleri, metastazların meme kanserinden karaciğere ulaşmasını sağlayan bir yol oluşturur. Mammaria interna lenf yolunda ilk üç interkostal aralık düzeyinde metastazlara baglı bir blokaj oluştuğu zaman, lenfatik akımın yönü tersine çevrilebilir ve kanser embolisi rektus kasındaki lenfatik yolla memeden karaciğere ulaşabilir.

3. Orta Hattı Çaprazlayarak Karşı Memeye Giden Lenf Yolu

Anatomik çalışmalar memenin ve üzerindeki cildin lenfatiklerinin normal olarak karşı taraf lenfatiklerine drene olmadığını göstermiştir. Ancak bir memede gelişen karsinom her yönde yayılmaya başladığı ve memenin esas lenfatik drenaj yolları metastaz ile bir dereceye kadar bloke olduğu zaman, karşı taraftaki göğüs duvarı cildine, memeye ve aksillaya lenfatik bir yayılma beklenebilir.

2.4. Aksilla

Aksillanın şekli, yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzer. Bu piramidin ön, arka ve iç olmak üzere üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesi nokta şeklinde kapalı bir yer değildir. Burada serviko-aksiller kanal olarak isimlendirilen bir açıklık bulunur. Boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Aksillanın ön duvarı cerrahi anatomi bakımından önemlidir. Pektoralis major ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pektoralis major kası sternumun ön yüzünden başlar. Bu kasın arkasında pektoralis minör kası bulunur ve kostakorakoid fasya ile çevrelenmiştir. Aksillanın tam bir diseksiyon için daima kesilmesi gerekir. Aksiller boşluğun iç duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasının 4. ve 5. parçaları tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası mastektomide aksiller diseksiyonun sınırını göstermesi bakımından da önemli bir yapıdır. Aksillada, aksiller damar-sinir demeti (aksiller arter ve ven, brakial pleksus) ve bunlardan ayrılan yan dallar, korakobrakial kas, biseps braki kasının birleşik tendonları, interkostal aralıktan gelen damar ve sinirler, meme dokusunun aksiller uzantısı (Spence kuyruğu), interkostal aralıklardan gelen damar ve sinirler, lenf nodülleri, bütün bu yapıları saran gevşek bir doku bulunur (11). Brakial pleksusa ait elemanların, birkaç küçük yan dalın dışında, meme ile pek fazla ilişkisi yoktur. Buna karşılık aksiller ven ise, cerrahi bakımdan çok önemlidir. Zira aksiller diseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan

dal ayrılır. Bunlar; serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir. Bunlardan başka, subskapuler kasa giden alt subskapuler sinir ve pektoral kaslara giden medial ve lateral pektoral sinirler gibi ikinci derecede önemli olan sinirler de mevcuttur. Bell siniri göğüs duvarında, serratus anteriör kasının liflerine bitişik olarak aşağı doğru iner. Bu sinir aksiller diseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve "scapula alata" durumunun ortaya çıkmasına neden olur. Torakodorsal sinir ise brakial pleksustan ayrıldıktan sonra aşağıya ve dışa doğru ilerleyerek latissimus dorsi kasına ulaşır. Sinirin çevresindeki lenf nodüllerinde karsinom infiltrasyonu mevcutsa bu sinirin korunması olanak dışıdır. Kesilmesinin de bir sakıncası yoktur. İnterkostal aralıklardan memeye gelen sinir ve damarlar 1, 2, 3 ve 4. interkostal damar ve sinirlerin lateral perforan dallarıdır. Birinci interkostal sinirin lateral cilt dalı yoktur. İkinci interkostal sinirin lateral cilt dalı oldukça büyüktür ve aksillanın gevşek dokusu içinden geçtikten sonra interkostobrakial sinir adını alır ve kolun iç tarafının cildini innerve eder. Bu sinir de mastektomi sırasında kesilmektedir (9-11).

2.5. Meme Kanseri

2.5.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Meme kanseri görülme sıklıgı 1973'den itibaren ABD'de yılda % 1.8, dünyanın çeşitli ülkelerinde de % 1-2 oranında artış göstermekte olup, dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı konulmaktadır. Meme kanserinden ölüm olasılığı ise % 3,4 olarak hesaplanmıştır (12). Kadınlarda, meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca (0-110 yaş) % 7-10 arasındadır. Yani yaklaşık her 10 ile 14 kadından bir tanesi meme kanserine yakalanmaktadır. Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise % 1 civarındadır (13). Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir ve görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artar. En sık 45-74 yaşları arasında görülür (14).

Meme kanserlerinin çoğunluğunda etyoloji bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, sosyobiyolojik ve psikolojik etkenlerin rol aldığı kabul edilmekte olup hastalık için çok sayıda risk faktörü belirtilmiştir:

Genetik faktörler

1. Ailede meme kanseri öyküsü (anne ya da kız kardeşte meme kanseri öyküsü hastalık riskini üç kat, hem anne hem de kız kardeşte meme kanseri öyküsü 10 kat arttırmaktadır)
2. Herediter Meme Kanseri Sendromu (%50-80 premenapozal, bilateral meme kanseri riski taşır)
3. Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Klinefelter's Sendromu (XXY, erkeklerde % 3 meme kanseri riski taşır)
4. BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonları
5. C-myc, C-erb-2 (Her-2/neu) onkogenleri
6. Beyaz ırk ve Museviler

Edinsel Faktörler

1. Erken menarş, geç menopoz
2. Geç ilk doğum yaşı veya nulliparite
3. Oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi
4. Beslenme (yağdan zengin diyet, alkol kullanımı)
5. Bazı benign meme hastalıkları
6. İyonize radyasyona maruz kalmak (puberte esnasında ya da sonrasında) (13,15).

2.5.2. Patoloji

Memedeki malign tümörlerin %90'nı duktus epitelinden %10'nu ise lobül epitelinden köken almaktadır (16). Meme kanseri en sık üst-dış kadrandan kaynaklanır (%39.5). Bunu sırasıyla santral bölge (%30), üst-iç kadran (%15.2), alt-dış kadran (%9.8) ve alt-iç kadran (%5.5) izler. Bu oranlar, değişik kadranlardaki meme dokusu miktarı ile de ilişkilidir. Sol memede sağdan daha sık görülür. Aynı anda her iki memede birden görülmesi ise oldukça nadirdir (%1-2) (17).

Meme kanserinde tümörün histopatolojik olarak doğru bir şekilde değerlendirilmesi prognoz ve tedavinin belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu amaçla Dünya Sağlık Örgütü tarafından meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması yapılmıştır (Tablo 2.1) (18).

Tablo 2.1. Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

I-EPİTELYAL TÜMÖRLER

A. Benign

1. İntraduktal papillom
2. Meme başı adenomu
3. Adenom
   a- Tübüler
   b- Laktasyon

B. Malign

1- Non-invaziv

a- İn situ (İntraduktal) duktal karsinom
b- İn situ lobüler karsinom

2- İnvaziv

a- İnvaziv duktal karsinom
b- İnvaziv lobüler karsinom
c- Müsinöz karsinom
d- Medüller karsinom
e- Papiller karsinom
f- Tübüler karsinom
g- Adenoid kistik karsinom
h- Sekretuar (Jüvenil) karsinom
i- Apokrin karsinom
j- Metaplastik karsinorn
- Skuamöz tip
- İğsi hücreli tip
- Kartilaginöz ve osseöz tip
- Mikst tip

3- Meme başının Paget karsinomu

II. MiKST KONNEKTİF DOKU VE EPİTELYAL TÜMÖRLER a- Fibroadenom b- Filloides tümör (Sistosarkoma filloides) c- Karsinosarkom
III-ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER a- Deri ve Yumuşak doku tümörleri b- Hematopoietik ve Lenfoid dokuların tümörleri
IV. SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER
V. MEME DİSPLAZİSİ/FİBROKİSTİK HASTALIK
VI. TÜMÖRE BENZER LEZYONLAR a- Duktal ektazi b- İnflamatuar psödotümör c- Hamartom d- Jinekomasti

2.5.3. Meme Kanserlerinde Yayılım

Meme kanseri üç yolla yayılır:

1. Lokal yayılım: Bu şekilde direkt meme içine, meme cildine ve pektoral kaslara, bazen de toraks duvarına yayılır.

2. Lenfatik yayılım: Çoğu tümör duktuslardan çıkar ve duktuslar ve fasya boyunca yayılarak meme yağ dokusuna ulaşır. Lenfatik kanallar yoluyla da periferal lenfatiklere yayılır. Başlıca üç lenf bölgesine yayılım olur. Bunlar aksiller, internal mammarian ve supraklavikuler lenf nodlarıdır. Erken evre dışındaki hastalarda, özellikle üst dış kadranda yerleşen tümörlerde, level I, II ve III olarak tanımlanan üç düzeyde sırasıyla azalan oranlarda metastaz görülür (19). Aksillaya yayılım operabl meme kanserlerinde en önemli prognostik faktördür. Üst-dış kadran tümörleri aksiller nodları daha çok invaze ederler. Tümör ne kadar büyükse aksiller tutulum insidansı o kadar yüksektir. Aksiller tutulum seviyesi ne kadar yüksekse, prognoz o ölçüde kötüdür (15). Bu nedenle aksillanın değerlendirilmesi özellikle önem taşır. Klinik bulgular yanıltıcı olup %25 oranında yalancı pozitiflik ve %30-40 oranında yalancı negatiflik bildirilmiştir.

3. Hematojen Yayılım**:** Sık görülen bir yayılma şekli olup sıklıkla iskelet sistemi, akciğer, karaciğer, beyin, overler, böbreküstü ve hipofiz bezlerine metastaz yapar. Henüz akciğerlere metastaz yapmadığı halde vertebralar ya da pelvik kemiklere metastaz yapabilmesi tümör hücrelerinin interkostal venler vasıtasıyla, meme ile direkt ilişkisi olan paravertebral venöz pleksus'a ulaşmış olabileceği şeklinde belirtilmektedir. Meme kanserinin iskelet metastazları kemikte osteolitik, osteoblastik veya her iki türden değişikliklere neden olabilir. Bazen yayılım memeden ayrılan lenfatikler ve cilt lenfatikleri ile göğüs duvarına, oradan da plevra ve akciğerlere olur. Pek çok vakada tanı anında subklinik lokal ve sistemik yayılım olduğu bilinmektedir. Primer tümör büyüklüğü, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve diğer biyolojik özellikler göz önüne alınarak mikroskopik uzak metastaz riski büyük oranda hesaplanabilir (14).

2.5.4. Meme Kanserinde Klinik

Meme kanseri genelde uzun ve sinsi bir seyire sahiptir. Meme kanserli kadınların % 70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Kanser nedeni ile oluşan kitlelerin büyük çoğunluğu (% 45'i) üst-dış kadrandadır. Meme dokusunun koltuk altı uzantısında da (aksiller kuyruk) kansere rastlanır. Klinik ve laboratuar kontrollerde bu bölge de değerlendirilmelidir. Kitle, çoğu zaman ağrısızdır ve hasta tarafından rastlantı sonucu bulunur. Kitle genelde serttir ve hareketsizdir. Ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket eder. Bazen de tümör memede asimetri yaratabilir. Meme içerisinde büyüyen tümör, Cooper bağlarını infiltre ettiğinde retraksiyona yol açar. Meme asinüslerini saran lenf damarlarına giren tümör hücreleri artarak lenf damarlarında daralmaya ve dolayısı ile lenfatik akımın yavaşlamasına yol açar. Deri kalınlaşır, kıl folikülleri içeri doğru çekilmiş gibi kalır ve bu durum deriye portakal kabuğu (*peau d'orange*) görünümü kazandırır. Bu görünüm ileri evre meme kanseri belirtisidir. Tümör hücrelerinin deri lenfatiklerini daha fazla tıkaması sonucu derinin beslenmesi bozulur, eritem daha sonra da beslenmesi bozulan deride ülserasyonlar başlar. Bazen meme derisi lenfatikleri içindeki tümör hücreleri bulunduğu yere yerleşip çoğalmaya devam eder ve bir nodül oluşturur. Bu nodüllere

satellit nodül denir. Meme kanserli kadınların ortalama % 10 kadarında ilk belirti meme başından olan akıntıdır.

Kanserin neden olduğu meme başı akıntısı çoğunlukla tek taraflı ve kendiliğinden olan akıntıdır. Akıntının önemli bir özelligi de seröz, seröz-kanlı ya da kanlı oluşudur. Bu akıntıya ele gelen bir kitle de eşlik edebilir. Bu niteliği taşıyan akıntıların %8-10'unu kanserler, geriye kalanını da intra duktal papillom ve duktal ektazi oluşturmaktadır. Hastaların % 2'sinde kanser kendini önce meme başı daha sonraları areolayı da içine alabilen ekzamatöz bir lezyon ve ileri dönemde ülserasyon ile göstermektedir. Hastaların % 2-4'ünde kanser enflamasyon bulguları ile ortaya çıkar. Meme derisi kızarır ve kalınlaşarak portakal kabuğu görünümü alır. Lokal ısı, hassasiyet ve ağrı vardır. Meme polikliniklerine başvuran hastaların % 50'sinden fazlasında memede ağrı şikayeti vardır. Buna rağmen meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda özellikle ilk dönemlerde ağrı olmaz. Klinik bulgu vermeyen ve yalnızca ağrı şikayeti ile başlayan meme kanseri seyrektir. Bu hastaların mammografilerinde küçük bir kitle saptanabilir bazen de minimal düzeyde doku distorsiyonu görülebilir (19).

2.5.5. Meme Kanserinde Tanıya Yönelik İnvaziv İşlemler

Meme kanserlerinde tedavi öncesi histolojik tanıda genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi, sınırlı insizyonel biyopsi ya da geniş lokal eksizyon tekniklerinden biri veya birkaç kullanılır.

a) İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Hem kistik, hem de solid kitlelerin değerlendirilmesinde oldukça kullanışlıdır. Kistik kitleler aspirasyonla kaybolursa ve gelen sıvıda kan bulunmazsa başka bir tedaviye gerek kalmaz. Şayet kist kaybolmaz veya tekrarlarsa, ya da solid bir kitle sözkonusu ise elde edilen materyal malignite ve östrojen-progesteron reseptörleri (ER, PR)'nin pozitifliği yönünden tetkik edilmelidir. İİAB %0-4 yanlış pozitiflik oranı ve %2-4 yanlış negatiflik oranına sahiptir. Yine de İİAB' nin negatif gelmesi kanseri ekarte ettirmez.

b) Core İğne Biyopsisi: Eğer İİAB uygun değil ya da yeterli olmamışsa ve kitle 2 cm' den büyükse core iğne biopsisi süratle tanıya götürebilir. Yanlış pozitiflik söz konusu değildir.

c) Açık Biyopsi: İİAB ya da core iğne biopsisi ile tanı konamamışsa genel ya da lokal anestezi altında açık biyopsi ve dokunun histolojik muayenesi ile %100 doğru tanıya gidilir. Alınan doku, östrojen ve progesteron reseptörü, DNA ploidi seviyesi, S - faz değerlendirilmesi ve mitotik indeks gibi önemli prognostik bilgileri tayin edebilecek yeterlilikte olmalıdır. Açık biyopsi, olguların durumlarına göre, insizyonel ya da eksizyonel biyopsi şeklinde uygulanabilir.

Tanıya yönelik olarak yukarıda bahsedilen rutin çalışmaların dışında şu çalışmalar da yapılabilir: Kanda; 5' Nükleotidaz, Kalsiyum, Karsino Embriyojenik Antijen (CEA: özellikle ilerlemiş vakalarda rekürrens ve metastazların [sıklıkla hepatik metastazın] erken tespitinde önemlidir), CA 15-3 (CEA' dan daha spesifik ama daha az sensitif bir monoklonal antikor yöntemidir, aynı şekilde rekürrens, metastaz, regresyon ya da progresyon değerlendirilmesinde yararlanılan bir tümör belirleyicisidir), hCG (metastazlarda %50 oranında yükselir), ferritin (hastaların %67' sinde yükselen bir serum proteinidir) düzeyleri değerlendirilir..

İİAB, memedeki kitlenin değerlendirilmesinde kullanılabileceği gibi şüpheli supraklaviküler, servikal lenfadenopatileri ve akciğer, karaciğer veya subkutanöz kitleleri değerlendirmek amacıyla da uygulanabilir (15,17).

2.5.6. Meme kanserinde evreleme sistemi

Günümüzde hemen her yerde UICC (Union International Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Commitee on Cancer) 'nin biçimlendirdigi TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltuk altı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir. Son yıllarda tarama amaçlı mamografik tetkiklerin yaygın uygulanması invaziv meme kanserlerinin giderek daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Meme kanseri çalışma grubunun yaptığı çalışmalar doğrultusunda yeni sınıflama ve evreleme sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2,3) (20,21)

Tablo 2.2. Meme kanserinde yeni sınıflandırma sistemi

Primer Tümör	
Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	In situ karsinom
Tis(DCIS)	Duktal karsinom in situ
Tis(LCIS)	Lobüler karsinom in situ
Tis(Paget)	Meme basının paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T1	En büyük çapı < 2,0 cm tümör
T1mic	En büyük çapı < 0,1 cm mikroinvaziv tümör
T1a	Tümör çapı > 0,1 cm, ancak < 0,5 cm
T1b	Tümör çapı > 0,5 cm, ancak < 1,0 cm
T1c	Tümör çapı > 1,0 cm, ancak < 2,0 cm
T2	Tümör çapı > 2,0 cm, ancak < 5,0 cm
T3	Tümör çapı > 5,0 cm
T4	Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör a. Göğüs duvarı b. Cilt
T4a	Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b	Ödem, portakal kabuğu görünümü, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri
T4c	T4a ve T4b
T4d	Enflamatuvar karsinom
Bölgesel Lenf Nodları 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 (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N2a	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikular lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3b	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3c	Supraklavikular lenf nodu metastazı
Patolojik sınıflandırma	
pNx	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı < 0,2 mm
pN0(mol-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (-)
pN0(mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)
pN1mi	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 mikrometastaz
pN1a	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
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 biopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
pN2	4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm
pN2b	Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklavikular lenf nodu metastazı
pN3b	klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3c	Supraklavikular lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz	
Mx	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.3. Meme kanserinde evreleme sistemi

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

2.5.7. Meme kanserinde prognostik faktörler

Prognostik faktörler lokal relapsı ve genel sağkalımı etkileyen faktörler olup, intrinsik ve ekstrinsik olarak iki gruba ayrılırlar:

A) İntrinsik Prognostik Faktörler:

- Aksiller Tutulum: Haegensen ve Vallegusa ile arkadaşları aksiller lenf bezi tutulumuyla göğüs duvarı rekürrensi arasında doğru bir orantı ve radikal ya da modifiye radikal mastektomi (MRM) ile tedavi edilen hastalarda tutulan aksiller lenf nodu sayısıyla genel sağkalım arasında ters bir orantı olduğunu ortaya koymuşlardır. Vallegusa ve arkadaşları aynı zamanda İM nodların tutulumunun rekürrensi daha da arttırdığını vurgulamıştır. Buna göre aksiller lenfatiklerin

tutulumu arttıkça lokal rekürens de artmakta, buna bağlı olarak genel sagkalım azalmaktadır.

- Tümörün Büyüklügü: Genel olarak T1 tümörlerde hem hastalıksız hem de genel sağkalımın T2 tümörlere oranla daha iyi olduğu bilinmektedir.

- Multisentrisite: Multipl primer tümör bulunması, özellikle koruyucu cerrahi düşünülen olgularda prognostik bir faktördür (17).

- Histolojik ve Nükleer Grade: Tümörün indiferansiye olması, nekroz içermesi, nükleer grade' inin yüksek olması, vasküler invazyon veya inflamatuar infiltrasyonun varlığı hem lokal nüksü artırır, hem de genel sağkalımı azaltır (22).

- Ekstensif İntraduktal Komponent (EİK): Yüksek rekürrens ile birliktedir. Bunun nedeni rezidüel intraduktal karsinomun olmasıdır (22).

- Timidine Labeling Index (TLI): TLI ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. TLI ortalama %4.55' in altına indiğinde dört yıllık relaps riski %20 iken, bunun üzerindeki değerlerde bu risk %52 olarak belirtilmektedir. Bu durum tümörün evresi, aksiller lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör durumu ve menapozal durumdan bağımsızdır. ER (+) fakat TLI yüksek olan hastalarda erken relaps riski yüksek iken, ER (-) ve TLI'de azalma olan hastalarda erken relaps ihtimali düşüktür (23).

- DNA Ploidy Index: Diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler. Diploid tümörlerde ER sıklıkla (+) iken, anaploid tümörlerde negatiftir. Düşük grade'li tümörler diploid, yüksek grade'li tümörler ise anaploiddirler. Evre I-II anaploid tümörler, diploidlerden iki kat daha fazla rekürrens riski taşırlar (24). Keyhani-Rofegha ve arkadaşlarının 165 nod negatif adenokarsinom hastasında yaptıkları çalışmada, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı diploid tümörlerde %87.8 ve %73.4 iken, anaploidlerde %84.1 ve %75.5 bulunmuştur (25). Fallenius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da nod negatif vakalarda hastalıksız

sağkalım anaploidlerde %60 iken, diploid DNA indeksine sahip olanlarda %90 bulunmuştur (26).

- Östrojen ve Progesteron Reseptörleri (ER, PR): Bazı çalışmalarda hormon reseptörü negatif hastaların sağkalımlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu hastaların hormonoterapiye de daha az cevap verdikleri belirtilmektedir (27).

- Onkogenler: Yapılan çalışmalarda HER-2 (c-erb B-2 veya neu olarak da isimlendirilir) gibi bazı onkogenlerin özellikle nod (+) meme kanserlerinde önemli bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur.

B) Ekstrinsik Prognostik Faktörler

-Yaş: Genç yaş, konservatif cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalar için bir risk faktörüdür. Ekstensif intraduktal komponent'in de genç hastalarda (~30 yaş) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Lokorejionel rekürrens yönünden de genç hastaların riski daha yüksektir.

-Hamilelik: Bazı bilim adamları tedaviden sonraki ilk üç yılda lokorejionel rekürrens ihtimalinin çok yüksek olması nedeniyle hamile kalmayı tavsiye etmemektedirler (17).

2.5.8. Meme kanserinde tedavi

Meme kanseri çoğu zaman lenfojen, bazen de hematojen yolla yayılarak sistemik bir hastalık özelliği göstermektedir. Meme kanseri tedavisi lokal hastalığın cerrahi, radyoterapi (RT) veya her ikisi birden kullanılarak tedavi edilmesi; sistemik hastalığın ise sitotoksik kemoterapi (KT), endokrin tedavi, biyolojik terapi ve bunların kombinasyonları ile tedavi edilmesine dayanır. Çeşitli lokal veya sistemik tedavilere gerek duyulması ve bunların seçimi birtakım prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiller nod durumu, tümörün hormon reseptörü içeriği,

HER2/neu düzeyi, saptanabilir metastatik hastalığın olup olmaması, komorbid hastalıklar, hasta yaşı ve menopoz durumu yer almaktadır (28).

Meme kanserinde uygulanmış veya uygulanmakta olan cerrahi yaklaşımlar radikal mastektomi, genişletilmiş radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, total (basit) mastektomi, kurtarma (salvage) mastektomi ve subkutanöz mastektomidir. Radikal mastektomide meme dokusu, pektoralis major ve minör kaslarının tümü ve aksiler doku çıkarılır. Bu yaklaşımın komplikasyonlarının fazla olması, sağkalım ve lokal kontrol oranlarının modifiye mastektomiye eşdeğer olması nedeniyle günümüzde modifiye radikal mastektomi daha çok tercih edilen yöntemdir. Modifiye radikal mastektomide tüm meme dokusu, pectoralis major kasının fasyası, pectoralis minör kası ve aksiller doku çıkarılır.

Evre IIIA ve IIIB 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. Özellikle beyin ve kemik metastazı olan hastalarda RT uygulanabilir.

İnvaziv meme kanserinde aksiller lenf nodlarının durumu prognozu tayin etmede, evrelemede, lokal kontrolün sağlanmasında ve adjuvan tedavilerin belirlenmesinde en önemli faktördür. Bu nedenle meme kanserinde aksillanın durumunun bilinmesi oldukça önemlidir. Son yıllarda tarama mamografisinin düzenli kullanılması ve gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla meme kanserlerine %50 oranında erken aşamada (evre 0, evre 1) tanı konulmaya başlanmıştır. Erken evre meme kanserinde aksiller tutulumun sık olmaması, günümüzde aksillaya yaklaşımı değiştirmiştir. Agresif bir tedavi öncesi aksiller lenf nodlarında metastaz olup olmadığının bilinmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Aksilla metastazı olmayan hastalarda, gereksiz aksiller diseksiyonun sebep olduğu komplikasyonlar ve maliyetten kaçınılması amaçlanmıştır. Bu amaçla kontrast lenfanjiografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmış ancak %100 tanı konulamamıştır. Bu nedenle son yıllarda lenfosintigrafik yöntemlerle lenfatik drenajın haritalanması ve SLNB gündeme gelmiştir.

Sentinel Lenf nodu (SLN): Meme kanserli olgularda günümüzde uygulanan temel tedavi yaklaşımı meme koruyucu cerrahi ya da radikal mastektomi ile birlikte aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Ancak aksiller lenf nodlarının patolojisine bakılmaksızın yapılan aksilla diseksiyonu invaziv bir yöntemdir ve beraberinde üst ekstremite lenfödemi, kol ağrısı, kol hareketlerinde kısıtlılık ve brakial pleksus zedelenmesi gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Erken evre meme kanserli ve klinik olarak aksillası negatif olan olguların %60'ında çıkarılan lenf nodlarının patolojik incelemesi sonucunda metastaz saptanmamıştır. SLN, primer tümörün ilk drene olduğu ve metastazın görülebileceği ilk lenf nodudur. Klinik ve radyolojik olarak aksiler lenf nodu saptanmayan hastalarda SLN tayini, saptanan lenf nodunda metastaz olmadığının gösterilmesi uygulanacak cerrahi yaklaşımın şeklini değiştirmektedir (28-30).

2.6. Meme kanseri tanısında kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri

1. Mamografi

Mamografi, memenin kas, yağ ve glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılan bir yumuşak doku radyografi yöntemidir. Meme kanseri taraması ve tanısında mamografi hala en yaygın kullanılan, yüksek tanısal değere sahip bir görüntüleme yöntemidir (31). Mamografinin tarama yöntemi olarak rutin kullanımı sonucunda 50 yaşın üzerindeki meme kanserli kadınların yaşam süresinde önemli derecede iyileşme (mortalitede %30 azalma) elde edilmiştir. Ancak, 50 yaşın altındaki kadınlarda mortalitede anlamlı bir azalma saptanmamasının nedeni, premanopozal kadınlar için tipik olan yoğun, proliferatif meme dokusunun mamografinin spesifisitesini önemli ölçüde azaltmasıdır (32-36).

Tanısal mamografi, memede ele gelen kitle, lokalize ağrı, meme başı akıntısı gibi klinik durumlarda endikedir. 30 yaşın üzerinde ele gelen kitle nedeniyle biopsi planlanan bir hastaya tanısal mamografi yapılmalıdır. Biopsiden önce mamografinin amacı klinik anomaliyi daha iyi ortaya koymak ve multifokal

karsinom ya da invaziv karsinomun intraduktal komponenti gibi lezyonları tespit etmektir.

Mamografide saptanabilecek bulgular üç alt başlık halinde incelenebilir: Kitleler (kitle, asimetrik yoğunluk artışı, yapısal bozulma), kalsifikasyonlar, eşlik eden diğer bulgular (cilt, trabeküler yapılar ve meme başında meydana gelen değişiklikler, aksiller lenf nodları gibi).

Mamografide mikrokalsifikasyon gözlenmesi ve meme kitlesinin düzensiz şekilli olması yüksek olasılıkla meme kanserini gösteren ve meme kanserli hastaların %80-90'ında izlenen bulgulardır (37-39). Diğer taraftan yağ nekrozu, skar ve fibrokistik değişiklikler gibi benign doku değişiklikleri sıklıkla benzer görüntü oluşturabildikleri için mamografinin spesifisitesini düşürürler (39). Ayrıca, palpe edilebilir oldukları halde meme kanserlerinin %10'u mamografik olarak tespit edilememektedir (40).

Mamografi, meme kanseri tanısında yoğun meme dokulu kadınlarda %25-45 yanlış negatiflik orana sahiptir. Bu nedenle mamografik anormalliklerin çoğu malign olmayan biyopsi örneğinin alınmasına neden olur (41). Yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda yağlı meme dokusu bulunan kadınlara oranla meme kanseri yaklaşık altı kat daha fazla görülmektedir. Mamografi yüksek sensitif bir teknik olmasına rağmen özellikle yoğun meme dokusuna sahip hastalarda, mamoplasti uygulanmış hastalarda, önceden radyoterapi almış ve cerrahi uygulanmış hastalarda olmak üzere sıklıkla malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt edemez (40). Mamografinin meme kanseri tanısında kullanımına dair Cutrone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sensitivite %73.9, spesifisite %53.3 ve doğruluk %63.2 saptanmıştır (42). Poplack ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise mamografinin meme kanseri tanısında tüm olgular dikkate alındığında sensitivitesini %74.9, spesifisitesini %96.4, tarama mamografilerinde sensitiviteyi %72.4, spesifisiteyi %97.3, tanısal mammografilerde ise sensitiviteyi %78.1, spesifisiteyi %89.3 olarak bulmuşlardır (43).

40 yaşın altındaki bayanlara rutin mamografik görüntüleme önerilmemektedir. Bunun nedenleri:

-Genel olarak kanser riskinin bu yaş grubunda düşük olması (50 yaşından büyük kadınlarda 10/10000 i geçen meme kanseri insidansı 25 yaş altı kadınlarda 1/10000 in altındadır)

-Bu dönemde meme dokusunun radyasyona daha duyarlı olması

-Gençlerde ve yoğun meme dokusu olanlarda mamografinin daha az faydalı olmasıdır (44).

2. Galaktografi

Patolojik meme başı akıntısı varlığında yapılan galaktografi kontrast madde ile laktiferöz sinuslerin değerlendirilmesini sağlar. Akıntı gelen duktus tamamen kontrastla doldurulduktan sonra kraniokaudal ve mediolateral yönlerde mamografi çekilir. Gerektiğinde oblik ya da magnifikasyon grafileri de çekilebilir.

Galaktografi endikasyonlar:

- spontan seröz (kahverengi yeşil) akıntı
- genellikle tek taraflı, tek ya da birkaç duktustan gelen akıntı
- kanlı akıntı
- sitolojik olarak anormal bulguları olan akıntı

Şu durumlarda galaktografi endike değildir:

- Galaktore
- Bilateral, multipl kanaldan gelen kansız, sitolojik anomali göstermeyen akıntı (45).

3. Meme Ultrasonografisi

Ultrasonografi (USG), mamografide saptanan radyoopak lezyonların karakteristiğinin değerlendirilmesinde üstünlüğü tartışılmaz bir yöntemdir. Bu nedenle günümüzde mamografinin tamamlayıcısı durumundadır. Ayrıca palpabl kitlesi bulunmayan ve 35 yaş altındaki kadınlarda primer görüntüleme yöntemi olarak seçilmelidir. Memenin ultrasonografik incelemesi aşağıdaki amaçlar için kullanılır (46,47).

1.Gereksiz biyopsiyi önleme: USG hemen tüm "Breast Imaging Reporting and Data System" (BIRADS) 1, 2 mamografik anormalliklerde ve çoğu BIRADS 3 olgularda biyopsiyi önlemeye yardımcı olur.

2.Gereksiz kısa dönem takiplerinin önlenmesi: BIRADS 3 bulgulara genel yaklaşım hastaya biyopsi ve kısa dönem takipler arasında seçim yapmayı önerir.

3.İğne prosedürlerine rehberlik eder.

4.Mamografide asimetrik dansite saptanan lokalizasyonda, kitlenin ekarte edilmesi amacıyla kullanılır.

5.Mamografide tüm kontürleriyle görülemeyen lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır.

İncelemeyi yapan kişiye bağımlı bir yöntem olması ve mikrokalsifikasyonları güvenilir bir şekilde gösterememesi meme kanseri görüntülemesi için tek başına kullanılamamasına neden olur.

USG için en önemli endikasyon bir kitlenin kistik- solid ayrımının yapılmasıdır. Mastiti olan hastalarda mamografi çekilirken yapılan sıkıştırma çok ağrılı olacağı için ilk yöntem olarak tercih edilebilir. USG'nin mamografiye bir diğer üstünlüğü, dokuların süperpoze olmaması, böylece içyapılar ve kitlelerin sınırlarının daha iyi değerlendirilebilmesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre dens memelerde USG ve mamografi kombine edildiğinde yakalanan kanser sayısı önemli miktarda artmaktadır (48-50). Kopans ve çalışma grubu meme USG'sinin erken meme lezyonlarının tespitinde yeterli olmadığını ve USG'de şüpheli olan lezyonun her zaman malignensi anlamına gelmeyeceğini göstermiştir (51). Fakat Dam ve arkadaşları, fizik muayene ve mamografi ile karşılaştırıldığında USG'nin, solid meme kitlelerinin tespitinde en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir (%89) (52).

4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme morfolojik bulgularla fonksiyonel bilgileri birleştiren ve invaziv meme kanserinde kullanılan en duyarlı görüntüleme

tekniklerinden biridir. İnvaziv meme kanserlerinde MRG'nin duyarlılığı yaklaşık % 100 iken in situ kanserlerde %60'lara kadar düşmektedir (53).

MRG, güçlü bir manyetik alan içerisinde bulunan dokuları, gönderilen radyofrekans dalgalarıyla titreştirerek bu dokulardan alınan sinyalleri görüntüye dönüştürme esasına dayanır. MRG yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak sağlaması gibi özellikleri nedeniyle mamografi ve ultrasonografiye ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda uygulanabilen tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem konumuna gelmiştir (54,55). Yapılan bazı çalışmalarda intravenöz kontrast madde kullanımı ile gizli meme karsinomlarında belirgin kontrast tutulumu saptanmıştır (46,56,57). Kontrastlı dinamik MRG'de kontrast tutan lezyon olmaması maligniteyi ekarte ettirmede önemli bir kriterdir. MRG, memenin malign lezyonlarını saptamada sensitivitesi en yüksek görüntüleme yöntemidir (58). Ayrıca invaziv meme kanserini görüntülemede %85-%100'lük yüksek sensitiviteye, %30-95'lik düşük spesifisiteye (59,60).

MRG, tanıda güçlük çekilen dens memelerde, operasyon ve radyoterapi sonucu oluşan skar dokuları ile tümör rekürrenslerinin ayrımında, implante memelerin değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi uygulanacak olgularda çok odaklı tümörlerin tespitinde, göğüs duvarına yerleşen kitlelerde çevre dokulara invazyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ek olarak Amerika Kanser Derneği tarafından da yüksek riskli hasta grubunda yapılması önerilen görüntüleme yöntemidir (56,61-63).

2.7. Meme kanserinde tanısal nükleer tıp yöntemleri

Benign ve malign meme lezyonlarının ayırıcı tanısı, uzun yıllardan beri, radyoizotop içeren teknikleri kullanan araştırmacıların ilgi konusu olmuştur. Daha önceki çalışmalar Teknesyum-99m (Tc^{99m}) perteknetat ve Galyum-67 (Ga^{67}) sitrat'ın malign dokularda biriktiğini göstermiştir. Daha yakın geçmişte ise Talyum-201 (Tl^{201}) ve Tc^{99m}-metoksiisobütilizonitril'in (MIBI) palpe edilebilir meme kitlesi olan

kadınlarda kanser teşhisinde kullanılabileceği gösterilmiştir (64,65). Yine Tc^{99m}-MIBI meme sintigrafisinin, mamografinin belirleyici olamadığı, palpe edilemeyen meme kitlelerinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir (66).

-Tc^{99m} - MDP (metilendifosfonat) Meme Sintigrafisi

Tc99m-MDP, çoğunlukla kemik metastazlarının saptanmasında kullanılmaktadır. Fakat nöroblastoma, sarkoma ve yumuşak doku lenfomaları gibi meme tümörlerinde de iskelet sistemi dışında tutulduğu rapor edilmiştir. Piccolo ve arkadaşlarının meme kanseri olan veya meme kanseri şüphesi bulunan 200 hastada yaptıkları araştırmada, Tc^{99m} -MDP meme sintigrafisinin pozitif prediktif değeri %98 ve negatif prediktif değeri %81'den az bulunmuştur. Başka bir çalışmada, aynı araştırmacılar, Tc^{99m} MDP meme sintigrafisinin, mamografinin belirsiz olduğu vakalarda benign lezyonların malign lezyonlardan ayrımında, özellikle 1cm'den büyük lezyon varlığında, başarılı bir metot olduğu gösterilmiştir (66,67).

-Tl^{201}- klorid Meme Sintigrafisi

Tl^{201}, 1970'lerden beri özellikle myokardial perfüzyon sintigrafisi ajanı olarak kullanılmakla birlikte son on yılda tümör görüntülemesinde de büyük ilgi görmektedir. $Tl^{201'}$in tümör dokusunda tutulumu, ilk olarak bronkojenik karsinomada tanımlanmıştır. Normal ve neoplastik hücrelerde yapılan hücre kültür çalışmalarında, Tl^{201}''in tümör dokusundaki konsantrasyonunun, vaskülarite, sellülarite ve hücre membran değişiklikleri gibi faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (68). Bardfeld ve grubunun, memede palpe edilebilir kitlesi olan veya mamografide lezyon tespit edilen hasta grubunda yaptığı bir çalışmada, Tl^{201} meme sintigrafisinin sensitivitesi %87, spesifitesi %86 olarak bulunmuştur (69). Tl201 karaciğer, kalp ve kas dokusunda normal fizyolojik tutulumu nedeniyle bu dokulara yakın yerleşimli lezyonların tespitini zorlaştırmaktadır.

-Ga^{67} sitrat Meme Sintigrafisi

Ga^{67}'nin neoplastik lezyonların görüntülenmesinde kullanımı ilk olarak 1969'da Edwars ve Hayes tarafından tanımlanmıştır. Ga^{67}, plazmada %100'e yakın oranda plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Transferrin, laktoferrin ve ferritinin Ga^{67}' yi bağladığı, bazı durumlarda Ga^{67}'nin, transferrin-Ga^{67} kompleksinden ferritine transfer edildiği gösterilmiştir. Ga^{67}'nin tümör dokusundaki tutulumunu etkileyen faktörler, artmış kapiller geçirgenlik, inflamatuar hücrelerin varlığı, Ga^{67} bağlayıcı proteinler ve pH'dır. Ga^{67}, lenfomalar başta olmak üzere birçok tümör dokusunun görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Ga^{67}'nin fizyolojik ve patolojik durumlarda meme dokusunda tutulabilmektedir. Ga^{67} ile meme tümörünün görüntülemesi bazı durumlarda klinik olarak değerli olabilmekle birlikte bu hastalığın rutin değerlendirilmesinde kullanımı önerilmemektedir (70).

-Tc^{99m} MIBI Meme Sintigrafisi

Tc^{99m} MIBI, ilk defa myokardial perfüzyon görüntüleme ajanı olarak tanıtılmıştır. Daha sonra tümör viabilitesinin ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde değerli olduğu gösterilmiştir. Bu radyofarmasötiğin meme kanseri tespitinde kullanımı ilk olarak Aktolun ve çalışma grubu tarafından tanımlanmıştır (64,71). Tümör hücrelerindeki tutulumu daha çok transmembran potansiyeline, hücre içindeki mitokondri sayısına ve multidrug rezistans genlerin varlığına bağıdır. Yoğun meme dokusu olan hastalarda yapılan bir çalışmada Tc^{99m} MIBI meme sintigrafisi ve mamografi karşılaştırılmış meme sintigrafisinin sensitivitesinin mamografininkinden %10 ve spesifitesinin %45 daha iyi olduğu gösterilmiştir (72). Taillefer ve arkadaşlarının yaptığı ve klinik muayenede şüpheli kitlesi ve/veya normal olmayan mamografi sonucu bulunan 65 hastanın Tc^{99m} MIBI meme sintigrafisi ile incelendiği çalışmada, meme kanserinin tespitinde Tc^{99m} MIBI meme sintigrafisinin sensitivitesi %91.5 ve spesifisitesi ise %94.4 olarak bulunmuştur (73). Aksiller lenf nodu tespitinde Tc^{99m} MIBI sintigrafisinin sensitivitesi %81.3 ve spesifisitesi %90 olarak hesaplanmıştır. Meme kitlesi ve/veya normal olmayan mamografi sonucu olan 246 kadının meme sintigrafisi ile

değerlendirildiği çok merkezli başka bir çalışmada, sintigrafinin sensitivitesi %71, spesifisitesi %69; mamografinin sensitivitesi %91, spesifisitesi %42 olarak bulunmuştur (74). Palpe edilebilen ve edilemeyen meme kitlelerinde meme sintigrafisi ve mamografinin değerlendirildiği başka bir çalışmada mamografinin negatif veya şüpheli olduğu vakaların değerlendirilmesinde meme sintigrafisinin daha duyarlı bir metot olduğu sonucuna varılmıştır (75). Meme sintigrafisi, dens memelerde, meme kanserinin erken safhada teşhisinde yardımcı bir metod olup, cerrahinin planlanmasında ve hastanın biyopsi öncesi değerlendirilmesinde kullanılabilecek non-invaziv bir yöntemdir. Tc^{99m} MIBI sintigrafisi palpe edilebilir meme kitlesi olan hastalarda benign patolojilerin malign patolojilerden ayırt edilmesinde de ek bilgiler sağlamaktadır (76).

-Somatostatin Reseptör Sintigrafisi

İşaretli somatostatin analogları, nöroendokrin tümörlerin ve somatostatin reseptörü pozitif tümörlerin görüntülenmesinde yüksek potansiyele sahiptir (77). Evre I ve II meme kanserlerinin %75'inin somatostatin sintigrafisi ile tespit edilebildiği ve somatostatin reseptörü pozitif meme kanserli hastaların 5 yıllık yaşam sürelerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (78). İnvaziv duktal kanserler invaziv lobüler kanserlere göre daha kolay görüntülenebilmektedir. Aynı zamanda kanser hücresi içeren ve palpe edilemeyen lenf nodları da görüntülenebilmiştir. Tc^{99m} MIBI ve İndium-111 (In^{111}) pentetreotid'in meme kanserinin evrelendirilmesinde karşılaştırıldığı bir çalışmada, kanserin evrelenmesi açısından bu iki radyofarmasötik arasında farklılık izlenmediği fakat fizyolojik karakteristikler ve maaliyet açısından Tc^{99m}- MIBI meme sintigrafisinin daha tercih edilebilir olduğu rapor edilmiştir (79).

2.8. Meme kanseri evrelemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

Meme kanserli hastalarda evrenin doğru olarak saptanması hastaya yaklaşımda esas öneme sahip olan noktadır. Hastalık yaygınlığının bilinmesi ile prognozun belirlenmesi ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır (80). Bu hastalarda hastalığın doğru bir şekilde

evrelendirilmesi hasta ve klinisyenini uygun tedavi seçeneğine yönlendirmesi ve sistemik tedavi yerine bölgesel tedavi kararının verilmesinde yol göstericidir.

Geleneksel olarak ve en sık metastaz izlenen alanlar dikkate alındığında non invaziv tetkikler rutin başlangıç evrelemesinde kullanılmaktadır. Bunlar kemik sintigrafisi, karaciğer USG ve göğüs radyogramıdır.

1) Kemik Sintigrafisi

Kemik metastazlarının saptanmasında en sık kullanılan yöntemdir. Yüksek sensitivitesi ve tek bir seansta tüm kemik sistemini değerlendirmesi nedeniyle direkt radyografiden daha üstün bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda sensitivitesinin %98'lere kadar çıktığı bildirilmektedir. Ancak benign süreçlerde de kemik sintigrafisinde tutulum izlenmesi nedeniyle %10- 22 oranında yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır ve saptanabilen metastaz oranı oldukça düşüktür. Yine evre I meme kanserli hastalarda hasta yaklaşımına ve sağkalıma etkisinin az olduğu belirtilmektedir (81,82).

1980 yılına kadar yapılan çalışmalarda kemik sintigrafisindeki pozitiflik oranı 1980 sonrası yapılan çalışmalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun zaman içinde pratik uygulamadaki ve sintigrafi tekniğindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme Kanseri Hastalık Grubu tarafından bu çalışmalar gözden geçirildikten sonra 1980 yılı eşik değer olarak kabul edilmiş ve çalışmalar bu tarihten önceki ve sonraki olarak ayrılmıştır. Yapılan incelemede ise çalışmaların retrospektif ve prospektif olması ile operasyon öncesi ve sonrasında yapılması arasında belirgin farklılık bulunmamıştır (83).

2) Karaciğer USG

Meme kanserinde karaciğer metastazı kemik tutulumu kadar sık görülmemektedir. Karaciğer tutulumunun tespit edilmesi için yapılacak en iyi tetkik konusunda hala tartışmalar olmakla birlikte en sık kullanılan test USG'dir. Yapılan çalışmalarda karaciğerde anormal bulgu saptanma oranının kemikte metastaz

saptanma oranından daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca karaciğer USG'de yanlış pozitiflik oranı %33-52 olarak bildirilmiştir (83).

3) Göğüs Radyografisi

Akciğerlerde metastaz gelişimi kemik kadar yaygın olmasa da meme kanseri evrelemesinde rutin olarak göğüs radyografisi yapılır. Diğer yöntemlerde olduğu gibi bu tetkikin de yalancı pozitiflik oranı yüksektir (%23) (83,84).

Ancak yapılan birçok çalışma sonucunda özellikle küçük tümör çapı olan veya minimal aksiller tutulumu olan veya olmayan hastalardaki kısıtlılıkları nedeniyle bu yöntemlerin faydasının giderek azaldığı belirtilmektedir. Yine tüm meme kanserli hastalara bu tetkiklerin uygulanmasının gereksiz olduğu, maliyetin yüksek olduğu ve zaman kaybına neden olduğu vurgulanmıştır. Bu tetkiklerde izlenen yanlış pozitif sonuçların ek görüntüleme yöntemlerini gerektirdiği (BT, MRG ve PET gibi) ve hastada anksiyete oluşturduğu da belirtilmektedir. Buna rağmen günümüzde bu tetkikler meme kanserli hastaların başlangıç evrelemesinde rutin olarak kullanılmaktadır (83-85).

4) Lenfosintigrafi

Aksiller nodal evrelemede genel yaklaşım aksillar diseksiyonla tüm aksiller elemanların çıkarılması ve incelenmesidir. Ancak bu işlemin invaziv olması ve morbiditesinin yüksek olması aksiller evrelemeye yönelik daha az non-invaziv yöntemlerin araştırılmasına yol açmıştır (86). Bu amaçla kullanılmaya başlanan sentinel lenf nodu haritalaması ve örneklemesi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (87-89). Klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda SLN örneklemesi yapılarak aksilla değerlendirilmekte ve örnekleme sonucuna göre hastaya uygun cerrahi prosedürü belirlenebilmektedir (90). Hastaya tipik olarak kolloidal bir radyofarmasötiğin (genellikle Tc ^{99m} sülfür kolloid) enjeksiyonundan sonra görüntüleme (lenfosintigrafi), gama prob işlemi veya her ikisi birden uygulanır (91). Bazı merkezlerde SLN örneklemesi öncesinde radyokolloid madde ile birlikte mavi boya uygulaması da yapılmaktadır (86).

İntramammarian (İM) lenf nodu örneklemesinin önemi oldukça tartışmalı bir noktadır. Bu nedenle yapılan bazı çalışmalarda SLN haritalama ve lenfosintigrafi yöntemleri kullanılmış ve lenfosintigrafide drenaj izlenmesi durumunda yaklaşık %10-20'lik doğruluk oranı ile %80'den fazla başarılı İM lenf nodu örneklemesi yapılmış (92-95). Ancak İM nodların rutin örneklenmesi ile elde edilen pozitif nod oranı %5'ten daha düşüktür ve aksilla metastazı olmadan İM nod metastazı olması oldukça nadirdir (96).

2.9. Meme kanseri tanı ve evrelemesinde 18F-FDG PET/BT

PET, pozitron yayan radyoizotopların kullanıldığı bir non-invaziv görüntüleme tekniğidir. Normal veya patolojik dokuların fonksiyonlarını veya metabolik durumlarını değerlendirmek için oksijen, karbon, azot veya florin izotopları kullanılmaktadır.

Son yıllarda özellikle onkolojide, 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Klinik olarak çok sayıda tümörün tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesinde, baş-boyun ve akciğer gibi değişik kanserlerde radyoterapinin planlanmasında kullanılmaktadır. Özellikle tedavi sonrası kanserin değerlendirilmesi, tümörün yeniden evrelendirilmesi ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesi en önemli kullanım alanıdır (97).

18F-FDG'nin bazı tip kanserlerde normal organ ve dokulara göre çok fazla tutulduğu gözlenmektedir (98,99). Akciğer, kolon ve rektum, özofagus, mide, baş-boyun, serviks, over ve meme kanserinde, melanom ve bazı lenfoma tiplerinde orta ile yüksek derecede 18F-FDG tutulumu olmaktadır. Prostat, tiroid, testis, karaciğer, böbrek ve mesane kanserinde, sarkomlarda ve nöroendokrin tümörlerde tutulum değişken olup, kullanımı sınırlıdır (99,100). Tümörün 18F-FDG'yi fazla tutması, birçok tümörde hekzokinaz enziminin aktivitesinin arttığını, hücre yüzeyinde glukoz taşıyıcı proteinlerin fazlalığını ve tümör hücreleri tarafından glukozun fazla tüketildiğini göstermektedir. 18F-FDG tümörü lokalize eden bir madde olmasına rağmen, tümör spesifik değildir. Dokuda 18F-FDG'nin tutulumu glukoz kullanımını

yansıtır, ancak tümörlerdeki aşırı tutulumu glukozun artmış ve dengesiz kullanımı ile ilgilidir. İnflamatuvar hucreler, hiperplastik kemik iliği, timus hücreleri fazla glukoz kullanmakta olup bunlarda da 18F-FDG tutulumu artmaktadır. Böylece infeksiyoz ve inflamatuvar olaylarda, cerrahi veya radyoterapi sonrası inflamasyonlarda, timus ve kemik iliği hiperplazilerinde de pozitif PET bulguları ile karşılaşılabilmektedir. Bu durumun tedavi sonrası yapılacak PET çekimlerinde göz önünde bulundurulması gereklidir (101).

Kanserin değerlendirilmesinde PET ile diğer klasik görüntüleme yöntemleri (BT, MRG vs.) arasındaki en önemli fark, PET'in tümörün fonksiyonel ve metabolik özelliklerini; diğerlerinin ise tümörün yoğunluk, volum ve şekil gibi anatomik ve morfolojik özelliklerini değerlendirmesidir. Morfolojik özelliklerin büyük oranda non-spesifik olması, malign ve benign lezyonların ayırımında metabolik değerlendirme yapan PET'e avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle PET, morfolojik olarak saptanamayan minimal değişiklikleri belirleyebilir. Çoğu olgularda bu özellik, tedaviye cevabın değerlendirilmesini ve erken kanser lezyonlarının saptanmasını sağlamaktadır (97).

Kanserli dokularda artmış 18F FDG tutulumu izlenmesi primer meme kanserli hastaların görüntülenmesinde de 18F-FDG PET kullanımını gündeme getirmiştir. Yapılan birçok çalışmada meme kanserli olgularda 18F-FDG tutulum derecesi ile kanser fenotipi arasında bir korelasyon olduğu, duktal karsinoma in situ ve grade I lobuler karsinomda düşük 18F-FDG tutulumu izlendiği gösterilmiştir (101,102). Ancak 18F-FDG PET malign lezyonları saptamada yüksek sensitiviteye ve spesifisiteye sahip olmasına rağmen, meme kanserindeki sensitivitesi kısıtlıdır. Primer meme kanserini saptamadaki sensitivitesi %64-96, spesifisitesi %73-100, pozitif prediktif değeri %81-100 ve negatif prediktif değeri %52-89 olarak bildirilmektedir (103). Primer meme kanserlerinde nonpalpabl, 1 cm'den küçük invaziv ve in situ tümörlerin saptanması çok önemli olduğundan ve 1 cm'den küçük malign lezyonları saptamadaki yetersizliği nedeniyle PET primer meme kanseri tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır (104,105).

Aksilla metastazının saptanmasında SLNB oldukça sensitif bir yöntem olsa da cerrahi prosedür oldukça uzundur ve beraberinde yapılan diğer ek tetkikler nedeniyle maliyet artmaktadır. Bu hastalarda SLNB yapılmadan aksillar metastazın saptanması ve hastanın doğrudan aksilla diseksiyonuna yönlendirilmesi oldukça faydalıdır (105). SLNB yapılmadan doğrudan aksilla diseksiyonuna gidebilecek hastaların belirlenmesinde 18F-FDG PET önemli bir rol oynayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda PET'in doğrudan aksilla diseksiyonuna yönlendirmedeki spesifisitesinin %93- 100 arasında olduğu bildirilmektedir (106,107).

18F-FDG PET meme kanserinin aksilla dışı diğer bölgesel lenf nodlarına özellikle İM nodlara yayılımını değerlendirmede kullanışlı bir yöntemdir. İM nodların tutulumu yüksek dereceli yayılım ve büyük oranda rekürrens ile ilişkili olsa da bu bölgenin incelenmesi ve örneklenmesine yönelik sistemik bir modalite bulunmamaktadır (92). Yapılan çalışmalarda İM nod metastazı varlığının, tedavi etkinliğinin önceden tahmin edilmesinde önemli bir belirleyici olduğu ve evreleme amacıyla PET yapılan hastalarda %25 oranında İM nod metastazı saptandığı bildirilmiştir. Yine, medial yerleşimli tümörü olan ve PET'te aksilla dışı lenf nodlarında tutulum olan hastaların progresyon açısından yüksek riskli olduğu ve PET'in aksilla dışı lenf nodu metastazlarını saptayarak prognoz açısından önemli bilgi sağladığı belirtilmektedir (108-112).

18F-FDG PET meme kanserli hastalarda uzak metastaz saptanmasında da oldukça faydalıdır. Yapılan birçok çalışmada PETîn diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan ve hastanın tedavi şeklini değiştiren uzak metastazları doğru bir şekilde saptadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda PET'in sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %80-100 ve %50- 97 olarak bildirilmektedir (113,114). Başka bir çalışmada ise uzak metastaz saptamada PET'in sensitivitesi %87, spesifisitesi %83; diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin ise sensitivitesi %43, spesifisitesi %98 olarak bildirilmiştir (115). 18F-FDG PET iskelet metastazlarının saptanmasında da kullanılabilmektedir ancak kemik sintigrafisinden farklı olarak osteolitik ve intrameduller metastazları daha iyi gösterirken osteoblastik metastazlarda kemik sintigrafisi daha üstündür (116, 117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya fizik muayene ve/veya mamografi ve/veya meme-aksilla USG'de tek memede kitle saptanması nedeniyle biopsi yapılarak meme kanseri tanısı aldıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.'na başvuran ve burada mastektomi + aksilla diseksiyonu kararı alınan 20 hasta dahil edildi. İlgili klinik tarafından preoperatif rutin evreleme prosedürleri ve görüntüleme yöntemleri uygulandıktan sonra tüm hastalara evrelemeye ve aksiller lenf nodlarının değerlendirmesine olan katkısını araştırmak amacıyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.B.D'nda 18F-FDG PET/BT görüntüleme yapıldı. Hastaların hiçbirine PET/BT öncesi kemoterapi ya da radyoterapi uygulanmamıştı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne göre gerekli olan, çalışma ile ilgili tüm yazılı ve sözlü bilgilendirmeler yapıldı ve gönüllü hasta onam formu ile yazılı izinleri alındı. Çalışma protokolü 29/06/2009 tarihli 154 - 4960 nolu karar numarası ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve ilaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışma için seçilen hastaların tamamında biopsi ile alınan dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda meme kanseri tanısı kesindi. Ek olarak bazı hastalara rutin evreleme ve uzak metastaz taraması amacıyla toraks BT, abdomen USG ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) yapılmıştı. Görüntüleme yöntemini takiben hastalar Ankara Üniversitesi Genel Cerrahi A.B.D.'da değerlendirildi ve PET/BT sonrası 7 gün içinde operasyona alındı. Operasyon sonrası çıkarılan dokular ise histopatolojik evreleme amacıyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.'da incelendi ve raporlandı. 18F-FDG PET/BT bulguları ile cerrahi sonrası çıkarılan meme dokusu ve aksiller lenf nodlarının histopatolojik bulguları karşılaştırıldı.

3.1 Hasta Grubu

Çalışmaya tek memede kanser tanısı olan, ortalama 50.7 (33 - 86) yaşında tümü kadın 20 hasta dahil edildi. Hastaların tümüne gönderildikleri merkezde meme USG ve/veya mamografi yapılmıştı. 18 hastaya memede mevcut kitleden ve 2 hastaya aksillada palpe edilen lenf nodundan biopsi yapılarak meme kanseri tanısı konmuştu (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Hasta özellikleri

Hasta No	Yaş	PET/BT öncesi tanısal işlem	TNM Sınıflaması	Operasyon	Histopatolojik Tanı
1	50	Eksizyonel biopsi	T2N0M0	Segmental mastektomi SLNB Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
2	39	Tru-cut biopsi	T2N1M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
3	72	Eksizyonel biopsi	T2N2M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
4	44	İİAB	TisN0M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	Duktal karsinoma in situ
5	55	İİAB	T2N0M0	Segmental mastektomi SLNB	İnvaziv duktal karsinom
6	34	Eksizyonel biopsi	T2N0M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
7	36	Eksizyonel biopsi	T4N3M0	MRM Aksilla Diseksiyonu Level 3 Diseksiyon	Mikropapiller karsinom
8	56	Tru-cut biopsi	T2N0M0	Lumpektomi Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
9	44	İİAB	T2N1M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv lobuler karsinom
10	86	Eksizyonel biopsi	T3N2M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom

11	33	Segmental mastektomi	T2N2M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
12	49	Eksizyonel biopsi	T2N0M0	Segmental Mastektomi SLNB	İnvaziv duktal karsinom
13	47	İİAB	TisN0M0	MRM SLNB Aksilla Diseksiyonu	Duktal karsinoma in situ
14	58	Kor biopsi	T1N0M0	Segmental Mastektomi SLNB Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
15	46	İİAB	T2N0M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
16	42	İİAB	T2N2M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
17	66	Tru-cut bipsi	T2N1M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
18	58	Aksiller lenf nodu biopsisi	T0N2M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
19	53	Eksizyonel biopsi	T3N2M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom
20	46	Aksiller lenf nodu biopsisi	T3N3M0	MRM Aksilla Diseksiyonu	İnvaziv duktal karsinom

3.2. PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme Kriterleri

Hastalara uygun açlık kan glukoz düzeyinin sağlanması amacıyla (< 150 mg/dl) çekimden önce en az 6 saat aç kalmaları söylendi. Diabetes mellitus tanısı olan hastalara ise çekimden 4 saat önce hafif bir kahvaltı yapmaları ve oral antidiabetik ilaçlarını içmeleri veya insülinlerini yapmaları önerildi. Buna uygun olarak gelen hastaların çekim öncesi kan glukoz düzeyleri kontrol edildi ve 150 mg/dl'nin üzerinde olanlara 6 – 8 ünite kristalize insülin yapılmak suretiyle tüm hastalarda kan glukozu 150 mg/dl'nin altına düşürüldü. Tüm hastalara vücut ağırlıklarına göre 0.15 mCi/kg'dan hesaplanarak 18F-FDG radyofarmasötiği intravenöz olarak uygulandı.

18F FDG'nin enjeksiyonunu takiben hastalar 50 – 60 dakika yarı yatar pozisyondaki koltuklarda dinlendirildi. Dinlenme periodu sonunda radyoaktif idrarın görüntüyü etkilememesi amacıyla hastalar tuvalete gönderilip mesaneleri boşaltıldıktan hemen sonra çekime alındı. Tüm hastalar 5 – 7 yatak pozisyonunda 3 dakika/yatak olacak şekilde orbitomeatal hattan uyluk üst kesimine kadar tarandı (PET/CT, G.E. Discovery ST). 13/20 hastadan ilk görüntülemeden ortalama 40 dakika sonra toraks bölgesinden 5 dakika /yatak olacak şekilde ek görüntü alındı. Görüntüler Nükleer Tıp alanında deneyimli iki uzman tarafından değerlendirildi. Tüm vücut görüntüleri ve ek görüntüler transaksial, sagittal ve koronal kesitlerde ayrı ayrı değerlendirildi. Vizüel olarak değerlendirilen her kesitte saptanan lezyonlardan ilgi alanı belirlenerek maksimum SUV (SUVmax), bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Meme dokusu ve aksiller bölgede çevre dokudan daha yüksek aktivite tutulumu izlenen alanların SUVmax'ı hesaplandı ve PET/BT sonuçları ile operasyon sonrası histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Primer kitlede ve aksiller bölgedeki 18F-FDG tutulumları vizüel olarak değerlendirildi. PET/BT öncesi tüm hastalarda malignite tanısı olduğundan primer kitlede malign- benign ayrımında PET/BT'nin sensitivite ve spesifisitesi hesaplanamadı ancak cerrahi sonrası mastektomi materyallerinde ölçülen tümör çapı ile 18F-FDG pozitifliği karşılaştırıldı. Yine ROC (Receiver Operation Characteristics) analizi kullanılarak aksilla metastazlarının saptanmasında optimal eşik SUVmax hesaplandı. Ayrıca aksiller bölge vizüel olarak değerlendirildiğinde, PET/BT'nin pozitif ve negatif olduğu sonuçlar histopatoloji ile karşılaştırılarak genel sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk oranları bulundu. Metastatik lenf nodu sayısı ile PET/BT pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla da Mann-Whitney U testi kullanıldı.

3.4. Cerrahi ve Diğer Tedaviler

18F-FDG PET/BT ve diğer görüntüleme yöntemleri yapıldıktan sonra tüm hastalara tekniğine uygun olarak cerrahi girişim uygulandı (Tablo 3.1). Cerrahi girişim sonrası çıkarılan materyaller histopatolojik olarak değerlendirildi ve 18F-FDG PET/BT sonuçları ile karşılaştırıldı. Operasyon sonrası hastalar patolojik evrelerine göre adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapiye yönlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2009 – Ağustos 2010 tarihleri arasında meme kanseri tanısı konduktan sonra mastektomi ve aksiller lenf nodu örneklemesi için SLNB ve/veya aksilla diseksiyonu kararı alınan 20 hasta dahil edildi. 20 hastanın tümüne preoperatif dönemde aksiller lenf nodu metastazının saptanmasına ve preoperatif evrelemeye olan katkısını araştırmak amacıyla 18F-FDG PET/BT görüntüleme yapıldı ve sonrasında hastalar operasyona alındı. Ek olarak 18F-FDG PET/BT ile aynı dönemde bazı hastalara klinik evreleme amacıyla diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemleri uygulandı.

4.1 Primer tümörün belirlenmesinde 18F-FDG PET/BT

18F-FDG PET/BT öncesi 7 hastaya eksizyonel biopsi, 6 hastaya ince iğne aspirasyon biopsisi, 3 hastaya tru-cut biopsi, 1 hastaya kor biopsi, 1 hastaya segmental mastektomi ve 2 hastaya aksiller lenf nodu biopsisi ile meme kanseri tanısı konmuştu. PET/BT tetkiki sonrasında 4 hastaya segmental mastektomi, 1 hastaya lumpektomi ve 15 hastaya modifiye radikal mastektomi yapıldı. Cerrahi sonrası TNM evrelemesine göre 2 hasta evre 0, 1 hasta evre I, 6 hasta evre IIA, 3 hasta evre IIB, 6 hasta evre IIIA ve 2 hasta evre IIIC idi.

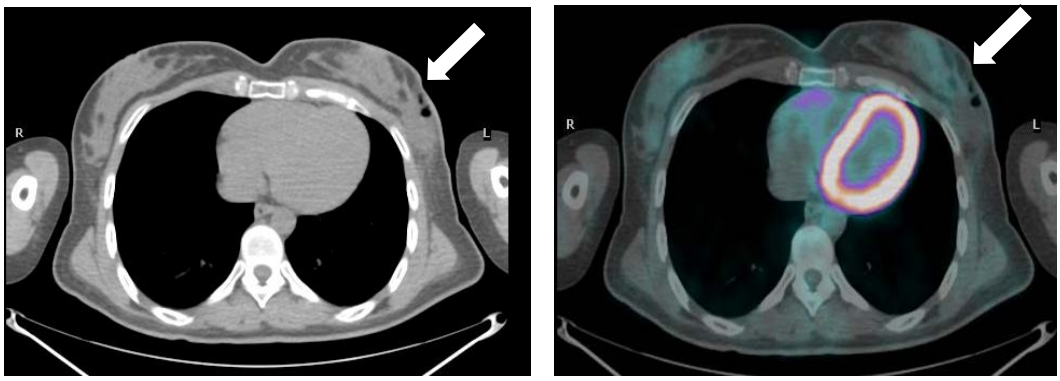
17/20 hastada (%85) primer kitlede artmış 18F-FDG tutulumu saptandı ve bu hastaların tümünde mastektomi sonrası çıkarılan dokularda tümör saptandı. Hastalardan 13 tanesi invaziv duktal karsinom, 1 tanesi invaziv lobuler karsinom, 2 tanesi duktal karsinoma in situ ve 1 tanesi de mikropapiller karsinom olarak rapor edildi. 15 hastada cerrahi sonrası çıkarılan tümör dokusunun çapı 0.3 – 15 cm (ortalama 2.353 cm) iken 2 hastada tümör, duktal in situ karsinom olarak rapor edildiğinden tümör çapı hesaplanamadı. PET/BT'de patolojik tutulum izlenen lezyonların SUVmax'ı 1.8 – 21.75 (ortalama 5.85) olarak hesaplandı. İlk çekimden ortalama 40 dakika sonra ek görüntü alınan 13 hastadan 11 tanesinde geç görüntüde SUVmax'ın arttığı, 2 tanesinde ise azaldığı görüldü (Tablo 4.1) .

Tümör çapı ile PET/BT pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla kullanılan Spearman testi sonrasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü ($p<0.05$, $r= 0.754$). Tümör çapı arttıkça PET/BT pozitifliğinin arttığı gözlendi. PET/BT'de patolojik aktivite tutulumu gözlenen lezyonların ortalama tümör çapı 4.11cm (2.09 - 6.13 cm, %95 CI) olarak hesaplandı. Yine tümör çapı arttıkça SUVmax'ın da arttığı gözlendi (Şekil 4.1).

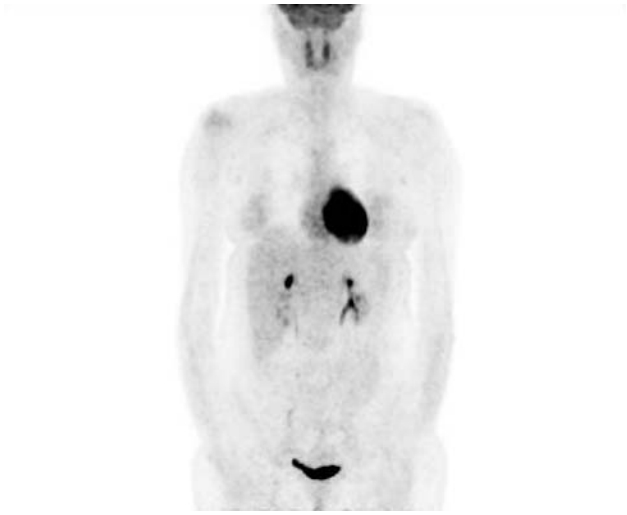
Tablo 4.1. Primer kitlede 18F-FDG tutulumu olan hastalarda SUVmax değerleri ve histopatolojik sonuçlar

Hasta No	Erken SUVmax	Geç SUVmax	Histopatolojik Tanı	Tümör Çapı (cm)	Tümör Grade'i
1	1.7	3.5	İDK	0.3	3
2	6.1	8.5	İDK	2.5	2
3	10.5	15.3	İDK	3.7	2
4	8.5	11.4	Yüksek grade'li duktal karsinoma in situ	-	-
5	4.2	6.2	İDK	3	2
7	10.6	11.7	Mikropapiller karsinom	11.5	3
9	3.9	3.7	İLK	2	2
10	9.2	-	İDK	7	3
11	4.8	5.7	İDK	2.5	3
12	3.4	3.5	İDK	2	2
13	6.4	4.9	Duktal karsinoma in situ	-	-
14	5.8	-	İDK	1.5	3
15	21.7	-	İDK	2.5	3
16	6.9	-	İDK	2.5	3
17	11.2	12.6	İDK	4	2
19	5.8	-	İDK	7	2
20	10.5	-	İDK	15	3

Primer lezyonda 18F-FDG tutulumu saptanmayan diğer 3 hastada (%15) ise cerrahi sonrasında çıkarılan dokularda tümör çapları sırasıyla 0.8 cm, 0.9 cm ve 2 cm olarak rapor edildi. Bu hastaların 2 tanesinde histolojik tip grade 2 İDK iken 1 tanesinde grade 3 İDK olarak rapor edildi (figür 1). Operasyon sonrası tüm hastalarda mastektomi materyallerinde tümör dokusu mevcut olduğundan dolayı PET/BT'de yanlış pozitif sonuç gözlenmedi.



A **B**



C

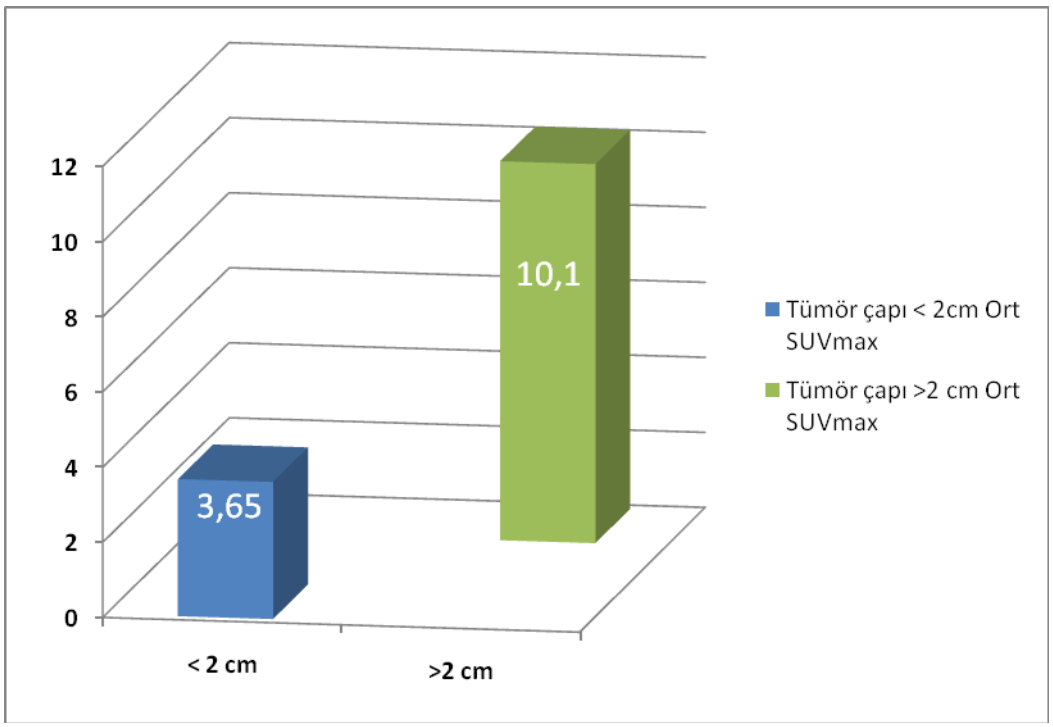
Resim 1: 34 yaşında bayan hasta, sol memede kitle nedeniyle yapılan eksizyonel biopsi sonucu invaziv duktal karsinom tanısı olup

A: Operasyon öncesi aksiyel BT görüntüsünde belirgin kitle görünümü bulunmamakta

B: Operasyon öncesi aksiyel füzyon PET/BT görüntüsünde sol memede çevre dokudan ayırtedilebilen patolojik 18F-FDG tutulumu izlenmemekte (ok).

C: Normal sınırlarda değerlendirilen tüm vücut PET/BT MIP görüntüsü. PET/BT'nin yalancı negatif olduğu bu hastada sol modifiye radikal mastektomi sonrası patoloji sonucu invaziv duktal karsinom ve tümör çapı 0.9 cm olarak raporlandı.

Tablo 4.2. Primer tümör çapı ile SUVmax ilişkisi



4.2. Aksiller ve Ekstraaksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde 18F-FDG PET/BT

Aksiller lenf nodlarının evrelendirilmesi amacıyla 15 hastaya doğrudan aksilla diseksiyonu, 3 hastaya SLNB ve 2 hastaya önce SLNB sonrasında aksilla diseksiyonu yapıldı. Doğrudan aksilla diseksiyonu yapılan 2 hastada önceden yapılan aksiller lenf nodu biyopsisi sonucu aksiller metastaz bilinmekteydi. Çıkarılan lenf nodlarından tümör çapı hesaplanabilen hastalarda en küçük tümör çapı 0.3 cm, en büyük tümör çapı ise 3 cm olarak rapor edildi.

11/20 hastada (% 55) SLNB ve/veya aksilla diseksiyonu ile çıkarılan lenf nodlarında metastaz saptandı. PET/BT'de bu hastalardan 10 tanesinde aksillada patolojik 18F-FDG tutulumu gözlenirken 1 hastada metastatik lenf nodunda patolojik tutulum saptanmadı. Bu 10 hastadan 2 tanesi evre IIB, 6 tanesi evre IIIA ve 2 tanesi evre IIIC idi. 6/10 hastada SUVmax, standart kabul edilen 2.5 eşik değerinin üzerinde iken (2.9 – 30.3), 4 hastada SUVmax 2.5'in altındaydı (1.8 – 2.1). SUVmax

2.5'ten büyük olan hastaların 5 tanesinde histolojik tip grade 3 İDK, 1 tanesinde grade 3 mikropapiller karsinomdu. SUVmax 2.5'ten küçük olan 4 hastanın 1 tanesinde histolojik tip grade 3, 2 tanesinde grade 2 İDK ve 1 tanesinde grade 2 İLK olarak raporlandı. Cerrahi sonrası çıkarılan metastatik lenf nodlarının tümünde tümör çapları hesaplanamadığından tümör çapı ile SUVmax arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi ancak tümör çapı 2.6 olan 1 hastada SUVmax 7.5 iken tümör çapı 3 cm olan hastada SUVmax'ın 6.2 olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Aksiller bölgede patolojik 18F-FDG tutulumu ile operasyon sonrası çıkarılan metastatik lenf nodlarının sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Mann-Whitney U analizi kullanıldığında metastatik lenf nodu sayısı ile PET/BT'de aksillada tutulum izlenme oranı ve SUVmax arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0.05$) ve PET/BT'nin pozitif olduğu hastalarda ortalama metastatik lenf nodu sayısı 11.2 (2.2- 20.2, %95 CI) olarak bulundu (Tablo 4.4). SUVmax 2.5'in altında olan 4 hastada metastatik lenf nodu sayısı sırasıyla 1, 2, 2 ve 3 olarak rapor edildi (Tablo 4.3) (Figür 2).

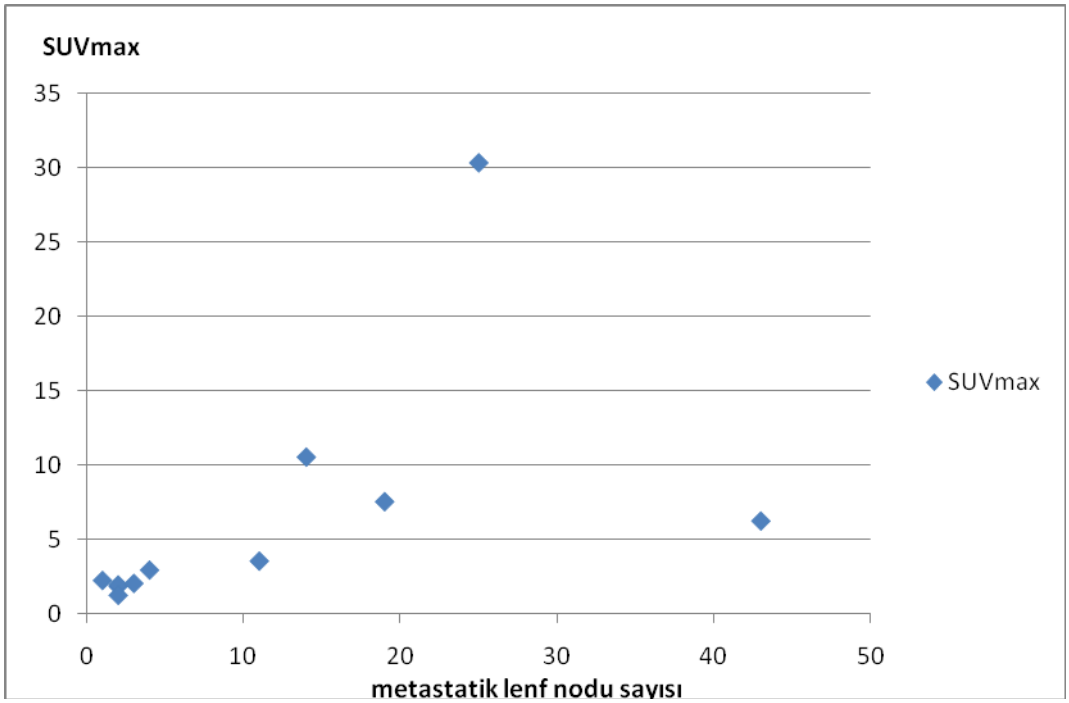
Tablo 4.3 Aksiller lenf nodu metastazı olan ve PET/BT'nin doğru pozitif olduğu hastaların karakteristikleri

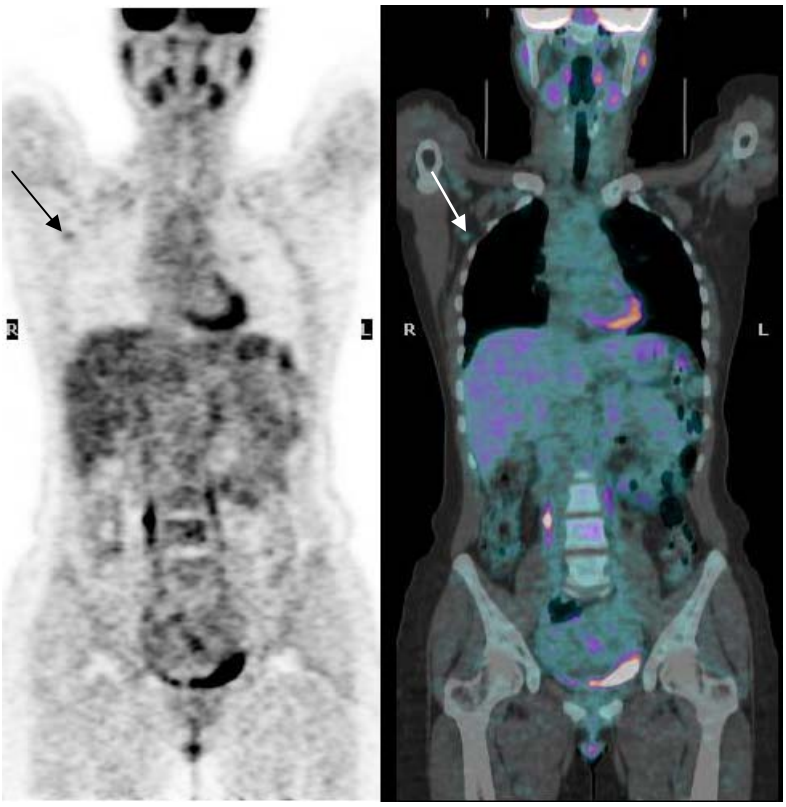
Hasta No	USG'de şüpheli lenf nodu varlığı	SUVmax değeri	Histolojik Tip	Çıkarılan lenf nodu sayısı	Metastatik lenf nodu sayısı	Tümör Çapı (cm)	Evre
3	var	4.5	Grade 2 İDK	15	14	0.9	IIIA
7	var	6.2	Grade 3 İDK	46	43	3	IIIC
9	yok	2.2	Grade 2 İLK	29	1	0.3	IIB
10	var	3.5	Grade 3 İDK	11	11	1.5	IIIA
11	yok	7.5	Grade 3 İDK	20	19	2.6	IIIA

16	yok	2.9	Grade 3 İDK	12	4	-	IIIA
17	yok	1.8	Grade 2 İDK	21	2	-	IIB
18	var	1.9	Grade 3 İDK	22	2 (2 adet cerrahi öncesi)	-	IIIA
19	yok	2.0	Grade 2 İDK	13	3	-	IIIA
20	var	30.3	Grade 3 İDK	>25	>25	-	IIIC

PET/BT'nin yanlış negatif olduğu diğer 1 hasta evre IIB grade 2 invaziv duktal karsinom idi ve bu hastada aksiller bölgede ölçülen SUVmax 1.2 idi. Aksilla diseksiyonu sonrası çıkarılan lenf nodlarından 2 tanesinde metastaz saptandı. Metastatik lenf nodlarında en büyük tümör çapı 0.8 cm olarak belirtildi (Figür 3).

Tablo 4.4 Metastatik lenf nodu sayısı ile SUVmax ilişkisi



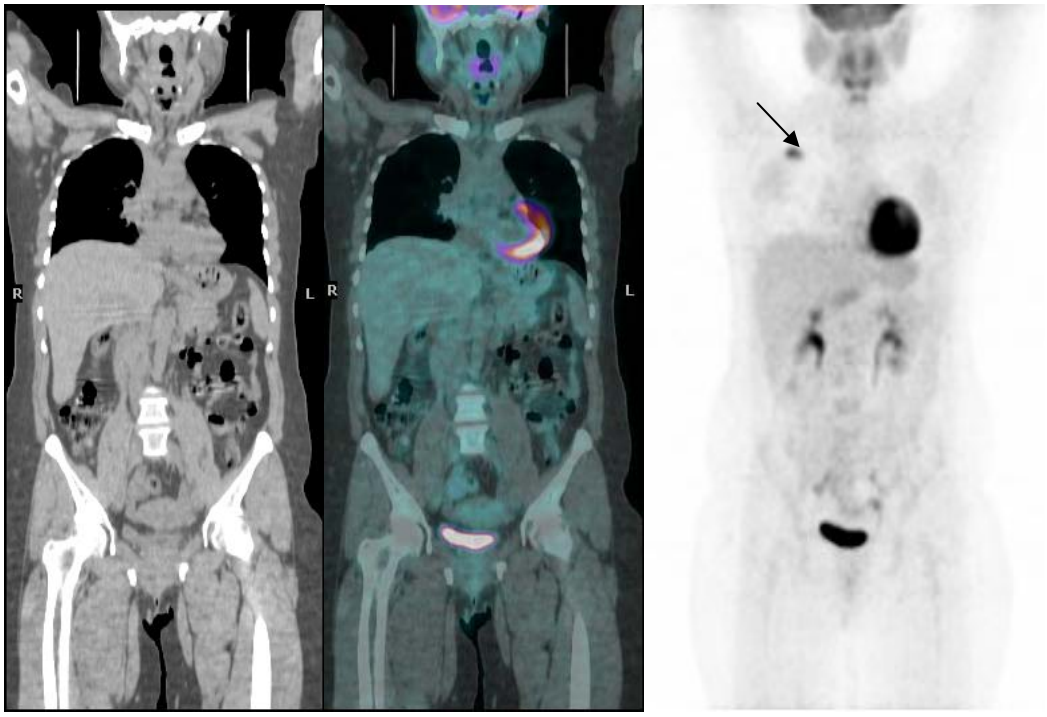


A **B**

Resim 2: 44 yaşında bayan hasta, sağ memeden İİAB sonucu meme kanseri tanısı konmuş olup

A: Tüm vücut PET görüntüsü

B: Tüm vücut PET/BT füzyon görüntüsünde sağ aksillada SUVmax: 2.2 olan düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu izlenmekte (ok). Cerrahi sonrası patolojisi invaziv lobüler karsinom olarak rapor edilen hastada aksilla diseksiyonu sonrası çıkarılan 29 lenf nodundan 1 tanesinde metastaz saptandı. Cerrahi evrelemede evre IIB olan hastada metastatik lenf nodunda tümör çapı 0.3 cm idi.



A **B** **C**

Resim 3: 39 yaşında bayan hasta, sağ memede kitle nedeniyle yapılan tru-cut biopsi sonucu meme kanseri tanısı almış olup operasyon öncesi yapılan PET/BT incelemesinde

A: Tüm vücut BT kesitlerinde sağ aksiller bölgede lenf nodları izlenmekte

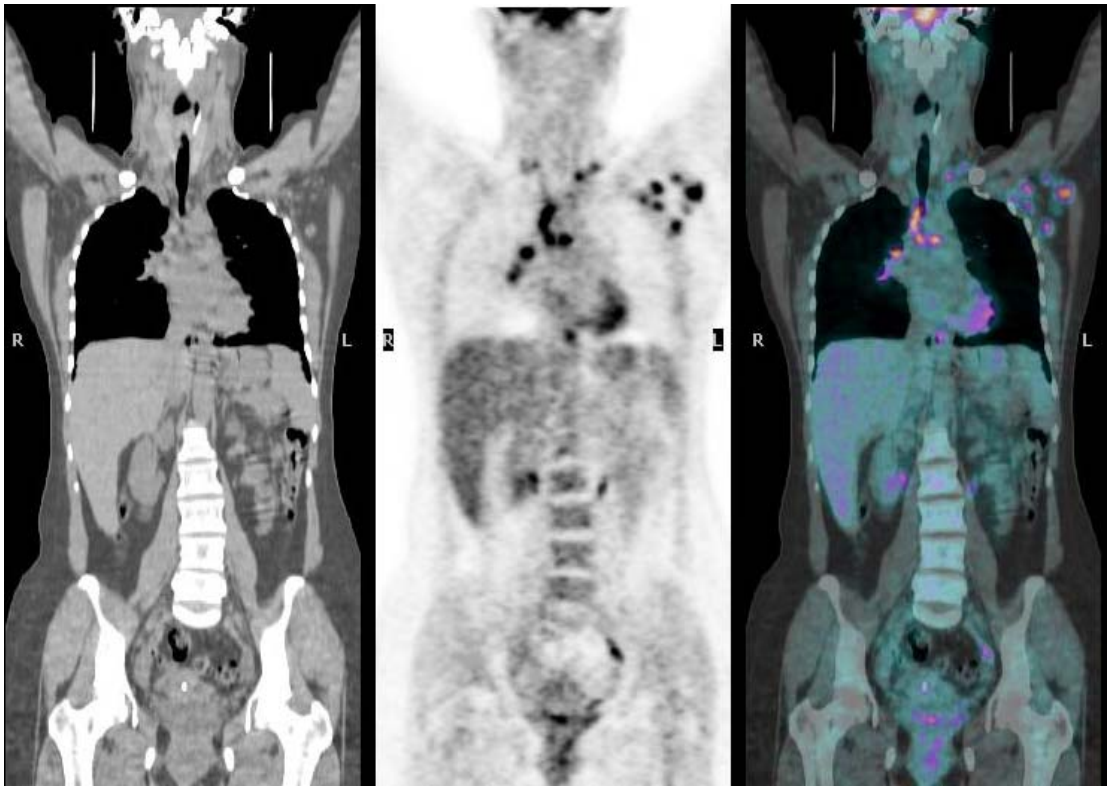
B: Tüm vücut füzyon görüntüsünde sağ aksillada patolojik 18F-FDG tutulumu bulunmamakta

C: Sağ memede mevcut kitlede patolojik aktivite artışının izlendiği (ok) ancak sağ aksillada patolojik düzeyde aktivite tutulumu bulunmayan PET/BT MIP görüntüsü. Hastaya yapılan aksilla diseksiyonu sonrası çıkarılan 9 adet lenf nodundan 2 tanesinde metastaz pozitif olarak raporlandı ve bu hastada PET/BT yanlış negatif sonuç verdi.

Aksiller lenf nodu metastazının saptanmasında PET/BT için genel sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk sırasıyla %90, %88, %90, %88 ve %90 olarak hesaplandı. Bu değerler aksiller USG için ise sırasıyla %45, %77, %71, %53 ve %60 olarak bulundu. Aksiller USG'de reaktif lenf nodu olarak değerlendirilen bir hastada PET/BT'de aksillada SUVmax 7.5 olan patolojik 18F-FDG tutulumu gözlendi ve bu hastada cerrahi sonrası metastatik lenf nodu doğrulandı. Ancak daha önce aksiller bölgeden biyopsi yapılarak meme kanseri tanısı alan grade 3 invaziv duktal karsinomlu bir hastada ise PET/BT'de SUVmax 1.9 ölçülen düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu gözlendi. Yapılan aksiller diseksiyon sonucunda iki adet lenf nodunda metastaz saptandı.

Aksiller bölgede patolojik 18F-FDG tutulumu saptanan hastalardan 3 tanesinde aksilla dışında interpektoral ve supraklavikuler lenf nodlarında da patolojik aktivite tutulumu izlendi. Bu hastaların 1 tanesinde level 3 diseksiyon sonrası histopatolojik olarak metastaz saptanırken (figür 4) 1 hastaya yaygın kas ve damar invazyonu nedeniyle komplet diseksiyon yapılamadı. 1 hastada ise klinik olarak ekstraaksiller metastaz varlığı kabul edildi. Bu hastalardan hiçbirinde ilk değerlendirmede ekstraaksiller metastaz bulgusu bulunmamaktaydı.

Cerrahi sonrası metastatik lenf nodu saptanmayan 9/20 (%45) hastanın 8 tanesinde PET/BT'de patolojik 18F-FDG tutulumu izlenmezken 1 hastada aksiller bölgede artmış aktivite tutulumu izlendi. Bu 8 hastadan 1 tanesine SLNB, 3 tanesine SLNB ve aksilla diseksiyonu, 4 tanesine ise aksilla diseksiyonu sonrası histopatolojik değerlendirme yapıldı. Hastaların 3 tanesinde histolojik tip grade 3 İDK, 3 tanesinde grade 2 İDK ve 2 tanesinde ise duktal karsinoma in situ idi. Yine 2 tanesi evre 0, 1 tanesi evre I ve 5 tanesi evre IIA olan hastaların hiç birinde metastatik lenf nodu bulunmamaktaydı (Tablo 4.5).



A **B** **C**

Resim 4: 36 yaşında bayan hasta, sol memede kitle nedeniyle yapılan biyopsi sonucu meme kanseri tanısı almış olup operasyon öncesi yapılan PET/BT incelemesinde

A: Tüm vücut BT görüntüsü,

B: Tüm vücut PET görüntüsünde ve

C: Füzyon görüntüsünde sol aksillada, her iki supraklavikuler bölgede ve mediastende pretrakeal, prekarinal hiler ve bronkopulmoner lenf nodlarında patolojik aktivite tutulumu izlenmekte. PET/BT sonrasında hastaya sol MRM, aksiller diseksiyon ve level 3 lenf nodu diseksiyonu yapıldı ve patoloji sonucu metastatik lenf nodları ile uyumlu geldi. Hastaya daha sonra yapılan kontrastlı toraks BT'de de mediastinal patolojik lenf nodları doğrulandı.

Tablo 4.5 Cerrahi sonrası reaktif lenf nodu rapor edilen ve PET/BT'nin doğru negatif olduğu hastalarda aksiller lenf nodlarının özellikleri

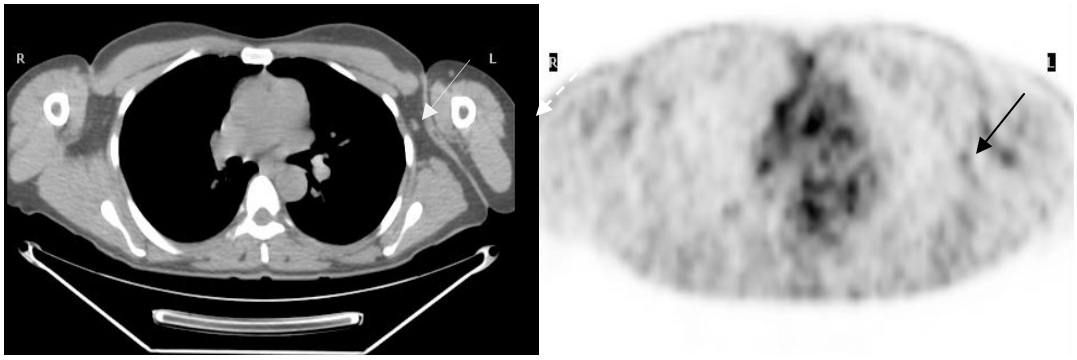
Hasta No	USG'de şüpheli lenf nodu varlığı	SUVmax değeri	Çıkarılan lenf nodu sayısı	Metastatik lenf nodu sayısı	Evre
1	yok	1.4	17	0	IIA
4	var	0.9	9	0	0
5	yok	0.9	2	0	IIA
6	var	1.2	16	0	IIA
8	yok	0.8	11	0	IIA
13	yok	1.0	9	0	0
14	yok	0.8	5	0	I
15	yok	1.0	8	0	IIA

PET/BT'nin yanlış pozitif olduğu evre IIA olan 1 hastada ise SUVmax 2.2 idi. Grade 2 invaziv duktal karsinom olan bu hastaya yapılan SLNB sonrası patoloji sonucu reaktif lenf nodu olarak rapor edildi (Figür 5).

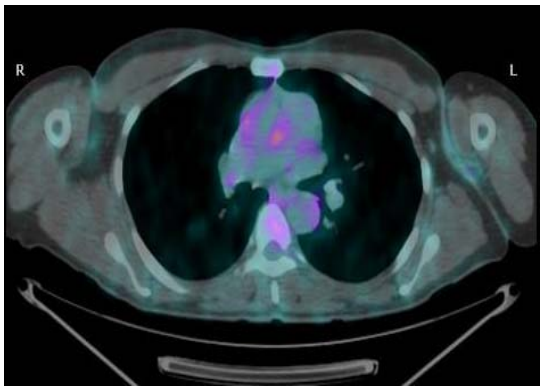
Genel olarak ele alındığında aksiller bölge için PET/BT'nin doğru pozitiflik ve negatiflik oranları Tablo 4.6'da belirtilmektedir.

Tablo 4.6 PET/BT'de aksiller bölge için doğru pozitiflik ve negatiflik oranları

	PET POZİTİF	**PET NEGATİF**	**TOPLAM**
DOĞRU	10	8	18
YANLIŞ	1	1	2
TOPLAM	11	9	20



A **B**



C

Resim 5: 49 yaşında bayan hasta, sol memeden eksizyonel biopsi sonucu meme kanseri tanısı almış olup

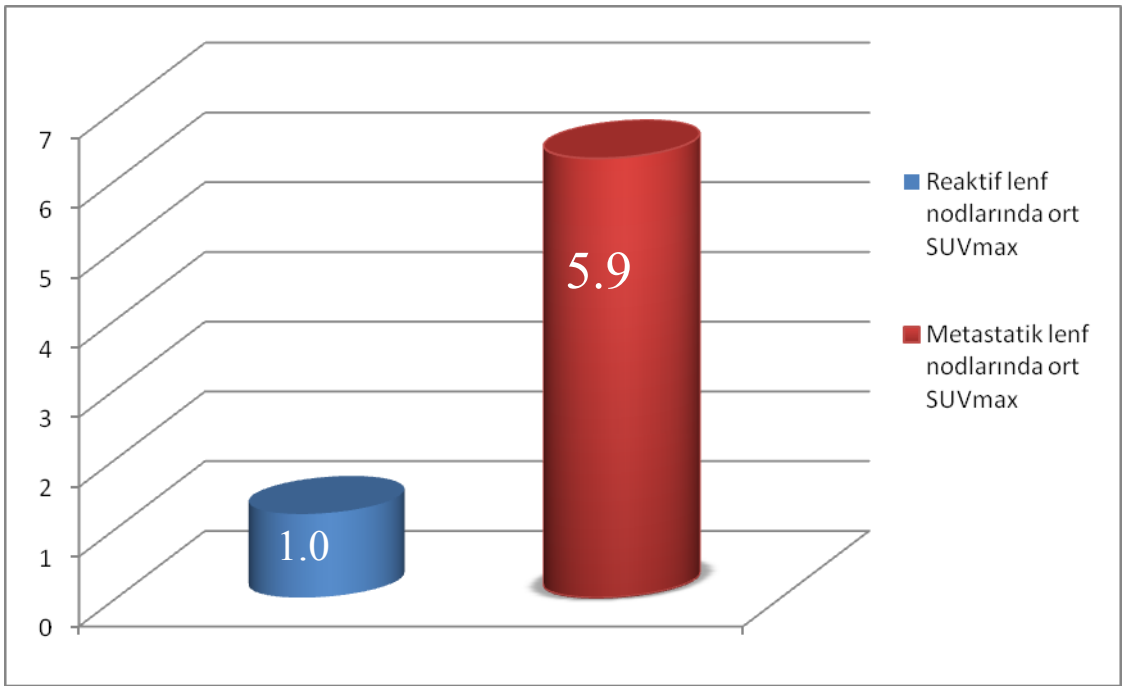
A: Aksiyel BT kesiti

B: Aksiyel PET görüntüsünde sol aksillada BT'de izlenen lenf noduna uyan alanda SUVmax 2.2 olan düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu izlenmekte (ok).

C: Sol aksillada izlenen lenf nodunda düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu izlenen füzyon görüntüsü. Hastaya yapılan SLNB sonrası çıkarılan 2 adet lenf nodu reaktif olarak rapor edildi.

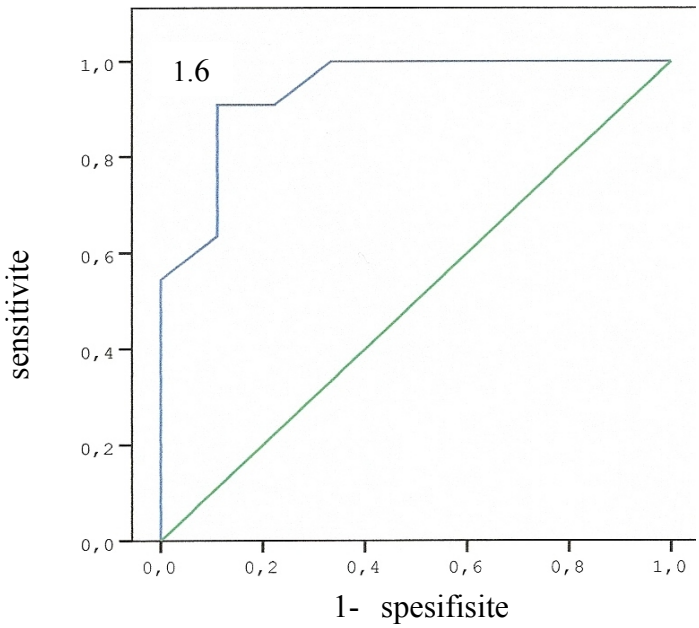
Cerrahi sonrası histopatoloji sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde reaktif lenf nodu rapor edilen toplam 9 hastada lenf nodlarının ortalama SUVmax 1.0, metastatik olarak rapor edilen 11 hastada lenf nodlarının ortalama SUVmax ise 5.9 olarak hesaplandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Metastatik ve reaktif lenf nodlarında ortalama SUVmax



Aksiller lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde optimal SUVmax'ı hesaplamak amacıyla ROC analizi kullanıldığında en yüksek sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk oranları SUVmax >1.6 değerinde bulundu. Buna göre SUVmax >1.6 olarak kabul edildiğinde sensitivite %90.9 (%58.7- 98.5, %95 CI), spesifisite %88.9 (%51.7- 98.2, %95 CI), PPV %90.9 (%67- 98, %95 CI) ve NPV %88.9 (%65-97, %95 CI) olarak hesaplandı (Tablo 4.8 ve 4.9).

Tablo 4.8 ROC eğrisinde eşik SUVmax 1.6 iken sensitivite ve spesifisite



Tablo 4.9 ROC eğrisine göre 0.8-3.5 aralığında eşik SUVmax noktaları ve bunlara göre hesaplanan sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD değerleri

Eşik SUVmax	**Sensitivite (%)**	**% 95 CI**	**Spesifisite (%)**	**% 95 CI**	**PPV (%)**	**NPV (%)**
0.8	100	71.3-100	22.2	3.5-59.9	61.1	100
0.9	100	71.3-100	44.4	14 -78.6	68.7	100
1.0	100	71.3-100	66.6	30.1-92.1	78.6	100
1.2	90.9	58.7-98.5	77.8	40.1-96.5	83.3	87.5
1.6*	90.9	58.7-98.5	88.9	51.7-98.2	90.9	88.9
1.8	81.8	48.2-97.2	88.9	51.7-98.2	90.0	80.0
1.9	72.7	39.1-93.7	88.9	51.7-98.2	88.9	72.7
2.0	63.6	30.9-88.8	88.9	51.7-98.2	87.5	66.7
2.2	54.5	23.5-83.1	100	66.2-100	100	64.3
2.9	45.4	16.9-76.5	100	56.2-100	100	60
3.5	36.3	11.2-69.1	100	56.2-100	100	56.2

4.3. 18F-FDG PET/BT'nin uzak metastaz saptanmasına olan etkisi

Hastaların hiçbirinde PET/BT öncesi uzak metastaz bulgusu yoktu. Hastalara operasyon sonrası adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanma kararı, ilgili klinisyenin değerlendirmesi ve histopatoloji sonuçlarına göre verildi. Evreleme ve uzak metastaz saptanması amacıyla PET/BT ile birlikte 14 hastaya abdomen USG, 6 hastaya toraks BT ve 14 hastaya tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı.

17 hastada PET/BT'de primer kitle ve/veya bölgesel lenf nodları dışında patolojik aktivite tutulumu izlenmedi. Ancak bu hastalardan 1 tanesinde torakal vertebralarda, 1 hastada ise sağ 7. kostada toraks BT'de sklerotik lezyon ve tüm vücut kemik sintigrafisinde patolojik aktivite artışı mevcuttu ve hastalar adjuvan kemoterapi ve radyoterapiye yönlendirildi. PET/BT'de ise bu bölgelerde patolojik düzeyde aktivite tutulumu saptanmadı.

Diğer 3 hastanın 1 tanesinde karaciğerde patolojik 18F-FDG tutulumu saptandı. Hastaya daha sonra yapılan dinamik karaciğer BT'de de karaciğerde metastaz açısından şüpheli hipodens lezyonlar rapor edildi ve hasta klinik ve radyolojik takibe alındı. Toraksta mediastinal lenf nodlarında patolojik düzeyde 18F-FDG tutulumu gözlenen 2 hastada ise Toraks BT'de paratrakeal, subkarinal ve aortikopulmoner bölgelerde patolojik lenf nodları izlendi. Hastalardan 1 tanesinde PET/BT'de ek olarak iliak kanatlarda da patolojik aktivite birikimi izlenirken BT'de bu bölgelerde metastaz ile uyumlu sklerotik lezyonlar saptandı. Bu hastalar öncelikle standart adjuvan tedavilere yönlendirildi ancak yeterli uzunlukta takip süresi olmadığından PET/BT'de patolojik aktivite tutulumu gözlenen bölgelere yönelik tanısal girişim ve/veya tedavi yapılıp yapılmadığına dair bilgi edinilemedi.

5. TARTIŞMA

Amerikan Kanser Derneğinin (American Cancer Society) 2008 verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, hastaların %80'inde evre I veya II aşamasında saptanmasına rağmen akciğer kanserinden sonra ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Meme kanserini araştırmak için tanısal görüntüleme yöntemlerinin en önemli katkıları erken tanı, daha doğru ve girişim gerektirmeyen evreleme, tedaviyi takip ve prognozu belirlemede daha fazla etkinlik sağlamak olabilir (118).

Meme kanserinin mortalitesinin azaltılmasında en etkili strateji erken tanıdır. Günümüzde hasta sağkalımını etkileyen tek tarama metodu tarama mamografisidir (118). Ancak yanlış negatiflik oranı %17 ile %30 arasında değişir. Duyarlılığı ırk, östrojen tedavisi, meme yoğunluğu ve yaşla yakın ilgilidir. Duyarlılık 40 yaş altında %54, 40-49 yaş arasında % 77, 50-64 yaş arasında % 78, 64 yaştan büyük kadınlarda ise %81'dir. Mammografinin özgüllüğü de düşük olup yapılan biyopsilerin %75-80'i benign olarak rapor edilmektedir. MRG ve USG başvurulan tamamlayıcı yöntemler olmakla beraber primer olarak anatomik değişiklileri gösterdikleri için memedeki kitlelerin benign, malign ayırımını yapabilmek için daha duyarlı yöntemlere gereksinim vardır (118, 119).

Birçok araştırmacı 18F-FDG PET'in primer meme kanserinin saptanmasındaki ve benign- malign lezyon ayırımındaki rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda %80-96 arasında değişen sensitivite ve %83-100 arasında değişen spesifisite oranları ile PET/BT'nin umut vaat eden bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Ancak PET/BT'nin 1 cm'den küçük lezyonları göstermede kısıtlılıklarının olduğu, duktal karsinoma in situ gibi iyi diferansiye histolojiye sahip tümörlerin ve tübüler karsinom gibi yavaş büyüyen tümörlerin saptanmasında da yetersiz olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Yine invaziv lobuler karsinomlardaki sensitivitesinin duktal karsinomlardan daha düşük olmasının nedeni lobuler karsinomda tümör hücre yoğunluğunun az olması ve çevre dokuya diffüz infiltrasyon göstermesi sonucu FDG tutulumunu azalmaktadır (117). Bu konuyla

ilgili yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Samson ve arkadaşları PET ve meme kanseri teşhisine olan etkisi üzerine yaptıkları bir meta analizde PET'in sensitivitesini %88, spesifisitesini %80 bulmuşlar ve hastaların %12'sinde yanlış negatif sonuç bildirmişlerdir (120). Kumar ve arkadaşları 85 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada tümör çapının 1 cm'den küçük olmasının ve düşük tümör grade'inin yanlış negatif PET/BT sonuçları için önemli belirleyiciler olduğunu vurgulamıştır (104). PET/BT'nin evre II ve III olan hastalardaki etkisini değerlendirmek amacıyla 39 hastada yapılan başka bir çalışmada ise 31 hastada primer tümörde 18F-FDG tutulumu izlenmiş (121). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda PET/BT'nin primer meme kanseri tanısında kullanımının kısıtlı olduğu ve malign- benign ayırımında cerrahi biyopsi prosedürlerinin yerini alamayacağı belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda, çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde çekim öncesi meme kanseri tanısı olduğundan ve mastektomi sonrası tüm materyallerde patolojik olarak tümör dokusu bulunduğundan dolayı primer kitlenin saptanmasında PET/BT'nin etkinliği, sensitivitesi ve spesifisitesi değerlendirilemedi. Hastalardan 17'sinde (%85) primer tümörde artmış 18F-FDG tutulumu izlendi. Bu hastalardan 2 tanesi evre 0, 1 tanesi evre I, 7 tanesi evre II ve 7 tanesi evre III idi. PET/BT' de tutulum izlenen lezyonların ortalama SUVmax'ı 5.85 olarak hesaplandı. Operasyon sonrası çıkarılan mastektomi materyallerinde ortalama tümör çapı ise 2.35 cm olarak ölçüldü. Samson ve arkadaşları, primer meme kanserinin değerlendirilmesinde PET/BT'nin kullanımına dair yapılan çalışmaların hemen tümünde ağırlıklı olarak büyük ve palpabl kitlelerin değerlendirildiğini, ancak biyopsi yapılacak popülasyonun önemli bir kısmını oluşturan non-palpabl ve sadece görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen lezyonların göz ardı edildiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle son dönemlerde genel olarak kabul edilen görüş, 18F-FDG PET'in primer meme kanseri saptanmasında rolünün olmadığı, meme kanserini göstermede ya da ekarte ettirmede histolojik örneklemeye alternatif olamayacağı yönündedir.

Bizim çalışmamızda öncelikli amaç primer tümörün değerlendirilmesinden ziyade aksiller lenf nodu evrelemesinde PET/BT'nin rolünün araştırılması idi. Ancak

cerrahi sonrası çıkarılan tümör dokusunun çapı ile PET/BT pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Tümör çapı 2 cm'den büyük olan hastalarda SUVmax'ın daha yüksek olduğu (ortalama 10.1) ve tümör çapı < 2 cm olan hastalarda ise daha düşük olduğu (ortalama 3.65) gözlendi. Bu durum tümör çapı arttıkça SUVmax değerinin de orantılı olarak arttığını göstermektedir ancak 14 numaralı hastada tümör çapı 1.5 cm olmasına rağmen SUVmax, tümör çapı daha büyük olan bazı hastalardan daha yüksek bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda evre 0 olan 2 hastada ve evre I olan 1 hastada PET/BT'de patolojik tutulum saptandı. Evre 0 olan hastalardan bir tanesinde PET/BT pozitifliğinin nedeni patoloji sonucunda meme dokusunda birden fazla alanda karsinoma in situ odaklarının bulunması ve yer yer mikroinvazyon varlığı olabilir. Ancak bu hastalarda izlenen patolojik aktivite artışının öncelikli sebebinin tetkik öncesi tanı amacıyla yapılan biopsi işlemi olabileceği düşünüldü. Bu nedenle PET/BT tetkikinin tanısal cerrahi girişim sonrası yapılmasının primer kitlenin değerlendirilmesinde sağlıklı sonuç vermeyebilir.

PET/BT'nin yanlış negatif olduğu 3 hastanın (%15) 2 tanesinde tümör çapının 1 cm'den küçük olması PET/BT'de patolojik tutulum izlenmemesinin sebebi olabilir. Fakat diğer hastada tümör çapı 2 cm idi ve cerrahi sonrası histopatolojik tanısı grade 2 invaziv duktal karsinom olarak rapor edildi. Bu hastada PET/BT negatifliğinin sebebi tam olarak bilinmemekteydi ancak yoğun meme dokusu bulunması ve tümörün diferansiyasyon derecesinin PET/BT'de yanlış negatif sonuca yol açmış olabileceği düşünüldü.

Primer meme kanserinde PET/BT'nin sensitivitesini arttırmak amacıyla geç görüntüleme yapılmasına dair literatürde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda geç görüntüleme yapılan 13 hastadan 11 tanesinde SUVmax'ın arttığı gözlendi ancak geç görüntülemenin meme kanseri saptanmasına olan katkısının belirlenmesi için PET/BT'nin daha fazla sayıda hasta grubunda ve tanı öncesi dönemde yapılması daha anlamlı sonuçlar verebilir.

Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarının durumu önemli bir prognostik belirleyicidir. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılan altın standart prosedür ALND olmasına rağmen yüksek maliyet, lenfödem, kol ve omuz hareketlerinin kısıtlılığı ve ciltte uyuşukluk gibi potansiyel morbiditeler en önemli dezavantajlarıdır (117).

Nodal evreleme amacıyla kabul edilen başlangıç evreleme yöntemi SLNB'dir. Buna karşın SLNB de cerrahi süresini uzatan invaziv bir işlemdir. Bu sebepten ötürü nodal metastazı güvenilir bir şekilde belirleyebilecek non-invaziv bir evreleme yöntemi SLNB'nin yerini alarak hastaları doğrudan ALND'ye yönlendirebilir (122).

18F-FDG PET'in diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı anatomik değişiklikler gelişmeden fonksiyonel değişiklikleri görüntüleyebilmesidir. Ancak 18F-FDG PET'in aksiller nodal evrelemede yüksek sensitiviteye ve spesifisiteye sahip olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen (123) genel kabul edilen görüş aksiller lenf nodlarının rutin evrelemesinde aksiller nodal örneklemenin yerine kullanılabilecek yeterlilikte olmadığıdır. Çünkü mikroskobik metastazlar prognoz ve tedavi planlaması açısından oldukça önemlidir ve 18F-FDG PET sınırlı rezolüsyonu nedeniyle küçük metastazları sıklıkla atlayabilmektedir. Yine PET ile metastatik lenf nodu sayısını da göstermek mümkün olmamaktadır (117). PET'in bir diğer dezavantajı da 18F-FDG tutulumunun malign proçeslere spesifik olmamasıdır. İnfeksiyon, yeni geçirilmiş biyopsi veya cerrahi işlemlerin lenf nodlarında artmış 18F-FDG tutulumuna neden olabileceği iyi bilinmektedir. Buna rağmen günümüzde kombine PET/BT sistemlerinin kullanılmaya başlanması ve giderek kullanımının daha yaygın bir hal alması nedeniyle sensitivite ve doğruluk oranları artmakta, ayrıca lenf nodu evrelemesinde ayrı bir öneme sahip internal mammarian ve supraklavikuler lenf nodu tutulumları daha yüksek bir doğruluk oranı ile gösterilebilmektedir.

Meme kanserli hastalarda metastatik lenf nodlarında anormal 18F-FDG tutulu izlenmesi nedeniyle cerrahi öncesi aksiller nodal evrelemede 18F-FDG PET'in

rolünü değerlendiren eski çalışmalarda ortalama sensitivite %60, spesifisite %80, PPD %62 ve NPD %79 olarak bulunmuş (124,125) (Tablo 5.1). Aynı çalışmalarda ROC analizi kullanılarak en yüksek spesifisiteye sahip SUVmax'ın 1.8 olduğu ancak spesifisitenin artmasının sensitiviteyi % 32'ye düşürdüğü belirtilmiş. Sonuçta araştırmacılar, aksiller nodal evrelemede 18F-FDG PET'in erken evre hastalarda rutin kullanımının önerilmediğini ancak yüksek riskli hastalarda faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da erken evre hastalarda aksiller metastazların saptanmasında PET'in sensitivitesinin düşük olduğu belirtilmiş ve SLNB desteklenmiş (106).

Bizim çalışmamızda aksiller metastazı saptamada PET/BT için genel sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD sırasıyla %90, %88, %90 ve %88 olarak bulundu. Bu değerler aksiller USG için sırasıyla %45, %77, %53 ve %60 idi. Bizim çalışmamızda eski çalışmalardan daha yüksek sonuçlar elde edilmesinin sebebi eski çalışmalarda tek başına 18F-FDG PET kullanıldığından rezolüsyonunun PET/BT sistemlerinden daha düşük olması ve zaman içerisinde değişen çekim teknikleri olabilir.

Tablo 5.1 Yıllara göre aksiller lenf nodu evrelemesinde PET/BT ile yapılan çalışmalar (106)

Araştırmacılar/ Yıl	**Hasta Sayısı**	**Sensitivite (%)**	**Spesifisite (%)**
Utech ve ark. 1996	124	100	75
Avril ve ark. 1996	51	79	96
Andler ve ark. 1997	52	95	66
Smith ve ark. 1998	50	90	97
Crippa ve ark. 1998	68	85	91
Van der Hoeven ve ark. 2002	80	25	97
Keleman ve ark. 2003	15	20	94
Barranger ve ark. 2003	32	20	100
Wahl ve ark. 2004	308	61	80
Zornoza ve ark. 2004	200	84	98
Fehr ve ark. 2004	30	20	93
Lovrics ve ark. 2004	98	40	97
Kumar ve ark. 2006	80	44	95
Gil-Rendo ve ark. 2006	275	84	98
Chung ve ark. 2006	54	60	100

Bizim çalışmamızda cerrahi sonrası metastatik lenf nodu saptanan 11 hastanın 10 tanesinde PET/BT doğru pozitifti. Bu hastaların tümü literatürle uyumlu olarak evre IIB ve üzeri olan hastalardı ve PET/BT öncesi aksiller USG ile sadece 5 hastada şüpheli lenf nodu gösterilmişti. Ancak PET/BT'nin yalancı negatif olduğu 1 hasta evre IIB idi ve bu hastada metastatik lenf nodunda patolojik 18F-FDG tutulumu gözlenmedi. Bu durumun cerrahi sonrası çıkarılan lenf nodlarından sadece 2 tanesinde metastaz bulunmasından ve metastatik lenf nodlarında tümör çapının 0.8 cm olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Çünkü PET/BT'nin rezolüsyonu 1 cm'nin altında okkült metastazları göstermede yetersizdir. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız Mann-Whitney U analizi sonucunda PET pozitifliği ile metastatik lenf nodu sayısı arasında ilişki olması nedeniyle bu hastada sadece 2 tane metastatik lenf nodu bulunması yanlış negatif PET/BT sonucunu açıklayabilir.

Yapılan çalışmaların birçoğunda aksiller lenf nodlarındaki 18F-FDG tutulumunun değerlendirilmesinde hangi kriterlerin kullanıldığı ve neye göre PET/BT'nin pozitif kabul edildiği açıklanmamıştır. Sadece birkaç çalışmada PET/BT'nin pozitiflik kriteri olarak eşik SUVmax hesaplanmıştır. Chung ve ark, 51 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada ROC analizi kullanarak SUVmax için eşik değer 2.3 alındığında spesifisiteyi %100 ancak sensitiviteyi %60 bulmuşlardır (126). Ancak araştırmacılar PET/BT'nin aksiller lenf nodlarını non-invaziv olarak evrelendirmesindeki klinik değerinin spesifisitesinden kaynaklandığı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ROC analizi ile en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip SUVmax eşik değeri 1.6 olarak hesaplandı. SUVmax 1.6 ve üzerinde olan lenf nodlarında metastaz saptanmasındaki sensitivite ve spesifisite sırasıyla % 90 ve %88 idi ve SUVmax >1.6 olan 11 hastanın 10 tanesinde aksiller metastaz bulunmaktaydı. ROC analizine göre en yüksek spesifisiteye sahip (%100) SUVmax 2.2 olarak hesaplandı ancak bu durumda sensitivite %54.5'e düştü. Chung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PET/BT'nin klinik değerinin spesifisitesinden kaynaklandığı belirtilmiş olsa da bizim çalışmamızda SUVmax değeri 2.2 olarak kabul edildiğinde 4 hastada aksiller metastaz atlanmış olacaktı. Bu nedenle SUVmax'ın 1.6 olarak kabul edilmesi ile hem literatürde bahsedilen kabul edilebilir yükseklikte sensitivite ve spesifisite değerleri elde edilmekte hem de doğru pozitiflik oranı artmaktadır. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalardan hiçbirinde yüzde yüz doğrulukta bir eşik SUVmax hesaplanamadığından her görüntü temelde vizüel olarak değerlendirilmeli ve zemin aktiviteden ayırt edilebilen 18F-FDG tutulumu izlenmesi durumlarında SUVmax göz ardı edilmelidir.

Greco ve arkadaşlarının yaptığı 167 hastalık başka bir seride, aksiller lenf nodu metastazını saptamada 18F-FDG PET için genel sensitivite % 94.4, spesifisite % 86.3, PPD %84, NPD %95.3 ve doğruluk %89.3 olarak bulunmuş. Araştırmacılar, 18F-FDG PET'in, aksiller lenf nodu durumunu güvenli bir şekilde tahmin eden, ALND'den kaçınılacak hasta grubunu doğru ve güvenilir bir biçimde belirleyen non-invaziv bir yöntem olduğunu savunmuşlardır. Metastatik lenf nodlarını yüksek oranda saptaması ve kabul edilebilir derecede düşük yanlış negatiflik oranı nedeniyle PET/BT'nin aksilla evrelemesinde önemli bir dönüm noktası olduğunu

vurgulamışlardır (123). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada elde edilen sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk oranlarına yakın değerler elde edildi ve PET/BT aksilla metastazı olan 11 hastanın 10 tanesinde metastatik lenf nodlarını doğru bir şekilde gösterdi. Ayrıca aksillada metastatik lenf nodu olmayan 9 hastanın 8'inde PET/BT de uyumlu olarak doğru negatifti.

18F-FDG PET histolojik örneklemeye tam bir alternatif olmamakla birlikte seçilmiş hastalarda preoperatif dönemde uygulandığında önemli bir klinik role sahip olabilir. Lokal ileri meme kanseri olan, ilerlemiş aksiller hastalığı ve semptomatik metastazları olan hastalarda hastalık yaygınlığını doğru bir şekilde saptayabildiği ve bu hastalarda aksiller metastaz olasılığı yüksek olduğundan 18F-FDG PET'in metastatik lenf nodlarını göstermede oldukça başarılı olduğu bildirilmektedir. Böylelikle USG eşliğinde lenf nodu örneklemesi yapılarak SLNB'ye gerek kalmadan hastalar doğrudan ALND'ye yönlendirilebilmektedir (106,107). Bu yaklaşım aksiller metastaz açısından yüksek riskli olan hastalarda önerilen bir yaklaşımdır. Bizim hasta grubumuzda hastalara SLNB veya ALND yapılması kararı ilgili cerrah tarafından verildiğinden PET/BT'nin aksiller lenf nodu örnekleme şekline direkt bir etkisi olmadı ancak SLNB yapılan ve metastaz saptanmayan 1 hastada PET/BT'de de aksiller bölgede patolojik tutulum yoktu.

Daha önce yapılan çalışmalarda metastatik lenf nodu sayısı ile 18F-FDG tutulumu arasında bir ilişki olup olmadığından bahsedilmemektedir. Bizim çalışmamızda Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan değerlendirmede aksilladaki metastatik lenf nodu sayısı arttıkça SUVmax'ın ve PET/BT pozitiflik oranının arttığı görüldü. PET/BT'nin pozitif olarak yorumlandığı ve cerrahi sonrası metastatik lenf nodu saptanan 4 hastada aksillada düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu saptandı (SUVmax sırasıyla 1.8, 1.9, 2.0 ve 2.2). 2 hastada histolojik tip grade 2 İDK, 1 hastada grade 3 İDK ve 1 hastada grade 2 İLK olarak rapor edilmişti. Bu hastalarda düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu izlenmesinin, İLK olan hastada tümöral hücre yoğunluğunun az olmasından, grade 2 İDK olan hastalarda ise tümörün nispeten daha iyi diferansiye olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ancak hastalar arasında histolojik tip, grade ve tümör karakteristikleri açısından

belirgin farklılıklar ve eşit düzeyde veri bulunmadığından bu hastalarda düşük 18F-FDG tutulumunun sebebi net olarak ortaya konamadı. Bir diğer nokta ise bu hastalarda cerrahi sonrası çıkarılan metastatik lenf nodu sayısının sırasıyla 2, 2, 3 ve 1 olması nedeniyle PET/BT'de düşük düzeyde aktivite tutulumu izlenmiş olabileceğidir.

İnternal mammarian lenf nodları metastazlarının preoperatif dönemde tespit edilmesi sağkalım ve tedavi yanıtı açısından oldukça önemlidir. Bu lenf nodları, ulaşım zorluğu ve kliniğe olan etkilerinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle rutin olarak örneklenmeyen lenf nodlarıdır. İM nodların değerlendirilmesinde 18F-FDG PET'in kullanımına dair yapılan bir çalışmada genç yaş meme kanserli hastaların %25'inde İM nodlarda 18F-FDG tutulumu saptanmış ve bu hastalarda tedaviye cevabın diğer hastalarda daha düşük olduğu bulunmuş. Dolayısıyla İM tutulumunun tedavi başarısızlığının bir belirleyicisi olduğu ve progresyon ile ilişkisinin bulunduğu belirtilmiş (106).

Birçok çalışmada 18F-FDG PET'in yüksek seviye lenf nodlarındaki tutulumu, İM ve supraklavikuler lenf nodlarını diğer konvansiyonel yöntemlerden daha doğru bir şekilde gösterdiği bildirilmektedir (109, 124, 127). Kombine PET/BT kullanımı ile tutulan lenf nodlarının lokalizasyonu daha doğru bir şekilde yapılmakta ve kas, kahverengi yağ dokusu tutulumlarından kaçınılmaktadır. 3 cm'den büyük meme kanseri olan 60 hasta ile yapılan bir çalışmada PET/BT 2 hastada daha önce şüphelenilmeyen infrakalavikuler lenf nodu metastazını 1 hastada ise supraklavikuler lenf nodu tutulumunu, 1 hastada ise karşı aksillada lenf nodu metastazını göstermiş (127). Yapılan cerrahi çalışmalar sonucunda da level III nodların tutulumunun çok kötü bir prognoza sahip olduğu ve bu bölgelerin cerrahisinde modifiye yaklaşımlara gerek duyulduğu bildirilmektedir (122). Bizim hasta grubumuzda 3 hastada PET/BT'de ekstraaksiller lenf nodu tutulumu saptandı. Bu hastalardan 1 tanesine level III diseksiyon yapılırken 1 tanesine yaygın damar ve sinir invazyonu nedeniyle komplet diseksiyon yapılamadı. Diğer hastada ise klinik olarak ekstraaksiller metastaz varlığı kabul edilerek adjuvan tedavilere yönlendirildi. Bu hastalardan 1 tanesinde tetkik öncesi aksiller metastaz varlığı bilinirken hiçbirinde ekstraaksiller

metastaz bulgusu yoktu. Sonuç olarak ekstraaksiller lenf nodu metastazlarının önceden bilinmesi hem cerrahi şeklini belirlemekte hem de cerrahi sonrası adjuvan tedavi planlanmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Meme kanserli hastaların ilk değerlendirmesinde uzak metastaz saptanması tedavi şeklini radikal bir biçimde değiştirmektedir (115,128,129). Yine PET/BT okkült metastazları göstermede diğer görüntüleme modalitelerinde daha başarılıdır. İnflamatuar meme kanserli 41 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada PET/BT 20 hastada diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanmayan uzak metastazı göstermiş (130). Fuster ve ark, evre IIa ve daha yüksek olan 60 hastada yaptıkları çalışmada PET/BT'nin uzak metastaz saptanmasındaki sensitivitesini ve spesifisitesini % 100 ve % 98 bulmuşlar. Diğer görüntüleme yöntemleri için bu değerler sırasıyla %60 ve %83 bulunmuş. Uzak metastazı olan 10 hastanın 8'inde diğer yöntemler ile gösterilemeyen uzak metastaz PET/BT'de saptanmış. 6 hastada kemik, 2 hastada akciğer ve 2 tanesinde de karaciğer metastazı mevcutmuş (127). Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde ilk değerlendirmede uzak metastaz bulgusu yoktu. Hastalara mastektomi ve aksilla diseksiyonu dışında ek cerrahi girişim uygulanmadı. Cerrahi sonrası tüm hastalar, ilgili klinik tarafından yapılan değerlendirme sonucunda M0 kabul edildi. Ancak 3 hastada PET/BT'de meme ve aksilla dışında patolojik tutulum izlendi. Bunlardan 1 tanesinde karaciğerde, 1 hastada mediastinal lenf nodlarında ve 1 hastada hem mediastinal lenf nodları hem de iliak kemiklerde patolojik 18F-FDG tutulumu saptandı. Karaciğerde patolojik tutulum saptanan hastaya yapılan dinamik karaciğer BT'de de şüpheli hipodens lezyonlar bildirildi ancak hastaya tanısal girişim yapılmadığından kesin metastaz varlığı doğrulanamadı. Diğer 2 hastada mediastinal lenf nodlarına uyan alanlarda patolojik tutulum gözlendi ve toraks BT'de bu bölgelerde patolojik LAP varlığı doğrulandı ancak bu hastalara da tanısal girişim yapılamadığından kesin tanı bulunmamaktaydı. Diğer yandan 2 hastada BT'de ve TVKS'de torakal vertebralarda ve kostada şüpheli bulgu mevcuttu ancak PET/BT'de bu bölgelerde patolojik 18F-FDG tutulumu saptanmadı. Klinik ve histopatolojik verilerin yetersiz olması nedeniyle bizim çalışmamızda PET/BT'nin uzak metastaz saptanmasındaki rolü tam olarak değerlendirilemedi.

Schirrmeister ve ark, 117 hastada PET/BT'nin meme kanseri tanısı ve evrelemesindeki rolünü değerlendirmişler ve uzak metastazı olan 6 hastadan 5 tanesinde PET'in doğru pozitif olduğunu bildirmişlerdir. PET sonucunda bu hastaların 3 tanesinde evrenin değiştiğini, 1 hastanın evre II'den IV'e, 2 hastanın evre III'ten IV'e yükseldiğini belirtmişlerdir (131). Groheux ve arkadaşlarının evre II ve III meme kanserli 39 hastada yaptığı başka bir çalışmada ise PET/BT'nin 7 hastada evreyi değiştirerek tedavi planını etkilediği, bunlardan 3 hastaya neoadjuvan tedavi uygulandığını, 1 hastada ise cerrahi yöntem şeklinin değiştiğini bildirmişlerdir (121). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada klinik veya patolojik olarak doğrulanmış uzak metastaz varlığı bulunmadığından PET/BT'nin sistemik evrelemedeki rolü hakkında değerlendirme yapılamadı. Ancak meme ve aksilla dışındaki alanlarda patolojik 18F-FDG tutulumu saptanan 3 hastanın 1 tanesinde karaciğerde, 1 hastada mediastinal lenf nodlarında ve 1 hastada da mediastinal lenf nodları ve iliak kemiklerde patolojik tutulum mevcuttu ve bu tutulum alanları hastalara yapılan toraks ve abdomen BT ile de doğrulandı. Yine, ilk değerlendirmede ekstraaksiller lenf nodu metastazı şüphesi olmayan, PET/BT'de supraklavikuler ve interpektoral lenf nodlarında patolojik 18F-FDG tutulumu saptanan 1 hastada PET/BT cerrahi tedavi şeklini değiştirdi. Bu hastaya MRM ve aksiller diseksiyona ilave olarak level III diseksiyon ve kas rezeksiyonu yapıldı.

Meme kanserli hastalarda hangi klinik evrede PET/BT ihtiyacının olduğu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. PET/BT'nin erken evre hastalarda rutin kullanımı durumunda istenmeyen yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği ve evre küçüldükçe yanlış pozitifliklerin doğru pozitifliklere oranının arttığı bildirilmektedir. Bu yüzden daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılacak çalışmalar PET/BT'nin sistemik evrelemedeki spesifisitesinin daha iyi ortaya konmasını sağlayabilir. Erken evre meme kanserli hastalarda 18F-FDG PET/BT kullanımı kanser araştırmaları kılavuzlarında da önerilmemektedir. Bu hastalarda uzak metastaz riski oldukça düşük olduğundan rutin göğüs radyogramı dışında ek görüntüleme yöntemine gerek duyulmamakla birlikte nodal tutulum olan evre II ve III hastalarda kontrastlı toraks veya abdomen BT bu kılavuzlar tarafından önerilen tetkiklerdir. Evre IV hastalarda

ise uzak metastazların gösterilmesinde PET/BT'nin oldukça sensitif ve spesifik olduğu belirtilmektedir (106).

Bizim çalışmamızdaki kısıtlılıklar;

- 18F-FDG PET/BT'nin, geri ödeme kurumları tarafından belirlenen endikasyonlar gereğince tanı sonrası dönemde uygulanması ve bu nedenle primer tümörün tanı ve evrelemesindeki rolünün tam olarak ortaya konamaması.
- Hasta sayısının kesin sonuçlara varmak ve daha fazla istatistiksel analiz yapabilmek için uygun olmaması ve literatürde daha önce yapılmış çalışmalardan göreceli olarak daha az olması.
- Tüm hastalara preoperatif evreleme amacıyla tek bir spesifik konvansiyonel evreleme yöntemi yapılmadığından ve PET/BT ile birebir karşılaştırma yapılabilecek görüntüleme yöntemi bulunmadığından PET/BT'nin meme kanserinin sistemik evrelendirmesine olan katkısının değerlendirilememesi.
- Hastalar arasında yaş, klinik evre ve tümör özellikleri bakımından herhangi bir ayrım yapılmadığından bu değişkenlerin 18F-FDG tutulumu üzerine olan etkilerinin belirlenememesi.
- Operasyon sonrası dönemde yeterli uzunlukta takip süresinin bulunmamasıdır.

SONUÇ OLARAK;

1. Yapılan çalışmalarda PET/BT'nin özellikle ileri evre ve yüksek riskli hastalarda primer evrelemeye katkı sağlayabileceği belirtilmiş olsa da erken evre hastalarda ve in situ karsinomlarda da tümörün multifokal olması ve/veya mikroinvazyon varlığı nedeniyle 18F-FDG tutulumu gözlenebileceği; ancak geçirilmiş cerrahi işleme bağlı olarak da artmış aktivite tutulumu izlenebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği,

2. Özellikle evre IIB ve üzeri hastalarda aksiller lenf nodu metastazının saptanmasında PET/BT'nin yüksek sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD değerlerine sahip olduğu ve bizim hasta grubumuzda nodal metastazı göstermede aksiller USG'den daha başarılı olduğu,

3. PET/BT'nin aksiller metastazı saptamadaki NPD'sinin %90 olduğu ve bu nedenle evre IIA ve altı olan erken evre hastalarda gereksiz aksiller diseksiyonun ve buna bağlı oluşabilecek morbidite ve yüksek maliyetin önlenmesine katkı sağlayabileceği,

4. PET/BT'nin yüksek PPD nedeniyle seçilmiş hastalarda SLNB yerine kullanılarak doğrudan aksilla diseksiyonuna gidecek hasta seçiminde yardımcı olabileceği,

5. Aksiller lenf nodu metastazının saptanmasında PET/BT için kesin bir eşik SUVmax değerinin olmadığı, bu hasta grubu için SUVmax 1.6'nın üzerinde olan tutulumların pozitif kabul edilmesi durumunda PET/BT için sensitivite ve spesifisitenin sırasıyla % 90.9 ve % 88.9 olduğu ancak öncelikle vizüel değerlendirmenin göz önünde tutulması gerektiği,

6. Metastatik lenf nodu sayısı ile 18F-FDG tutulumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve metastatik lenf nodu sayısı azaldıkça PET/BT'de yanlış negatiflik oranının artabileceği, ancak PET/BT ile metastatik lenf nodu sayısının gösterilemediği,

7. Klinik pratikte rutin olarak değerlendirilmeyen ancak hastaya uygulanacak tedavi şeklini ve yanıtını etkileyebilecek ekstraaksiller lenf nodu tutulumunu doğru bir şekilde tespit edebileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

MEME KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF EVRELEMEDE 18F-FDG PET/BT'NİN YERİ VE DİĞER KONVANSİYONEL EVRELEME YÖNTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ikinci sıradadır. Son yıllarda meme kanseri insidansının artmasına karşı hem erken tanı hem de etkin tedavi metodlarının yaygın kullanılmaya başlanması ile mortalitede önemli düşüş sağlanmıştır. Kanser hücrelerinde artmış 18F-FDG tutulumu gözlenmesi, primer meme kanserinin tanısında 18F-FDG PET kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak 18F-FDG PET'in meme kanseri tanısında sensitivitesinin kısıtlı olduğu bilinmektedir. Aksiller evreleme için gold standart kabul edilen SLNB oldukça sensitif fakat invaziv bir yöntemdir ve beraberinde ek tetkikler gerektirmesi nedeniyle maliyet artmaktadır. Bu hastalarda 18F-FDG PET, SLNB yapılmadan aksiller metastazın saptanması ve hastanın doğrudan aksilla diseksiyonuna yönlendirilmesinede rol oynayabilmektedir. Bu çalışmanın amacı 18F-FDG PET/BT'nin meme kanserinin primer evrelemesine ve aksiller lenf nodu metastazının saptanmasındaki rolünün değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Bu çalışmaya biopsi yapılarak meme kanseri tanısı aldıktan sonra mastektomi ve aksilla diseksiyonu kararı alınmış olan, ortalama yaşı 50.7 olan 20 bayan hasta dahil edildi. Hastalara preoperatif rutin evreleme prosedürleri ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte primer evrelemeye ve aksiller lenf nodlarının değerlendirmesine olan katkısını araştırmak amacıyla 18F-FDG PET/BT yapıldı.

BULGULAR: PET/BT sonrasında 4 hastaya segmental mastektomi, 1 hastaya lumpektomi ve 15 hastaya modifiye radikal mastektomi yapıldı. Cerrahi sonrası TNM evrelemesine göre 2 hasta evre 0, 1 hasta evre I, 6 hasta evre IIA, 3 hasta evre IIB, 6 hasta evre IIIA ve 2 hasta evre IIIC idi. Cerrahi sonrası tüm

hastalarda çıkarılan mastektomi materyalinde tümör dokusu mevcuttu. 17/20 hastada (%85) PET/BT'de primer kitlede artmış 18F-FDG tutulumu saptanırken 3 hastada (%15) patolojik tutulum izlenmedi. Ancak PET/BT öncesi tüm hastalarda malignite tanısı olması ve primer kitleye tanı amaçlı girişimsel işlem yapılması nedeniyle PET/BT'nin primer tümörün değerlendirilmesine olan katkısı değerlendirilemedi. Cerrahi sonrası metastatik lenf nodu saptanan 11 hastanın 10 tanesinde PET/BT doğru pozitif iken metastatik lenf nodu bulunmayan 9 hastanın 8 tanesinde doğru negatif idi. Aksiller metastazı saptamada PET/BT için genel sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD sırasıyla %90, %88, %90 ve %88 olarak hesaplandı. Bu değerler aksiller USG için sırasıyla %45, %77, %53 ve %60 olarak bulundu. ROC analizi kullanıldığında ise en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip eşik SUVmax 1.6 olarak bulundu. Ayrıca 3 hastada ekstraaksiller lenf nodu metastazını göstererek bu hastalardan 1 tanesinde uygulanacak cerrahi şeklini değiştirdi.

SONUÇ: Primer meme kanserinin tanısında PET/BT'nin sensitivitesi düşük olmakla birlikte 2 cm'den büyük tümörü olan hastalarda sensitivitesi artmaktadır. 18F-FDG PET/BT'nin aksiller ve ekstraaksiller metastazların saptanmasındaki yüksek sensitivite ve spesifisitesi özellikle evre IIB ve üzeri hastalarda SLNB yapılmadan doğrudan aksiller diseksiyonu yapılacak hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Ancak bu konuda özellikle tanı öncesi dönemde ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar erken evre meme kanseri tanısında ve evrelemesinde PET/CT kullanımına dair belirsizlikleri aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: 18F-FDG PET/BT, meme kanseri, aksiller nodal evreleme, ekstraaksiller tutulum.

SUMMARY

THE ROLE OF 18F-FDG PET/CT IN PREOPERATIVE STAGING IN BREAST CANCER AND THE COMPARISON OF PET/CT SCANNING WITH OTHER CONVENTIONAL IMAGING MODALITIES

Breast cancer is the most common cancer among women and the second leading cause of death due to cancer. Despite the high incidence of breast cancer, the use of advanced diagnostic and therapeutic approaches cause decreased mortality. 18F-FDG PET/BT is a functional imaging modality which is being used in the diagnosis and staging of various cancers however the use of PET/BT in breast cancer diagnosis is limited because of its low sensitivity. SLNB is still the widely accepted gold standart method for axillary lymph staging but it is an invasive procedure, prolongs surgery time and cause additional cost. The use of 18F-FDG PET/CT in axillary lymph node staging in stage IIB and higher patients may expand the indication of SLNB and be helpful to lead these patients directly to the ALND. The aim of this study was to evaluate the contribution of PET/CT imaging to primary staging in breast cancer and determine its potential role in detecting axillary metastasis.

MATERIAL-METHOD: 20 female patients (median age 50.7) with known breast cancer and scheduled for mastectomy and axillary disection were referred to PET/CT imaging. PET/CT was performed in addition to other routine staging modalities in order to assess disease extension and axillary status.

RESULTS: 4 patients had segmental mastectomy, 1 hadhastaya lumpectomy and 15 had modified radical mastectomy. According to TNM classification 2 were stage 0, 1 was stage I, 6 were stage IIA, 3 were stage IIB, 6 were stage IIIA and 2 were stage IIIC. All patients had residuel tumor tissue in mastectomy specimens. In 17 of 20 patients (85%) PET/CT showed pathological uptake in primary tumor where no increased uptake was seen in other 3 (15%) patients. However the role of PET/CT in detecting primary tumor was not clearly demonstrated because of the

possible 18F-FDG accumulation due to previous biopsy. PET/CT detected metastatic lymph nodes in 10 of 11 patients with histologically proven lymph node metastases and was true negative in 8 of 9 node negative patients. The overall sensitivity, specificity, PPV and NPV for PET/CT in detecting metastatic lymph nodes was 90%, 88%, 90% and 88%, respectively. It was 45%, 77%, 53% and 60% for axillary USG in our patient population. When the ROC analysis was used to determine the SUVmax cut-off point for detecting metastatic lymph nodes, optimal SUVmax with a highest sensitivity and spesificity was found 1.6. Moreover, PET/CT showed extraaxillary lymph node involvement in 3 patients and modified the surgical procedure in 1 of these patients.

CONCLUSION: The use of PET/CT in primary breast cancer diagnosis is limited because of its lack in detecting tumors smaller than 1 cm and occult metastases. However it may be helpful to delineate axillary nodal status in stage IIB and higher patients and determine the exact stage in patients with locally advanced breast cancer. It's high sensitivity to reveal extraaxillary involvement may also modify the surgical decision and lead high risk patients directly to the ALND instead of SLNB. Future studies with more number of patients are needed to clarify the uncertainities about the usage of PET/CT in the detection and staging of early stage breast cancer.

Key Words: 18F-FDG PET/CT, breast cancer, axillary nodal staging, extraaxillary involvement.

KAYNAKLAR

1. Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. In: Ünal G, Ünal H. Meme Hastalıkları. İstanbul Nobel, 2001: 11

2. İnce Ü. Memenin Anatomisi. In: Meme kanseri, biyoloji, evreleme, tanı, tedavi. Topuz E. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997: 1-8

3. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. İstanbul Nobel Yayınları, 2002: 537-547

4. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW, eds. Breast disease, 2nd edition. Philedelphia: JB Lippincot, 1991: 1-13

5. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease, 2nd edition. Philedelphia, London: W.B.Saunders, 1995: 16-21

6. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. In: Haagensen CD. Disease of the breast, Chapter 2, third edition. Philedelphia: W.B.Saunders, 1986: 47-55

7. Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. In: Ünal G, Ünal H. Meme hastalıkları. İstanbul Nobel, 2001: 20

8. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast, 4th edition. Philedelphia. London: W.B.Saunders, 1995: 22-42

9. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Disease of the breast, 3rd edition. Philedelphia, London: W.B.Saunders, 1986: 516-576

10. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed. London: Saunders Co. 1986: 1-46

11. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co. 1998: 19-37

12. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. Cancer Journal for Clinicians. 2000; 50: 7-33

13. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut, l994: 417-434

14. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manuel of Clinical Oncology (5 th ed). UICC Genova, l990: 236-248

15. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology. (2 nd ed). Churchill Livingstone Inc. Edinburgh, l993: 383-394

16. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 2. Baskı. İstanbul, Nobel ve Yüce, 1995: 641-646

17. Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), Principles and Practice of Radiation Oncology (2 nd ed). J.B Lippincott Company, Philadelphia, l992: 877-969

18. Azzopardi JG, Chepick OF, Hastmann WH. The World Health Organization histological typing of breast tumors. 2nd Ed. American Journal of Clinical Pathology. 1982; 78: 806-816

19. Donegan WL. Evaluation of palpable breast mass. New England Journal of Medicine. 1992; 327: 937-939

20. Singletary E, Allerd C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2002; 20: 3628-3636

21. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. AJCC Cancer Staging Manual, 6th Ed. New York: Springer-Verlag, 2002.

22. Schnitt SJ, Connoly JL, Recht A, Silver B, Harris JR. Breast relapse following primary radiation for early breast cancer. II. Detection of pathologic features and prognostic significance. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1985; 11: 1277-1284

23. Meyer JS, Friedman MS, McCrate MM, Bauer WC. Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine labeling. Cancer. 1983; 51: 1819-1886

24. Ellis CN, Frey ES, Burnette JJ, Akin JM Jr, Reading C, Gaskin TA, Blakemore WS. The content of tumor DNA as an indicator of prognosis in patients with T1N0M0 and T2N0M0 carcinoma of the breast. Surgery. 1989; 106: 133-138

25. Keyhani-Rofagha S, O' Toole RV, Farrar WB, Sickle-Santanello B, DeCenzo J, Yound D. Is DNA ploidy an independent prognostic indicator in infiltrative node-negative breast adenocarcinoma? Cancer. 1990; 65: 1577-1582

26. Fallenius AG, Franzen SA, Auer GU. Predictive value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to clinical and morphological factors. Cancer. 1988; 62: 521-530

27. Witliff J. Steroid-hormone receptors in breast cancer. Cancer. 1984; 53: 630-643

28. E. Topuz, A. Aydıner, F.Aykan. Meme kanseri tanı, tedavi ve takip. İstanbul Konsensusu, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 12-13.

29. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, Leight G, Winer EP. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of breast. Cancer. 1998; 83: 1362-1368

30. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. Archieves of Surgery. 1990; 125: 1144-1147

31. Taillefer R. The Role of Tc^{99m} sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. Seminars in Nuclear Medicine. 1999; 29: 16-40

32. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljunberg O. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. British Medical Journal. 1988; 297: 943-948

33. Frisell J, Eklund G, Helström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening preliminary report on mortality in the Stockholm Trial. Breast Cancer Research and Treatment. 1991; 18: 49-56

34. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canada National Breast Screening Study. Canadian Medical Association Journal. 1992; 147: 1459-1476

35. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the international work shop on screening for breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1993; 85: 1644-1656

36. Lannin DR, Haris RP, Swanson FH, Edwards MS, Swanson MS, Pories WJ. Difficulties in diagnosis of carsinoma of the breast in patient less then fifty years of age. Surgery, Gynecology & Obstetrics. 1993; 177: 457-462

37. Erdoğan S. Meme kitlelerinin değerlendirilmesinde Nükleer tıp yaklaşımı. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 2003; 34: 219-225

38. Kopans DB, Feig SA. False positive rate of screening mammography. The New England Journal of Medicine. 1998; 339: 562-564

39. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. American Journal of Roentgenology. 1992; 158: 521-526

40. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancer missed at screening mammography. Radiology. 1992; 184: 613-617

41. Kim SJ, Kim IJ, Bae YT, Kim YK, Kim DS. Comparison of quantitative and visual analysis of Tc- 99m MIBI scintimammography for detection of primary breast cancer. European Journal of Radiology. 2005; 53: 192-198

42. Cutrone JA, Khalkhali I, Yospur LS, Diggles L, Weinberg I, Pong EM, Tolmos J, Vargas MP, Vargas HI. Tc^{99m} Sestamibi scintimammography for the evaluation of breast masses in patients with radiographically dense breasts. The Breast Journal. 1999; 5: 383-388

43. Poplack SP, Tosteson AN, Groove MR, Wells WA, Carney PA. Mammography in 53.803 women from the New Hampshire Mammography Network. Radiology. 2000; 217: 832- 840

44. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme, 2001.

45. Yılmaz MH. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi, 2006; 54: 27- 30

46. Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging: In the Breast. Michael JM. Seventh Edition, 2002: 1451-1488

47. Hall FM. Sonography of breast: controversies and opinions. American Journal of Radiology. 1997; 169: 1635-1636

48. Zonderland HM, Coerkamp EG, Van de Vijver M, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: Contribution of US as an adjunct to mammography. Radiology. 1999; 213: 413-422

49. Jackson VP, Bassett LW. Breast sonography. In: Pisano ED ed. Breast imaging. P: 55-66. Amsterdam: IOS Press; 1998

50. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multisentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole breast US in the preoperative evaluation of patients. Radiology 2002; 224:569-576

51. Kopans DB, Meyer JE, Lindfold KK. Whole breast ultrasound imaging: four year follow up. Radiology 1985; 157: 505-507

52. Van Dam PA, Van Goethem MLA, Kersschot E, Vervliet J, Van den Veyver IB. Palpable solid breast masses: retrospective single and multimodality evaluation of 201 lesions. Radiology 1988; 166: 435-439

53. Orel SG. MR imaging of the breast. Radiologic Clinics of North America. 2001; 9: 273-288

54. Balcı P. İleri MR uygulamaları: Meme. Türk Radyoloji Derneği. 27. Ulusal Radyoloji Kongresi Kurs Kitabı, 2006: 125-129

55. Rankın SC. MRI of the breast. British Journal of Radiology. 2000; 73: 806-818

56. Slanetz PJ, Jain R, Kline J, McCarthy KA, Goldenberg JL, Edmister WB, Foley MT. CT-guided preoperative needle localization of MR imaging-detected mammographically occult lesions. American Journal of Radiology. 1999; 172: 160-162

57. Karahan Ö.İ, Tuluş A, Kula M, Coskun A, Cangöz Ö, Yılmaz Z. Palpabl lezyonların benign ve malign ayrımında kontrastlı dinamik MRG ve Tc99m tetrofosmin planar sintimammografinin etkinliğinin karşılaştırılması. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2001; 7: 170-176

58. Lee CH. Problem Solving MR imaging of breast. Radiology Clinics of North America. 2004; 42: 919-934

59. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. Radiology. 1994; 191: 625-631.

60. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL ve ark. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology. 1995; 197: 388-395

61. Soderstrom CE, Harms SE, Farrell Jr SE. Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery. American Journal of Radiology. 1997; 168: 485-488

62. Saslow D, Boetes C, Burke W. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. A Cancer Journal for Clinicians. 2007; 57: 75–89

63. Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of breast. Journal of Nuclear Medicine. 1993; 34: 18-23

64. Aktolun C, Bayhan H, Kır M. Clinical experience with Tc99m-MIBI imaging in patients with malignant tumor; preliminary results and comparison with Tl^{201}. Clinical Nuclear Medicine. 1992; 17: 171-176

65. Jackson VP, Hendric RE, Kerg SA. Imaging of the radiographically dense breast. Radiology. 1993; 198: 297- 301

66. Piccolo S, Lastoria S, Mainolfi C. Technetium 99m methylene difosphanate scintimamography to image primary breast cancer. Journal of Nuclear Medicine. 1995; 36: 718-24

67. Piccolo S, Lastoria S. Scintimamography with 99m Tc MDP in the detection of primary breast cancer. Quarterly Journal of Nuclear Medicine. 1997; 41: 225-230

68. Ando A, Ando I, Katayama M. Biodistribution of Tl-201 in tumor bearing animals and inflammatory lesion induced animals. European Journal of Nuclear Medicine. 1987; 12: 567-572

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

70. Clarke SEM. Tumor imaging. Clinical Nuclear Medicine. Ed. Maisey MM, Britton KE, Gilday DL. Second edition. London, Chapman-Hall Medical,1992: 426-459

71. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. Journal of Nuclear Medicine 1992; 33: 1925-1930

72. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I. The usefulness of scintimammography in patients with dense breasts on mammogram. Journal of Nuclear Medicine. 1995; 36: P52

73. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R. Tc99m sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. Journal of Nuclear Medicine. 1995; 36: 1758-1765

74. Mekhmandarow S, Sandbank J, Cohen M. Technetium-99m-MIBI scintimammography in palpable and nonpalpable breast lesions. Journal of Nuclear Medicine. 1998; 39: 86-91

75. Lumachi F, Marzola MC, Zacchetta P. Breast cancer detection with 99m-Tc-sestamibi scintigraphy, mammography, and fine-needle aspiration cytology: comparative study in 64 surgically treated patients. Annals of Surgical Oncology. 1999; 6: 568-571

76. Burak Z, Argon M, Memiş A. Evaluation of palpable masses with Tc99m MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. Nuclear Medicine Communications. 1994; 15: 604-612.

77. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. Seminars in Nuclear Medicine. 2002; 32: 84-91

78. Van Eijck CHJ, Krenning EP, Bootsma A. Somatostatin-receptors scintigraphy in primary breast cancer. Lancet. 1994; 343: 640-643

79. Chiti A, Agresti R, Maffioli LS. Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography. European Journal of Nuclear Medicine. 1997; 24: 192-196

80. F. Puglisi, A. Follador, A. M. Minisini. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Annals of Oncology. 2005 16: 263–266

81. Wikenheiser KA, Silberstein EB. Bone scintigraphy screening in stage I–II breast cancer: Is it cost-effective? [review]. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1996; 63: 43-47

82. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 6th ed. New York: Springer, 2002: 257-281

83. Myers RE, Johnston M, Pritchard K. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. Canadian Medical Association Journal. 2001;164: 1439–1444

84. Ahmed A, Glynne-Jones R, Ell PJ. Skeletal scintigraphy in carcinoma of the breast — a ten year retrospective study of 389 patients. Nuclear Medicine Communication. 1990; 11: 421-26

85. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. Breast Cancer Research Treatment. 2002; 72: 53–60

86. Newman EA, Newman LA. Lymphatic mapping techniques and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Surgical Clinics of North America. 2007; 87: 353–364

87. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. Journal of the American Medical Association. 1996; 276: 1818–1822

88. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Annals of Surgery. 1994; 220: 391–398

89. Krag DN, Weaver DL, Alex JC. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surgical Oncology. 1993; 2: 335–339

90. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2005; 23: 7703–772

91. Aarsvold JN, Alazraki NP. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. Semin Nucl Med. 2005; 35: 116–128

92. Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? Annals of Surgical Oncology. 2000; 7: 188–192

93. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. Annals of Surgery. 2004; 239: 232–237

94. Farrus B, Vidal-Sicart S, Velasco M. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2004; 60:715–721

95. Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. Quarterly Journal of Nuclear Medicine. 2002; 46: 138–144

96. Van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE. Clinical implications of sentinel nodes outside the axilla and internal mammary chain in patients with breast cancer. Journal of Surgical Oncology. 2006; 94: 281–286

97. Özmen V. pozitron-emisyon tomografi: onkolojide ve meme kanserinde kullanılması. Meme Sağlığı Dergisi. 2006; 3: 105-107

98. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update. Nuclear Medicine Biology. 1996; 23: 717- 735

99. Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography and assesment of cancer therapy. New England Journal of Medicine. 2006; 354: 496-507

100. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. Journal of Urology. 1996; 155: 994-998

101. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. Journal of Clinical Oncology. 2002; 20: 379-387

102. Avril N, Menzel M, Dose J. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. Journal of Nuclear Medicine. 2001; 42: 9-16

103. Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging. 2004; 31:70-79

104. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. Breast Cancer Research Treatment. 2006; 98: 267–274

105. Jean H. Lee, Eric L. Rosen, David A. Mankoff. The Role of Radiotracer Imaging in the Diagnosis and Management of Patients with Breast Cancer: Part 1- Overview, Detection and Staging. Journal of Nuclear Medicine. 2009; 50: 569-581

106. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics. 2007; 27: 215–229

107. Eubank WB, Mankoff DA. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. Seminars in Nuclear Medicine. 2004; 34: 224-240

108. Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? Annals of Surgical Oncology. 2000; 7: 188-192

109. Danforth DN, Aloj L, Carrasquillo JA. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2002; 75: 135-146

110. Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). American Journal of Clinical Oncology. 2004; 27: 407-410

111. Tran A, Pio BS, Khatibi B, Czernin J, Phelps ME, Silverman DH. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outerquadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. Journal of Nuclear Medicine. 2005; 46: 1455–1459

112. Jones A, Bernstein V, Davis N, Bryce C, Wilson D, Mankoff D. Pilot feasibility study to assess the utility of PET scanning in the pre-operative evaluation of internal mammary nodes in breast cancer patients presenting with medial hemisphere tumors [abstract]. Clinical Positron Imaging. 1999; 2: 331.

113. Eubank WB. Diagnosis of recurrent and metastatic disease using F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in breast cancer. Radiol The Clinics of North America. 2007; 45: 659–667

114. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. Journal of Nuclear Medicine. 1998; 39: 431–435

115. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. Annals of Oncology. 2008; 19: 1249-1254

116. 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 lesions. Journal of Clinical Oncology. 1998; 16: 3375–3379

117. Lim HS, Yoon W, Chung TW, Kim JK, Park JG. FDG PET/CT for the Detection and Evaluation of Breast Diseases: Usefulness and Limitations. RadioGraphics. 2007; 27: 197-213

118. Sayman HB. meme kanseri tanısında pozitron emisyon tomografisi (PET). Meme Sağlığı Dergisi. 2009; 2: 69-72

119. Hendricks J. The frequency and consequences of false negative mammograms. European Journal of Cancer. 2000; 36: 44

120. Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? Academic Radiology. 2002; 9: 773–783

121. Groheux D, Morettı JL, Baıllet G, Espıe M, Gıacchettı S. Effect of 18F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2008; 71: 695–704

122. Groheux D, Hindié E, Rubello D. Should FDG PET/CT be used for the initial staging of breast carcinoma? European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging. 2009; 36: 1539-1542

123. Greco M, Crippa F, Agresti R. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. Journal of National Cancer Institute. 2001; 93: 630–635

124. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. European Journal of Nuclear Medicine. 1996; 23: 1588–1593

125. 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. Journal of Clinical Oncology. 2004; 22: 277–285

126. Chung A, Liou D, Karlan S, Waxman A, Fujimoto K, Hagiike M,Phillips EH. Preoperative FDG-PET for Axillary Metastases in Patients With Breast Cancer. Archieves of Surgery. 2006; 141: 783-789

127. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography compared with conventional imaging procedures. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26: 4746–4751

128. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging 2008; 35: 475–483

129. Port ER, Yeung H, Gonen M, Liberman L, Caravelli J, Borgen P. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning affects surgical

management in selected patients with high-risk, operable breast carcinoma. Annals of Surgical Oncology. 2006; 13: 677–684

130. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, Mawlawi O, Rohren E, Gonzalez Angulo AM. Retrospective study of 18F-FDG PET/ CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. Journal of Nuclear Medicine. 2009; 50: 231–238

131. Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Hörster T. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. European Journal of Nuclear Medicine. 2001; 28: 351–358