

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

**MEME KANSERİNDE PET/BT BULGULARININ
KLİNİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MESUT BAŞARA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NAHİDE GÖKÇORA**

**ANKARA
ARALIK 2012**

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

**MEME KANSERİNDE PET/BT BULGULARININ
KLİNİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MESUT BAŞARA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NAHİDE GÖKÇORA**

**ANKARA
ARALIK 2012**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle yetişmemde büyük katkıları bulunan ve tez hazırlama dönemimde beni en iyi şekilde yönlendirerek tezimi tamamlamamı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Nahide Gökçora'ya; Nükleer Tıp asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği geçen bölüm başkanımız Prof. Dr. L. Özlem Kapucu'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet T. Kitapçı, Prof. Dr. Mustafa Ünlü, Prof. Dr. Neşe İlgin Karabacak, Prof. Dr. Tamer Atasever ve Yrd. Doç. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e; tezimin patoloji ile ilgili bölümlerinin değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün'e; birlikte çalıştığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve eşlerine; birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum sağlık ekibimizdeki tüm teknisyen, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük çaba ve fedakarlıklar gösteren aileme, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve varlığı ile beni motive eden oğlum Kuzey'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmistir.

Tez Savunma Tarihi: 22/11/2012

**BAŞKAN
İmza**

**Prof.Dr.L.Özlem KAPUCU
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Prof.Dr.I.Neşe KARABACAK
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Yrd.Doç.Dr.Ü.Özgür AKDEMİR
Gazi Üniversitesi**

KISALTMALAR

BRCA	Meme kanser antijeni
BT	Bilgisayarlı tomografi
DCIS	Duktal karsinoma in situ
ER	Östrojen reseptörü
FDG (18F-FDG)	Flor 18-2-floro-2-deoksi-D-glukoz
LCIS	Lobüler karsinoma in situ
M	Metastaz
MDP	Metilendifosfonat
MIBI	Metoksi-izobütil-izonitril
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PI	Pozitron Işıması
PR	Progesteron reseptörü
SMG	Sintimamografi
SUV	Standart tutulum değeri
SUVmaks (SUVm)	Maksimum standart tutulum değeri
T	Tümör
Tc99m	Teknesyum 99 metastabil
TDLÜ	Terminal duktus lobüler ünite

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Meme Hakkında Genel Bilgiler.....	3
2.2 Memenin Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.3 Memenin Anatomisi	7
2.4 Meme Kanseri.....	11
2.4.1. Meme Kanserinin Etyolojisi	11
2.4.2. Meme kanserinde prognostik faktörler	13
2.4.3. Meme kanserinin görüntülemesi	26
2.4.3.1. Mamografi (MG).....	26
2.4.3.2. Ultrasonografi (USG).....	29
2.4.3.3. Sintimamografi (SMG)	29
2.4.3.4. PET/BT	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi	40
3.2. PET/BT Prosedürü.....	40
3.3. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirmesi	41
4. BULGULAR	42
4.1. Hastaların Demografik Bilgileri	42
4.1.2 PET/BT Bulguları	46
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR.....	64
8. ÖZET.....	74
9. SUMMARY	75
10. ÖZGEÇMİŞ	76

1. GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1).

Birçok kanserde olduğu gibi meme kanserinde de tanı ve tedavi amaçlı pek çok farklı branşı ilgilendiren çok disiplinli bir yaklaşım şarttır. Meme kanserli hastaların tanı ve tedavisinde genel cerrahi, medikal onkoloji, patoloji, radyoloji, nükleer tıp, radyasyon onkolojisi gibi birçok bilimsel disiplinin katkısı vardır. Meme hastalıklarının görüntülenmesinde kullanılan mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) gibi modaliteler hastalığın tanısında, taranmasında, tedavi öncesi değerlendirilmesinde, tedavi sürecinde ve tedavi sonrasındaki izleminde önemli rol oynar.

Meme kanseri çoğu zaman, başlangıçtan itibaren lenfatik, bazen de hematojen yayılım yaparak sistemik bir hastalık özelliği göstermektedir. Meme kanserleri; morfolojisi, kliniği, hormon reseptör düzeyi ve tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojen gruplara sahip tümörlerdir. Bu parametreler tanı ve tedavide yol gösterici olmaktadır.

Meme kanserli kadınlar çoğu kez kendileri tarafından rastlantısal olarak fark ettikleri bir kitle ile kliniklere başvurmaktadırlar. Bu nedenle klinik meme muayenesi öncesinde kendi kendine meme muayenesi de önem kazanmaktadır. Bununla birlikte mortaliteyi azaltmak için erken tanı amacıyla mamografi gibi tarama testleri yapılmaktadır. Mamografi, meme kanseri tanısında duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşük bir tetkiktir. Tanısal amaçlı meme

ultrasonografisi noninvaziv, kolay uygulanan, ucuz ve radyasyon içermeyen bir modalitedir. Radyolojik olarak dens memelerde ve mamografide saptanan lezyonun solid-kistik ayrımında yararlıdır. Ultrasonografi yüksek tanısal doğruluk oranına sahip olmasına rağmen benign tümörleri malign tümörlerden ayırmada sınırlı kalmaktadır. Tümör yaygınlığının ve prognozunu saptanabilmesi için ise MRG, akciğer grafisi, abdomen ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (2).

2-[Florin-18] Floro-2-Deoksi-d-Glukoz (18F-FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) radyolojik görüntüleme yöntemleriyle elde edilen anatomik bilgilere ek olarak, tümörün glukoz metabolizması aracılığıyla fonksiyonel ve metabolik bilgi sağlamaktadır. Aynı zamanda tek seansta tüm vücut tarama şansı sağlayan PET/BT bu özellikleriyle hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha üstündür (3) (4).

PET/BT meme kanserinin evrelemesinde, farklı görüntüleme yöntemleri sonrası elde edilen şüpheli bulgular ile yeniden evrelemesinde, kemoterapi ve radyoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Meme kanserinin prognozunu; yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör büyüklüğü, östrojen ve progesteron hormon reseptörleri, lenfatik invazyon, tümör grade'i, uzak metastaz, kanser genleri (cerb-B2), radyolojik patern, kan tümör belirteçleri, tümör proliferasyon hızı (Ki-67 proliferasyon indeksi) gibi faktörler belirlemektedir.

Bu çalışmanın amacı; yeni tanı almış meme kanseri hastalarında PET/BT ile elde edilen FDG tutulumu ile histopatolojik ve immünohistokimyasal prognostik faktörlerin ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Hakkında Genel Bilgiler

Meme glandı kadınlarda süt üretimini sağlayan modifiye bir çift apokrin ter bezidir. Meme erkeklerde rudimente seyrederken, kadınların tüm hayatı boyunca sürekli değişim içerisinde. Meme siklik hormonal değişikliklerden sürekli etkilenen dinamik bir organdır. Memeler kadınlarda puberteye kadar çok yavaş büyürken, puberteden sonra overlerden salgılanan hormonların etkisiyle matürasyona başlar. Puberteden sonra menstrüasyon, gebelik, doğum, laktasyon gibi çeşitli fizyolojik faktörlerle ve hormon replasmanı gibi ekzojen faktörlerle değişiklikler gösterir. Menapoz döneminde ise involüsyona uğrar (5-6).

Memenin dış görünümü genetik faktörler tarafından belirlenir. Memede yağlanma oranına da bağlı olarak her yaşta pitozis görülebilir. Meme nullipar kadınlarda genellikle konik şekilde iken; diskoid, konik, hemisferik ve benzeri farklı şekillerde olabilir. Memenin ortalama ağırlığı 150-400 gram iken laktasyon sırasında 500 gram üzerine çıkar. Memenin epitelyal komponentini duktuslarla birleşen lobüller oluştururken, stromal yapısını adipöz ve fibröz bağ dokusu oluşturur (5).

2.2 Memenin Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Embriyonik dönemin 5-6. gestasyonel haftasında, orta hattın her iki yanında, alt ve üst ekstremité tomurcukları arasındaki aksilladan inguinal bölgeye uzanan ektodermal kalınlaşmaya süt çizgisi adı verilir. Süt çizgisinin üst 1/3'lük parçasının orta kesiminde, pektoral bölgede meme taslağı oluşur. Kalan 2/3'lük kısım atrofiye uğrayarak kaybolur (6-11). Primitif süt çizgisinin gerilemesinde ya da dağılımında bir yetersizlik olursa, aksesuar meme dokusu oluşur. Özellikle aksiller bölgede bulunan ve kadınların % 2-6'sında izlenen aksesuar meme dokusu mamografiyle gerçek meme dokusundan ayrılabilir. 7-8. haftalarda pektoral ektodermal kalınlaşmanın göğüs duvarı ve mezenkimine invajinasyonu gerçekleşir. 16. haftada epitelyal tomurcuklar gelişir ve 15-25 adet solid kordon dermisin bağ dokusu arasından radyal bir şekilde derine doğru dallanır. Üçüncü trimester döneminde fetal dolaşıma giren plasental seks hormonları, meme kanalllarını oluşturmak için epitelyal tomurcukların kanalizasyonunu indükler. Böylece zamanla küçük duktus ve asinileri oluşturacak ana duktal sistem meydana gelir. Fetal gelişimin 32-40. haftalarında meme dokusunda parankimal diferansiasyon ile lobüloalveolar yapılar gelişirken santral bağ doku proliferasyonu ile areolar kompleks gelişir ve pigmente olur. Bu dönemde meme glandı kütlesinde dört katlık bir artış olur. Yeni doğanda anneden geçen hormonların etkisiyle primordial süt kanallarından geçici olarak süt salgılanabilir. Bu salgı plasental hormonların ortadan kalkması ve memenin involüsyonuyla sona erer [6-11]

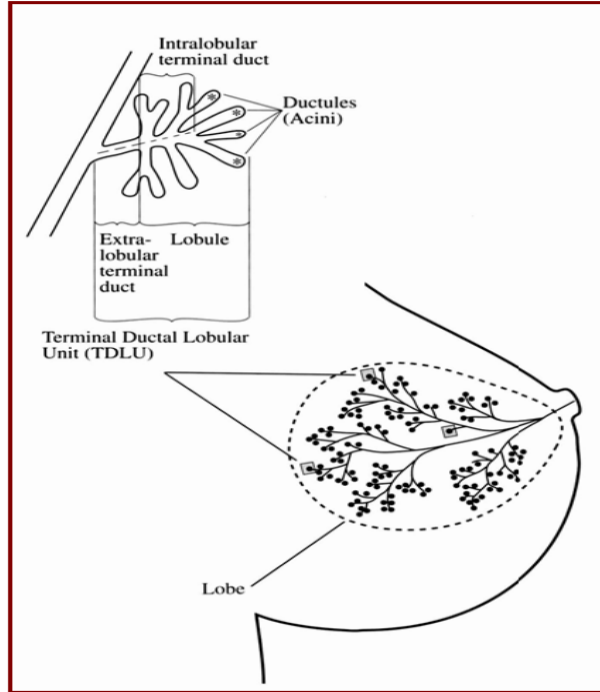
Gelişimsel meme anomalileri şunlardır; meme hipoplazisi veya hiperplazisi, polimasti (süt bandı boyunca aksesuar memelerin olması), politeli (aksesuar meme başlarının olması), amasti (meme başı yokluğu), amazi (meme parankiminin yokluğu), tüberöz meme deformitesi (meme hipoplazisi ile birlikte ileri derecede gelişmiş areola) (12).

Doğumda ve çocukluk döneminde memede yalnızca rudimenter duktuslar bulunur. Puberte döneminde hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH overlerden östrojen salgılanmasını uyarır. Östrojen salgısının artmasıyla meme kan akımı ve volümü artar. Östrojen hormonu memede longitudinal duktal büyümeyi ve terminal duktül tomurcuklarının oluşumunu uyarır. İnterlobüler ödem gelişir, periduktal bağ doku ve yağ dokuda artış gözlenir. Menstruasyon ile birlikte cinsiyet hormonlarının azalmasıyla memedeki sekretuar aktivite ve doku ödemi geriler, menstruasyonun 5-7. günlerinde meme minimum hacmine ulaşır. Gebelik durumunda epitelyal proliferasyon, kolostrom ile alveollerin dolması, myoepitelyal bağ ve yağ doku hipertrofisi ile duktus, lobül ve alveol yapılarında belirgin büyüme olur (5, 12).

Meme; asini asini ve duktusları destekleyen parankim, onlara destek oluşturan muskuler ve fasyal elemanlar, farklı miktarda yağ, vasküler yapı, sinirler ve lenfatik kanallar içeren bir organdır. Her meme ayrı salgı kanalları içeren, túbuloalveolar yapıda 15-25 lobdan oluşur. Her meme lobu ise 20-40 kadar lobül yapısı içermektedir. Her lobül ise laktasyon döneminde ‘asinüs’ , laktasyon dönemi dışında ise ‘duktül’ diye adlandırılan 10-100 adet alveol yapısından oluşmaktadır (Şekil 1). Alveol yapılarının sayısını yaş ve fizyolojik

faktörler belirlemektedir. Menapoz sonrası dönemde lobül sayıları azalırken, her biri sadece birkaç adet duktül içeren yapılara dönüşürler (13).

Kanallar asinüs grubundan ilk çıkışlarında ‘terminal duktus’ , diğer lobüllerden gelen birkaç terminal duktus ile birleşerek ‘subsegmental duktus’ , bunlar da birleşerek ‘segmental (laktifer) duktus’ adını alırlar. Segmentleri boşaltan 1-2 mm çapındaki laktifer duktuslar meme başının hemen altında genişleyerek 2-5 mm çapındaki ‘laktifer sinüsü’ oluştururlar. Laktifer sinüsler laktasyon sırasında süt depolama görevini üstlenirler. Kanal en son ‘toplayıcı duktus’ adını alarak meme başına açılır. Her lobül asinüsler ile terminal duktusun bu asinüs grubu içindeki kısmını içermekte olup, bunlara ‘Terminal Duktus-Lobuler Ünite (TDLU)’ denir (Şekil1) (14-15).



Şekil 1: İnsan memesindeki lobüller ve TDLU görünümü

Memenin işlevsel bölümü olan kanal sistemini meme hacminin büyük bölümünü oluşturan fibroadipöz doku çevrelemektedir. Toplayıcı kanalın meme

başına açıldığı parça çok katlı yassı epitelle döşeli olup, kanal sistemi içte epitelyal hücre tabakası, dışta myoepitel tabakası ile kaplıdır (16).

Epitel tabakasının uzun aksı myoepitelyal tabakanın uzun aksına dik olarak yerleşir. Myoepitel hücreleri duktuslarda iğsi alveollerde yıldızsı görünümündedir. Lobül içindeki myoepitel hücreleri şeffaf halo ile çevrili çıplak nüveler, myoid görünüm ya da ince iğsi hücreler biçiminde olabilir. Bu ikili tabakayı etrafı sınırlayıcı fibroblastlar ile çevrili, lamininden zengin bazal membran çevreler (17).

2.3 Memenin Anatomisi

Erişkin kadınlarda meme, üstte ikinci ya da üçüncü kosta ile altta altıncı ya da yedinci kosta, içte sternum kenarı, dışta orta veya ön aksiller hat arasında yerleşir. Meme göğüs ön duvarı yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur. Meme üst dış ucunda pectoralis major kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır. Bu uzantıya “ Spence’in aksiller kuyruğu ” denir. Bu uzantıda çeşitli fizyolojik olaylar gerçekleşmekte olup, bu alanda kitleler oluşabilmektedir. Memenin üst dış kadranı diğer kadrana göre daha fazla glandüler yapı içerdiğinden lezyonlar daha sık bu alanda görülür (18-19). Derin planda memenin büyük kısmı pectoralis major kası üzerinde bulunurken, dışta serratus anterior kasını, altta serratus anterior ve eksternal oblik kaslarını, içte de rektus kılıfının üst kısmını örtmektedir (20). Yüzeyel pektoral fasyanın yüzeyel tabakasından deriye ve meme başına fibröz lifler uzanır. Bunların memenin üst kısmındaki daha fazla gelişmiş olan üçgen görünümlü, meme dokusunu septalarla ayıran, cilde dik kısmına “ Cooper ligamanları ”

denir. Bunların uzanımlarına ise “ Duret Crestleri ” denir. Cooper ligamanlarının malign tümörler tarafından infiltre olması sonucu fibröz ligamanlarda kısalma olur ve bu durum portakal kabuğu görünümü (Peau D’orange) olarak adlandırılan meme derisinde içeri doğru çekilmeye neden olur. Meme kanserinde izlenen cilt retraksiyonunun nedeni budur. Bu süreçte komşu duktus duvarlarının kalınlaşmasıyla da meme başı çekintisi olur. Cooper ligamanlarının düzleşmesi de meme kanserinin indirek bir bulgusu olabilmektedir (5, 19).

2.3.1. Memenin Sinirleri

Memenin duysal innervasyonunu 2-6. İnterkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları sağlar. Ayrıca meme başı ve areola bölgesinde serbest sinir uçları bulunur (21).

2.3.2. Memenin Arterleri

Meme birçok damardan beslenen ve iyi kanlanan bir organdır. Memenin en büyük damarı olan internal torasik arterin ikinci, üçüncü ve dördüncü anterior perforan dalları memenin yaklaşık % 60’ını oluşturan medial ve santral bölgeyi besler. Bu damarlar laktasyon esnasında büyük oranda dilate olmaktadır. Memenin yaklaşık % 30’ luk kısmına denk gelen, üst ve dış kesimlerini lateral torasik arter beslemektedir. Memeyi ayrıca torakoakromial arterin pektoral dalı, üst torasik arter (Supreme torasik arter), posterior interkostal arterlerin lateral dalları, subkapsüler ve torakodorsal arter beslemektedir (5, 21).

2.3.3. Memenin Venleri

Memenin yüzeysel subkütan venleri transvers ve longitudinal olmak üzere iki ayrı şekilde dizilirler. Trasvers şekilde dizilenler sternum kenarında

birbirlerine yaklaşıp vena torasica internaya, longitudinal dizilimdekiler ise sternal çentiğe yaklaşıp birleştikten sonra boyun alt bölümündeki yüzeyel venlere dökülürler. Memenin derin venleri ise üç ana gruba ayrılmaktadır. Bunlardan ilki meme kanını taşıyan en büyük venler olan, vena torasica internanın 1., 2., ve 3. interkostal aralıktaki perforan dallarıdır. İkinci olarak göğüs duvarı ve memenin derin yüzeylerinden gelen venler genellikle aksiller arterin dallarına eşlik eden aksiller venlere boşalmaktadır. Üçüncüsü ise vertebra metastazlarına yolak oluşturabilen, arkada vertebral ven pleksusuna, santralde ise azigos venine açılan posterior interkostal venlerin perforan dallarıdır. İnternal torasik vene, aksiller vene ve interkostal venlerin azigos venlerine açılan venler yaptıkları anastomozlar ile akciğere ulaşarak metastatik embolilere neden olabilirler (22).

2.3.4. Memenin Lenfatik Sistemi

Meme derisinin lenfatikleri yüzeyel lenfatikler olarak adlandırılır ve derin venler vasıtasıyla aksiller lenf nodüllerinde drene olurlar. Derin lenfatikleri ise meme lenf akımının % 75- 97' si drene eden aksiller lenf nodülleri, yaklaşık % 25' ini drene eden parasternal (mammaria interna) ve posterior interkostal lenf düğümleri oluşturur (23-25).

Aksiller lenf nodlarının sayısı 20 ila 40 arasında değişmektedir. Aksiller lenf nodülleri birkaç gruba içermektedir;

1) Mammaria eksterna lenf nodları :

Pektoralis major kası dış kenarı alt kesiminde yerleşmiş olup, bunlardan çıkan efferent lenfatikler santral lenf nodülleri ve subklavikuler lenf nodüllerine gitmektedir.

2) Skapular lenf nodları :

Lateral göğüs duvarında yerleşmekte olup, subskapular venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşmaktadır.

3) Santral nodüller:

Aksillanın merkezinde olmaları ve genellikle büyük olmaları nedeni ile en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Diğer grupların lenfatik drenajı genelde bu gruba olduğundan, metastazlar en sık bu nodüllerde izlenmektedir.

4) İnterpektoral nodüller (Roter nodülleri) :

Pektoralis major ve minör kasları arasında yerleşmekte olup, 1 ila 4 adet lenf nodülü içermektedirler.

5) Aksiller ven nodülleri :

Aksiller venin iç ya da arka tarafında yerleşmek olup, venin lateral kısmı boyunca yerleşirler.

6) Subklavikuler nodüller :

Aksillanın en tepesinde torakoakromial venin çıkışının iç tarafında yerleşirler.

Haagensen'e göre subklavikuler lenf nodüllerinde metastaz varsa olgu opere edilemez kabul edilir ve radikal bir ameliyat yapmak mümkün olmaz (26-27).

Meme lenfatik yayılımı hakkında çeşitli görüşler ileri sürülmüş olup, son olarak Halsell lenfanjiografi ile meme lenfatiklerinin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksillaya seyrettiğini göstermiştir (28). Bugün kabul edilen görüş; meme lenf akımının derin subkütan ve intramammarian lenfatik damarlardan sentrifugal

olarak aksiller ve internal mammarian lenf nodüllerine doğru olduğu şeklindedir (29).

İnternal mamarian lenf nodları ise diyafragma anterosuperiorundaki preperikardiyal lenf nodüllerinden kaynaklanarak sternumun her iki yanında yukarı doğru seyretmektedirler. Memenin derin yüzünden ve iç kısmından başlayan lenfatikler, interkostal aralıkların medialinde internal mammarian lenf nodüllerine drene olurlar (26, 30-31).

Metastatik yayılım ve anatomopatolojik yapının belirlenmesi amacıyla aksiller lenf nodları memedeki aksiller lenfatik drenajın izlediği yola göre üçe ayrılmıştır. Buna göre; pektoralis minör kası lateral kenarının lateralinde bulunanlar düzey bir, pektoralis minör kasının arkasında yer alanlar düzey iki, pektoralis minör kasının medial kenarının medialindekiler ise düzey üç lenf nodları olarak nitelendirilir (32).

2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Meme Kanserinin Etyolojisi

Meme kanseri etyolojisi genetik, çevresel faktörler, yaş, diyet, reproduktif yaşam tarzı, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, alkol ya da sigara kullanımı, endojen ve ekzojen hormonal faktörler gibi birçok faktöre bağlıdır (33).

Genetik faktörler:

Meme kanserinde genetik faktörler diğer kanserlere oranla daha etkin rol oynar. Özellikle birinci derece akrabasında meme kanseri olanlarda risk yaklaşık iki kat artarken, 50 yaşından sonra genetik faktörlerin yüksek risk periyodu geçmektedir. Meme kanserinin %5- 10' u spesifik herediter mutasyonlara bağlı

olarak kabul edilmektedir. Herediter meme kanserli kadınların yarısında BRCA1 (Breast cancer antigen), 1/3 ünde de BRCA2 mutasyonu izlenmektedir. Bu genler DNA tamirinde rol oynayan tümör süpressör genlerdir (34).

Reproduktif yaşam tarzı:

Kadın olmak tek başına bir risk faktörü olmakla birlikte, kadın olmanın getirdiği çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Erken menarş, geç menapoz, nulliparite, geç ya da az sayıda çocuk doğurmak, infertilite meme kanseri riskini artırmaktadır. Ayrıca laktasyon meme kanserini önleyici bir faktördür (35-36).

Yaş:

Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 35 yaş altında risk fazla olup, postmenapozal hastalarda daha iyi prognoz izlenmektedir. Yaşla ilgili insidans büyük ölçüde over aktivitesinden etkilenmektedir (37).

Endojen Hormonlar:

Östrojen, progesteron ve androjenler meme kanseri gelişmesinde rol almaktadırlar. Over kaynaklı östrojen, progesteron sentezinin kesildiği ve over kaynaklı androjen sentezinin arttığı premenapozal dönemde postmenapozal döneme göre meme kanseri riski artmıştır. Östrojen hormonu hücre proliferasyonunu artırırken apoptozisi inhibe eder. Östrodiol seviyesi yüksek postmenapozal kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (37).

Ekzojen hormonlar:

Oral kontraseptiflerin meme kanseriyle doğrudan bir ilişkisi tam olarak tespit edilmemiş olsada, uzun süreli ya da erken yaşlarda kullanımında meme kanseri riskini düşük oranda artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (38-42).

Postmenapozal hormon replasman tedavisinin de meme kanseri riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu risk kullanım süresi arttıkça doğru orantılı olarak artmaktadır (43).

Beslenme:

Hayvansal yağ tüketimi ve kırmızı et tüketimi meme kanseri riskini artırmaktadır. Meyve ve sebze tüketimi ise aksine bu riski azaltmaktadır. Beslenmeyle birlikte yüksek vücut kitle indeksi meme kanseri insidansını artırmaktadır. Obezite diğer bir risk faktörü olan sedanter hayat tarzından bağımsız, özellikle postmenapozal dönemde etkili olan bir risk faktörüdür (44-45).

Alkol ve sigara kullanımı:

Alkol kullanımı meme kanseri riskini artırmaktadır (46). Sigara antiöstrojenik etkili olsada meme kanseri riskini artırmaktadır (47).

Radyasyon maruziyeti:

Özellikle 40 yasından önce, nükleer patlama, medikal tanı veya tedavi amaçlı iyonize radyasyon maruziyeti ile meme kanseri riskinde artış görülmektedir. Ayrıca 10-14 yaş grubunda Hodgkin lenfoma nedeniyle göğüs bölgesine radyasyon almış çocuklarda ileri yaşta kanser gelişme riski artmaktadır (48).

2.4.2. Meme kanserinde prognostik faktörler

Meme kanserinin seyri tanı sonrası hasta grupları arasında farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle bu hastalardaki klinik ve biyolojik davranış

farklılıkları ile hastalığın progresyonunu ve risk gruplarını öngörmek için prognostik faktörler kullanılır.

2.4.2.1. Yaş

35 yaş altında risk fazla olup, postmenapozal hastalarda daha iyi prognoz izlenmektedir (49).

2.4.2.2. Aksiller lenf nodu metastazı

Aksiller lenf nodu metastazı varlığı meme kanserinde hastalıksız yaşam süresini etkileyen önemli bir prognostik faktördür. Tutulan aksiller lenf nodu sayısı da önemli olup, çalışmalarda lenf nodu negatif, 1- 3 pozitif lenf nodu ve 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu tutulumu gibi gruplandırmalar yapılmaktadır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça hastanın prognozu kötüleşmektedir. Ayrıca ektranodal yayılım olması da kötü bir prognostik faktördür. Lenf nodu negatif hastalarda nüks oranı lenf nodu pozitiflere göre daha azdır. Lenf nodu pozitiflerde ise nüks negatiflere göre daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır (50-52).

Evrelemede aksiller lenf nodu diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi kullanılmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda lenf nodu diseksiyonuna gerek görülmeyebilir (53).

2.4.2.3. Tümör çapı

Evreleme sisteminde kullanılan ve bağımsız bir prognostik faktör tümör çapı, tedavi seçimi ve nüks açısından da önemlidir. Çap büyüdükçe aksiller lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı da etkilenir. Tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kıalmaktadır. Tümör çapı tanının geç konduğunun bir göstergesi olsada, agresif tümörlerde çap hızla artabilmektedir (54).

2.4.2.4. Histolojik Grade (Diferansiasyon)

İnvaziv tümörlerin mikroskopik olarak incelenerek tübül formasyonu oluşturma oranı, hücre çeşitliliğini gösteren nükleer pleomorfizm ve hücre bölünmesinin göstergesi mitoz sayısına göre değerlendirilmesidir. Tübül formasyonu ne kadar çoksa, hücrelerin şekil ve boyutları ne kadar az değişmişse ve mitoz sayısı ne kadar az ise yani grade ne kadar düşükse prognoz o kadar iyidir. Bu parametreler kullanılarak semikantitatif bir skarlama olan, 3 ile 9 puan arasındaki “Bloom Richardson Skoru” elde edilir. 3 puan ile 5 puan arası grade 1 (iyi diferansiye), 6 ve 7 puan grade 2 (orta derecede diferansiye), 8 ve 9 puan grade 3 (kötü diferansiye) tümörü ifade eder (Tablo 1) (55-58).

Tablo 1: Bloom Richardson Skarlama Sistemi

	Skor (puan)
Tubulus yapımı Tümörün büyük kısmında (>75) Orta derecede (%10-75) Minimal veya hiç yok (<10)	1 2 3
Nukleus özellikleri Küçük, uniform hücreler Orta derecede boyut ve şekil farkı, nukleol varlığı Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nukleol	1 2 3
Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan) 0-9 10-19 >20	1 2 3

Toplam skor; 3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III

2.4.2.5. Evre

Hastalığın anatomik yayılımını ve buna göre hangi tedavi seçeneğinin kullanılacağını gösteren güçlü bir prognostik faktördür. Meme kanserinde sıklıkla American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı olup olmaması (N) ve uzak metastaz (M) varlığını esas alan TNM sistemidir (59).

T- Primer tümör

Tx Saptanamayan tümör.

T0 Primer tümöre ait bulgu yok.

Tis Karsinoma in situ.

Tis (DCİS) Duktal karsinoma in situ.

Tis (LCİS) Lobüler karsinoma in situ.

Tis (Paget) Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.

Not:Tümörlü Paget hastalığı tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

T1 Tümör en büyük boyutunda 2 cm veya daha az.

T1mic Mikroinvazyon en büyük boyutunda 0,1cm veya daha az.*

T1a Tümör en büyük boyutunda 0,1 cm' den büyük, 0,5cm veya daha küçük.

T1b Tümör en büyük boyutunda 0,5 cm' den büyük, 1 cm veya daha küçük.

T1c Tümör en büyük boyutunda 1 cm' den büyük, 2 cm veya daha küçük.

T2 Tümör en büyük boyutunda 2 cm' den büyük, 5 cm veya daha küçük.

T3 Tümör en büyük boyutunda 5 cm' den büyük ölçüde.

T4 Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın Bulunması (ülserasyon veya deri nodülü).

Not: Göğüs duvarı tanımı, kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir ancak pektoral kası içermez.

T4a Göğüs duvarına yayılım.

T4b Ödem (portakal kabuğu görünümü), meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.

T4c Yukarıda belirtilen 4a ve 4b' nin birlikte görülmesi.

T4d İnflamatuvar karsinom.**

* Mikroinvazyon en büyük çapında 0,1 cm' den büyük bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Birden fazla mikroinvazyon odağı varsa mikroinvazyonu sınıflamak için sadece en büyük odağın ölçüsü değerlendirilir (tüm odakların toplamı kullanılmaz). Birden çok mikroinvazyon odağının varlığı, birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmelidir.

** Memenin inflamatuvar karsinomu genellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffüz belirgin deri endürasyonu ile karakterlidir. Klinik olarak inflamatuvar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d), eğer deri biopsisi negatifse ve lokalize ölçülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre pTx kabul edilir. Evre T4b ve T4d' de belirtilenler hariç, meme başının retraksiyonu veya diğer deri değişiklikleri T1, T2, T3' te de sınıflamayı etkilemeksizin görülebilir.

N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1 Aynı taraf fiks olmayan düzey 1- 2 aksiller lenf nodları metastazı.

N2 Aynı tarafın fiks düzey 1- 2 aksiller lenf nodlarında metastaz veya aksiller lenf nodlarının metastazı olmadığı durumlarda aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tesbit edilebilen* metastaz.

N2a Birbirlerine veya diğer yapılara fiks olan ipsilateral düzey 1- 2 aksiller lenf nodlarında metastaz.

N2b Klinik olarak tesbit edilebilen* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz, klinik olarak düzey 1- 2 aksiller lenf nodları tespit edilemiyor.

N3 Aynı taraf infraklavikular lenf nodları (düzey 3 aksiller) düzey 1- 2 aksiller lenf nodu metastazı olarak veya olmaksızın metastazlı; veya klinik olarak tesbit edilebilen* aynı taraf düzey 1- 2 aksiller lenf nodları ve internal mamarian lenf nodları metastazlı; veya aynı taraf supraklavikular lenf nodlarında aksiller ve internal mamarian lenf nodu tutulumu olarak veya olmaksızın metastazlı.

N3a İnfraklaviküler lenf nodu metastazı.

N3b İnternal mamarian ve aksiller lenf nodu metastazları.

N3c Supraklavikular lenf nodu metastazı.

*Klinik olarak tesbit edilebilenin anlamı lenfosintigrafi dışındaki görüntülemelerle veya klinik ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi incelemelerle yüksek malignite şüphesi olmasıdır.

M- Uzak Metastaz

M0 Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz yok.

cM0(i+) Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok ancak semptom veya metastaz bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya nonreyonel nodlarda 0,2 mm’ den büyük olmayan moleküler ya da mikroskopik depozitler.

M1 Klinik ve radyolojik olarak saptanmış histolojik olarak 0,2 mm’ den büyük metastaz var. TNM sisteminde M0 M0(i+)' yı da içermektedir.

Tablo 3: TNM sistemine göre evreler

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1*	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T herhangi	N3	M0
Evre 4	T herhangi	N herhangi	M1

* T1 T1mi' yi kapsamaktadır.

** Sadece nodal mikrometastaz içeren T0 ve T1 tümörler evre 2A’ dan ayrılarak 1B’ ye girerler.

2.4.2.6. Hormon Reseptörleri

Hormon reseptörleri hormon tedavisi, kemoterapiye yanıt ve sağkalım ile ilişkili olduğundan tedavi planlaması ve prognoz açısından önemlidir (60).

Östrojen ve progesteron dolaşımından hücre içine girerek sitozol ve nükleustaki östrojen ve progesteron reseptörlerine (ER, PR) bağlanarak hormon reseptör kompleksini oluşturur. Bu kompleks dimerize olan kısa DNA sekanslarındaki hedef noktalara bağlanarak fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler. ER ve PR pozitif tümörler tedaviye daha iyi yanıt verirler ve iyi prognozludurlar (61). Primer meme kanserlerinin % 55- 65' i, metastazlarının ise % 45- 55' i ER pozitifken, primer ve metastatik meme kanserlerinin % 45- 60' ı PR pozitifdir. ER pozitif tümörlerde tedavi yanıtı % 55- 60, negatiflerde ise % 8 oranındadır. ER ve PR birlikte pozitif olduğunda hormon tedavisine yanıt % 75- 80' lere çıkmaktadır (62).

2.4.2.7. Tümör proliferasyon hızı ve moleküler faktörler

Yüksek proliferasyon hızına sahip tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Hücre proliferasyonu; mitotik indeks, S-faz reaksiyonu, timidin işaretleme indeksi, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyiciler olan Siklin A ve Ki-67 gibi parametreler aracılığıyla değerlendirilir. Ayrıca Katepsin D gibi kanser hücre proliferasyonunda rol alan enzimler değerlendirilir (63).

p53 geni 17. kromozomun kısa kolunda yer alan bir tümör supressör gen olup, hücre siklusunda DNA hasarında hücrenin G1 fazından S fazına geçişini denetler. Bu gende mutasyon olunca bu fonksiyon durur. Meme kanserleri ile bu gendeki mutasyon arasında yakın ilişkiler gösterilmiştir (64). Meme kanserli hastaların % 20- 30' unda p53 inaktivasyonu gözlenmiştir (16).

Onkogenler hücre çoğalması ve diferansiasyonunu kontrol eden protoonkogenlerin türevleridir. Bunlardan meme kanserinde pratikte en çok

alışılanı CerbB-2' dir (HER2). Hücre bölünmesi ve farklılaşmasında görev alan önemli bir medyatör olan bu genin yapısında bir değişiklik meydana geldiğinde veya amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu sonucu kanser patogenezinde rol oynar. CerbB-2 plazma membranına yerleşen epidermal büyüme faktörüne (EGF) benzerlik gösteren bir transmembran reseptör proteinidir. Meme karsinomlarının % 15- 25' inde CerbB-2 amplifikasyonu vardır. CerbB-2 aşırı ekspresyonu kötü bir prognostik faktör olup, genellikle yüksek gradeli, lenf nodu metastazı pozitif, hormon reseptörü negatif tümörlerde görülmektedir. Ayrıca CerbB-2 pozitif hastalarda nüks oranı negatiflere göre daha fazladır. CerbB-2 pozitif hastalarda bu onkogene yüksek bağlanma kapasitesine sahip, insanlara göre geliştirilmiş bir rekombinant monoklonal antikor olan Trastuzumab (Herceptin) kullanılır. Bu biyolojik düzenleyici CerbB-2' yi aşırı üreten meme kanseri hücrelerinin büyümesini baskılar (65-66).

DNA hasarının tamirinde rol alan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin hasarı sonucu oluşın DNA hasar birikimleri kansere neden olmaktadır. BRCA gen mutasyonu olan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri olma riski diğer kadınlara oranla daha yüksektir (67-68).

Ayrıca apoptozda rol oynayan bcl-2 ER varlığı ile korelasyon gösterirken, hücre membran reseptörü olan EGFR amplifikasyonu kötü prognozla ilişkilidir. Yine hücrelerin S fazına geçmelerini stimüle eden Siklin E yüksekliliği ve siklin / siklin bağımlı kinaz kompleksini inhibe eden P27 dşkliliği kötü prognostik faktörlerdir (69).

2.4.2.8. Histolojik tümör tipi

Tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, müsinöz karsinom, papiller karsinom, sekretuar karsinom ve adenoid kistik karsinom iyi prognozlu meme kanserlerine örnek olurken, taşlı yüzük hücreli karsinom, metaplastik karsinom kötü prognozlu türlerdir. Meme kanserinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanan histolojik tip sınıflaması kullanılmaktadır.

2.4.2.8.1. Memenin patolojik sınıflaması (WHO)

1) İn Situ Karsinomlar:

- Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
- Duktal karsinoma in situ (DCIS)

2) İnvaziv Karsinomlar:

- İnvaziv duktal karsinom
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tübüler karsinom
- Medüller karsinom
- Müsinöz karsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
 - Müsinöz kistadenokarsinom
 - Müsinöz karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Nöroendokrin tümörler
 - Solid nöroendokrin karsinom

- Atipik karsinoid tümör
- Küçük hücreli / oat cell karsinom
- Apokrin karsinom
- Metaplastik karsinom
 - Saf epitelyal karsinom
 - Mikst epitelyal mezenkimal metaplastik karsinom
- Lipidden zengin karsinom
- Sekretuar karsinom
- Onkositik karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- İnflamatuar karsinom

DCIS duktusun içinde çoğalarak duktus boyunca yayılır ancak bazal membranı aşmazlar. İntraduktal karsinomların % 60' ı kalsifikasyon içerir. Tümöral epitel hücrelerindeki farklılıklara göre komedo, kribriform ve papiller olarak üç tipe ayrılırken, komedokarsinom bunların en kötü prognozlu olanıdır (70).

LCIS terminal duktuslarda ve asinüslerde proliferasyonlar beraber kohezyon kaybı ve az sayıda mitoz gösteren oval veya yuvarlak çekirdekli hücrelerle karakterizedir. Tüm kanserlerin % 1- 6' sını, noninvaziv kanserlerin % 30' unu oluşturur. Multifokal ve bilateral izlenebilmekte olup genellikle mamografik ve klinik bulgu vermezler (71).

İnvaziv duktal karsinomlar memenin duktus epitelinden gelişen tümörler olup, herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu

gruba alınır. Son yıllarda duktal karsinom NOS (özellik göstermeyen tip) olarak adlandırılmaktadır. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 75' lik bir kısmını oluştururlar. Sıklıkla kalsifikasyon eşlik edebilirken, perinöral invazyon, lenfatik invazyon ve vasküler invazyonla birlikte görülebilir. Histolojik olarak değişik derecelerdeki duktal elemanlar veya stromayı infiltre eden kordon yapılarından oluşmaktadırlar. Pleomorfik karsinom, osteoklastik dev hücreli karsinom, koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom ve melanositik özellik taşıyan karsinomlar gibi alt tipleri mevcuttur (72).

İnvaziv lobüler karsinomlar varyantlarıyla birlikte tüm invaziv lobüler karsinomların yaklaşık % 15' ini oluşturur. Kalsifikasyonu invaziv duktal karsinoma göre daha nadir olup, diffüz büyüme eğilimi ve multifokal olabilmesi nedeniyle mamografide saptanması güçtür. Bilateral olma olasılığı da diğer invaziv kanserlere göre daha fazladır. Lobüler karsinomlarda sıklıkla normal glandüler yapılar korunur. Malign hücreler daha küçük, daha az pleomorfik, mitotik indeks düşük, nekroz daha nadirdir. Kohezyon yokluğu bu tümör için ayırt edici bir özelliktir (73-74).

Tübüler karsinom bir lümen etrafını çevreleyen tek kat iyi diferansiye epitel tarafından yuvarlak veya oval tübüler yapılarla karakterizedir. Tüm meme karsinomlarının % 2' sini oluşturmaktadır. Nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite az olup, daha az aksiller metastaz eğilimindedir.

İnvaziv kribriform karsinom küçük, düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturmalarıyla karakterize, genellikle kitle oluşturmayan, mikrokalsifikasyonların eşlik ettiği iyi prognozlu bir tiptir.

Müsinöz (Kolloid) karsinom genellikle ileri yaş kadınlarda görülmekle birlikte prognozu iyidir. Tümör yavaş büyüyüp gelişir ve lenf nodu metastazı neredeyse görülmez. Müsin ürettiklerinden bol miktarda müsinöz materyal ile çevrili karsinom hücrelerinden oluşması tipiktir. Müsinöz karsinom, müsinöz kistadenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olmak üzere üç çeşidi vardır (75).

Medüller karsinom tüm meme kanserlerinin % 5- 7' sini oluşturan bu grup, duktal tip kanserlere göre daha genç yaşta görülmektedir. 35 yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin % 11' i medüller kanserdir. Medüller karsinom çok az stroma, belirgin lenfoplazmositer infiltrasyon içerisinde az diferansiye hücrelerin oluşturduğu kordonlarla karakterize iyi sınırlı bir tümördür. Nükleer pleomorfizm ve mitoz yüksek seviyede olup, sinsityal bir yapı mevcuttur (76).

İnvaziv papiller karsinom sıklıkla postmenapozal dönemde ve % 1- 2 sıklıkta görülmektedir. Sınırlı ince veya künt papillaların solid alanlar şeklinde stromaya uzanımları ile karakterizedirler.

İnflamatuvar meme karsinomu en agresif meme karsinomu olarak bilinen bu tip daha çok postmenapozal dönemde görülür. Memede kitle, ağrı, deride eritemle seyreden ağır bir klinik tabloya sahiptir. Meme başı retraksiyonu, ciltte kalınlaşma da eşlik edebilen bulgulardır.

Paget Hastalığı (Meme başı karsinomu) meme başının kronik ekzematoid görünümü ile santral duktal karsinomun birlikte bulunmasıdır. Sıklıkla menapozal ve perimenapozal dönemde görülen bu tip meme başında yanma, kaşınma ve ağrı

ile başlar. Hiperemi ve ülserasyon izlenirken meme başı altındaki duktuslar dilatedir (77).

2.4.3. Meme kanserinin görüntülemesi

Meme kanserinin erken tanısı ve tedavisinin takibi mamografi, USG, MRG, sintimamografi, PET/BT gibi görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden beklenen kolay uygulanabilen, tekrarlanabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ve düşük maliyetli olmasıdır.

2.4.3.1. Mamografi (MG)

Mortalitenin azaltılması ve erken tanı koyabilmek için günümüzde tarama tetkiki olarak kullanılmaktadır. Mamografi memenin kas, yağ ve glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılmakta olan bir yumuşak doku radyografi yöntemidir. Mamografinin tarama yöntemi olarak kullanılmasına bağlı 50 yaş üzeri meme kanserli kadınların yaşam süresinde önemli derecede iyileşme (mortalitede % 30 azalma) elde edilmiş olmasına karşın, 50 yaş altındaki kadınlarda mortalitede anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Premanopozal kadınlar için tipik olan yoğun, proliferatif meme dokusu mamografinin spesifitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (78).

Mamografi meme kanseri tanısında yoğun meme dokusu olan kadınlarda % 25-45 yanlış negatiflik orana sahiptir. Bu nedenle mamografik anormallikler çoğu malign olmayan biyopsi örneğinin alınmasına neden olur. Yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda yağlı meme dokusu bulunan kadınlara oranla meme kanseri yaklaşık altı kat daha fazla görülmektedir. Mamografi

yüksek duyarlılığa sahip 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 (79-80).

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemine (BI-RADS) göre meme lezyonları malignite olasılıklarına göre 5 gruba ayrılmıştır (81).

BI-RADS-0: Ek inceleme gerektirenler (ek çekimler ya da ultrasonografi) ya da tekrar edilmesi gerekenler ya da fokal asimetri gibi eski filmlerine ihtiyaç duyulanlar bu gruptadır.

BI-RADS-1: Normal meme. Memeler simetrik ve kitle, çekinti veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur.

BI-RADS-2: Benign bulgular. Kalsifiye fibroadenom, multipl salgısal kalsifikasyonlar, yağ kisti, lipom gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ya da karışık dansitede hamartomlar gibi benign lezyonlar bu gruba dâhildir.

BI-RADS-3: Yüksek olasılıkla benign bulgular. Kısa aralıklarla takip gerektirenler: % 2'den daha az malignite riski olanlar bu gruptadır. Kalsifiye olmayan iyi sınırlı solid lezyonlar, fokal asimetri, kümelenmiş noktasal kalsifikasyonlar bu gruptadır. İlk saptandıktan sonraki 6.ayda unilateral mamogram, aynı ise ilk tespitten 12 ay sonra bilateral mamogram, aynı ise 12 ay sonra tekrar bilateral mamogram alınır ve toplam 2 sene sonunda BI-RADS-2 olarak kabul edilir.

BI-RADS-4: Şüpheli bulgular. Malignite için tipik bulgular göstermeyen ancak

3. gruba göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Ele gelmeyen ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girmektedir. Bu grup lezyonlarda malignite oranı % 35'e ulaşmaktadır. Grup 4 lezyonlarda biyopsi gerekliliği mevcuttur. Alt gruplara ayrılır.

BI-RADS-4A: Düşük malignite olasılığı olanları kapsar. Örneğin iyi sınırlı, ele gelen solid kitleler, ele gelen komplike kistler ya da abseler bu gruba dahildir.

BI-RADS-4B: Orta derecede şüpheli lezyonları kapsar.

BI-RADS-4C: İlimli yüksek malignite olasılığı olan lezyonları kapsar.

BI-RADS-5: Meme kanseri olasılığı yüksek lezyonlardır. Malignite olasılığı % 95'ten daha fazladır. Işınsal, düzensiz sınırlı ve pleomorfik kalsifikasyonlar içeren ya da yüksek dansiteli, segmental ya da çizgisel kalsifikasyonlar içeren lezyonlar bu sınıftadır. Bu gruptaki lezyonlara cerrahi girişim öncesi biyopsi; eksizyonel veya perkütan biyopsi şeklinde uygulanabilir. Tanı ve/veya tedavi amacı ile ilk aşamada eksizyonel biyopsi tercih edilebilmektedir. Böylece tümörün histolojik tipi, intraduktal bölümünün olup olmadığı belirlenerek cerrahi sınırlar incelenir. Bu yöntemle cerrahi tedavi iki basamakta gerçekleşmektedir (81).

Günümüzde daha kabul edilen yaklaşım ise cerrahi girişim öncesi perkütan kor iğne biyopsi yapılarak tanıya gidilmesidir. Liberman ve arkadaşları

BI-RADS-5 grubundaki kitle lezyonlarının % 77'sinde 14-gauge (G) tabanca-iğne sistemleri kullanılarak yapılan kor iğne biyopsilerinin cerrahi biyopsiyi gereksiz kıldığını bildirmektedir (82).

BI-RADS-6: Malignite biyopsi ile kanıtlanmış lezyonlardır.

Orel ve ark. 1312 lezyonla yaptıkları çalışmada, mamografik olarak karar verilen BI-RADS-2 lezyonlarda % 0, BI-RADS-3 lezyonlarda % 2, BI-RADS-4 lezyonlarda % 30, BI-RADS-5 lezyonlarda % 97 malignite oranları, Liberman ve ark. nın biyopsi ile karar verilen ve sadece mamografi ile tespit edilen 492 lezyonla yaptıkları çalışmada ise BI-RADS-3 lezyonlarda % 2, BI-RADS-4 lezyonlarda % 34 ve BI-RADS-5 lezyonlarda % 81 malignite oranları tespit edilmiştir (83).

2.4.3.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, ultrasonik dalgalar oluşturan ve transduserler aracılığı ile görüntü elde edilen bir tanı yöntemi olup, radyasyon içermemektedir. Kistik ve solid lezyonların ayrımında, mamografi ile değerlendirilemeyen palpabl kitlelerin görüntülenmesinde, dens memesi ya da meme implantı olan kadınlarda, mamografide görüntüleme alanına girmeyen lezyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca palpabl kitlesi olmayanlarda ve 35 yaş altı kadınlarda tercih edilmektedir. Gereksiz biyopsi ve takipleri önlerken, biyopsilerde de rehberlik görevini üstlenir (84).

2.4.3.3. Sintimamografi (SMG)

MG ve USG tanı ve taramada en sık kullanılan yöntemler olsada benign malign lezyon ayrımında yetersiz kalabilmekte ve gereksiz fazladan negatif biyopsiler yapılmasına neden olabilmektedirler. SMG bu noktada diğer görüntüleme yöntemlerine katkı sağlayan, radyonüklidler kullanılarak uygulanan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Galyum-67 (Ga-67), Teknesyum-99m metilendifosfonat (Tc-99m MDP), Talyum-201 klorid (Tl-201), işaretli

somatostatin analogları ve Tc-99m metoksi-izobütil-izonitril (MİBİ) SMG tetkikinde kullanılan ajanlardır. Tc99m MIBI sintimamografi yüksek duyarlılığı ve MG' nin özgüllüğünü artırması nedeniyle meme kanseri görüntülemesinde günümüzde kullanılmaktadır (85-86). Tümör hücreindeki tutulum; transmembran potansiyeli, hücredeki mitokondri sayısı ve multi drug rezistans (MDR) mekanizmasında rol oynayan P-glikoproteinine bağlıdır. Tc-99m MİBİ yüksek bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, benign ve malign lezyonların ayırımında etkili bir yöntemdir. 5340 hastanın değerlendirildiği 64 çalışmanın meta analizinde Tc-99m MİBİ sintigrafisinin duyarlılığı % 85,2 özgüllüğü % 86,6 ve doğruluk oranı % 85,9 olarak saptanmıştır (87). Ayrıca aksiller lenf nodu metastazlarının saptanması, kemoterapiye dirençli ya da duyarlı hastaların belirlenmesi, kemoterapi yanıtının değerlendirilmesi ve tümör skar dokusu ayırımında noninvaziv güvenilir bir yöntemdir (88).

SMG' nin endikasyonları; şüpheli MG, dens meme dokulu hasta, palpabl kitlenin MG ile saptanmaması, meme implantı olması, parankimal meme hastalıkları, kuşkulu mikrokalsifikasyonlar, memenin iyatrojenik yapısal bozuklukları, primeri bilinmeyen aksiller lenf nodu adenokarsinom metastazı, tümör belirteçleri yüksekken palpabl kitle olmaması, hastalığın yaygınlığının saptanması, multifokal hastalık şüphesi, biyopsi yapılacak alanların belirlenmesidir. Palpe edilemeyen ve 1 cm' den küçük lezyonlarda SMG' nin duyarlılığı belirgin azalmaktadır. Ayrıca fibroadenom, apse, mastit gibi benign patolojilerde yanlış pozitifliğe bağlı özgüllük düşebilmektedir. Son yıllarda kabul

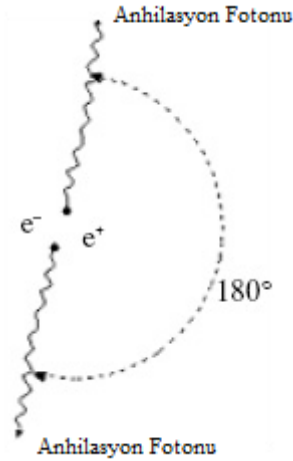
gören görüş SMG' nin MG ile tanıda güçlük çekilen vakalar için tamamlayıcı bir tetkik olduğudur (89).

2.4.3.4. PET/BT

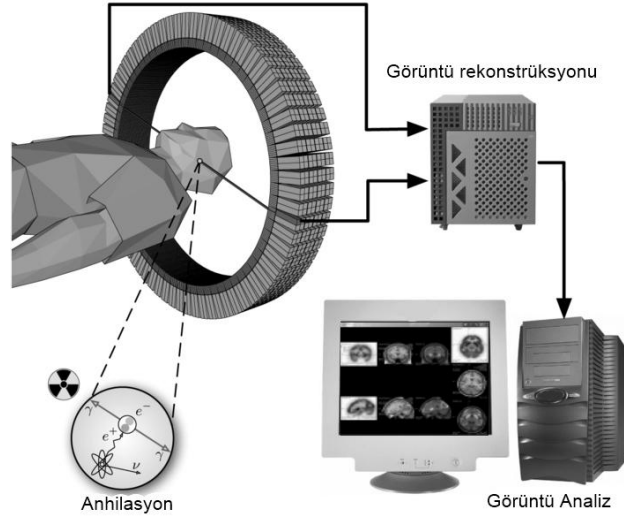
Pozitron emisyon tomografisi, pozitron yayan bir radyofarmasötüğün vücuda verilmesi ve sonrasında radyoaktif ajanın dağılımının ve kinetiğinin görüntülenmesine dayanan noninvaziv bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir.

2.4.3.4.1. PET fiziği

PET ile görüntülemenin temeli, pozitron anhilasyonu sonucunda ortaya çıkan ve aralarındaki 180 derece açı ile zıt yönlerde hareket eden anhilasyon fotonlarının karşılıklı dedektörler ile saptanması ve bu fiziksel olayın işleme sonucu görüntü haline getirilmesi ilkesine dayanmaktadır (Şekil 2,3).



Şekil 2: Pozitron-elektronun yok olma olayı. Kararlı hale gelmek için nükleer dönüşüm sonucu ortaya çıkan pozitron, yok olmadan önce madde içinde, enerjisine bağlı olarak 2-7 mm kadar yol alır ve ortamda elektronla etkileşerek yok olur. Yok olma sonucunda birbirine eşit enerjide (511 KeV) ve $180^{\circ} \pm 0.25$ açıyla zıt yönde iki tane anhilasyon fotonu oluşur.

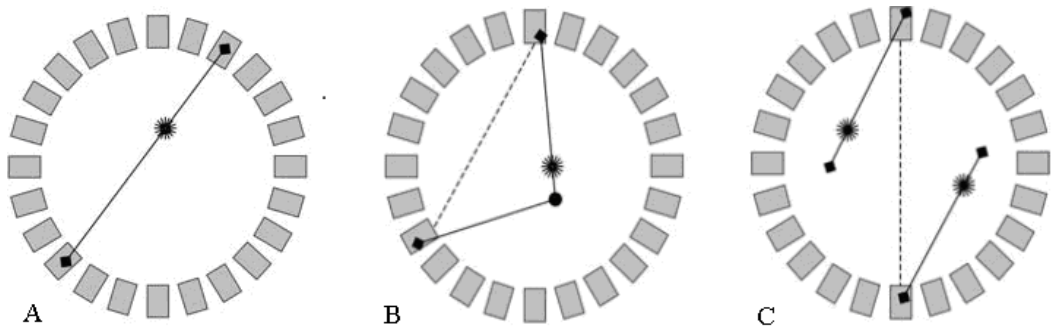


Şekil 3: PET'in çalışma prensibi

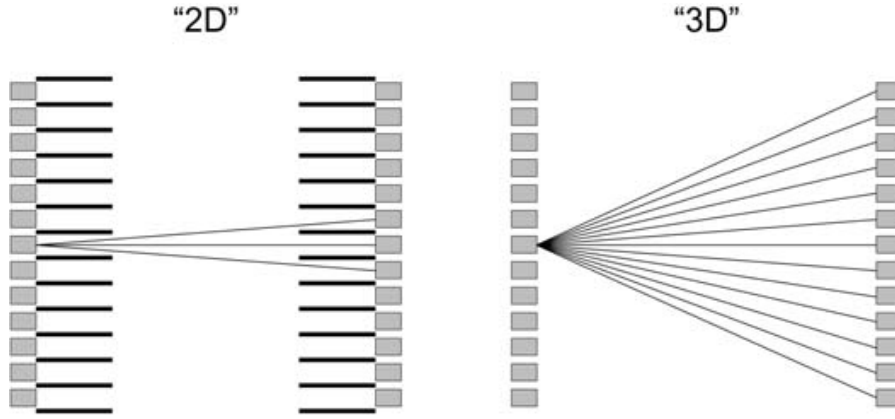
PET'in temelini oluşturan olay pozitron ışımasıdır (PI). Fazla proton içeren atomlar elektron yakalama veya PI ile kararlı hale gelmektedirler. PI oluşturabilmesi için izotopun 1.02 MeV ya da daha fazla enerjisinin olması gerekmektedir.

Pozitron, elektron ile aynı özelliklerde ancak zıt yüklü olan bir karşı maddedir. Pozitron çekirdekten fırlatıldıktan sonra hızı sıfıra ulaşana ya da yaklaşıp kadar kinetik enerjisini çevredeki atomlara aktarmaya başlar. Vücut içerisinde kinetik enerjisini kaybederek dokularda 2-7 mm ilerleyebilir. Bu olay yaklaşık 10^{-9} sn sürer. Bu sırada β^+ dokuda karşılaştığı bir elektron (β^-) ile etkileşime girerek kütlelerini tamamen enerjiye dönüştürmesi olayına anhilasyon denir. Sonuçta 511 keV enerjili ve birbirini ile yaklaşık 180 derece açı ile hareket eden iki adet foton meydana getirir. İki foton karşılıklı duran iki dedektör tarafından neredeyse aynı anda algılanır ve buna koincidans saptanması denir. Bu iki dedektörü birleştiren hayali çizgiye "line of response" ve iki fotonun kolimatör kullanılmadan saptanması nedeniyle tekniğe de elektronik kolimasyon denir.

Belirlenmiş zaman penceresinde karşılıklı iki dedektör tarafından saptanan koinsidans olayları 3 çeşittir (Şekil 4). Anhilasyon fotonları dokudan geçerken Compton saçılımına uğrayabilirler. Bu durumda uygun enerji ve zaman aralığında iki zıt dedektör tarafından algılanan saçılım koinsidans gerçekleşmiş olur (Şekil 4B). Farklı pozitron anhilasyon yerlerinden kaynaklanan iki ilgisiz 511 keV'lik foton belirlenen zaman aralığında dedektör çifti tarafından saptanırsa bu olaya rastgele koinsidans (Şekil 4C) adı verilir. Rastgele koinsidanslar geri plandaki aktivitenin ve bu nedenle görüntü kontrastının kaybına neden olurlar. İnce NaI(Tl) kristalleri gibi etkinliği düşük dedektörlerde ve 3-D görüntülemelerde sorun yaratırlar. Gerçek koinsidans dışındaki koinsidansların önlenmesi için kullanılan yöntemlerin başında septa ile aksiyel kolimasyon uygulaması yer almaktadır (Şekil 5). Septa kullanımı istenmeyen koinsidans olaylarının saptanmasını azaltırken gerçek koinsidansı da azaltarak duyarlılıkta azalmaya neden olmaktadır.



Şekil 4: Koinsidans tipleri. A. Gerçek koinsidans. B. Saçılım koinsidans C. Rastgele koinsidans.



Şekil 5: PET kameralarında septa kullanımı. Soldaki görüntüde septalar yardımı ile bir dedektör ancak kendi veya komşu sıradaki dedektörler ile koinsidans oluşturabilirken, sağdaki görüntüde septa kullanılmadığı için oluşabilecek koinsidans miktarı artmaktadır.

Fotonun dedektörde ilk etkileştiği eleman sintilasyon kristalleridir. Kristalde 3 çeşit fiziksel olay ortaya çıkmaktadır. En sık olan ve istenmeyen olay Compton saçılımıdır. Foton, atomların dış elektronları ile etkileşmekte enerjisinin bir kısmını kaybederek yeni bir yöne saçılmaktadır. Daha az sıklıkta oluşan foto elektrik olay asıl istenen olaydır. Burada gelen foton atomun iç elektronuna enerjisini aktarır ve yok olur. Dışarı çıkan bu elektron kristalde hareket ederken diğer atomların iyonize olmasına neden olur. Bu iyonize atomlar eski konumlarına dönerken çevreye ışık ve enerji salarlar.

Dedektör yapısındaki ikinci parça kristallerde oluşan bu parlamayı yüksek voltaj akımı ile arttıran ve kayıt edilebilir hale getiren foton çoğaltıcı tüplerdir.

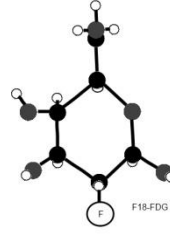
Puls yükseklik analizörü, 511 keV enerjideki fotonları istenmeyen fotonlardan ayırmaya yardım eder.

PET' in içerisindeki elektronik devreler her bir kristalden gelen elektriksel uyarıları değerlendirmekte ve bir dizi algoritma kullanarak gerçek koincidansları ayırmaktadır. Bu amaçla kullanılan algoritmalarından bazıları şunlardır: Koincidans penceresi; iki zıt yönlü olayın aynı olayın parçası olduğunu kabul etmek için gereken süredir. Genel olarak 10 ns' den kısa olmalıdır. Uçuş Süresi (time of flight); merkez noktadan 30 cm uzakta gerçekleşen bir olayda iki fotonun dedekte edilmesi arasında yaklaşık 1 ns süre farkı oluşmaktadır. İki fotonun dedekte edilmeleri arasındaki süre farkının ölçülmesi bu olayın line of response' ta hangi noktada olduğu konusunda fikir verebilmektedir.

Artan duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri ile PET/BT standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Bu yöntem ile BT sağladığı anatomik bilgilerin yanı sıra, önceleri atenüasyon düzeltmesi amacıyla 30 dakika kadar süren radyoaktif kaynak kullanılarak yapılan transmisyon görüntüsünün 30-40 saniyede tamamlanmasını sağlamıştır. BT görüntüsü çok kısa bir zamanda elde edilmesine karşın PET görüntüsünün alınması zaman alan bir süreçtir. Bu nedenle bazı durumlarda hastanın hareketi veya vücudunda meydana gelen istemsiz fiziksel değişiklikler nedeniyle yanlış atenüasyon düzeltmeleri oluşabilmektedir. Bunu önlemek için seçilmiş hastalarda kardiyak siklus veya diyafram hareketi ile gated PET/BT görüntülemesi yapılabilir (90-91).

2.4.3.4.2. FDG'nin tutulum mekanizması

PET ile yapılan görüntülemede en sık glukoz analogu olan FDG kullanılmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. 18Flor işaretli 2-floro-2deoksi-D-glukoz.

Glukoz ($C_6H_{12}O_6$) hücreler için enerji kaynağı olarak ve ara metabolit olarak görev yapan bir monosakkarittir. Tokluk halinde birçok doku glukozu enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Açlık durumunda ise beyin harici dokularda glukoz kullanımını azaltmaktadır. İlk 1924 yılında Otto Warburg, kanser hücrelerinin yüksek mitotik aktivitelerini sürdürebilmek için glukozu ihtiyaç duyduğunu ortaya koymuştur ve çoğu malign tümörün glukoz metabolizmasının artışı sonucu hipermetabolik olduğu uzun süredir bilinmektedir (Warburg etkisi) (92).

Enjeksiyon sonrasında hızlı bir şekilde vücutta dağılan FDG hızla kandan hücrelere geçer. FDG'nin vücuttaki biyodağılımı; glukoz transport proteini, hegzokinaz ve glukoz 6 fosfataz arasındaki dengeye bağlıdır. Bu Lumped sabiti olarak adlandırılır. Hücre içine giren FDG, hegzokinaz enzim aktivitesi ile FDG-6-fosfata dönüştürülmekte ancak sonraki basamaklara ilerlemeyerek hücre içinde birikmektedir. Malign hücrelerdeki glukoz taşıyıcılarının artışı (93-94), artmış

heksokinaz aktivitesi (95) ve defosforilasyonun azalması (96) sonucunda FDG bu hücrelerde normal hücrelere oranla daha fazla tutulmaktadır.

Kinetik özellikleri nedeniyle enjeksiyon sonrası kan havuzunun temizlenmesi ile optimum görüntü 45-60. dakikalar arasında alınmaktadır. Ancak kanser çeşitleri arasında FDG tutulumunda belirgin farklılıklar izlenebilmektedir. Bazılarında tutulumun plato yapması 4-6 saat sonrasına dek uzayabilmektedir (97).

FDG tutulumu malignite dışındaki bazı durumlarda da artabilmektedir. Enfeksiyon-enflamasyon durumlarında, kemoterapi (98) ve radyoterapi (99) sonrası erken dönemde, hipoksi durumunda ve tamamen fizyolojik olaylar sonucu artmış FDG aktivitesi yorumlamayı güçleştirebilmektedir.

FDG'nin vücuttan ana atılma yolu böbreklerdir. Glukoz ve FDG glomerüllerden serbest olarak süzölmektedir. Ancak glukozun tersine FDG tüböllerdeki sodyuma bağımlı glukoz taşıyıcıların substratı değildir ve geri emilimi olmamaktadır.

2.4.3.4.3. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı

FDG bazı organ ve dokularda fizyolojik olarak tutulum göstermektedir. Beyin dokusu için temel enerji kaynağı glukozdur, bu nedenle gri cevherde normalde yüksek FDG tutulumu olmaktadır. Kalpte düşük düzeyde FDG tutulumu normaldir. Oksitatif koşullarda enerjisini serbest yağ asitlerinden temin eden kalp dokusu, iskemik koşullarda glukoz kullanabilmektedir. Yoğun FDG aktivitesi izlenen yerlerden bir diğeri de idrar yolu ile atılması nedeniyle böbrekler ve idrar

aktivitesi nedeniyle bazı durumlarda üreterler ve mesanedir. Diğer birçok organ ve dokuda FDG'nin fizyolojik veya değişkenlik gösteren tutulumu izlenebilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. FDG'nin fizyolojik dağılım bölgeleri

Beyin gri cevher	Kemik iliği
Göz kasları	Tiroid bezi
Pterigoid kaslar	Timus
Burun ucu	Areola
Masseter kasları	Kan havuzu
Dil kasları	Aktif plaklar
Ağız mukozası	Akciğer hilusları
Palatin ve lingual tonsiller	Kalp
Adenoidler	Dalak ve karaciğer
Vokal kordlar	Gastrointestinal sistem
Sternokleidomastoid kaslar	Böbrekler, üreter, mesane
Kahverengi yağ dokusu	Uterin kavite
Prevertebral kaslar	Gonadlar
Spinal kord	Çocuklarda büyüme plakları

2.4.3.4.4. FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve SUV değeri

PET ile ölçülen FDG konsantrasyonu 3 bileşenden oluşmaktadır: fosforile hücre içi FDG, fosforile edilmemiş hücre içi FDG ve fosforile edilmemiş damar içi FDG. Bunlardan sadece fosforile edilmiş FDG tümör hücrelerinin metabolik aktivitesi ile yakından ilgilidir. Gündelik kullanımda FDG tutulumu sıklıkla SUV belirlenerek sayısallaştırılmaktadır. Standart tutulum değeri, belirlenmiş bir zamanda tümör dokusundaki aktivite yoğunluğunun enjekte edilen doza ve sıklıkla hasta ağırlığına göre normalize edilmesiyle hesaplanan bir değerdir (Şekil 7). Bu değer aynı zamanda yağsız vücut ağırlığına (lean body mass, SUL) ya da vücut yüzey alanına göre normalize edilerek de hesaplanabilir (100).

$$SUV = \frac{\text{Bozunma düzeltilmesi yapılmış aktivite miktarı (kBq) / doku hacmi (ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG miktarı (kBq) / Hastanın kilosu (g)}}$$

Şekil 7. Standart tutulum değeri (SUV).

Standart tutulum değeri kullanılarak sayısallaştırma yapılmasının arkasındaki temel neden enjeksiyondan yeterli zaman sonra intravasküler FDG'nin ve fosforile edilmemiş hücre içi FDG miktarının, hücre içi fosforile FDG düzeyine göre ihmal edilebilecek kadar küçük olmasıdır. Bu durumda FDG'nin fosforilasyon hızı SUV ile doğrudan orantılı olmaktadır.

Rutin tüm vücut PET taramalarında SUV'un kolay elde edilebilir bir değer olmasına karşın bu değerın tümör glukoz kullanımı dışındaki birçok nedenden etkilenebileceğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bu nedenler arasında enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen süre, lezyonun boyutu, görüntü rekonstrüksiyon parametreleri ve PET cihazının uzaysal çözünürlüğü gibi etkenler yer almaktadır (101). Ayrıca farklı merkezler arasındaki değerler birlikte incelenirken standardizasyonun yeterli olmaması önemli bir sorun oluşturabilir (102). Kan şekeri düzeyi tümöral FDG tutulumunu ciddi oranda etkileyebileceği bilinmekte olup kan şekerini düşürmek için insulin kullanılması da radyofarmasötığın biyolojik dağılımını değiştirerek hesaplanan SUV değerine etkide bulunabilir (103). Standart tutulum değeri hesaplamalarında sapmalara neden olabilecek bir başka sorun da özellikle kemoterapi alan hastalarda damar yolu sorunlarına bağlı paravenöz enjeksiyon olmasıdır (104).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi

Bölümümüze 2009-2012 yıllarında meme kanseri tanısı alan ve evreleme amacıyla başvuran 155 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların rutin histopatolojik değerlendirme sonuçları, klinik ve laboratuvar bilgileri kaydedildi.

Çalışmaya yerel etik kurul onayı alınmıştır (27 Haziran 2012, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 5847 numaralı kararı).

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Histopatolojik olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da Tru-cut biyopsi ile meme kanseri tanısı olması
- Hastanın primer evreleme amacı ile Gazi Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim dalında PET/BT çekirmiş olması
- PET/BT öncesinde meme kanseri dışında herhangi bir kanser tanısının bulunmaması
- PET/BT öncesinde hiçbir nedenle KT veya RT almamış olması

3.2. PET/BT Prosedürü

Tüm PET taramaları Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart FDG PET-BT görüntüleme protokolüne göre yapılmıştır. Bu protokolda hastalar en az 6 saat süreyle aç kalmakta ve işlem öncesinde kan şekeri düzeyinin 160 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET-BT görüntülemesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (doz = 0.14 mCi/kg) 60 dakika sonra, GE Discovery ST PET-BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90

mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin aksiyel spatial rezolüsyon değeri görüntüleme alanının (FOV) merkezinde 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenilerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır.

Araştırmamızda tüm FDG PET-BT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde en yüksek SUVmaks değeri kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların meme lezyonlarının, metastatik lenf nodlarının ve uzak metastaz izlenen dokuların tamamını içine alacak ilgi alanları çizilmiş ve SUVmaks değerleri not edilmiştir.

3.3. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirmesi

Veriler SPSS 11.0 programı ile analiz edildi. Primer meme lezyonlarının SUVmaks değerleri ile klinik ve immünohistokimyasal prognostik parametreler karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilerek sürekli değişkenler için t-testi ve ANOVA ile analiz yapıldı. Normal dağılım varlığında ANOVA ile analiz yapıldı; sürekli değişkenler için t-testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gözlenmediği durumda ise nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık bakımından eşik değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışmaya Eylül 2009 ile Eylül 2012 tarihleri arasında histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan ve evreleme amacıyla başvuran toplam 155 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara preoperatif olarak PET-BT görüntülemesi yapılmıştır. Parsiyel volüm etkisi nedeniyle lezyon boyutu 1 cm ve üzeri lezyonlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Meme lezyonları, Dijital mamografi (Lorad, Hologic Company, Selenia Mamography System, Danbury, USA) kullanılarak Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemine (BI-RADS) göre sınıflandırılmış ve kaydedilmiştir.

Hastaların 152'si kadın (%98,1) ve 3'ü erkektir (%1,9). Ortalama yaş $52,1 \pm 12,3$ (27-82 yaş) olarak bulunmuştur. Hastaların 11'i (%7,1) 35 yaş altı, 67'si (%43,2) 35-50 yaş arası ve 77'si (%49,7) 50 yaş üzeri olarak bulunmuştur.

Hastaların primer lezyonlarının 71 (%45,8) tanesi sağ memede, 80 (%51,6) tanesi sol memede ve 4 (%2,6) tanesi bilateral olarak yerleşmiştir. Lezyonu bilateral olan vakalarda en büyük lezyondan ölçümler yapılmıştır. Lezyonların 19'u (%12,3) üst-iç, 21'i (%13,5) alt-iç, 72'si (%46,5) üst-dış, 26'sı (%16,8) alt-dış ve 17'si (%11) retroareolar yerleşmiştir. Lezyonların en küçüğü 10 mm, en büyüğü 118 mm, ortalama lezyon boyutu $28,1 \pm 16,9$ mm olarak hesaplanmıştır. Hastaların tümör çapları 62 (%40,0) kişide 2 cm altında, 78 (%50,3) kişide 2-5 cm arası ve 15 (%9,7) kişide 5 cm'den büyük olarak bulunmuştur. PET/BT görüntülerine göre hastaların 81'inde (%52,3) aksiller lenf nodu metastazı

saptanırken, 74'ünde (%47,7) aksiller lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Hastaların 39'unda (%25,2) uzak metastaz saptanırken, 116'sında (%74,8) uzak metastaz görülmemiştir (Tablo 5).

Yapılan mamografik incelemede hastalardan 3'ü (%3,2) BIRADS-2, 3'ü (%3,2) BIRADS-3, 17'si (%18,3) BIRADS-4, 58'i (%62,4) BIRADS-5 ve 12'si (%12,9) BIRADS-6 olarak sınıflanmıştır.

Histopatolojik değerlendirmede 128 (%82,6) hastada invaziv duktal karsinom, 11 (%7,1) hastada invaziv lobüler karsinom ve 16 (%10,3) hastada invaziv duktal ve lobüler karsinom birlikte görülmüştür. Ayrıca histopatolojik olarak 60 hastada (%57,1) aksiller lenf nodu metastazı saptanırken, 45 tanesinde (%42,9) metastaz izlenmemiştir.

Hastalardan 102'sinde (%71,8) CerbB-2 pozitif, 40'ında (%28,2) CerbB-2 negatif bulunmuştur. Reseptör durumuna bakıldığında 121 (%82,8) hastada ER pozitif, 25 (%17,2) hastada ER negatif, 103 (%70,5) PR pozitif, 43 (%29,5) hastada PR negatif olarak bulunmuştur. Hastalardan 103'ünün (%83,7) CA15-3 değeri normalken, 20'sinin (%16,3) normalden yüksek olarak bulunmuştur. CEA değeri 103 (%88) hastada normalken, 14 (%12) hastada yüksek bulunmuştur. Hastalardan 60'ının (%60,4) Ki-67 proliferasyon indeksi 30'un altındayken, 41'inin (%39,6) 30 ve üzerindeydi.

Tablo 5. Lezyonların yerleşimi, çapı ve metastaz varlığı

		Hasta Sayısı (n) (%)
Lezyonun Yerleştiği Kadran	Üst-iç	19 (% 12,3)
	Alt-iç	21 (% 13,5)
	Üst-dış	72 (% 46,5)
	Alt-dış	26 (% 16,8)
	Retroareolar	17 (% 11)
Lezyon Çapı	< 2 cm	62 (% 42)
	2-5 cm	78 (% 50,3)
	> 5 cm	15 (% 9,7)
Aksiller Lenf Nodu Metastazı	(+)	81 (% 52,3)
	(-)	74 (% 47,7)
Uzak Metastaz	(+)	39 (% 25,2)
	(-)	116 (% 74,8)

Hastaların histopatolojik bulguları ve tümör belirteçleriyle ilgili demografik veriler Tablo 6’da verilmiştir.

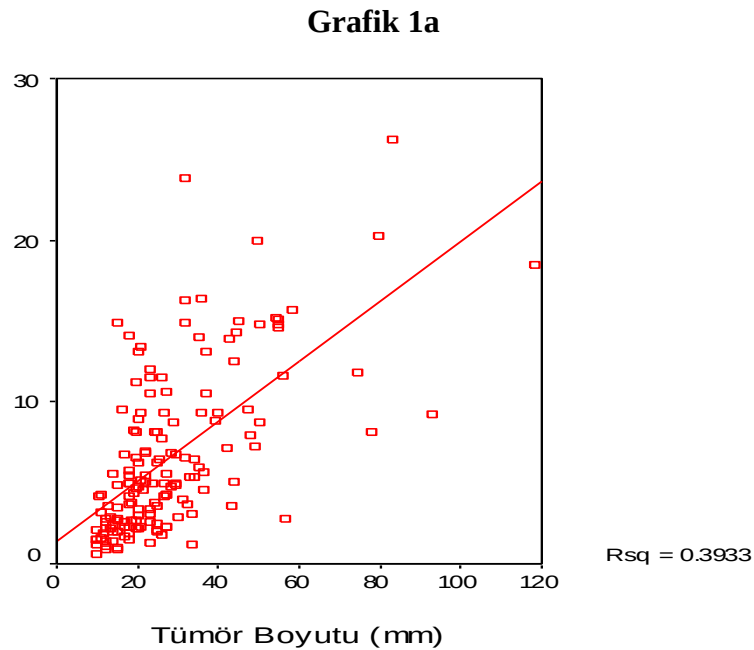
Tablo 6. Histopatoloji ve tümör belirteç düzeylerine göre hastalar

		Hasta Sayısı (n) (%)
Histopatoloji	İnvaziv Duktal	128 (% 82,6)
	İnvaziv Lobüler	11 (% 7,1)
	Mikst İnvaziv Duktal + Lobüler	16 (% 10,3)
CErbB-2	(+)	102 (% 71,8)
	(-)	40 (% 28,2)
ER Durumu	(+)	121 (% 82,8)
	(-)	25 (% 17,2)
PR Durumu	(+)	103 (% 70,5)
	(-)	43 (% 29,5)
Ca15-3 Düzeyi	Normal	103 (% 83,7)
	Yüksek	20 (% 16,3)
CEA Düzeyi	Normal	103 (% 88)
	Yüksek	14 (% 12)
Ki-67 Proliferasyon İndeks	<30	61 (%60,4)
	≥30	40 (%39,6)

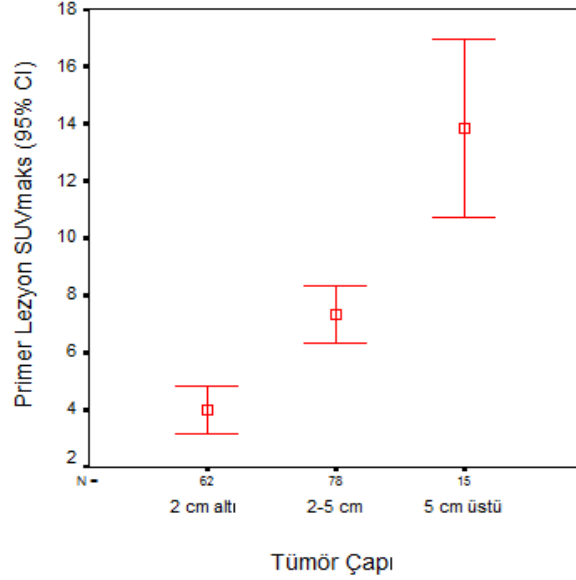
4.1.2 PET/BT Bulguları

Hastalar 35 yaş altı, 35-50 yaş arası ve 50 yaş üzeri olarak sınıflandığında primer lezyonun SUVmaks değeri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,183$). Yaşı 35'in altındakilerde ortalama SUVmaks değeri $7,7\pm5,7$, 35-50 yaş arasındakilerde $7,3\pm4,9$ ve 50 yaş üzerindekilerde $5,8\pm4,8$ olarak hesaplanmıştır.

BT görüntülerinde ölçülen tümör çapları 2 cm altı, 2-5 cm ve 5 cm üzeri olarak sınıflandığında; 2 cm ile 2-5 cm arasında ($p<0,001$), 2 cm ile 5 cm üzeri olanlar arasında ($p<0,001$) ve 2-5 cm arası ve 5 cm üzeri olanlar arasında ($p=0,002$) primer lezyonun SUVmaks değeri yönünden One Way Anova testi yapılarak Post Hoc değerlendirmede Tamhane testiyle anlamlı farklılık saptanmıştır (Grafik 1). Tümör çapı 2 cm altı olanlarda primer lezyon ortalama SUVmaks değeri $3,9\pm3,2$ iken 2-5 cm arası olanlarda $7,3\pm4,5$ ve 5 cm üzeri olanlarda $13,8\pm5,5$ olarak bulunmuştur.



Grafik 1b



Grafik 1: Tümör çapları ile SUVmaks ilişkisi. (a) Tümör çapları ile primer lezyon SUVmaks değerlerinin dağılımı incelendiğinde, bu iki değişken arasında orta derecede korelasyon olduğu (Pearson $R^2 = 0,3933$) gözlenmektedir. (b) Hastalar primer tümör boyutuna göre sınıflandırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmektedir (ANOVA testi, $p < 0,001$).

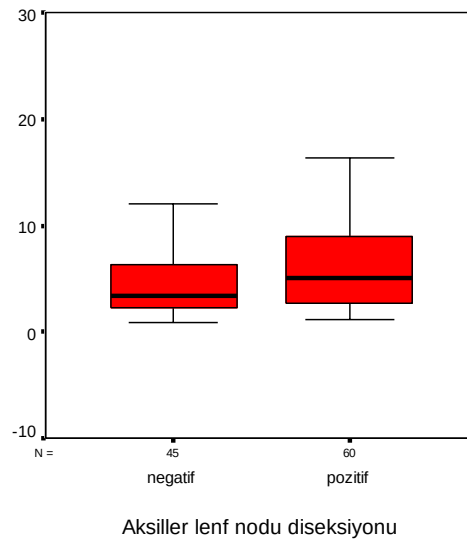
Hastalara primer lezyonun SUVmaks değeri yönünden Grade sınıflaması yapıldığında Post Hoc Tukey testi sonucunda; Grade 1 ile Grade 2 arasında ($p=0,657$) ve Grade 3 arasında ($p=0,183$) anlamlı farklılık saptanmazken, Grade 2 ile Grade 3 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$). Grade 1 hastalarda primer lezyon ortalama SUVmaks değeri $3,1 \pm 1,8$ iken Grade 2 olanlarda $5,5 \pm 4,7$ ve Grade 3 olanlarda $7,9 \pm 4,6$ olarak bulunmuştur.

Hastalara primer lezyonun SUVmaks değeri yönünden BIRADS sınıflaması yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,207$). Gruplara göre bakıldığında; BIRADS-2 hastalarda ortalama SUVmaks değeri

7,0±5,5, BIRADS-3 hastalarda 3,5±1,8, BIRADS-4 hastalarda 5,0±4,2, BIRADS-5 hastalarda 5,9±4,4 ve BIRADS-6 hastalarda 8,7±5,5 olarak bulunmuştur.

Uzak metastaz varlığına göre primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında; uzak metastazı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,057). Uzak metastazı olanlarda primer lezyon SUVmaks ortalama değeri 7,9±5,6 iken uzak metastazı olmayanlarda 6,1±4,7 olarak bulunmuştur.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası histopatolojik olarak lenf nodu metastazı ile primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında; cerrahi sonrası aksiller lenf nodu metastazı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmıştır (Grafik 2)(p<0,001). Histopatolojik olarak lenf nodu metastazı olanlarda primer lezyon SUVmaks ortalama değeri 6,6±4,5 iken lenf metastazı olmayanlarda 4,8±3,8 olarak bulunmuştur.



Grafik 2. Histopatolojik olarak aksiler lenf nodu primer lezyon SUVmaks ilişkisi

Östrojen reseptör durumuna göre primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında, ER pozitif ve ER negatif gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,884$). ER pozitif hastalarda primer lezyon SUVmaks ortalama değeri $6,6\pm5,3$ iken ER negatif hastalarda $6,4\pm3,9$ olarak bulunmuştur.

Progesteron reseptör durumuna göre primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında, PR pozitif ve PR negatif gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,129$). PR pozitif hastalarda primer lezyon SUVmaks ortalama değeri $7,5\pm4,8$ iken PR negatif hastalarda $6,1\pm5,7$ olarak bulunmuştur.

CerbB-2 durumuna göre primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında, CerbB-2 pozitif ve CerbB-2 negatif gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,377$). CerbB-2 pozitif hastalarda primer lezyon SUVmaks ortalama değeri $6,8\pm5,0$ iken CerbB-2 negatif hastalarda $5,9\pm5,4$ olarak bulunmuştur.

CA15-3 değeri ile primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında, CA15-3 değeri normal olanlar ile yüksek olanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,239$). CA15-3 değeri normal olan hastalarda primer lezyon SUVmaks ortalama değeri $6,8\pm5,2$ iken yüksek olan hastalarda $8,3\pm5,6$ olarak bulunmuştur.

CEA değeri ile primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında, CEA değeri normal olanlar ile yüksek olanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,455$). CEA değeri normal olan hastalarda primer lezyon

SUVmaks ortalama değeri $6,9 \pm 5,2$ iken yüksek olan hastalarda $8,0 \pm 5,3$ olarak bulunmuştur.

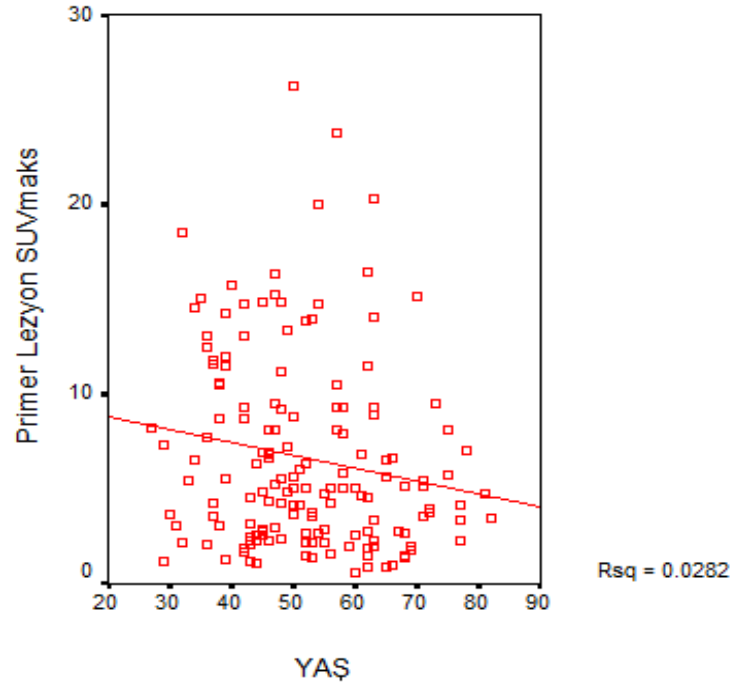
Ki-67 proliferasyon indeksi ile primer lezyonun SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında, Ki-67 indeksi 30'un altında olanlar ile 30 ve üzeri olanlar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). Ki-67 indeksi 30'un altında olan hastalarda primer lezyon SUVmaks ortalama değeri $5,4 \pm 4,6$ iken 30 ve üzeri olan hastalarda $8,4 \pm 5,1$ olarak bulunmuştur.

Patolojik subtiplere göre primer lezyonun SUVmaks değeri karşılaştırıldığında One Way Anova testi sonrası yapılan Post Hoc Tamhane testi sonucunda; invaziv duktal tip ile mikst invaziv duktal+lobüler tipteki hastalar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). İnvaziv lobüler tip ile invaziv duktal arasında ($P=0,302$) ve mikst tip arasında ($p=0,731$) anlamlı farklılık bulunmamıştır. İnvaziv duktal tip olan hastalarda primer lezyonun ortalama SUVmaks değeri $7,1 \pm 5,2$ iken invaziv lobüler ve mikst tipte bu değer sırasıyla $4,8 \pm 4,2$ ve $3,5 \pm 1,7$ olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Primer lezyon ortalama SUVmaks değeri prognostik faktör ilişkisi

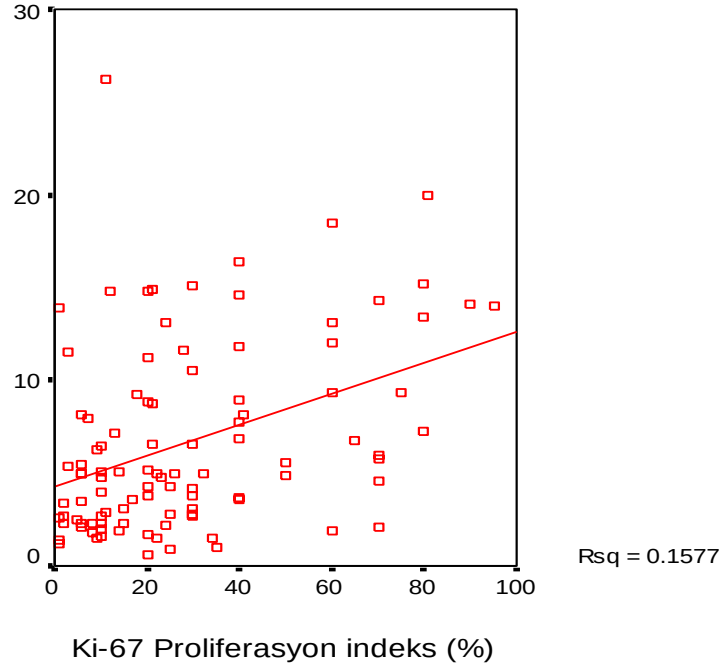
		Hasta Sayısı (n)	Ortalama SUVmaks	Gruplar Arası Fark (p)
Tümör Çapı	2 cm altı	62	3,9±3,2	<0,001
	2-5 cm	78	7,3±4,5	
	5 cm üstü	15	13,8±5,5	
Yaş	35 yaş altı	11	7,7±5,7	0,183
	35-50 yaş	67	7,3±4,9	
	50 yaş üstü	77	5,8±4,8	
Grade	1	3	3,2±1,8	1 ile 2 0,657
	2	64	5,5±4,7	2 ile 3 0,011
	3	59	7,9±4,6	1 ile 3 0,183
BIRADS	2	3	7,0±5,5	0,207
	3	3	3,5±1,8	
	4	17	5,0±4,2	
	5	58	5,9±4,4	
	6	12	8,7±5,5	
Aksiller LN Metastazı	(+)	60	6,6±4,5	<0,001
	(-)	45	4,8±3,8	
Uzak Metastaz	(+)	39	7,9±5,6	0,057
	(-)	116	6,1±4,7	
Ki-67 İndeksi (%)	<30	63	5,4±4,6	0,004
	≤30	41	8,4±5,1	
ER	(+)	122	6,6±5,3	0,884
	(-)	25	6,4±3,9	
PR	(+)	104	7,5±4,8	0,129
	(-)	43	6,1±5,7	
CerbB2	(+)	102	6,8±5,0	0,377
	(-)	40	5,9±5,4	
CA15-3	Normal	103	6,8±5,2	0,239
	Yüksek	20	8,3±5,6	
CEA	Normal	103	6,9±5,2	0,455
	Yüksek	14	8,0±5,3	
Patolojik Tip	İnvaziv duktal	128	7,1±5,2	Duktal - Lobüler 0,302
	İnvaziv lobüler	11	4,8±4,2	Lobüler - Mikst 0,731
	Mikst	16	3,5±1,7	Duktal – Mikst <0,001

Primer lezyonun SUVmaks değeri ile yaş ilişkisine bakıldığında zayıf derecede korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,037$) ($R: -0,168$) (Grafik 3).



Grafik 3. Yaş ile primer lezyon SUVmaks ilişkisi

Primer lezyonun SUVmaks değeri ile Ki-67 proliferasyon indeksi ilişkisine bakıldığında orta derecede korelasyon tespit edilmiştir (Grafik 4)($p<0,001$) ($R: 0,399$).



Grafik 4. Ki-67 Proliferasyon indeksi ile primer lezyon SUVmaks ilişkisi

Primer lezyonun SUVmaks değeri ile primer tümör çapı ilişkisine bakıldığında güçlü derecede korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0,001$) ($R: 0,627$).

Primer lezyonun SUVmaks değeri ile CA15-3 ve CEA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Histopatolojik olarak tanımlı aksiller lenf nodu metastazını öngörmede prognostik değişkenler olarak yaş, primer lezyon boyutu, primer lezyon SUVmaks değeri, patolojik tip, Grade, CerbB2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyonu, ER ve PR durumu, CA15-3 ve CEA düzeyi ile lojistik regresyon analizi yapılmış, kurulan regresyon modelinin uzak metastazı öngörmede genel olarak %51,9 oranında başarılı olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte regresyon analizine dahil edilen

değişkenlerden hiçbirinin uzak metastaz öngörmek bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı gözlemlendi (Tablo 8).

Histopatolojik olarak tanımlı uzak metastazı öngörmede prognostik değişkenler olarak yaş, primer lezyon boyutu, primer lezyon SUVmaks değeri, patolojik tip, Grade, CerbB2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyonu, ER ve PR durumu, CA15-3 ve CEA düzeyi ile lojistik regresyon analizi yapılmış, kurulan regresyon modelinin uzak metastazı öngörmede genel olarak %51,9 oranında başarılı olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte regresyon analizine dahil edilen değişkenlerden hiçbirinin uzak metastaz öngörmek bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı gözlemlendi (Tablo 8).

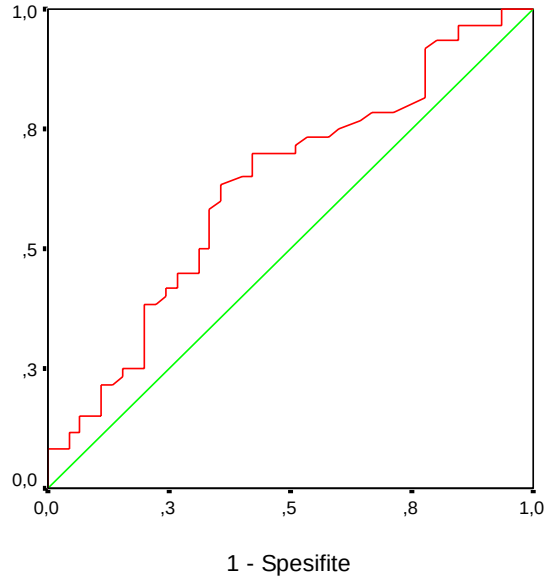
Tablo 8. Aksiller lenf nodu metastazı ve uzak metastazı öngörmede prognostik değişkenlerin lojistik regresyon analiz tablosu

Model Özeti									
İşlem	-2 Log Olasılık	Cox & Snell R kare	Nagelkerke R Kare						
1	45.295	.359	.519						

Eşitlikteki Değişkenler									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% Güven Aralığı		
							Alt	Üst	
İşlem 1	YAŞ	.035	.089	1	.766	.990	.925	1.059	
	BOYUT	.034	.135	1	.713	1.013	.947	1.083	
	SUVmaks	.130	.127	1	.721	1.048	.811	1.353	
	PAT1	6.672	.059	1	.808	.198	.000	94640.883	
	PAT2	34.416	.048	1	.827	.001	.000	1.1E+26	
	GRADE	.888	.210	1	.647	1.502	.264	8.553	
	ER	1.312	.123	1	.726	.631	.048	8.256	
	PR	1.181	.018	1	.894	.854	.084	8.645	
	CA15_3	.042	.626	1	.429	1.034	.952	1.123	
	CEA	.190	1.242	1	.265	1.235	.852	1.791	
	KI_67	.023	1.138	1	.286	.976	.934	1.020	
	CERBB2	1.157	.414	1	.520	2.105	.218	20.315	
	LNMET	.947	.227	1	.633	1.571	.246	10.041	
	Sabit	2.891	.613	1	.433	.104			

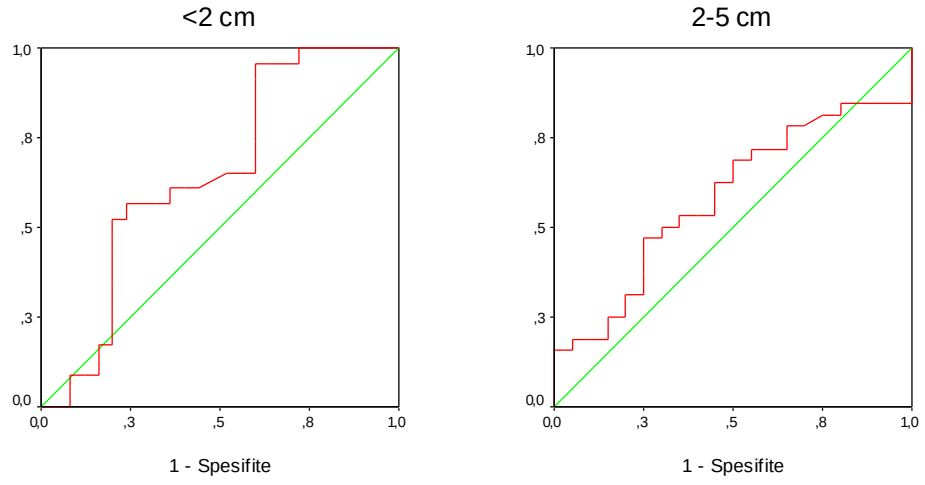
a. İşlem 1'deki değişkenler: YAŞ, BOYUT, SUVmaks, PATOLOJİ1, PATOLOJİ2, GRADE, ER, PR, CA15_3, CEA, KI_67, CERBB2, LENF NODU METASTAZI.

ROC analizi ile aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası histopatolojik olarak lenf nodu metastazı durumu ile primer lezyonun SUVmaks değeri karşılaştırıldığında; primer lezyon SUVmaks değeri 4,25 ve üzeri olduğu durumlarda PET/BT ile aksiller lenf nodu metastazı saptanmasında duyarlılık % 65 özgüllük % 58 olarak bulunmuştur (AUC: 0,63) (Grafik 5).



Grafik 5. Aksiller Lenf Nodu Metastazı ile Primer lezyon SUVmaks ilişkisi

Yine ROC analizi ile aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası histopatolojik olarak lenf nodu metastazı durumu ile primer lezyonun SUVmaks değeri lezyon boyutlarına göre karşılaştırıldığında; 2 cm altındaki lezyonlar (AUC:65) ve 2-5 cm arasındaki lezyonlar (AUC:58) ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm lezyonların olduğu grup ile belirgin farklılık izlenmemiştir (Grafik 6). Tümör çapı 5 cm'den büyük hastaların hepsinde aksiller lenf nodu metastazı olması nedeniyle ROC analizi bu gruba yapılmamıştır.



Grafik 6. Aksiller Lenf Nodu Metastazı ile tümör boyutuna göre Primer lezyon SUVmaks ilişkisi

Ayrıca çalışmamızda PET/BT'deki aksiller lenf nodu tutulumu ile histopatolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı karşılaştırıldığında; PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamada özgüllüğü %77, duyarlılığı %98, pozitif prediktif değeri %98 ve doğruluk oranı %86 olarak hesaplanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. PET/BT ve histopatolojide aksiller lenf nodu durumu

PET/BT Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	Histopatolojik Aksiller Lenf Nodu Metastazı	
	(+)	(-)
(+)	46	1
(-)	14	45

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (63). Meme kanseri tanısı, evrelemesi ve takibinde birçok görüntüleme yöntemi kullanılmakta olup, son yıllarda tüm vücudu tek seansta görüntüleme özelliği olan PET/BT kanser yaygınlığının evrelemesi amacıyla sıkça kullanılmaktadır.

Oshida ve ark. primer meme kanserli hastalarla yaptıkları bir çalışmayla yüksek FDG tutulumu olan tümörlü hastaların, düşük FDG tutulumu olan tümörlü hastalara göre belirgin kötü prognoza sahip olduklarını saptamışlardır (105). Biz de çalışmamızda FDG tutulum yoğunluğunun prognostik değerini belirlemek için; tümör çapı, histolojik grade, lenfatik invazyon, östrojen ve progesteron reseptör durumu, CerbB2 ekspresyonu, CA15-3 ve CEA gibi tümör belirteçleri, Ki-67 proliferasyon indeksi, uzak metastaz varlığı ve mamografik BİRADS sınıflaması ile primer evreleme için gelen hastanın tümör dokusunda hesaplanan SUV maks değerlerini karşılaştırdık. Meme kanserinde risk düzeyi belirlemede yaş, histolojik tip, histolojik grade, hormon reseptör düzeyi, CerbB2 amplifikasyonu, proliferasyon indeksi, uzak metastaz varlığı, aksiller lenf nodu tutulumu gibi pek çok değişken vardır (106).

Kumar ve ark. ile Şanlı ve ark. yaptıkları çalışmalarda preoperatif meme kanseri hastalarında FDG PET/BT ile evreleme yapmış ve primer lezyon SUVmaks değerinin lezyon boyutuyla anlamlı ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak Avril ve ark. ile Buck ve ark. bu çalışmaların aksine anlamlı ilişki tespit

edememişlerdir (106-109). Bizim çalışmamızda 2 cm altı lezyonlar ile 2-5 cm arası lezyon grupları arasında ($P<0,001$), 2 cm altı lezyonlar ile 5 cm üzeri lezyon grupları arasında ($P<0,001$) ve 2-5 cm arası lezyonlar ile 5 cm üzeri lezyon grupları arasında ($P=0,002$) primer lezyonun SUVmaks değeri yönünden anlamlı farklılık bulunmuştur. Literatürde 1 cm'den küçük lezyonlarda PET/BT duyarlılığının azaldığı bildirilmektedir. Bu nedenle çalışmamıza 1 cm'den küçük lezyonu olan hastalar dahil edilmemiştir.

Alavi ve ark. primer tümörün SUVmaks değerinin aksiller lenf nodu metastazı olanların ($4,1\pm3,5$) olmayanlara göre ($2,8\pm2,3$) daha yüksek olduğunu saptamıştır (110). Ayrıca Vinh-Hung ve ark. PET/BT ile lenf nodu pozitifliği saptanan hastaların negatif olanlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu rapor etmişlerdir (111). Robertson ve ark. PET/BT'nin aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde diğer yöntemlere göre üstün olduğu belirtmiş olup, lenf nodu metastazı saptanmasında %72 duyarlılık ve %96 özgüllük tespit etmişlerdir (112). Literatürde aksiller lenf nodu metastazı saptamada PET/BT duyarlılığı %84-100, özgüllüğü %85-100 arasında bildirilmektedir (2). Çalışmamızda histopatolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı olan grup ile olmayanlar arasında primer lezyonun SUVmaks değeri yönünden anlamlı fark saptanmıştır. Histopatolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı olan 60 hastada primer lezyon SUVmaks ortalaması 6,6 iken, metastaz olmayan 45 hastada ise 4,8 olarak bulunmuştur. Ayrıca PET/BT ile yapılan aksiller lenf nodu değerlendirmesiyle histopatolojik aksiller lenf nodu örnekleme karşılaştırıldığında güçlü derecede

korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,001$). PET/BT noninvaziv bir yöntem olarak aksiller lenf nodu değerlendirmesine önemli katkı sağlamıştır.

Grade ile primer lezyon SUVmaks değeri ilişkisine bakıldığında literatürde farklı sonuçlar elde edilmiştir. De Cicco ve ark. ile Vicente ve ark. primer lezyon SUVmaks değeri ile grade arasına anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (106, 113-114). Ancak Avril ve ark. ile Buck ve ark. bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (107, 109). Çalışmamızda Grade 1 ile Grade 2 ve 3 arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, Grade 2 ve 3 arasında primer lezyonun SUVmaks değeri yönünden anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,011$). Grade 1'in diğer gruplarla ilişki saptanmama nedeni bu gruptaki hasta sayısının diğer gruplara oranla çok az olması olarak düşünülmüştür.

Literatürde invaziv duktal kanserlerin invaziv lobüler kanserlere oranla daha yüksek FDG tutulumu oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Lobüler diferansiasyon gösteren kanserde glukoz metabolizmasının farklı olduğu gösterilmiş olmasa da, Avril ve ark. mikroskobik büyüme paterninin FDG tutulumunu etkilediğini bulmuşlardır. Buna göre sınırları net olan nodüler tümörlerin lobüler kanserler gibi çevre dokuya diffüz infiltrasyon gösterenlere göre daha yüksek FDG tutulumu olduğunu göstermişlerdir (109). Sınırlarının net olmaması nedeniyle lobüler kanserlerin parsiyel volüm etkisinden daha çok etkilenebilecekleri de belirtilmiştir. Çalışmamızda invaziv duktal tip ile mikst tip arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,001$), lobüler tip ile bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmada duktal tip hasta sayısının

diğer iki gruba göre çok sayıda hasta içermesinin buna etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Vicente ve ark. primer lezyon SUVmaks değeri ile CerbB2 ekspresyonunun ilişkili olduğunu saptamışlardır (114). De Cicco ve arkadaşları ER durumu ile primer lezyon SUVmaks değeri arasında korelasyon saptarken, PR ve CerbB2 ile ilişki bulamamışlardır(113). Mavi ve ark. ise ER ile primer lezyon SUVmaks arasında ilişki olduğunu, PR durumu ve CerbB2 ekspresyonunun etkili olmadığını saptamışlardır (115). Çalışmamızda primer lezyonun SUVmaks değeri ile ER/PR durumu ve CerbB2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kumar ve ark. da yaptıkları çalışmada ER, PR ve CerbB2 ile primer lezyon SUVmaks değerleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (108). Reseptör durumu ve CerbB2 ekspresyonu tedaviyi etkileyen parametrelerdir. SUVmaks'ın bu parametrelerle ilişkisinin yanında PET/BT'nin primer evrelemede yaklaşık %36 oranında evreyi değiştirdiği (% 28 upstage ve % 8 downstage) ve diğer görüntüleme yöntemlerinin aksine tedavi yanıtını 8. günden itibaren metabolik olarak gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca tek doz kemoterapi sonrası görüntülemede PET/BT'nin tam yanıtı öngörmede duyarlılığı %90-100 özgüllüğü % 74-85 olarak belirlenmiştir (116-117). Groheux ve ark. 132 preoperatif meme kanseri hastası ile yaptıkları çalışmada ER,PR negatif aynı zamanda CERBb2 ekspresyonu olmayan hastalarda primer lezyon SUVmaks değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada grade arttıkça primer lezyonun SUVmaks değerinin arttığını ve duktal karsinomların lobüler karsinomlara göre daha yüksek SUVmaks değerlerine sahip oldukları belirtilmiştir (118).

Scholzen ve ark. 4600'den fazla meme kanserini değerlendirerek yaptıkları metaanalizde Ki-67 proliferasyon indeksinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (119). Yamaguchi ve ark. preoperatif kemoterapi uyguladıkları hastalarda kemoterapi öncesinde ve ortasında Ki-67 proliferasyonuna bakarak tedaviye yanıtı değerlendirmişlerdir (120). Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan hasta grubu ile düşük olan hasta grubunun primer lezyonlarının SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Primer lezyonun SUVmaks değeri ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında yapılan korelasyon analizinde bu iki faktör arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$) ($R: 0,399$).

CEA ve CA15-3 meme kanseri hastalarının takibinde sıkça kullanılan tümör belirteçleridir. Champion ve ark. asemptomatik hastalarda tümör belirteç yüksekliği sonrası PET/BT'nin rekürrensi belirlemede % 93,6 duyarlılığa ve % 85,4 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır. Yine Isasi ve ark. meme kanserinde PET/BT'nin nüks ve metastaz saptamadaki değerlendirmesini yaptıkları meta analizde nüks ve metastaz tespitindeki duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 82 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda CA15-3 ve CEA düzeyleri ile primer lezyon ortalama SUVmaks değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda BIRADS sınıflaması ile primer lezyon SUVmaks değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. BIRADS 4 ve 5'te SUVmaks değerleri daha yüksek olsada BIRADS skoru daha düşük gruplarda hasta sayısının daha az olması bu ilişkinin olmamasında rol oynamıştır.

Yine uzak metastaz varlığı ile primer lezyon SUVmaks değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Histopatolojik olarak tanımlı aksiller lenf nodu metastazını ve uzak metastazı öngörmeye prognostik değişkenler olarak yaş, primer lezyon boyutu, primer lezyon SUVmaks değeri, patolojik tip, Grade, CerbB2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyonu, ER ve PR durumu, CA15-3 ve CEA düzeyi ile lojistik regresyon analizi yapılmış, ancak değişkenlerden hiçbirinin lenf nodu metastazını ve uzak metastazı öngörmek bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı gözlenmiştir.

Greco ve ark. 167 hastaya lenf nodu diseksiyonu öncesi yapılan PET/BT görüntülemesinin aksiller lenf nodu tutulumunu saptamada %94,4 duyarlılık, %86,3 özgüllük ve %89,8 doğruluk oranına sahip olduğunu belirtmişlerdir (121). Wahl ve ark. 308 hasta ile yaptıkları çalışmada PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamada %61 duyarlılık %80 özgüllüğe sahip olduğunu belirterek, lenf nodu boyutlarının bu değerlendirmede büyük farklılıklar yaratabileceğini vurgulamışlardır (122). Çalışmamızda PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamada özgüllüğü %77, duyarlılığı %98, pozitif prediktif değeri %98 ve doğruluk oranı %86 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmanın en büyük kısıtlılığı retrospektif olmasından dolayı prognostik verilere bakarken hasta izlemi ve sağkalım verilerinin bulunmaması olmuştur. Buna bağlı olarak PET/BT'nin gerçek prognostik önemi karşılaştırmalı olarak tespit edilememiştir. Ayrıca bazı hasta gruplarında hasta sayılarının çok farklı olması gruplar arası farklılıkları değerlendirmede kısıtlamalar getirmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda primer evreleme amacıyla bölümümüze gelen 155 hastada primer lezyonun SUVmaks değerleriyle; ER ve PR durumu, CerbB2 ekspresyonu, CA15-3 ve CEA düzeyi, uzak metastaz varlığı, BIRADS sınıflaması ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, prognostik önemi büyük olan tümör çapı, aksiller lenf nodu metastazı, histolojik grade ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Ayrıca histopatolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını öngörmek için prognostik değişkenler ile kurulan lojistik regresyon modelinde; sonuç ile yaş, primer lezyon boyutu, primer lezyon SUVmaks değeri, patolojik tip, Grade, CerbB2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyonu, ER ve PR durumu, CA15-3 ve CEA düzeyi gibi değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamada özgüllüğü %77, duyarlılığı %98, pozitif prediktif değeri %98 ve doğruluk oranı %86 olarak hesaplanmış olup, aksiller lenf nodu değerlendirmesinde noninvaziv bir yöntem olarak katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak meme kanserinde FDG PET/BT görüntülemesiyle değerlendirilebilen glukoz metabolizması ile bazı prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki izlenmiş olup, PET/BT'nin meme kanseri prognozunun tayininde katkı sağladığı düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 15;18(20):3495-502.
3. Mahner S, Schirmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N, et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jul;19(7):1249-54.
4. Riegger C, Herrmann J, Nagarajah J, Hecktor J, Kuemmel S, Otterbach F, et al. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 May;39(5):852-63.
5. Beller F. The female breast and its disorders. In: Mitchell JGB, LW., editor. *Development and Anatomy of the Breast*. 1 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990. p. 1-12.
6. Moore KP, TVN. In: Yıdırım MO, İ. Dalçık, H., editor. *Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi* 1ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 520-2.
7. Stenberg S. *Histology for Pathologists*. New York: Raven Pres; 1992. p. 71-82.
8. Sadler T. *Langmans Medical Embryology*. Fifth Edition ed. London: Williams and Wilkins; 1985. p. 331-3.
9. Junqueira L, Carneiro, J., Kelley, RO. *Temel Histoloji*. In: Aytekin Y, editor. 1 ed. İstanbul: Barış Kitabevi; 1998. p. 444-7.
10. Adler DD, Rebner M, Pennes DR. Accessory breast tissue in the axilla: mammographic appearance. *Radiology*. 1987 Jun;163(3):709-11.
11. Tavasolli F. *Pathology of the Breast*. 2nd Edition ed. Connecticut: Appelton and Lange; 1999.
12. Osbourne M. *Breast development and Anatomy*. *Breast Diseases*. Philadelphia: JB. Lippincott; 1987. p. 10-5.
13. Jungeria LC, Carneiro, J. *Basic histology*. 12 ed: McGraw-Hill Medical; 2009.
14. Stavros A. *Breast Ultrasound*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.

15. Gudjonsson T, Adriance MC, Sternlicht MD, Petersen OW, Bissell MJ. Myoepithelial cells: their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005 Jul;10(3):261-72.
16. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macri E, Rizzo A, Viale G, et al. p63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol*. 2001 Aug;25(8):1054-60.
17. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol*. 2006 Mar;208(4):495-506.
18. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):275-85.
19. Harold E. Anatomy of the breast. In: Isaacs J, editor. *Textbook Breast Disease*. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. p. 1-14.
20. McCarty J, KS. , Tucker, JA. Breast. In: Sternberg S, editor. *Histology for Pathologists*. New York: Raven Pres; 1992. p. 893- 902.
21. Romrell LJ, Blend, K.I. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland, E.M., editor. *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd ed. Philadelphia, London: W.B.Saunders; 1995. p. 16-21.
22. Peeters DJ, Van den Eynden GG, van Dam PJ, Prove A, Benoy IH, van Dam PA, et al. Circulating tumour cells in the central and the peripheral venous compartment in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2011 Apr 26;104(9):1472-7.
23. Tan H, Yang B, Wu J, Wana S, Gu Y, Li W, et al. Localization and evaluation of sentinel lymph node in breast cancer from computed tomographic lymphography. *J Comput Assist Tomogr*. 2011/05/19 ed2011. p. 367-74.
24. Blumgart EI, Uren RF, Nielsen PM, Nash MP, Reynolds HM. Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130(2):699-705.
25. Uren RF, Howman-Giles R, Chung DK, Spillane AJ, Noushi F, Gillett D, et al. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast*. 2012 Aug;21(4):480-6.
26. Haagensen C, D. Physician's role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen C, D., editor. *Disease of the breast*. London, Philadelphia: W.B.Saunders; 1986. p. 516-86.
27. Kumar A, Puri R, Gadgil PV, Jatoi I. Sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: window to management of the axilla. *World J Surg*. 2012 Jul;36(7):1453-9.

28. Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR, Park OK, Humphreys JW, Jr. Lymphatic Drainage of the Breast Demonstrated by Vital Dye Staining and Radiography. *Ann Surg.* 1965 Aug;162:221-6.
29. Maaskant-Braat AJ, de Bruijn SZ, Woensdregt K, Pijpers H, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GA. Lymphatic mapping after previous breast surgery. *Breast.* 2012 Aug;21(4):444-8.
30. Kong AL, Tereffe W, Hunt KK, Yi M, Kang T, Weatherspoon K, et al. Impact of internal mammary lymph node drainage identified by preoperative lymphoscintigraphy on outcomes in patients with stage I to III breast cancer. *Cancer.* 2012 May 30.
31. Noushi F, Spillane AJ, Uren RF, Gebiski V. Internal mammary lymph node metastasis in breast cancer: predictive models to assist with prognostic influence. *Breast.* 2011 Jun;20(3):278-83.
32. Sayek İ. Temel Cerrahi. 2 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996.
33. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst.* 1973 Jan;50(1):21-42.
34. Dimillo J, Samson A, Theriault A, Lowry S, Corsini L, Verma S, et al. Living with the BRCA genetic mutation: An uncertain conclusion to an unending process. *Psychol Health Med.* 2012 Jun 6.
35. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012 Mar 9;14(2):R42.
36. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Wakai K, et al. Breastfeeding and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Feb;42(2):124-30.
37. Henderson IC. Risk factors for breast cancer development. *Cancer.* 1993 Mar 15;71(6 Suppl):2127-40.
38. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. Breast cancer risk during hormone therapy: experimental versus clinical data. *Minerva Endocrinol.* 2012 Mar;37(1):59-74.
39. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception.* 2009 Oct;80(4):372-80.
40. Kahlenborn C, Modugno F, Severs WB. Oral contraceptives and breast cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jul;83(7):849-50; author reply 50-1.
41. Ansink AC, Burger CW. Oral contraceptives and breast cancer risk. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5327; author reply -8.
42. Folger SG, Marchbanks PA, McDonald JA, Bernstein L, Ursin G, Berlin JA, et al. Risk of breast cancer associated with short-term use of oral contraceptives. *Cancer Causes Control.* 2007 Mar;18(2):189-98.

43. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*. 1991 Apr 17;265(15):1985-90.
44. Demark-Wahnefried W, Campbell KL, Hayes SC. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer*. 2012 Apr 15;118(8 Suppl):2277-87.
45. Thomson CA. Diet and breast cancer: understanding risks and benefits. *Nutr Clin Pract*. 2012 Oct;27(5):636-50.
46. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012 May-Jun;47(3):204-12.
47. Sezer H, Yilmaz M, Gurler H, Koyuncu A. Breast cancer risk factors in Turkey: a hospital-based case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(9):2317-22.
48. Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Sep 25;315(13):810-5.
49. van de Water W, Bastiaannet E, de Craen AJ, Westendorp RG, van de Velde CJ, Liefers GJ. [Worse prognosis for older breast cancer patients]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(33):A5074.
50. He M, Tang LC, Yu KD, Cao AY, Shen ZZ, Shao ZM, et al. Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Sep 5.
51. Tausch C, Taucher S, Dubsky P, Seifert M, Reitsamer R, Kwasny W, et al. Prognostic value of number of removed lymph nodes, number of involved lymph nodes, and lymph node ratio in 7502 breast cancer patients enrolled onto trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1808-17.
52. Bojic T, Djordjevic N, Karanikolic A, Filipovic S, Granic M, Poultzidi AA. [Assessment of axillary lymph nodes involvement in patients with breast cancer depending on the tumor size and its histological and nuclear grades]. *Vojnosanit Pregl*. 2012 May;69(5):414-9.
53. Sola M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete Axillary Lymph Node Dissection Versus Clinical Follow-up in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Micrometastasis: Final Results from the Multicenter Clinical Trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep 7.
54. Crowe JP, Jr., Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Jr., Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to breast cancer survival. *Arch Surg*. 1992 Aug;127(8):910-5; discussion 5-6.

55. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol*. 2005 Aug;18(8):1067-78.
56. Bansal C, Singh US, Misra S, Sharma KL, Tiwari V, Srivastava AN. Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *Cytojournal*. 2012;9:4.
57. Lingegowda JB, MuddeGowda PH, Ramakantha CK, Chandrasekar HR. Cytohistological correlation of grading in breast carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2011 Apr;39(4):251-7.
58. He L, Long LR, Antani S, Thoma GR. Histology image analysis for carcinoma detection and grading. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012 Sep;107(3):538-56.
59. Kwan ML, Haque R, Lee VS, Joanie Chung WL, Avila CC, Clancy HA, et al. Validation of AJCC TNM staging for breast tumors diagnosed before 2004 in cancer registries. *Cancer Causes Control*. 2012 Sep;23(9):1587-91.
60. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Aug;26(8):688-94, 96.
61. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Corgnati A, et al. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat*. 1997 Sep;45(3):241-9.
62. Tavanssol. *Pathology of the breast*. 2nd ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999. p. 52-3.
63. Tavasolli FA. *Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organisation Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 9- 113.
64. Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, Lehmann-Che J, Bertheau P, Espie M, et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *Int J Cancer*. 2012 Aug 13.
65. Francis G, Beadle G, Thomas S, Mengersen K, Stein S. Evaluation of oestrogen and progesterone receptor status in HER-2 positive breast carcinomas and correlation with outcome. *Pathology*. 2006 Oct;38(5):391-8.
66. Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Tripathy D, Yood MU, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Oct;135(3):875-83.
67. Bayraktar S, Gluck S. Systemic therapy options in BRCA mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):355-66.

68. Hamilton R. Being Young, Female, and BRCA Positive. *Am J Nurs.* 2012 Sep 13.
69. Meche A, Cimpean AM, Raica M. Immunohistochemical expression and significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) in breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2009;50(2):217-21.
70. Badruddoja M. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:761364.
71. Lewis JL, Lee DY, Tartter PI. The Significance of Lobular Carcinoma In Situ and Atypical Lobular Hyperplasia of the Breast. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul 31.
72. Zhao XJ, Li B, Xu JP, Wang ZY, Wang L, Zhu HY, et al. [Invasive ductal carcinomas of breast showing partial reversed cell polarity are associated with lymphatic tumor spread]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2012 May;41(5):305-8.
73. Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Sep 8.
74. Skotnicki P, Rys J, Blecharz P, Reinfuss M, Jakubowicz J, Ambicka A, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: cytometric and immunohistochemical characteristics of 96 cases. *Pol J Pathol.* 2012;63(2):31-9.
75. Cyrta J, Andreiuolo F, Azoulay S, Balleyguier C, Bourgier C, Mazouni C, et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: fine needle aspiration cytology findings and review of the literature. *Cytopathology.* 2012 Sep 21.
76. Abdulrahman GO, Jr., Rahman GA. Epidemiology of breast cancer in europe and Africa. *J Cancer Epidemiol.* 2012;2012:915610.
77. Duan X, Sneige N, Gullett AE, Prieto VG, Resetskova E, Andino LM, et al. Invasive paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast. *Am J Surg Pathol.* 2012 Sep;36(9):1353-8.
78. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic Screening and Breast Cancer Mortality: A Case-Control Study and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Sep;21(9):1479-88.
79. Vidal B, Cozzi PA. [Role of mamography in the diagnosis of breast diseases]. *Friuli Med.* 1970 May-Jun;25(3):173-204.
80. Coveney EC, Geraghty JG, O'Laoide R, Hourihane JB, O'Higgins NJ. Reasons underlying negative mammography in patients with palpable breast cancer. *Clin Radiol.* 1994 Feb;49(2):123-5.
81. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas. Reston: American College of Radiology; 2003.

82. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Cohen MA, Hann LE, Abramson AF. Stereotaxic core biopsy of impalpable spiculated breast masses. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Sep;165(3):551-4.
83. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Giess CS, Cohen MA, Abramson AF, et al. Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology*. 1995 Feb;194(2):379-81.
84. Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Feb;182(2):489-91.
85. Bruening W, Uhl S, Fontanarosa J, Reston J, Treadwell J, Schoelles K. Noninvasive Diagnostic Tests for Breast Abnormalities: Update of a 2006 Review. 2012 Feb.
86. Kanaev CV, Novikov SN, Semiglazov VF, Krivorot'ko PV, Zhukova LA, Krzhivitskii PI. [Early diagnosis of breast cancer with scintimammography and ultrasound]. *Vopr Onkol*. 2011;57(5):622-6.
87. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Jul;80(1):115-26.
88. Berghammer P, Sinzinger H. The efficacy of 99mTc-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement. *Hell J Nucl Med*. 2011 Jan-Apr;14(1):83; author reply -4.
89. Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jun;31 Suppl 1:S35-45.
90. Killoran JH, Gerbaudo VH, Mamede M, Ionascu D, Park SJ, Berbeco R. Motion artifacts occurring at the lung/diaphragm interface using 4D CT attenuation correction of 4D PET scans. *J Appl Clin Med Phys*. 2011;12(4):3502.
91. Callahan J, Binns D, Dunn L, Kron T. Motion effects on SUV and lesion volume in 3D and 4D PET scanning. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2011 Dec;34(4):489-95.
92. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956 Feb 24;123(3191):309-14.
93. Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res*. 2002;35(1):9-26.
94. Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, et al. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 Jul 16;170(1):223-30.
95. Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskil MM, Shvartsman AL, Neifakh SA. Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from

- normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst.* 1978 Jul;61(1):27-34.
96. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous, and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1955 Feb;15(2):105-8.
 97. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med.* 1995 May;36(5):883-7.
 98. Haberkorn U, Reinhardt M, Strauss LG, Oberdorfer F, Berger MR, Altmann A, et al. Metabolic design of combination therapy: use of enhanced fluorodeoxyglucose uptake caused by chemotherapy. *J Nucl Med.* 1992 Nov;33(11):1981-7.
 99. Furuta M, Hasegawa M, Hayakawa K, Yamakawa M, Ishikawa H, Nonaka T, et al. Rapid rise in FDG uptake in an irradiated human tumour xenograft. *Eur J Nucl Med.* 1997 Apr;24(4):435-8.
 100. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
 101. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med.* 2005 Jun;46(6):983-95.
 102. Keyes JW, Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med.* 1995 Oct;36(10):1836-9.
 103. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med.* 2006 Jun;47(6):1059-66.
 104. Cook GJ. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT Imaging. In: Dale L. Bailey DWT, Peter E. Valk, Michael N. Maisey, editor. *Positron Emission Tomography : Basic Sciences.* London: Springer-Verlag; 2005. p. 288-9.
 105. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer.* 1998 Jun 1;82(11):2227-34.
 106. Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, Isik G, Karanlik H, Guzelbey B, et al. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors. *Ann Nucl Med.* 2012 May;26(4):345-50.
 107. Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Oct;29(10):1317-23.

108. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Aug;98(3):267-74.
109. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med.* 2001 Jan;42(1):9-16.
110. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Mar;35(3):475-83.
111. Vinh-Hung V, Everaert H, Lamote J, Voordeckers M, van Parijs H, Vanhoeij M, et al. Diagnostic and prognostic correlates of preoperative FDG PET for breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Oct;39(10):1618-27.
112. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast.* 2011 Dec;20(6):491-4.
113. De Cicco C, Gilardi L, Botteri E, Fracassi SL, Di Dia GA, Botta F, et al. Is [(18)F] fluorodeoxyglucose uptake by the primary tumor a prognostic factor in breast cancer? *Breast.* 2012 Jun 13.
114. Garcia Vicente AM, Castrejon AS, Relea Calatayud F, Munoz AP, Leon Martin AA, Lopez-Muniz IC, et al. 18F-FDG retention index and biologic prognostic parameters in breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2012 May;37(5):460-6.
115. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med.* 2007 Aug;48(8):1266-72.
116. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2001 Sep;42(9):1334-7.
117. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Apr;18(8):1689-95.
118. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espie M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Mar;38(3):426-35.
119. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311-22.
120. Yamaguchi T, Mukai H. Ki-67 Index Guided Selection of Preoperative Chemotherapy for HER2-positive Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Nov 5.

121. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Apr 18;93(8):630-5.
122. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):277-85.

8. ÖZET

MEME KANSERİNDE PET/BT BULGULARININ KLİNİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, aynı zamanda kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Meme kanserinde 18F-FDG PET/BT prognoz hakkında bilgi veren evrelemede, yeniden evrelemede ve primer tümörün kemoradyoterapiye tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Öte yandan aksiller lenf nodu metastazı, uzak metastaz, tümör çapı, hormon reseptörleri, CerbB2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, histopatolojik grade, tümör belirteçleri gibi faktörler prognoz hakkında bilgi sağlamaktadır. Ayrıca hormon reseptörleri ve CerbB2 durumu tedavi seçeneklerinin belirlenmesini direk etkilemektedir.

Bu çalışmanın amacı; primer meme kanseri hastalarında PET/BT ile elde edilen FDG tutulumu ile histopatolojik ve immünohistokimyasal prognostik faktörlerin ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamıza meme kanseri tanısı almış ve primer evreleme amacıyla Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran hastalar alınmıştır. 155 hastanın PET/BT bulguları, patoloji raporları ve tümör belirteç düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her hastanın primer lezyonunun SUV değerleri ölçülmüştür.

Sonuç olarak, primer lezyon SUVmaks değerleri ile tümör çapı, aksiller lenf nodu metastazı ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında korelasyon tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, PET/BT, SUVmaks

9. SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN PET/CT FINDINGS AND CLINICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER

Breast cancer is the most frequent malignancy and the second leading cause of cancer death in women. In breast cancer, 18F-FDG PET/CT study has been used for tumor detection and staging to obtain long-term prognostic information, restaging and to identify and monitor the response of the primary tumor to chemoradiotherapy. On the other hand factors such as axillary lymph node metastasis, distant metastasis, tumor diameter, hormone receptors, CerbB-2 status, Ki-67 proliferation index, grade, tumor markers provide prognostic information about the tumor. Furthermore hormone receptors and CerbB-2 status directly impact therapeutic decision making.

The aim of the study is to investigate the relationship between FDG uptake assessed by PET/CT in primary breast tumors and histopathologic and immunohistochemical prognostic factors. The study included breast cancer patients referred to the Nuclear Medicine Department of Gazi University for primary staging purposes. PET/CT scans, pathology reports and tumor marker levels of 155 patients were assessed retrospectively. The maximum standardized uptake value (SUVmax) of the primary lesion was measured in each patient.

In conclusion, primary lesion SUVmax correlates with tumor diameter, axillary lymph node metastasis and Ki-67 proliferation index in breast cancer patients.

Key words: Breast cancer, FDG PET, SUVmax

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: Mesut Başara

Doğum Yeri ve Tarihi: Çankaya/ANKARA, 09.08.1982

Eğitimi:

İlköğrenim: 27 Aralık ilköğretim okulu 1988-1993

Turhan Feyzioğlu ilköğretim okulu 1993-1996

Ortaöğrenim: Çankaya Süper Lise, 1996-2000

Fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2000-2007

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.D., 2008-

Yabancı Dili: İngilizce (Lise ve Üniversitede İngilizce Hazırlık Eğitimi)

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

-Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

Bilimsel Etkinlikleri :

- 3.PET-BT Sempozyumu (12-15 Kasım 2009, Erzurum)

- 9. Uluslararası Nükleer Onkoloji Kongresi ve 22. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 2 adet poster bildirisi (25-29 Nisan 2010, Antalya)

- Tiroid sintigrafisinde izlenen çift piramidal lob, Gazi Medical Journal
Olgu sunumu 21(4):121-122, 2010

- Türkiye Nükleer Tıp Okulu; Enstrümantasyon, kalite kontrol ve radyasyon güvenliği semineri (28-29 Mayıs 2011, Ankara)
- 3rd European Symposium on Liver-Directed Cancer Therapy using Y-90 Microspheres (11-12 Haziran 2010, Münih, Almanya)
- Radyasyon onkolojisinde PET/BT kullanımı (24 Aralık 2010 Ankara)
- Tiroid kanseri tanı ve tedavisi sempozyumu (23-25 Eylül 2011 Ankara)
- 4.PET-BT Sempozyumu (18-20 Kasım 2011, Konya)
- Therasphere User's Meeting (18 Şubat 2012, İstanbul)
- 1st Balkan Congress of Nuclear Medicine (4-8 Nisan 2012 Antalya)
- 24. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, Sözlü bildiri (4-8 Nisan 2012 Antalya)

Bildiri özetleri:

1. **Mesut Başara**, Ümit Özgür Akdemir, Billur Demiroğulları. Safra Yolları Cerrahisi Sonrasında Safra Kaçağının Sintigrafi ile Görüntülenmesi. 9. Uluslararası Nükleer Onkoloji Kongresi ve 22. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Turkish Journal of Nuclear Medicine (2010) vol 19, no 1, S:121
2. **Mesut Başara**, Ümit Özgür Akdemir, Aydın Dalgıç, Erhan Ilgıt, Baran Önal, Mustafa Ünlü. Our First Experiences in Adjuvant Therapy of Patients with Hepatocellular Carcinoma Using I-131 Lipiodol. 9. Uluslararası Nükleer Onkoloji Kongresi ve 22. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Turkish Journal of Nuclear Medicine (2010) vol 19, no 1, S:91

3. Mesut Başara, Ümit Özgür Akdemir, L. Özlem Kapucu, Neşe İ.

Karabacak, Nahide Gökçora. Meme kanserinde primer lezyonun metabolik aktivitesinin primer evrelemede lenf nodu ve uzak organ metastazı sıklığı ile ilişkisi. 24. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi. SS13