

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

MEME KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR TRACKING YÖNTEMİ
İLE HESAPLANAN SUVMAX DEĞERLERİNİN PATOLOJİK TÜMÖR
STROMA ORANI İLE KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma Esra ATEŞ KAHYA

Tez Danışmanı
Prof. Dr.Fikriye Gül GÜMÜŞER

Manisa, 2018

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp eğitimimde büyük katkısı olan ve tezimi hazırlamamda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Fikriye Gül GÜMÜŞER'e ve Sayın Hocam Prof. Dr. Bedriye Elvan SAYIT BİLGİN'e, mesleki tecrübeleri ile eğitime önemli katkısı olan Dr. Feray ARAS'a, bölümümüz çalışanlarına, bende büyük emeği olan babam Turgut ATEŞ ve annem Aşhan ATEŞ'e ve abim Salih, ablalarım Nurhan ve Ebru ve kardeşim Mustafa Kadir'e, varlıkları ile yaşama sebebim hayat neşem olan çocuklarım Erim ve Elçin'e ve yıllardır bana sevgisini, desteğini esirgemeyen tez konumu bulan hayat arkadaşım eşim Mehmet Onur KAHYA'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Fatma Esra ATEŞ KAHYA

Manisa,2018

KISALTMALAR:

AJCC : Amerikan birleşik kanser komitesi

DCIS : Duktal karsinoma insitu

E : Evre

EGF : Epidermal büyüme faktörü

ER : Östrojen reseptörü

PR : Progesteron reseptörü

IDC : İnvaziv duktal karsinom

IHC : İmmunhistokimyasal

ILC : İnvaziv lobuler karsinom

LCIS : Lobuler karsinoma insitu

LN : Lenf nodu

BRS : Bloom Richardson Skoru

TNM : Tümör, nod, metastaz

VCS : Vena cavea superior

WHO : Dünya sağlık örgütü

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET/BT : Pozitron Emisyon Tomografi

SUV : Standardize Uptake Value

FDG : Florodeoksiglukoz

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

I. TEŞEKKÜR.....	I
II. KISALTMALAR.....	II
III. GİRİŞ.....	1
IV. GENEL BİLGİLER.....	3
V. MATERYAL-METOD.....	42
VI. BULGULAR.....	44
VII. TARTIŞMA.....	51
VIII. ÖZET.....	55
IX. İNGİLİZCE ÖZET.....	56
X. KAYNAKLAR.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri otuz yaşından önce nadir olup bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış göstermektedir. Bu artış menopoz sonrasında da yavaş eğimle yükselmeye devam etmektedir (2). Bu nedenle 85 yaşındaki her 9 kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 18 'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler; akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır (3,4). Son yıllarda meme kanseri sıklığının artmasına karşın meme kanserine bağlı ölümlerde düşüş görülmektedir. Bunun nedeni, son yıllarda gelişen erken tanı yöntemleri ile birlikte etkin ve farklı tedavi modalitelerinin doğru kullanılmasıdır.

Meme kanseri tarama yapılabilen ve subklinik halde iken tanı konulabilen az sayıdaki kanserden biridir. Meme kanseri tanı ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Meme kanserlerinde tedavi ile sağkalım oranlarının arttığı ispatlanmış tümörlerden biridir.

Meme kanseri genellikle uzun ve sinsi bir seyre sahiptir. Hastalık çok farklı karakterde olabildiğinden tanı ve tedavide bu durum daima göz önünde bulundurulmalıdır. Meme kanserli hastaların % 70'inde ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Bu kitle çoğu zaman ağrısız, sert ve hareketsizdir. Çoğunlukla hasta tarafından rastlantısal olarak bulunur.

Meme hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılan mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) gibi görüntüleme yöntemleri hastalığın tedavi sürecinde ve tedavi sonrasındaki takibinde kullanılmaktadır. Biyopsi tümörün histopatolojik karakterizasyonu için gereklidir.

Solid tümörler genellikle sistemik kemoterapiye iyi yanıt vermezken,

meme kanseri kemoterapiye en iyi yanıt veren solid tümörlerden biridir. Böyle olmasına karşın erken evrede tanı alan ve adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen, birçok olguda nüks veya metastaz ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle erken teşhis, nüks ve metastazların erken tespiti, hasta takibinin doğru biçimde yapılması büyük önem kazanmaktadır.

PET/BT meme kanserinin evrelemesinde, tedavi sonrası takibinde, nüks veya metastaz şüphesi ile yeniden evrelemede, 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 derecesi, uzak metastaz varlığı, kanser genleri (cerb-B2), radyolojik patern, tümör markerları, tümörün proliferasyon hızı (Ki-67 proliferasyon indeksi), Bloom Richardson Skoru (BRS), cerrahi sınır gibi faktörler etkilemektedir.

Bu çalışmanın amacı; yeni tanı almış ve operasyon öncesi değerlendirilen meme kanseri hastalarında ¹⁸F FDG PET/BT ile Tümör Tracking yöntemi ile hesaplanan SUVmax değerleri ile patolojik tümör stroma oranının ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MEME ANATOMİSİ

Modifiye ter bezi olan meme bezleri embriyolojik hayatta, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan süt çizgileri üzerinde yerleşir. Bu gelişim döneminden sonra postnatal dönemde erkekte çok az ek gelişim görülür ve meme bezleri rudimenter kalır. Kadınlarda ise hormonlar tarafından regüle edilen meme gelişimi devam eder.

Meme glandının boyutları kişiden kişiye çeşitlilik gösterir. Laktasyon döneminde olmayan ortalama boyutlardaki bir meme 150- 225 gr ağırlığındadır. Laktasyon dönemindeki bir memenin ağırlığı ise 500 gr 'ı geçebilir.

Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur (5).Memenin üst dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür.

Tüm meme, vertikal olarak 2. ve 3. Kostalar ile 6. ve 8. kostalar arasında uzanır. Transvers olarak parasternal bölgeden anterior aksiller çizgiye uzanır.

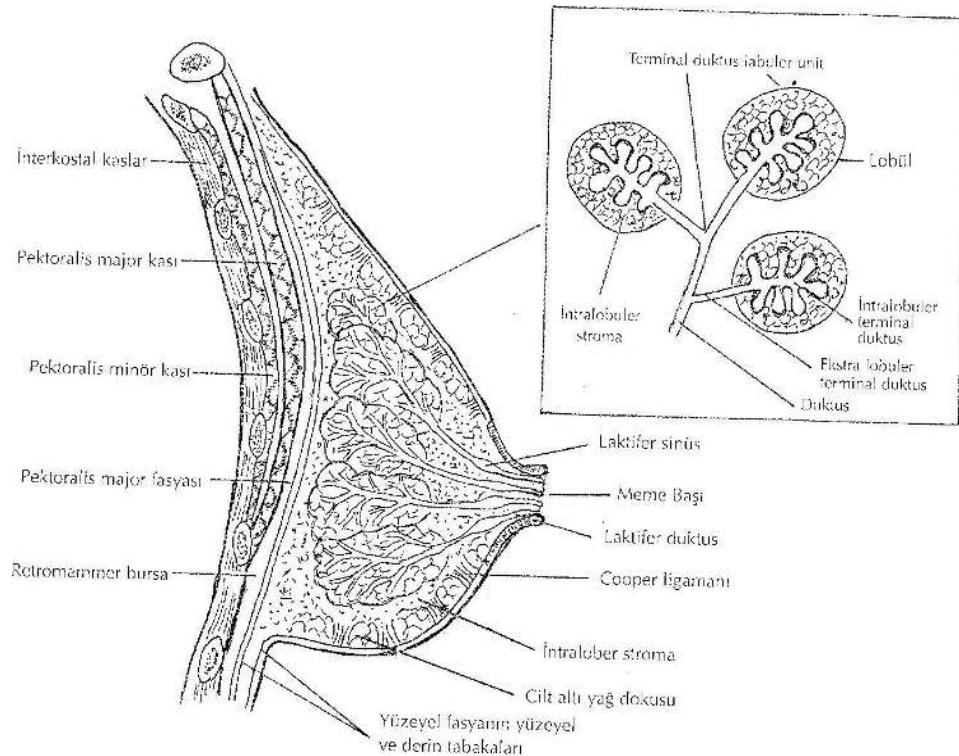
Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (6).

Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler.

Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. İçleri küboid veya silindirik epitel ile döşelidir. Dışı ise bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarıdır. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (5,6,7,8). Her lobda 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümündedirler. Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler.

Gebelik sırasında, meme glandı kendini laktasyona hazırlar. Glandular dokuda proliferasyon ve gelişme olurken, aradaki yağ ve bağ dokusu miktarında azalma görülür. Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar (Şekil 1).

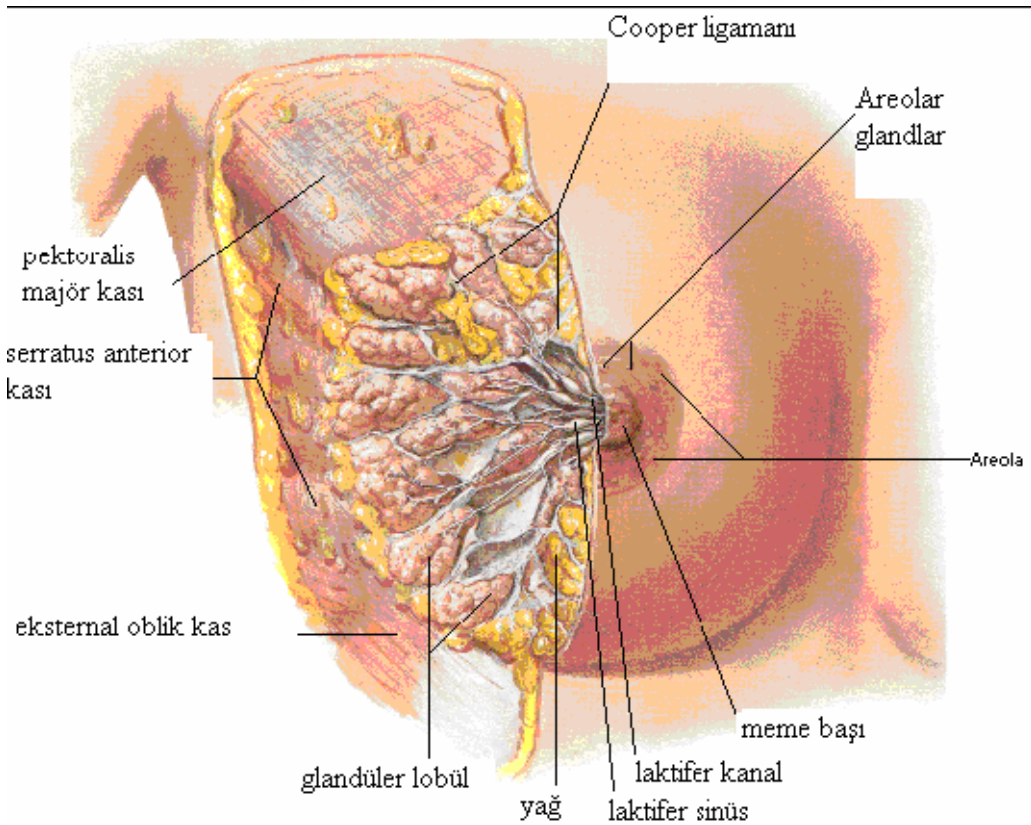
Şekil 1: Memede süt kanalları sistemi



Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (9). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar (10).

Meme dokusunun aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın, yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan diğ gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasial septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmiştir (11) (Şekil 2). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir (12) .

Şekil 2: Meme glandı ,Anterior Kesit



Memenin aksillaya doğru olan uzantısına Spence'in aksiller kuyruğu adı verilmiştir. Bu yapı, derin fasyayı "Langer" deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanım göstermektedir.

2.2. MEMENİN KAN DOLAŞIMI

2.2.1.Memenin Arterleri

Meme kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin arteriyel beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır:

1) İnternal torasik (internal mammary) arterin ön perforan dalları:

Subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, internal interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar 2., 3., 4. interkostal aralıktan interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar.

2) Posterior interkostal arterlerin lateral dalları:

3. ve 4. interkostal aralıklarda posterior interkostal arterler mammary dallarını verirler ve memenin lateral yarısının arteriyel beslenmesini sağlarlar. Bu damarlar laktasyon sırasında genişlerler.

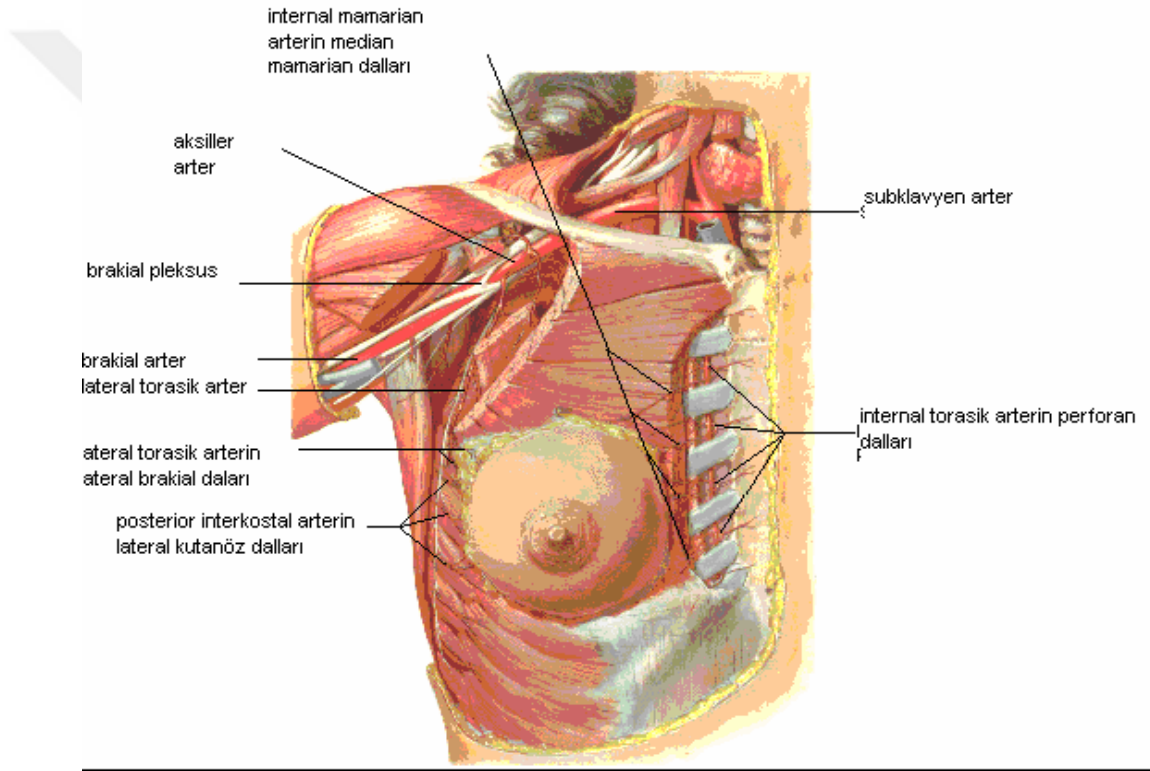
3) Aksiller arterin dalları:

Supreme torasik, torakoakromial ve lateral torasik arterler. Kadınlarda lateral torasik arter daha geniştir ve lateral mammary dallarını verir. Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) internal mamarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (7).

Memenin yaklaşık % 30'u özellikle üst ve dış kadranlar lateral torasik arterden kan alır (7). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar ve memenin lateral kısmına ulaşır (Şekil 3).

Torakoakromial arterin pektoral dallarıda memenin kanlanmasında rol oynar. Aksiller arterin en üst torasik dalı genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye giden dalları da mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye kan verirler.

Şekil 3 : Memenin Arterleri



Subskapuler Arter: Aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır. Bu arter latissimus dorsi ve serratus kaslarını besler. Mastektomi esnasında bu arteriel dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olursa bunun kontrol edilmesi çok zor olacaktır. Bundan dolayı bu bölgeye “kanlı köşe” ismi verilmiştir.

2.2.2.Memenin Venleri

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (10,12).

Buna göre:

- 1.İnternal mamarian ven → İnnominate ven → V.C.S → Akciğer kapiller ağı(vena cava superior)
- 2.Aksiller ven → İnnominate ven → V.C.S. → Akciğer kapiller ağı
- 3.İnterkostal venler → Azygos venleri→ V.C.S. → Akciğer Kapiller Ağı
- 4.İnterkostal venler → Vertebral venöz pleksuslar → Vertebra metastazları (13)

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

- 1) **İnternal torasik venin perforan dalları:** Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar, internal torasik vene, bu ven de brakiosefalik vene katılır.
- 2) **Aksiller ven ile bağlantılı dallar:** Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir yada iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olur.
- 3) **Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları:** İnterkostal venler posteriorda vertebraların venöz sistemi ile bağlantılıdır. Bu sistem azigoz vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar.

Bu venöz yollar ile ilerleyen metastatik emboli kalbe ve oradan da akciğerlere giderek, akciğer kapiller yatağında kalır. Meme karsinomu bu şekilde akciğerlere metastaz yapar.

Meme karsinomunun diğer bir metastaz yolu vertebral ven pleksusudur (Batson pleksusu). Bu pleksus vertebrayı çevreleyerek sakrumdan kafa tabanına kadar uzanır. Torasik, abdominal ve pelvik organların venleri ile bu pleksus arasında bulunan venöz kanallarda valvül olmadığından dolayı kanın her iki yönde akımı mümkündür. Bu damarlar yoluyla metastatik emboli vertebralara ve santral sinir sistemine ulaşabilir (10,14).

2.2.3.Memenin Sinirleri

Memenin duysal innervasyonu başlıca 2., 3., 4., 5. ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (10,14). Aksiller disseksiyon sırasında özellikle dikkat edilecek sinir serratus anterior kasını innerve eden nervus torasikus longus'tur (Bell siniri). Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi serratus anterior'un felcine ve "skapula alata" durumunun ortaya çıkmasına neden olur (12).

2.2.4.Memenin Lenfatik Sistemi

İki grup altında incelenebilir:

1. Yüzeyel lenfatikler (Deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

Memenin Yüzeyel Lenfatikleri (Deri Lenfatikleri): Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Bu bölgede başlıca iki adet lenf ağı bulunmaktadır:

- a) Subepitelyal veya papiller peksus
- b) Subdermal lenfatik pleksus

Subepitelyal pleksusda kapak yoktur ve lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Subdermal pleksusda kapak mevcuttur ve akım tek yönlüdür. Areolanın altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar (7).

Memenin Derin Lenfatikleri (Parankimal Lenfatikler): Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar (Şekil 4) (15).

Aksiller Lenf Nodülleri:

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmaya karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir. Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir.

1.Eksternal meme nodülleri: Lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarının altında bulunur.

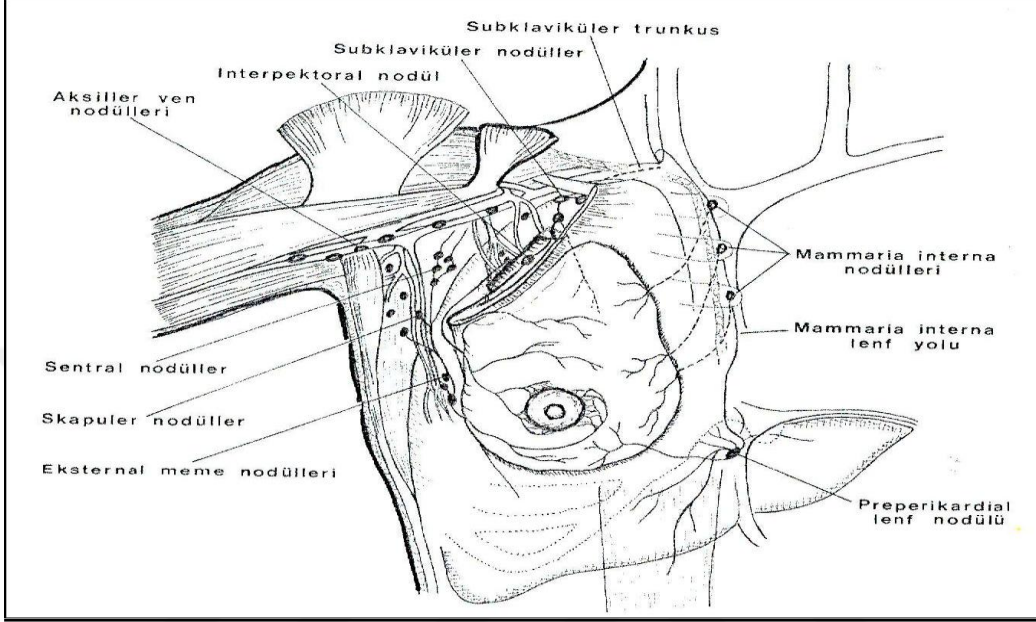
2.Skapuler nodüller: Bu nodüller subskapular venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan bu damarların latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşır ve lateral göğüs duvarında bulunurlar. İnterkostobrakial sinir (2. interkostal sinir) ve latissimus dorsiye inerve eden torakodorsal sinir skapuler nodüllerin içinden geçerek seyrederek.

3.Santral nodüller : Aksillanın merkezindeki oldukça büyük lenf nodülleridir. Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Çok defa diğer grupların lenf drenajı santral nodüllere olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

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

5.Aksiller ven nodülleri: Bu nodüller aksiller venin lateral kısmı boyunca ve bu venin iç tarafında veya arkasında bulunurlar.

Şekil 4 : Memenin Derin Lenfatikleri



6.Subklavikuler nodüller: Bu lenf nodülü grubu aksillanın en tepesinde torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur.

Mamaria İnterna Lenf Yolu: Mamaria interna lenf yolu diafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır. Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf sıvısı gelir:

- a) Ligamentum falciparum yoluyla karaciğerin ön-üst kısmından
- b) Diyafragmanın ön kısmından
- c) Rektus abdominis kasının üst kısmından
- d) Rektus kılıfından
- e) Meme glandının alt-iç kadranından

Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mamaria interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında seyrederek yukarı doğru giderler.

Memeden mamaria interne lenf yollarına giden esas lenfatikler memenin derin yüzünden ve meme glandının iç kısmından doğarlar. Interkostal aralıkların iç uçlarındaki mamaria interna lenf nodüllerinde sonlanırlar (15).

2.3.MEMENİN FİZYOLOJİSİ

Meme glandı, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir. Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silindirik epitel ile döşelidir. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. İçteki silindirik hücreler süt salgısından sorumludur. Myoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler.

Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (4).

Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur (16).

Östrojen'in meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekdeki resöptörlere bağlandıktan sonra görülür. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusunda değişiklik gösterir, hamileliğin son döneminde ve lohusalığın ilk döneminde artar.

Prolaktin olmadan östrojenin meme gelişimini başlatamayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte hipofizi olmayan dişilerde östrojen replasmanı ile normal meme gelişimi sağlanmıştır. Laktasyon için ise mutlaka prolaktin gereklidir. Hamilelik sırasındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktin salınımını baskılar. Plasenta çıktıktan sonra ani progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır (17).

Progesteron'un tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiasyonunda, lobulüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder (18).

Prolaktin hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder (19).

Gebelikte hem östrojen hem de progesteron kanda yükselir. Bu hormonlar asinüslerin ve duktusların epitellerinde artışa yol açar ve meme büyümeğe başlar. Kanda ayrıca plasental laktojen de artmaya başladığından meme büyümesi daha da hızlanır (19).

3.MEME KANSERİ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır. Meme kanseri insidansı 1973'den itibaren ABD'de yılda % 1,8 oranında artış göstermekte olup, dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni meme kanseri tanısı konulmaktadır (16).

Meme kanseri insidansı dünyada ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Amerika kıtasında Hawaii, Kaliforniya ve Kanadada yılda yüz binde 80-90 görülme sıklığı ile ilk sıralarda yer alırken, Japonya'da insidansı sadece yüz binde 12-15 civarındadır (20). Dünyada ülkeler arasındaki meme kanseri insidansındaki bu farklılık özellikle menopoza sonrası kadınlarda görülmekte olup, menopoza öncesi dönemde ülkeler arası fark oldukça azdır (21). Aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında ve beyaz-siyah ırk arasında da meme kanseri insidansında farklılıklar izlenmekte olup bunun sebebi çevresel etkenlere, yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik duruma bağlanmaktadır (22).

Meme kanserinin kadınlarda gelişme riski tüm yaşamları boyunca % 7-10 arasındadır. Meme kanserine bağlı ölüm olasılığı ise % 3,4 civarında hesaplanmıştır (16). Erkeklerde meme kanseri görülme insidansı ise % 1 civarındadır (23). Meme kanseri 25 yaş altında nadir görülürken insidansı yaşla ilişkili olarak artar. 45-74 yaşları arasında ise en sık görülür (24). Sol memede sağ memeye oranla meme kanseri görülme sıklığı biraz daha fazladır. Meme kanseri % 4 hastada iki taraflı birincil tümör olarak görülür ya da sonradan ikinci bir tümör gelişir. Meme kanseri olgularının % 50'sinde tümör üst-dış kadranda lokalizedir. Diğer meme kadrانlarının her birinde % 10 oranında görülür. Meme tümörlerinin ortalama % 20'si santral veya subareolar bölgede görülürler (25). Meme tümörünün yerleşim yeri lenf nodu metastazlarının ortaya çıkma şeklini etkileyen en önemli faktördür.

Meme kanserinin elle palpe edilebilir bir büyüklüğe ulaşması (yaklaşık 10mm) ya da mamografi ile saptanabilmesi için (yaklaşık 3-5mm) tümörün 28-29 eksponensiyel bölünmesi gerekmektedir. Meme kanserinin 1mm³'lük hacime ulaşması ile tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılmaya başladığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (17). Meme kanseri metastazları en sık kemik, akciğer ve karaciğere olmaktadır (26). Metastazlar çok uzun bir zaman diliminden sonra klinik belirti vererek ortaya çıkabilmektedir. Meme kanseri hastalarında metastaz gelişen olgulara bakıldığında tedaviden metastaza kadar geçen süre ortalama 42

ay civarındadır. Tümör çapı ne kadar küçükse, uzak metastazlar da o kadar geç ortaya çıkmaktadır.

3.1. Etioloji

İnsanlarda meme kanserinin kesin nedeni bilinmemekle beraber etyolojisinde genetik, çevresel faktörler, yaş, diyet, reproduktif yaşam tarzı, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, alkol kullanımı, endojen ve ekzojen hormonal faktörler gibi birçok faktör rol oynamaktadır (27).

Genetik faktörler

1. Ailede meme kanseri öyküsü olması
2. Herediter Meme-Over Kanseri Sendromu
3. Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Muir Sendromu, Klinefelter's Sendromu
4. BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonları
5. C-myc, C-erb-2 (Her-2/neu) onkogenleri
6. Beyaz ırk ve Museviler

Edinsel Faktörler

1. Erken menarş, geç menopoz
2. İlk doğum yaşının geç olması veya nulliparite
3. Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı,
4. Beslenme alışkanlıkları (yağdan zengin diyet, alkol kullanımı), egzersizden uzak yaşam
5. Bazı benign meme hastalıkları
6. Radyasyona maruz kalmak (puberte esnasında ya da sonrasında) (23,28).

3.2. Histopatolojik Sınıflama

Meme kanserinin histopatolojik tipinin belirlenmesi tedavi planlaması açısından çok önemlidir. Bu kanserlerinin % 95'i glandüler epitel kaynaklı olup terminal duktal toplayıcı kanalların distalinde yer alan fonksiyonel birim olarak kabul edilen duktal lobüllerden oluşurlar. Diğer nadir görülen meme tümörleri ise squamöz hücreli karsinom, phylloides tümör, sarkom ve lenfomalardır. Meme kanserleri, mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre başlıca iki ana gruba ayrılmaktadır.

İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlı olup ışık mikroskopunda stromaya invazyon görülmez.

İnvaziv karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromal invazyon yaparlar. Bu yüzden invaziv meme karsinomları, lenfovasküler invazyonla bölgesel lenfnodlarına ve uzak organlara metastaz yapabilmektedir (29). İnvaziv kanser meme tümörlerinin herhangi biri içinde sınıflandırılmayan tüm meme kanserleri için kullanılan ortak bir terimdir. Son yıllarda duktal karsinom olarak da adlandırılmaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık % 65-80'lik bölümünü oluşturur ve hemen her zaman in situ duktal karsinom (DCIS) komponenti de içerir. Bu tümörlerde kalsifikasyona sık olarak rastlanır. Perinöral invazyon (% 28), lenfatik invazyon (% 33) ve kan damarı invazyonu görülebilmektedir (30-33). İnvaziv duktal karsinomda 10 yıllık yaşam beklentisi % 30-% 50 arasında değişmektedir. Grade, tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve estrogen-progesteron reseptör durumu, c- erbB-2, tümörün memedeki lokalizasyonu hastanın prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir.

İnvaziv lobüler karsinom invaziv meme karsinomlarının yaklaşık % 15'ini oluşturur (34). İnvaziv duktal karsinoma göre kalsifikasyon daha nadir olmakla birlikte diffüz büyüme eğilimi ve multifokal olabilmesi dolayısıyla mamografide saptanması güçtür. İnvaziv lobüler karsinomun bilateral olma olasılığı da diğer invaziv kanserlere göre daha fazladır. Lobüler karsinomlarda sıklıkla normal glandüler yapılar korunur. Malign

hücreler diğer meme tümörlerine oranla daha küçük, pleomorfizm daha az, mitotik indeks düşük ve nekroz daha nadir olarak görülmektedir (35). İnvaziv lobüler karsinomların % 80-90'ında % 50'den az ihtimalle in situ lobüler karsinom birlikteliği görülebilmektedir. Bu kanser türü diğerlerinden farklı olarak metastaz sıklığı düşük olan meningeal ve peritoneal yüzeyler gibi bölgelere sık metastaz yapar.

3.2.1. Meme Kanserinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

1. İn situ Karsinomlar

- a. İn situ duktal karsinom (DCIS)
- b. İn situ lobüler karsinom (LCIS)

2. İnvaziv Karsinomlar

- a. İnvaziv duktal karsinom
 - Pleomorfik karsinom
 - Osteoklastik dev hücreli karsinom
 - Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom
 - Melanositik özellikleri olan karsinomlar
- b. İnvaziv lobüler karsinom
- c. Tubuler karsinom
- d. İnvaziv kribriform karsinom
- e. Medülller karsinom
- f. Müsinöz (kolloid) karsinom
 - Müsinöz karsinom,
 - Müsinöz kist adenokarsinom

- g.** İnvaziv papiller karsinom
- h.** İnvaziv mikropapiller karsinom
- i.** Apokrin karsinom
- j.** Sekretuar (juvenil) karsinom
- k.** Adenoid kistik karsinom
- l.** Metaplastik karsinom
 - Skuamöz tip
 - İğsi hücreli tip
 - Kartilaginöz ve os
 - Mikst tip
- m.** Nöroendokrin karsinom
- n.** İnflamatuvar karsinom
- o.** Meme başının Paget karsinomu

Meme kanserli hastalarda tanıdan sonraki klinik seyir hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Bu yüzden meme kanseri tanısı alan hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın seyrini öngörmek, risk grubunu tayin etmek için prognostik faktörler kullanılır. Prognostik faktör; kanser tanısı alan hastanın o anda var olan ve tedaviden bağımsız olarak hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyebilecek her türlü parametreyi ifade etmektedir. Prognoz tayininde kullanılan bu parametreler meme kanserinin ileride nasıl bir seyir izleyeceği hakkında öngörude bulunmaya yardımcı olur. Tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tip, multisentrisite, nükleer ve histolojik grade, tümör proliferasyon hızı, östrojen ve progesteron reseptör durumu gibi birçok parametre kullanılmaktadır. Hastanın yaşı, menapoz durumu, ırk, onkojenler, tümör supresör genler, büyüme faktörleri vb. parametreler de muhtemel diğer prognostik faktörler olarak kullanılabilmektedir.

Prediktif faktör ise; hastanın tedaviye yanıt verip vermeme ihtimali hakkında öngörüde bulunulmasını sağlayan göstergelerdir. Sistemik tedavi planlanan hastalarda kemoterapi veya hormonal tedavi seçimi yapılırken yaş ve hormon reseptör durumu gibi prediktif parametreler göz önünde bulundurulur.

3.4.1. Tümör Çapı

Meme kanserinde tümör çapı nüks açısından ve özellikle lenf nodu metastazı olmayan hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (36,37). Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında bazen büyük çelişkiler olduğundan patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve dikkate alınması gerektiği yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (37). Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında da korelasyon bulunmaktadır.

3.4.2. Aksiller Lenf Nodu Metastazları

Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu tutulumu günümüzde de en güçlü prognostik faktördür. Aksiler lenf nodu negative hastalarda 10 yıllık hastalıksız sağkalım % 70-80 civarında iken aksiler lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran yaklaşık % 30 dur (38,39). Yapılan çalışmalarda araştırmacılar meme kanserinde prognozu belirlemede aksiller lenf nodu tutulumunu 3 grupta sınıflandırmışlardır.

- a. Aksiller lenf nodu negatif
- b. 1-3 pozitif aksiller lenf nodu
- c. 4 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu

Metastatik lenf nodu sayısı ile sistemik metastaz riski ve hastanın klinik seyri arasında paralellik bulunmuştur (35,40).

İn-situ (non-invaziv) meme kanserlerinde aksiller lenf nodu tutulumu çok sık izlenmez (% 2-3). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yılda nüks oranı % 20 iken, 4 veyadaha fazla aksiller lenf nodu pozitif

olgularda nüks oranı % 71'dir. 13 ve üzeri aksiller lenf nodu pozitifliği ise nüks oranını % 87'e yükseltmektedir. Yani tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz da kötüleşmektedir (41).

Meme kanserinde aksiller evrelemenin güvenilir olabilmesi için en az 10 lenf nodu çıkarılması gereklidir. Aksiller lenf nodu negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik faktör primer tümörün büyüklüğüdür (36).

3.4.3. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler yapıların tümör hücrelerince invazyonu önemli prognostik faktörlerden birisidir. Lenf nodu metastazının varlığını gösterir ve kötü prognoz belirtisidir. Tümörün büyümesi için gerekli olan vaskülarite artışı da kötü prognostik faktörlerdendir.

3.4.4. Multisentrisite

Memede multiple primer tümör olması, koruyucu cerrahi düşünülen hastalarda prognostik bir faktördür (42).

3.4.5. Histolojik Tip ve Grade

Meme kanserlerinde histolojik alt tipler arasında farklı prognozlar izlenir (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1. Meme kanserinin histolojik alt tipleri

Grubu	Kanser tipi
Non invaziv	İntraduktal karsinom Lobuler karsinoma insitu
İnvaziv	1- İnvaziv duktal karsinom 3.4.5.1.1. Klasik invaziv duktal karsinom 3.4.5.1.2. Tübüler karsinom 3.4.5.1.3. Kribriform karsinom 3.4.5.1.4. Müsinöz karsinom 3.4.5.1.5. Medüller karsinom 3.4.5.1.6. İnvaziv papiller karsinom 3.4.5.1.7. Apokrin karsinom 3.4.5.1.8. Jüvenil (sekretuar) karsinom j) Nöroendokrin özellikte karsinom (karsinoid tümör) k) Metaplastik karsinom l) Lipidden zengin karsinom m) Skuamöz hücreli karsinom n) Varyantlar: İnflamatuar karsinom, Paget hastalığı 2- İnvaziv lobuler karsinom a) Klasik tip b) Histiositoid tip c) Taşlı yüzük hücreli karsinom d) Diğer tipler 3- Miks duktal ve lobuler karsinom 4- Sınıflanamayan karsinom

Tablo 2. Prognoz açısından meme karsinomları

İyi prognoza sahip olanlar	Kötü prognoza sahip olanlar
Tübüler karsinom	İnvaziv duktal karsinom
Kribriform karsinom	İnflamatuar meme karsinomu
Müsinöz karsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom
Papiller karsinom	Karsinosarkom
Adenoid kistik karsinom	Metaplastik karsinom Düşük
dereceli adeno-skuamoz karsinom	Lipidden zengin karsinom
Sekretuar karsinom tübülolobüler karsinom	Medüller karsinom
Klasik lobüler karsinom	

Histolojik grade'leme sisteminde en sık Scarff-Bloom-Richardson ve Fisher'in grade'leme sistemi kullanılmaktadır. Bu grade'leme sistemlerinin modifiye şekilleri de kullanılmaktadır. Bu sistemlerde tümör hücreleri ile normal meme hücreleri karşılaştırılır.

Grade 1: Düşük grade (iyi diferansiye) tümörlerdir ve yavaş büyümeye eğilimlidirler.

Grade 2: 1 ve 3 arasında yer alır, değişkendir.

Grade 3: Tümör hücreleri normal hücrelerden belirgin şekilde farklıdır, hızlı gelişir.

Evrelemeden bağımsız olarak prognostik önemi vardır ve histolojik grade ile prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Meme tümörlerinden grade 1 olanların daha iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (40,43,44).

3.4.6. Hormonal Reseptörler

Hormon reseptörleri, bir hormona ait özel noktalara bağlanarak, hormon- reseptör kompleksi oluşturan ve o hormonun fizyolojik etkilerinden sorumlu olan intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir (45,46). Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir. Bu reseptörler hücre içinde hormon moleküllerine selektif olarak bağlanarak hormon-reseptör kompleksini meydana getirirler. Meme kanserinin günümüz koşullarında tedavisinin belirlenmesi ve idame ettirilmesinde immünohistokimyasal yöntemlerle hormon reseptörlerinin belirlenmesinin önemli bir yeri vardır. Östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etkiye neden olmaktadır. Östrojen hormonunun bu etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalarda fonksiyonel estrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etki yaptığı kanıtlanmıştır (47). Östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri pozitif tümörler postmenapozal dönemde

daha sık görülür ve prognozları negatif olanlara oranla daha iyidir. ER pozitif hastalarda prognoz ER negatif hastalara oranla daha uzundur ve bu oran 5 yılda % 10 olarak bildirilmiştir (48-50).

Primer meme kanserlerinin % 55-65'i, meme kanserine bağlı metastazların ise yaklaşık % 45-55'i ER pozitifdir (51). Östrojen reseptörü pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt % 55-60 iken, ER negatiflerde % 8 civarındadır.

Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık % 45-60'ı PR pozitifdir (51). Progesteron reseptörü hastalık nükslerinde hormonal tedaviye yanıtı göstererek prognoz açısından ER'ne göre daha belirleyici role sahiptir. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt % 75-80'e ulaşmaktadır (51). İn situ duktal karsinomalarda nükleer derece arttıkça ER ve PR pozitifliğinin azaldığı belirtilmiştir. Meme kanseri tanısı sonrasında ilk 3 yılda ER pozitif tümörlere oranla ER negatif tümörlerde nüks daha fazla görülmüştür. Östrojen reseptörü pozitif tümörlerin kemik ve yumuşak dokuda, ER negatif olanların ise karaciğer ve beyinde daha sık metastaz yaptığı bildirilmiştir.

3.4.7. Tümör profilerasyon hızı

Meme kanserli hastalarda yüksek tümör proliferasyon oranları tedavi edilmemiş olgularda kötü prognoz ile ilişkilidir. Proliferasyon oranı; mitotik indeks, Timidin işaretleme indeksi, flowsitometri ile S faz reaksiyon ölçümü, immünohistokimyasal yöntemlerle Ki-67 ve Siklin A, Bromodeoksiüridin (BrDu) işaretleme indeksi, prolifere hücre nükleer antijeni gibi antijenlere karşı monoclonal antikorlar kullanılarak prolifere hücrelerin bulunması gibi yöntemlerle yapılır (52- 54).

3.4.8. Büyüme faktörleri ve Moleküler prognostik faktörler

Hücrede büyüme faktörü sentezindeki artış ya da büyümeyi inhibe eden faktörlerin sayısındaki azalmanın kanser oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. İnsanlardaki başlıca büyüme faktörleri; EGF (Epidermal Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor), IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I), IGF-II (Insulin-like Growth Factor-II), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ve FGF (Fibroblast Growth Factor) dir. Bu büyüme faktörleri EGFR (HER) ailesi olarak bilinen reseptörlere bağlanırlar. EGFR ailesi hücre membranında monomer olarak bulunan 4 adet reseptörden meydana gelmiştir. Bu reseptörler; HER-1, HER-2/neu, HER-3, HER-4 olarak adlandırılırlar. HER-3 hariç hepsinin trozin kinaz (TK) aktivitesi vardır. Bu reseptörlerden sadece HER-2 'nin spesifik ligandı bulunamamıştır. Ligandsız HER-2 gen amplifikasyonuna bağlı olarak hücre membranında aşırı eksprese edilirse kendiliğinden dimerize olarak trozin kinaz aktivasyonu nedeniyle nükleustaki transkripsiyon faktörlerine ulaşan sinyal ileti yolunun uyarılmasına neden olurlar (55).

Meme kanserlerinin % 20-35'inde HER-2 (c-erb B2) aşırı ekspresyon gösteren en önemli EGFR dir. Yapılan çalışmalarda HER-2 (c-erb B2) onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir düzenleyicisi olduğu görülmüştür (56). Hücre çoğalması ve diferansiasyonunu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı bilinmektedir. HER-2 (c-erb B2) pozitifliği ile sağkalımda azalma arasında bir ilişki vardır. Bu ilişkiye daha spesifik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda saptanamamış olsada c-erb B2 'nin amplifikasyonuya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilmiştir (57).

3.4.9. Tümör markerları

Meme kanserinde en sık kullanılan tümör markeri, insan süt yağı globül membranında bulunan tümör ile ilişkili bir antijen olan kanser antijeni 15-3 (CA 15- 3)'tür. Meme kanserinde CA 15-3 tedavi sonrası asemptomatik rekürrensi belirlemede, kemik ve karaciğer metastazlarının erken dönemde belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Avrupa Tümör Markers Grubu ("European Group on Tumor Markers" = EGTM) uzak metastazların erken tanısında CA 15-3'e ilave olarak karsinoembriyogenik antijen (CEA)'in de kullanılmasını önermektedir (58).

3.4.10. Yaş

Genç yaş grubu, konservatif cerrahi ve göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar için bir risk faktörüdür. Genç hastalarda ekstensif intraduktal komponent daha yüksek sıklıkla izlenir. Bölgesel rekürrens riski genç hastalarda daha yüksektir.

3.4.11. Etnik özellikler

Siyah ırkta beyaz ırka göre prognoz daha kötüdür (52,59).

3.3. Meme Kanseri ve TNM evreleme sistemi

TNM evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından tavsiye edilen sistemdir.

AJCC/UICC 'ye göre

T: İlk ameliyatta çıkarılan tümör boyutunu (Tablo 3) N: Koltuk altı lenf nodlarını (Tablo 4)

M: Uzak organ metastazı olup olmadığını tanımlar (Tablo 5).

Tablo 3. Primer tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör saptanamadı.
Tis	İn situ karsinoma: İntraduktal karsinoma, lobuler karsinoma in situ, veya Paget's hastalığı.
T1	Tümör 2 cm ve altı
T2	Tümör 2 cm den büyük fakat 5 cm den küçük
T3	Tümör 5 cm den büyük
T4	Tümör herhangi bir çapta, ancak göğüs duvarı veya deriye direkt invazyon gösteriyor

Tablo 4. Koltuk altı lenf nodları (N)

NX	Koltuk altı lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Metastaz yok
N1	Aynı taraf koltuk altında ve hareket ettirilebilir lenf nodlarında metastaz var.
N2	Aynı taraf koltuk altında ve hareket ettirilebilir lenf nodlarında metastaz var. Birbirlerine veya çevreye sabitlenmiş durumdalar.
N3	Aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz var.

Tablo 5. Uzak metastaz (M)

MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemedi.
M0	Metastaz yok.
M1	Metastaz var.

Tablo 6. Evre grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Evre IIIB	T4	Tüm N	M0
	Tüm T	N3	M0
Evre IV	Tüm T	Tüm N	M1

4. Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT, pozitron yayan radyonüklidlerin gama ışınlarını dedekte ederek farklı uzaysal düzlemlerde (transaksiyel, koronal ve sagital) kesitsel görüntüler elde edilebilen bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. PET, çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografiye ek olarak fonksiyonel ve metabolik görüntüleme yapmaktadır. Bu yüzden birçok fizyopatolojik durumda dokularda henüz anatomik değişiklikler ortaya çıkmadan fonksiyonel ve metabolik değişikliklerin görüntülenebilmesi erken tanı adına avantaj oluşturmaktadır. Günümüzde anatomik görüntülemede yaygın olarak bilgisayarlı tomografi, daha az da manyetik rezonans görüntülemeyle entegre cihazlar halinde kullanılmaktadır.

1930' lu yıllarda pozitronun ve siklotronun keşfi, takip eden yıllarda yapay radyoaktivitenin ve C-11, N-13, F-18 gibi pozitron salıcı bazı radyonüklidlerin tanımlanması ile nükleer tıbbın temelleri atılmıştır. 1950 ve 1960'lı yıllarda ise pozitron salıcı fizyolojik radyonüklidlerin biyomedikal araştırmalarda efektif olarak kullanılmaya başlanması, sintilasyon kameraların geliştirilmesi, Back Projection yöntemi ile gama ışınlarından görüntü oluşturma çalışmaları ve ilk medikal siklotron ünitesinin kurulması nükleer tıbbın gelişmesine katkıda bulunmuştur.

1970' li yıllarda Hounsfield ve Ambrose'nin x-ışınlı bilgisayarlı tomografiyi keşfi ile tıbbi görüntüleme alanında yeni bir dönem başlamış (60), çok detektörlü PET tarayıcısının geliştirilmesi ve ilk rekonstrüksiyon, örnekleme ve atenüasyon düzeltme çalışmaları ile beraber Amerikadaki Massachusetts General Hospital gibi bazı önemli tıp merkezlerinin siklotron kullanarak pozitron salıcı radyonüklidlerin üretimine başlaması ve üretilen radyonüklidlerin biyomedikal araştırmalarda kullanılması pozitron görüntülemeye bir ivme kazandırmıştır. 1976 yılında ilk ticari PET görüntüleme sistemi (ECAT) piyasaya sürülmüştür. Sonraki yıllarda PET cihazları gelişim süreci içerisinde sisteme daha çok sayıda detektör, ring ve foton çoğaltıcı tüp (PMT) eklenmesi ile sistem duyarlılığı ve rezolüsyonu arttırılmış, görüntüleme süresi ise kısaltılmıştır (61,62).

Günümüzde tıptaki gelişmelerin yanı sıra teknolojik ve bilimsel gelişmeler (çekirdek fiziği, radyofarmasi, elektronik, biyomedikal ve bilgisayar teknolojisi gibi) yüksek rezolüsyonlu PET görüntülemeyi mümkün kılmıştır. PET cihazları ilk yıllarda sadece bilimsel araştırmalarda kullanılırken BT ile entegre edilen PET/BT cihazları sonraki yıllarda yüksek tanısal potansiyeli ile rutin klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. PET tarayıcıları başlangıçta tek kesitlik görüntüler alan ve ortalama 32 adet NaI(Tl) detektöründen oluşan sistemler iken (çözünürlük ~ 2 cm) günümüzde farklı kristal (LYSO, BGO, GSO gibi) yapılarında ve daha çok sayıda detektörden oluşan, aynı anda birkaç kesit görüntü alabilen sistemler haline dönüşmüştür. Bu gelişmeler sayesinde cihaz çözünürlüğü 2 cm den 0,5 cm'nin altına inmiştir.

Pozitron yayıcı radyonüklidler genellikle düşük atom numaralı ve çok kısa yarı ömürlüdür. Bu radyonüklidler siklotron adı verilen kapalı partikül hızlandırıcı sistemlerde yapay olarak üretilmekte ya da jeneratör sistemlerinden sağlanabilmektedir. Pozitron yayıcı radyonüklidler radyoaktif bozunmaları sonucunda birbirine 180 derece zıt hareket eden 511 keV sabit enerjide bir gama ışın çifti yayarlar. Meydana gelen yüksek enerjili bu foton çifti “koinsidans (eş zamanlı) dedeksiyon” yapabilen PET tarayıcılarda tespit edilebilir. Gama kameralar tek doğrultuda yayılan gama fotonu detekte edebilirken, PET kameralar aynı anda aynı yerde oluşan ve zıt doğrultuda hareket eden fotonları dedekte edebilmektedir. Bu radyonüklidler son derece biyojenik elementler olmaları ve biyomoleküllere kolayca bağlanabilmeleri nedeniyle istenen biyokimyasal olaya yönelik radyofarmasötikler oluşturularak vücut kimyasını invivo görüntüleme açısından gelecek için büyük potansiyel sunmaktadırlar.

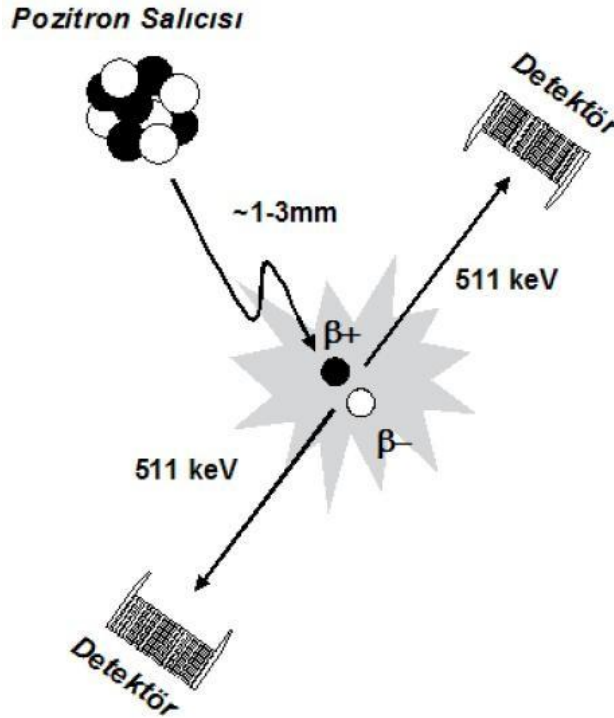
Flor-18 diğerlerine göre uygun yarı ömrü (110 dk) nedeniyle bölgesel siklotron merkezlerinde üretilmekte ve 3-4 saatlik mesafedeki yakın PET ünitelerine dağıtılabilir. Ancak pozitron yayıcı radyonüklidlerin birçoğu nakledilemeyecek kadar kısa yarı ömürlü olduklarından bu radyofarmasötiklerle görüntüleme yapabilmek için PET kamera kullanan merkezlerin bünyelerinde siklotron bulundurma zorunlulukları ortaya çıkmaktadır.

Pozitron, elektronun zıt parçacığı olup elektron ile aynı kütleye sahip, partiküler bir radyasyondur. Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler siklotronunda, kararlı izotopların proton, döteron, helyum çekirdeği gibi yüklü partiküller ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Siklotronunda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılarak hedefe yerleştirilmiş olan kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Böylece hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerek tekrar kararlı hale dönmek için pozitron salmaya başlarlar. Yani radyoaktif bozunma sonucunda siklotron yardımıyla çekirdekte proton, nötron ve pozitrona dönüşür.

Pozitron yayılımı yapan radyoaktif maddeler (radyonüklidler) doğada bulunmazlar. Tıbbi amaçla kullanılan siklotronlar 20 MeV'in altında olan siklotronlardır. Daha güçlü olanlar fizik alanında ve araştırma amacıyla kullanılırlar.

Radyoaktif bozunma sırasında atom çekirdeğinin indirgenmesi ile salınan pozitron bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar ilerleyerek ortamda mevcut olan serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve ortaya birbiri ile 180° açı yapan, 511 keV enerjiye sahip iki gama fotonu çıkar. Bu olaya "Anihilasyon" adı verilir (Şekil 5). Bu olay 9-10 nano saniye gibi çok kısa bir zaman aralığında gerçekleşir. PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktör pozitronun salındıktan sonra anihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede kat ettiği mesafedir. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkileyerek kantitasyon hatalarına da neden olmaktadır (63,64).

Şekil 5. Anihilasyon



PET tarayıcıda karşılıklı duran iki dedektör oluşan iki fotonu neredeyse aynı anda algılar, buna koincidans saptanması denir. Bu iki dedektörü birleştiren hayali çizgiye “line of response” ve iki fotonun kolimasyon kullanılmadan saptanmasında kullanılan tekniğe de elektronik kolimasyon denir. Aynı zaman penceresinde karşılıklı iki dedektör tarafından saptanan koincidans olayları 3 şekilde olabilir. Anihilasyon fotonları dokudan geçerken Compton saçılımına uğrayabilir ve uygun enerji ve zaman aralığında iki zıt dedektör tarafından algılanan bu saçılım koincidansı gerçekleştirir. Pozitron anihilasyonu farklı yerlerinden kaynaklanan iki ilgisiz 511 keV'lik fotonun belirlenen zaman aralığında dedektör çifti tarafından saptanmasına rastgele koincidans adı verilir. Rastgele koincidanslar geri plandaki aktivitenin azalmasına bağlı olarak görüntü kontrastının kaybına neden olurlar.

Gerçek koincidans dışındaki koincidansların önlenmesi için farklı yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin başında septa ile aksiyel kolimasyon uygulaması gelir. Septa kullanımı istenmeyen koincidans olaylarının saptanmasını azaltmasına rağmen gerçek koincidansı da azaltacağından duyarlılıkta azalmaya neden olmaktadır.

Foton dedektörde ilk olarak sintilasyon kristalleri ile etkileşir. Farklı kimyasal yapılardaki [NaI(Tl),BGO, LYSO gibi] sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir ışıltı oluşturmalarıdır. Sintilasyon kristalinde 3 çeşit fiziksel olay meydana gelir. İstenmeyen fakat en sık olan olay Compton saçılımıdır. Compton saçılımında foton, atomların dış elektronları ile etkileşerek enerjisinin bir kısmını kaybeder ve yeni bir yöne doğru saçılır. Asıl istenen foto elektrik olay ise daha az sıklıkla meydana gelmektedir. Foto elektrik olayda gelen foton atomun iç elektronuna enerjisini aktararak yok olur. Dışarıya doğru hareket eden bu elektron kristalde diğer atomların iyonize olmasına neden olur. Bu iyonize atomlar eski konumlarına dönerken çevreye ışık ve enerji salarlar.

Dedektör yapısındaki ikinci parça sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan, oluşan parlamayı yüksek

voltaj akımı ile arttıran ve kayıt edilebilir hale getiren foton çoğaltıcı tüplerdir (PMT). Puls yükseklik analizörü, 511 keV enerjideki fotonları istenmeyen fotonlardan ayırmaya yardım eder. PET cihazındaki elektronik devreler her bir kristalden gelen elektriksel uyarıları değerlendirerek bir dizi algoritma yardımıyla gerçek koincidansları ayırt etmektedir. Bu amaçla kullanılan algoritmalarından bazıları şunlardır:

- a. **Koinsidans penceresi:** İki zıt yönlü olayın aynı olayın parçası olduğunu kabul etmek için gereken süredir. Genel olarak 10 ns' den kısa olmalıdır.
- b. **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.

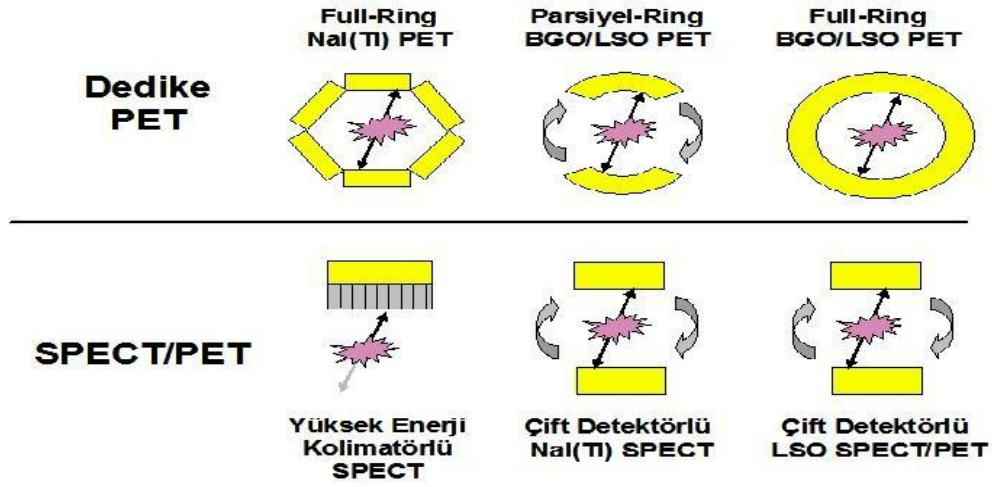
Dedike PET sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunmaktadır. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur. En çok kullanılan kristal çeşitleri ve özellikleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Farklı kristal materyallerinin özellikleri

Özellikler	NaI (TI)	BGO	LSO	YSO
Etkinlik (%) 10 mm	29	62	58	32
Refraksiyon İndeksi	1,85	2,15	1,82	1,80
Yoğunluk (gr/cc)	3,67	7,13	7,40	4,54
Bağıl Işık İntensitesi	100	15	50-75	85
Higroskopik Özellik	+	-	-	-
Pik Dalga Boyu (nm)	410	480	420	420
Bozunma Sabiti (ns)	230	300	40	70

PET tarayıcılarında farklı sintilasyon kristalleri yanında farklı mekanik ve konfigürasyonlar da kullanılmaktadır. Genel amaçlı, tek detektörlü bir gama kamerada 511 keV'lik bir kolimatör, uygun kalınlıkta NaI(Tl) kristali ve yazılım ile yapılabileceği gibi tam halkalı dedike PET görüntüleme sistemlerine kadar geniş bir yelpaze yer almaktadır (Şekil 6) (65-68).

Şekil 6. PET detektör yapıları



4.1.PET Radyonüklidleri ve Kullanım Alanları

PET görüntülemesinde birçok radyonüklid kullanılmakta ve bunların fizik yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre fizik yarı ömür (T_f) olarak adlandırılır ve fizik yarı ömür her bir radyonüklid için karakteristiktir.

Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler PET çalışmalarında % 90 oranı ile en çok kullanılan radyonükliddir. Bunun nedeni F-18'in fizik yarı-ömürünün 110 dakika civarında olması ve nispeten diğer radyonüklidlere oranla bu uzun fizik yarı-ömürü sayesinde üretim yapılan tesislere yakın PET merkezlerinde kullanılmasına olanak vermektedir. PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı- ömürleri ve elde ediliş yöntemleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler

Radyonüklid	Fizik Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Flor-18	109.7	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Azot-13	9.96	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör
Oksijen-15	2.07	Siklotron

Günümüzde en çok kullanılan PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları Tablo 9'da sıralanmıştır.

Tablo 9. PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları

Görüntüleme Ajani	Kullanım alanı
¹⁸ F florodeoksiglukoz	Bölgesel glukoz metabolizması
¹⁸ F sodyum florid	Kemik tümörleri
¹⁸ F N-metil spiperon	Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri
¹⁸ F spiperon	Dopamin D2 reseptörleri
¹⁸ F fluoro-L-thymidin	Hücre proliferasyonu
¹⁸ F-17-B- estradiol	Estrojen reseptörleri
¹⁸ F fluromisonidazole	Hipoksi
¹¹ C metionin	Amino asit uptake/Protein sentezi
¹¹ C deoksiglukoz	Bölgesel beyin metabolizması
¹¹ C timidin	Hücre proliferasyonu
¹¹ C kolin	Tümör proliferasyonu
¹¹ C N-metil spiperon	Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri
¹¹ C bütanol	Beyin kan akımı
¹¹ C karbon monoksit	Beyin kan hacmi
¹¹ C raclopride	Dopamin D2 reseptörleri
¹¹ C karfentanil	Opiat mü reseptörleri
¹¹ C flumazenil	Benzodiazepin (GABA) reseptörleri
¹¹ C Verapamil	Gelişen P-gp direnci
¹⁵ O oksijen	Oksijen ekstraksiyon fraksiyonu
¹⁵ O karbon monoksit	Beyin kan hacmi
¹⁵ O su	Beyin kan akımı
¹⁵ O karbon dioksit	Beyin kan akımı
⁷⁶ Br bromospiperon	Dopamin D2 reseptörleri
¹²⁴ I anti-HER2 antikorları	Hormon tedavisine direnç

4.2.PET Uygulamaları

PET görüntüleme günümüzde en çok onkoloji (% 74), kardiyoloji (% 17) ve nöroloji (% 9) alanlarında kullanılmaktadır.

4.2.1.Onkolojik Kullanım Alanları

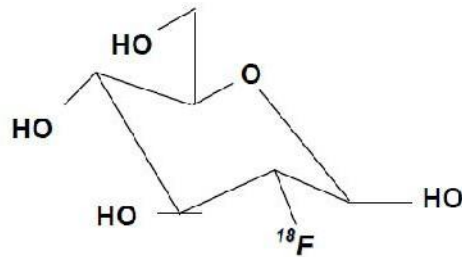
- Tedavi öncesi evreleme,
- Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi
- Tedavi sonrası yeniden evreleme,

- Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
- Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.
- Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
- Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
- Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
- Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
- Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
- Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı

4.2.2.FDG'nin Biyodanımı

Malign hücreler normal hücrelerden farklılaşmaya başlaması ile beraber bu hücrelerin metabolizmalarında önemli farklılıklar oluşur. DNA sentezinin artması ve amino asit kullanımı bunlar arasında sayılabilir. Hücrelerdeki bu metabolik değişiklikler onkolojide FDG PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur (Şekil 7). Malign hücrelerdeki bu artmış metabolik hızı sebep olarak pekçok faktör ileri sürülmüştür (69).

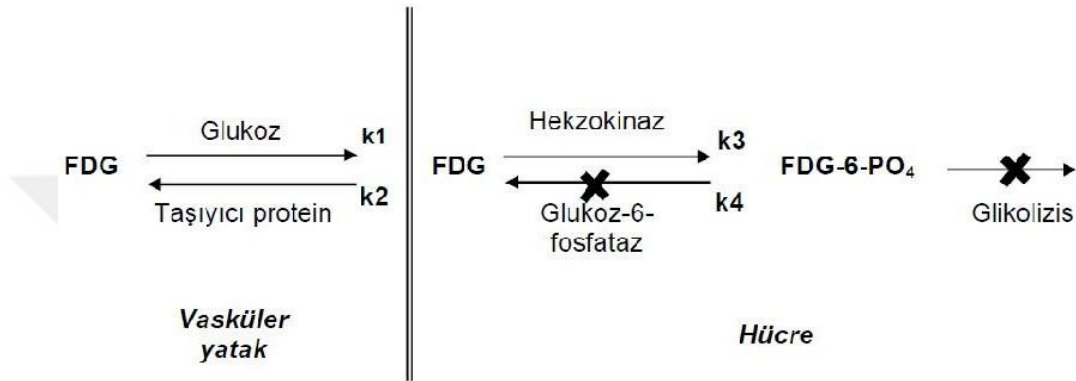
Şekil 7. 2-deoxy-2-(F-18) fluoro-D-glucose [(F-18 FDG)]'un kimyasal yapısı



FDG vasküler problem olmayan dokularda glukoz ile aynı şekilde kolaylaştırılmış transport mekanizması ile hücre içerisine girer ve heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine rağmen daha ileri metabolik yollarına girmeyerek hücre içerisinde birikir (70,71) (Şekil 8). Normal hücreler ile kıyaslandığında malign hücrelerindeki azalmış glukoz-6-phosphatase enzim düzeyleri, artmış hücre proliferasyonu ve hücre

enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre kalmasını sağlar (71,72). Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile dokulardaki FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan ortalama 45-60 dakika sonra ulaşılır (73-75).

Şekil 8. FDG Uptake'inin kompartman modeli



Tümör dokusunda dominant olan 12 adet glukoz taşıyıcı protein tanımlanmıştır. Malign hücrelerin biokimyasal karakteristik özellikleri arasında; hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1 ve glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı, buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (76,77). Glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile dolaşım sisteminden hücre içerisine alınan FDG vücutta glukoz ile benzer biyodağılım gösterir (75,78-80).

Tümör hipoksisine bağlı olarak dokularda artış gösteren faktör-1-alfa'nın, GLUT-1 reseptörlerini up-regüle etmesi de glukoz kullanımını arttıran etmenlerden birisi olarak gösterilmiştir (72). FDG kanser spesifik bir ajan olmadığı gibi sarkoidoz, tüberküloz ve fungal enfeksiyon gibi birçok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir (70). Malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (78).

Yapılan çalışmalarda FDG uptake'inin plazma glukoz düzeyinden etkilendiğini, kan glukozu yüksek olduğunda tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (76,79). Bu yüzden en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir (79). Myokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için ise 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 50-60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi ortalama 45 dakikadır.

4.2.3. FDG normal biyodağılımı ve görüntüleme bulguları

Beyin korteksi glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG uptake'ine sahiptir (70).

Santral sinir sistemindeki (SSS) metastatik lezyonlarının gri cevher ile benzer düzeyde FDG tutulumu göstermesi nedeniyle, PET/BT görüntülemelerde rastlantısal olarak SSS metastazı tespit oranı % 1'den daha azdır (81). Bu nedenle rutin tüm vücut görüntülemelerde sıklıkla kafa görüntü alanına alınmamaktadır (82). Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde orta düzeye kadar, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilmektedir (83). Ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyen yada konuşan olgularda masseter kası ve larinksde FDG uptake'i gözlenebilir.

Myokardiyal FDG aktivitesi toklukta belirgin iken açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde izlenir. Açlık durumunda izlenen düşük düzeydeki myokard aktivitesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin kullanılmasındandır (84).

Böbrekler normal şartlarda glukozu absorbe ederken FDG'yi glukoz gibi algılamayarak absorbe etmezler. Bu nedenle FDG proksimal tübüllerde çok az miktarda reabsorbsiyona uğrasa bile büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Damardan enjekte edilen FDG'nin % 16'sı ilk 1 saat

içerisinde, % 50'si ise 135 dakika içerisinde idrar yolu ile vücuttan atılır (75). PET/BT' de FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak seçilir. Menstrüasyon sırasında uterusu ve erkek gonadlarında farklı düzeyde FDG tutulumu saptanabilir (70).

Karaciğerde hafif düzeyde heterojen artmış FDG aktivitesi PET/BT görüntülemesinde sıklıkla izlenir. Bazı karaciğer metastazlarının, normal karaciğer dokusu ile eşit düzeyde aktivite tutulumu nedeniyle bu metastazları FDG PET ile saptamak her zaman mümkün olmaz (85). Dalakta normalde hafif düzeyde FDG uptake'i izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanan hastalarda FDG tutulumu diffüz olarak artabilir (86,87).

Kas dokuda normalde düşük düzeyde FDG uptake'i izlenir. Yoğun egzersiz yapılması ve soğukta ise artmış kas uptake'i izlenebilir. FDG PET görüntüleme yapılan olgularda strese bağlı gerginlik nedeni ile masseter, trapezius ve paraspinal kaslarda artmış FDG uptake'i izlenebilir (76).

İskelet sisteminin benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan kırıklar artmış FDG tutulumu gösterebilir. Radyoterapi yapılan bölgelerdeki kemiklerde erken dönemde enflamasyona bağlı artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozuna bağlı azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir (88). FDG PET/BT'de kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (89). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi gözlenirken (76), granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu izlenebilmektedir (90). FDG PET/BT görüntülemesinde karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir (88).

Peristaltizime bağlı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzeyde FDG uptake'i izlenebilir (70,91). Kolonda belirgin artmış fokal FDG uptake'i olası malign

proceşin ekarte edilmesi için kolonoskopi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (91). Kolonda segmental FDG uptake'i genellikle enflamasyon lehine iken diffüz uptake genellikle normalin varyasyonu olarak değerlendirilmektedir (70,91). Midede düz kas aktivitesine, zefagustada yutulan tükürükteki FDG'ye bağlı olarak hafif düzeyde tutulum izlenebilir.

Çocuklarda timus dokusunda izlenen fizyolojik FDG uptake'i, adolosan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte geriler (92). Kemoterapi sonrası gelişen timüs hiperplazisi nedeniyle izlenen artmış timus uptake'i tedaviyi takiben altıncı aya kadar devam edebilmektedir(76,89,92).

Ciddi aterosklerotik hastalık, anevrizmalar ve tromboflebitte vasküler sistemde FDG uptake'i izlenebilirken vasküler greftlerde ve katater portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi olağan kabul edilmelidir (88).

Premenapozal kadınlar ve hormon replasman tedavisi alanlar ile emziren kadınlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu izlenebilir (70). Süte geçiş oranı az olmakla birlikte FDG görüntüleme sonrası emzirmeye bir süre (12-24 saat) ara verilmesi önerilmektedir (93).

4.3.Görüntüleme Yöntemleri

PET taramalarını teknolojik olarak 2 (2-D) veya 3 (3-D) boyutlu olarak yapmak mümkündür. 2-D görüntülemelerde detektörler arasına kurşun veya tungsten septalar konularak saçılmış radyasyonun detektörlere ulaşması önlenir. Bu yöntemle yapılan taramalarda toplam sayım yaklaşık % 10-15 oranında azalmasına rağmen görüntü kalitesinde belirgin iyileşme sağlanır.

Detektörler arasında septalar olmadan yapılan taramalara ise 3-D tarama adı verilir. Bu yöntemle yapılan taramalarda detektör daha geniş bir alandan sayım alır ve sayım hızı yaklaşık 5-6 katına çıkar. Bu sebeple

3-D taramalarda az miktarda görüntüleme ajanı kullanılarak kısa süreler içerisinde tetkiki tamamlamak mümkün olmaktadır. Bu taramalar genellikle SSS görüntülemelerinde ve çocuk hastalarda kullanılmaktadır. 3-D tarama yönteminde LYSO ve NaI(Tl) kristalli sistemler ile BGO kristalli sistemlere oranla daha iyi sonuçlar elde etmek mümkün olmaktadır (94).

4.4. Atenuasyon Düzeltmesi

Görüntüleme ajanı enjekte edildikten sonra organlardan kaynaklanan gama fotonları detektörlere ulaşmak üzere yolları üzerindeki değişik yoğunluktaki dokulardan geçerler ve bu sırada belli oranlarda soğurulurlar. Soğurulma miktarı fotonun kat ettiği mesafe ve içerisinde geçtiği dokunun yoğunluğu ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Mesela gama fotonları kemik dokuda, akciğer dokusunda soğurulduğundan daha çok soğurulur.

PET görüntülemesinde kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması soğurulmanın sınırlı kalmasını sağlasa da yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekmektedir. Bu işleme atenuasyon korreksiyon adı verilir. Bu işlem için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine gerek vardır. Bu bilgiler PET tarama öncesi bir nokta kaynak yada x-ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır (95,96).

4.5. FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve SUV değeri

PET/BT'nin en önemli özelliklerinden birisi sonuçların sayısallaştırılabilmesidir. Farklı şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en popüler terim standardize edilmiş uptake değeri (SUV)'dir. SUV lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmek için kullanılan kantitatif bir parametredir. SUV değerinin hesaplanmasında ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre ayarlanır. Bu düzeltme sayesinde

farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olabilmektedir (79). SUV değeri, seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir. Bu değer aynı zamanda yağsız vücut ağırlığına (lean body mass, SUL) ya da vücut yüzey alanına göre de hesaplanabilir (97).

$$SUV = \frac{\text{Bozunma Düzeltmesi Yapılmış Aktivite Miktarı (kBq)} \times \text{Hastanın Kilosu (g)}}{\text{Enjekte Edilen FDG Miktarı (kBq)} \times \text{Doku Hacmi (ml)}}$$

Plasma glukoz düzeltilmesi yapılacak durumlarda aşağıdaki formül uygulanır;

$$SUV = \frac{\text{Aktivite VOI (kBq/ml)}}{\text{Enjekte Edilen Aktivite (MBq/kg)}} \times \frac{\text{Plazma Glukozu (mmol/L)}}{5.0 \text{ (mmol/L)}}$$

4.6. Primer Tümör Tanısı

FDG PET primer tümör tanısında meme parankiminin yoğunluğundan, önceden uygulanmış olan tedavilerden ve meme protezlerinden etkilenmemekte olup % 68-100 duyarlılığa ve % 83-100 özgüllüğe sahiptir (98). Bir cm'nin altındaki küçük lezyonlarda tanısal duyarlılık belirgin düşüktür. Lobüler karsinomlar bazısı SUVmax değerleri düşük olduğundan ¹⁸F FDG PET ile saptanamamaktadır. FDG PET'de yanlış pozitiflik oranı % 5 dolayında olup enflamasyonda, fibroadenomlarda ve duktal adenomlarda da yanlış pozitif FDG uptake'i bildirilmiştir (99). Meme kitlesi olgularda yanlış negatif PET görüntülemenin sonuçları vahim ve histopatolojik tanı nispeten kolay olduğundan, primer tümör tanısında FDG PET yararlı değildir. FDG PET sadece seçilmiş vakalarda önerilmektedir.

5. Materyal ve Metod

Bu çalışmada Kasım 2012-Mart 2017 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış hastalarda operasyon öncesi evreleme amacı ile Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda PET/BT görüntülemeleri yapılan ve mastektomi uygulanan 42 hastanın dosyaları, patolojik preparatları ve arşiv görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya mastektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi alan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda operasyon öncesi evreleme amacıyla yapılan PET/BT incelemesinde Tümör Tracking yöntemi ile vizüel olarak değerlendirilen her kesitte saptanan lezyonlardan hesaplanan SUVmax değerlerinin, patolojik preparatların değerlendirilmesi ile hesaplanan tümör-stroma oranı ile korelasyonu değerlendirildi.

PET/BT Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan minimum 6 saat açlık periyodundan sonra kapiller kanda ölçülen serum glukoz seviyesi 180mg/dl'nin altında olan hastalara 3.7 MBq/kg F-18 FDG karşı üst ekstremiteden IV yoldan enjekte edildi ve hastalar görüntüleme öncesi 1 saat dinlendirildi. Hastalar supine pozisyonda yatarken üst ekstremiteler kameraların görüş alanı dışında bırakıldı. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 3dakika/yatak konumu ile görüntü alındı. PET/BT cihazı olarak 16 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmiş, LYSO kristalli, TOF teknolojisine sahip PET/BT cihazı (Philips TruFlight Select, Ohio, 2011) kullanıldı.

Düşük dozda (120 keV, 10-90 mAS) IV kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda) yapıldı. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapıldı ve görüntüler işlenilerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 5mm kalınlığında kesitler oluşturuldu.

Vizüel olarak değerlendirilen her kesitte saptanan lezyonlardan ilgi alanı belirlenerek SUVmax değerleri tümör tracking yöntemi ile otomatik olarak hesaplandı (Şekil 9).

Şekil 9. Tümör-Tracking yöntemi ile SUVmax değeri hesaplanması



Patolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın mastektomi materyalinin hematoxilen eosin (H&E) boyalı preparatlarının tümörü örnekleyen kesitlerinden x20 büyütmede 3 dijital görüntü kaydedildi. Tümör-stroma oranı bu görüntülerde bilgisayar programının 205.6 μm^2 büyüklüğünde küçük kareler oluşturması ve patoloğun bilgisayar faresinde sol/sağ tıklama ile her bir alanı tümör ya da stroma olarak seçmesini sağlayan bir bilgisayar yazılımı program (ARACHNE) ile hesaplandı (Şekil 10).

Şekil 10. ARACHNE program ile Tümör-stroma oranı hesaplanması



6. İstatistik Değerlendirme

İstatiksel değerlendirme Pearson Korelasyon Testi ile yapıldı. Gruplar arası parametrik değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS sürüm 15.0 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Memede tümör-stroma oranı ile kantitatif PET/BT parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren tablolar Microsoft Office Exel 2007 ile hazırlandı.

7. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen tümü kadın olan hastalarda ortalama yaş 55.86 ± 14.11 (30-79) olarak hesaplandı. Ortalama SUVmax 8.18 ± 5.05 (1.26-20.26), ortalama tümör-stroma oranı 0.70 ± 0.42 (0.16-1.93) ve ortalama Ki-67 38.81 ± 23.80 (1-90) olarak saptandı.

Hastaların deskriptif ve parametrik değerleri tablo 10' da sunuldu.

Tablo 10. Hastaların deskriptif ve parametrik değerleri (IDK: İnvaziv duktal karsinom, LK: Lobüler karsinom, Tm/St: Tümör stroma oranı, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, Aksiller LN: Aksiller lenf nodu).

Hasta No	Yaş	Patolojik Tip	SUVmax	Tm/St	Volüm	ER	PR	c-erb-B2	Ki-67	Aksiller LN
1	79	IDK	11.24	0.39	15.7	negatif	negatif	pozitif	80%	pozitif
2	63	IDK	13.83	0.63	9.7	pozitif	negatif	pozitif	30%	pozitif
3	69	ILK	4.41	.	3.33	pozitif	negatif	pozitif	1%	pozitif
4	34	IDK	2.75	0.87	0.32	pozitif	pozitif	pozitif	40%	pozitif
5	33	IDK	11.68	0.49	13.7	negatif	negatif	negatif	90%	negatif
6	68	IDK	3.47	0.97	0.45	pozitif	pozitif	negatif	30%	negatif
7	75	IDK	10.13	0.48	8.58	pozitif	negatif	pozitif	70%	pozitif
8	42	IDK	7.8	1.38	1.86	pozitif	pozitif	pozitif	25%	pozitif
9	62	IDK	5.67	0.16	3.33	pozitif	pozitif	pozitif	30%	pozitif
10	33	IDK	4.89	0.41	4.48	pozitif	pozitif	pozitif	30%	pozitif
11	49	insutu DK,LK	3.67	.	4.8	negatif	negatif	pozitif	35%	negatif
12	65	IDK	20.26	0.4	9.66	negatif	negatif	pozitif	60%	pozitif
13	60	IDK	7.92	0.26	36.99	pozitif	pozitif	pozitif	40%	pozitif
14	51	IDK	4.43	0.28	1.02	negatif	negatif	pozitif	60%	negatif
15	43	IDK	5.16	0.46	4.86	pozitif	pozitif	pozitif	60%	pozitif
16	51	IDK	12.52	0.83	8.38	pozitif	pozitif	pozitif	35%	pozitif
17	63	IDK	6.66	0.18	7.55	pozitif	negatif	pozitif	40%	pozitif
18	62	IDK	3.37	0.52	0.32	pozitif	pozitif	negatif	40%	pozitif
19	57	IDK	3.87	0.3	1.66	pozitif	pozitif	negatif	15%	pozitif
20	40	IDK	7.57	1.38	8.64	pozitif	pozitif	pozitif	30%	negatif
21	71	IDK	1.26	0.26	2.56	pozitif	negatif	negatif	50%	pozitif
22	46	IDK	4.39	0.71	1.41	pozitif	negatif	pozitif	20%	pozitif
23	42	IDK	11.26	0.35	11.78	pozitif	pozitif	negatif	30%	pozitif
24	75	IDK	1.65	0.24	0.64	pozitif	pozitif	pozitif	2%	negatif
25	54	IDK	8.31	0.92	12.1	pozitif	negatif	pozitif	15%	pozitif
26	71	IDK	6.47	0.3	5.63	pozitif	pozitif	pozitif	5%	pozitif
27	37	IDK	7.31	1.93	6.46	pozitif	negatif	pozitif	70%	negatif
28	50	Metaplastik K	12.89	0.68	6.66	negatif	negatif	negatif	25%	pozitif
29	72	IDK	11.88	1.55	7.1	pozitif	pozitif	negatif	60%	pozitif
30	47	IDK	6.15	0.6	11.97	pozitif	pozitif	pozitif	25%	pozitif
31	30	IDK	6.18	0.59	2.72	negatif	negatif	pozitif	20%	pozitif
32	76	IDK	20.22	1.61	7.81	pozitif	negatif	pozitif	15%	pozitif
33	62	IDK	2.81	0.75	1.22	pozitif	pozitif	negatif	2%	pozitif
34	69	IDK	7.46	0.55	11.07	pozitif	pozitif	pozitif	25%	pozitif
35	38	IDK	3.34	0.75	1.02	pozitif	pozitif	pozitif	60%	pozitif
36	46	IDK	11.22	1.02	7.55	negatif	negatif	negatif	60%	negatif
37	61	IDK	9.85	0.65	3.71	pozitif	pozitif	negatif	5%	pozitif
38	76	IDK	22.67	0.7	21.5	negatif	negatif	pozitif	40%	pozitif
39	54	IDK	7.82	0.98	4.54	pozitif	pozitif	pozitif	70%	pozitif
40	71	IDK	3.3	0.62	2.75	pozitif	negatif	pozitif	40%	pozitif
41	41	IDK	14.39	1.31	60.35	pozitif	negatif	pozitif	90%	pozitif
42	58	IDK	11.23	0.72	3.58	pozitif	negatif	pozitif	60%	pozitif

Hastaların deskriptif istatistik değerleri tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Deskriptif istatistikler

	N	Minimum	Maximum	ortalama	Std. Deviasyon
SUVmax	42	1.26	22.67	8.1795	5.04948
Tm/stroma	40	0.16	1.93	0.7048	0.42426
yaş	42	30.00	79.00	55.8571	14.11205
volume	42	0.32	60.35	8.0829	10.63093
Ki-67	42	1.00	90.00	38.8095	23.80022
Valid N (listwise)	40				

Tümör-stroma oranı ile SUVmax değerleri arasında orta seviyede anlamlı ilişki bulundu ($r=0.277$, $p=0.042$), SUVmax değerleri ile Ki-67 değerleri arasında da orta seviyede anlamlı ilişki bulundu ($r=0.259$, $p=0.049$) (Tablo 12) (r = Pearson korelasyon katsayısı).

Tablo 12. Pearson korelasyon verileri

		SUVmax	Tm/stroma	Ki-67
SUVmax	Pearson korelasyon	1	0.277	0.259
	Sig. (1-tailed)		0.042	0.049
	N	42	40	42
Tm/stroma	Pearson Korelasyon	0.277	1	0.151
	Sig. (1-tailed)	0.042		0.176
	N	40	40	40
Ki-67	Pearson Korelasyon	0.259	0.151	1
	Sig. (1-tailed)	0.049	0.176	
	N	42	40	42

Östrojen reseptörü pozitif ve negatif olan gruplar arasında SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması tablo 13' te sunulmuştur. Östrojen reseptörü pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuş (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.042$), Tm/stroma ve volüm değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.219$, $p=0.091$).

Tablo 13. Östrojen reseptörü pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması

Grup İstatistikleri

ER	N	ortalama	Std. Deviasyon	Std. Error Mean
SUVmax negatif	9	11.5812	6.54990	2.18330
SUVmax pozitif	33	7.2518	4.21911	0.73445
Tm/stroma negatif	8	0.5688	0.23464	0.08296
Tm/stroma pozitif	32	0.7388	0.45612	0.08063
volüm negatif	9	9.2573	6.62781	2.20927
volüm pozitif	33	7.7625	11.54673	2.01003
Ki-67 negatif	9	52.2222	23.99363	7.99788
Ki-67 pozitif	33	35.1515	22.74742	3.95982

Test İstatistikleri

	SUVmax	Tm/stroma	volüm	Ki-67
Mann-Whitney U	87.000	105.000	105.000	92.500
Wilcoxon W	648.000	141.000	666.000	653.500
Z	-1.885	-0.778	-1.334	-1.727
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.059	0.437	0.182	0.084
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0.061	0.454	0.191	0.086

Progesteron reseptörü pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması tablo 14' de sunulmuştur. Progesteron reseptörü pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, volüm ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuş (sırasıyla $p=0.024$, $p=0.045$, $p=0.037$); Tm/stroma değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır ($p=0.398$).

Tablo 14. Progesteron reseptörü pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması

Grup İstatistikleri

PR		SUVmax	Tm/stroma	volüm	Ki-67
negatif	Mean	9.9935	0.7327	9.9760	46.2381
	N	21	19	21	21
	Std. Deviation	5.95290	0.45963	12.62716	25.69417
pozitif	Mean	6.3655	0.6796	6.1897	31.3810
	N	21	21	21	21
	Std. Deviation	3.14995	0.39932	8.04442	19.62518
Total	Mean	8.1795	0.7048	8.0829	38.8095
	N	42	40	42	42
	Std. Deviation	5.04948	0.42426	10.63093	23.80022

Test İstatistikleri

	SUVmax	Tm/stroma	volüm	Ki-67
Mann-Whitney U	142.000	190.000	153.000	150.000
Wilcoxon W	373.000	421.000	384.000	381.000
Z	-1.975	-0.257	-1.698	-1.784
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.048	0.797	0.089	0.074
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		0.810		

C-erb B2 pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması tablo 15' de sunulmuştur. C-erb B2 pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p=0.393, p=0.458, p=0.129, p=0.354).

Tablo 15. C-erb B2 pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması

Grup İstatistikleri

c-erb B2		SUVmax	Tm/stroma	volüm	Ki-67
negatif	Mean	7.5958	,6862	5.1549	37.0000
	N	11	11	11	11
	Std. Deviation	4.54326	0.38008	4.58951	26.49528
pozitif	Mean	8.3866	0.7119	9.1218	39.4516
	N	31	29	31	31
	Std. Deviation	5.27224	0.44602	11.96562	23.20609
Total	Mean	8.1795	0.7048	8.0829	38.8095
	N	42	40	42	42
	Std. Deviation	5.04948	0.42426	10.63093	23.80022

Test İstatistikleri

	SUVmax	Tm/stroma	volüm	Ki-67
Mann-Whitney U	161.000	156.000	131.000	157.500
Wilcoxon W	227.000	591.000	197.000	223.500
Z	-0.272	-0.106	-1.130	-0.374
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.786	0.916	0.258	0.708
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0.800	0.929	0.269	0.714

Aksiler LN pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması tablo 16' da sunulmuştur. Aksiller LN pozitif ve negatif gruplarda SUVmax, Tm/stroma değerleri arasında orta seviyede anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.35$ $p=0.023$).

Tablo 16. Aksiller LN pozitif ve negatif olan gruplarda SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerlerinin istatistiksel analizi ve karşılaştırması

Aksiler LN		SUVmax	Tm/stroma	volüm	Ki-67
negatif	Mean	6.3737	,9016	5.4080	47.1250
	N	8	7	8	8
	Std. Deviation	3.69903	0.62104	4.65638	27.93583
pozitif	Mean	8.6044	0.6631	8.7122	36.8529
	N	34	33	34	34
	Std. Deviation	5.27252	0.36984	11.56170	22.74914
Total	Mean	8.1795	0.7048	8.0829	38.8095
	N	42	40	42	42
	Std. Deviation	5.04948	0.42426	10.63093	23.80022

Korelasyon

		SUVmax	Tm/stroma
SUVmax	Pearson Korelasyon	1	0.350
	Sig. (1-tailed)		0.023
	N	34	33
Tm/stroma	Pearson Korelasyon	0.350	1
	Sig. (1-tailed)	0.023	
	N	33	33

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ünde (%7.14) triple negative (ER-, PR-, c-erb B2-) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2'sinde (%4.76) tru-cutt biopsi ile tanı almasına ve PET/BT görüntülemeye F-18 FDG tutulumu çevre dokudan yüksek olarak hesaplanmasına rağmen mastektomi materyalinde invaziv tümör dokusu saptanmamıştır .

8.Tartışma

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Mamografi ve ultrasonografi meme kanseri taramasında kullanılan başlıca yöntemlerdir. Malignite ayırıcı tanısında MR ve USG'a yardımcı daha özgül görüntüleme yöntemleri olarak Tc-99m MIBI mamosintigrafi, F-18 FDG ve F-18 östradiol PET kullanılabilmektedir (31,100). Isasi ve ark'nın 18 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta analizde PET'in meme kanserinin nüks ve metastazlarının tespitinde duyarlılığını % 90, özgünlüğünü % 82 olarak bildirmiştir (101). F-18 FDG PET'de meme kanseri için yanlış pozitiflik oranı % 5 dolayında olup enflamasyonda, fibroadenomlarda ve duktal adenomlarda da malignlerden daha düşük olmakla birlikte F-18 FDG uptake'i bildirilmiştir (31,102). Hastanemizde de meme kanseri pre-operatif hasta hazırlığında, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve takibinde F-18 FDG PET/BT sıkça kullanılmaktadır.

Son bulgular bazı kanser türlerinde tümör-stroma oranının prognostik önemini vurgulamaktadır (103-109). Tümör hücrelerinden tümör mikro ortamında psödohipoksiyi uyaran hidrojen peroksit üretimini stimule etme vasıtasıyla tümör stromal hücrelerin ters patern ile Warburg efektine katıldığı gösterilmiştir. Stromal hücreler aerobik glikoliz ve mitofaj ile tümör hücrelerine glutamine gibi amino asitleri, yağ asitleri, nükleotidleri üretilip sundukları gibi L-laktat ve ketonu da üretilip sunarlar (110,111). Yukarda bahsedilen veriler stromal hücrelerin tümör davranışının önemli bir belirleyicisi olduğunu desteklemektedir. Tüm bu bulgulara dayanarak çeşitli kanser türlerinde, stromanın morfolojik kalite ve miktarı prognostik belirteç olarak değerlendirilir.

de Kruijff ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları 574 hastanın yer aldığı bir çalışma tümör-stroma oranının meme kanserli hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Stromadan zengin tümörler artmış rölaps riski ile ilişkilendirilmiş. Önemli

olarak, triple negatif meme kanserli grupta, hiçbir kesin prognostik biyobelirtecin mevcut olmadığı gruba göre, tümör stroma oranı; %81 ile daha iyi bir 5 yıllık rölapsız period oranı gösteren stromadan fakir tümörler ile %56'lık 5 yıllık rölapsız oranı gösteren stromadan zengin tümörler ile karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon gösteren prognostik bir parametre olarak ortaya çıkmıştır (106).

FDG aktivitesi başka bir deyişle PET/BT'de ölçülen SUVmax değeri, lezyonun glukoz alımını gösteren semikantitatif bir değerdir. FDG tutulumu ile ilgili kesin mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir (112,113). Bir tümörün SUVmax değeri tümörde mevcut olan hücre sayısı/hücre tipi ve glukoz mekanizmasını da içeren pekçok temel faktörün ürünüdür. Belki de daha yüksek SUVmax değeri FDG ve glukoz alımı için yarışan lenfosit-makrofaj gibi enflamasyon hücrelerinin daha yüksek sayılı olmasının ya da tümör hücrelerinin daha yüksek mitotik aktivitesinin bir sonucudur. Alternatif olarak daha düşük sayılı yüksek metabolik aktiviteli tümör hücreleri veya düşük metabolik aktiviteli yüksek sayılı tümör hücreleri mevcut olabilir (112).

Köksal ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları 81 hasta sayısına sahip bir çalışmada tümör boyutu ve nekroz varlığının tümörün SUVmax değerini etkileyen faktörlerden olduğunu göstermiştir. Önceki çalışmalar tümör çapı ile SUVmax değeri arasında pozitif korelasyon göstermiştir (114-117). Aynı zamanda tümör çapındaki artış, artmış FDG tutulumuna öncülük eden tümör hücreleri yüzeyinde artmış glukoz taşıyıcı-1 (GLUT-1) ekspresyonu ile de korelasyon göstermiştir (118). Nekroz derecesi ile SUVmax değeri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu durum SUVmax değerinin tümörün en yüksek FDG tutulum gösteren alanından hesaplandığı gerçeği ile açıklanabilir (119).

Yoon HJ ve arkadaşları 43 büyük veya lokal ileri invaziv duktal kanserli olguyu karşılaştıkları çalışmalarında ER negatif grupta ($p=0.02$) ve PR negatif grupta ($p=0.03$) SUVmax değerlerinin pozitiflere göre yaklaşık % 50 yüksek olduğunu bildirdiler (120). Östrojen reseptörü

negatif ve PR negatif meme kanserlerinde SUVmax değerlerinin daha yüksek olduğu başka çalışmalarda da bildirilmiştir (121-125). Groheux ve ark. 132 preoperatif meme kanseri hastasında ER, PR negatif aynı zamanda c-erb B2 ekspresyonu olmayan hastalarda primer lezyon SUVmax değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (123). Bizim çalışmamızda C-erb B2 pozitif ve negatif olan gruplar arasında SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.393$, $p=0.458$, $p=0.129$, $p=0.354$). C-erb B2 pozitifliği tümör agresifliğini göstermekte olup hormon ve kemoterapiye direncin ve kötü prognozun işaretidir. Ueda ve arkadaşları (127) ile Garcia Vicente ve ark. (128) c-erb B2 pozitifliği ile F-18 FDG uptake'i arasında pozitif ilişki bildirmiş olmakla birlikte çoğu yayında bu ikili arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (129-131, 120, 122, 125).

Ekmekçioğlu ve arkadaşları 136'sı kadın 140 meme kanserli olguda prognostik faktörleri karşılaştırdıkları çalışmalarında primer tümör F-18 FDG uptake'inin histolojik tiple ($p<0.001$), histolojik grade'le ($p=0.004$), pleomorfizmle ($p=0.010$), mitoz sayısı ile ($p<0.001$), lenfatik invazyonla ($p=0.009$), nekrozla ($p=0.005$), östrojen negatifliğiyle ($p=0.004$), yüksek Ki-67 seviyesiyle ($p<0.001$), aksiller lenf nodu tutulumuyla ($p<0.001$) yüksek korelasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda ER pozitif ve negatif olan gruplar arasında SUVmax ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuş ($p=0.029$, $p=0.042$), Tm/stroma ve volüm değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.219$, $p=0.091$). Ohara ve arkadaşları benzer şekilde 311 meme kanseri olgusunda rekürrensi belirleyen SUVmax değeri için 3,8'i, üçlü negatif meme kanserinde ise 8,6'yı cut off değeri olarak buldular. Ayrıca yüksek SUVmax değerinin tümör alanıyla ($p<0.001$), lenf nodu metastazı ile ($p=0.040$), yüksek nükleer grade'le ($p<0.001$), lenfovasküler invazyonla ($p=0.032$), negatif hormon reseptör durumuyla ($p<0.001$) ve pozitif HER-2/neu (c-erb B2) durumuyla ($p=0.014$) ilişkili olduğunu bildirdi. Yüksek SUVmax değeri ve negatif hormon reseptör durumunun kötü prognozla ilişkisi olduğunu bildirdiler (133).

Jiayuan Wu ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları; solid tümörlerin (meme kanseri, over kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, hepatosellüler kanser, serviks kanseri, kolorektal kanser, nazofarinks kanseri) prognozu ile tümör stroma oranı arasındaki ilişkiyi araştıran, 4238 hastanın dahil olduğu, kapsamlı bir elektronik veri tabanı araştırması yoluyla 14 çalışma üzerinde yapılan bir meta analizde; tümör dokusundaki zengin stromanın, genel sağkalım (14 çalışma, 4238 hasta) ve hastalıksız sağkalım (9 çalışma, 2235 hasta) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada tümör dokusundaki yüksek stroma; ileri klinik evre ($p=0.012$), lenf nodu metastazı varlığı ($p=0.008$) ve gelişmiş invazyon derinliği ($p=0.006$) gibi tümör agresifliğinin bazı fenotipleri ile anlamlı korelasyon göstermiştir (134).

Sonuç olarak bizim yaptığımız bu çalışmada SUVmax değeri ile patolojik tümör stroma oranı orta seviyede anlamlı korelasyon göstermiştir ($r=0.27$, $p=0.042$). Aksiller LN pozitif ve negatif olan gruplar arasında SUVmax, Tm/stroma arasında orta seviyede anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.35$ $p=0.023$). C-erb B2 pozitif ve negatif olan gruplar arasında SUVmax, Tm/stroma, volüm ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.393$, $p=0.458$, $p=0.129$, $p=0.354$). Progesteron reseptörü pozitif ve negatif olan gruplar arasında SUVmax, volüm ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuş (sırasıyla $p=0.024$, $p=0.045$, $p=0.037$); Tm/stroma değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.398$). Östrojen reseptörü pozitif ve negatif olan gruplar arasında SUVmax ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuş ($p=0.029$, $p=0.042$), Tm/stroma ve volüm değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.219$, $p=0.091$). Pekçok çalışmada primer tümörün SUVmax değeri; mitoz sayısı, histoloji, en büyük çap gibi kesin patolojik karakteristikleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın lezyon SUVmax değeri ile patolojik tümör-stroma oranı arasındaki korelasyonu araştıran ilk çalışma olması bakımından özgün ve değerli olduğu düşünüldü.

9.ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmaya meme kanseri tanısı almış, kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamış, ikincil primeri olmayan, evreleme monitörizasyonunda F-18 FDG PET/BT kullanılan toplam 42 hasta dahil edildi, patolojik preparatları ve arşiv görüntüleri retrospektif olarak incelendi.

MATERYAL VE METOD: Bütün hastaların deskriptif parametreleri, patolojik tanıları, reseptör değerleri (ER, PR, C-erb-B2), aksiller lenf nodu metastazı mevcudiyeti, Ki-67 değerleri, tümör-stroma oranı, PET/BT den hesaplanmış semikantitatif parametreleri elde edildi. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 8-9 yatak pozisyonunda, 16 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmiş, LSO kristalli, TOF teknolojisine sahip PET/BT ile görüntüleme yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama yaş 55.86 ± 14.11 (30-79), ortalama SUVmax 8.18 ± 5.05 (1.26-20.26) ve ortalama tümör-stroma oranı 0.70 ± 0.42 (0.16-1.93) olarak hesaplandı. Tümör-stroma oranı ile SUVmax değerleri arasında orta seviyede anlamlı ilişki bulundu ($r=0.27$, $p=0.042$).

SONUÇ: Bu çalışmada SUVmax değeri ile patolojik tümör stroma oranı korelasyon göstermiştir. Bununla birlikte pekçok çalışmada primer tümörün SUVmax değeri; mitoz sayısı, histoloji, en büyük çap gibi kesin patolojik karakteristikleri ile de ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın lezyon SUVmax değeri ile patolojik tümör-stroma oranı arasındaki korelasyonu araştıran ilk çalışma olması bakımından özgün ve değerli olduğu düşünüldü.

10. ABSTRACT

OBJECTIVE: For primary staging, F-18 FDG PET / CT scan was performed to forty-two patient, who have new diagnosed of breast cancer, were included in this study. Some patients who received chemotherapy or radiotherapy or had secondary malignancy were excluded. Pathological sections and archive images were investigated by retrospectively.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive parameters, pathological diagnosis, receptor values (ER, PR , Cerb-B2), the presence of axillary lymph node metastasis, Ki-67 values, tumor-stroma ratio and semiquantitative parameters which calculated from PET / CT were obtained from all patients. Image acquisition was performed from head base to upper femoral region, up to 8-9 bed position by using 16 slice multidetector spiral CT integrated PET/CT which have LSO crystals, TOF technology.

RESULTS: Mean age of the patients 55.86 ± 14.11 (30-79) were years, mean SUVmax 8.18 ± 5.05 (1.26-20.26) and mean tumor-stroma ratio 0.70 ± 0.42 (0.16-1.93) were calculated in patients. There was intermediate level significant correlation between the tumor-stroma ratio and the SUVmax values ($r=0.027$, $p=0.042$).

CONCLUSION: There was significant correlation between the tumor-stroma ratio and the SUVmax values. Also in many studies, SUVmax of a primary tumor is related to certain pathological characteristics, such as largest diameter, histology, and number of mitosis. This study was thought to be unique and valuable; and to our knowledge it was the first study investigating the correlation between lesion SUVmax value and pathologic tumor-stroma ratio.

11.KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
2. Hoover R. Breast Cancer :Geographic, Migrant ,And Time –Trend Patterns. In :Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research .New York :Lippincott –Raven; 403- 25:1996.
3. Baring CC, Squires TS ,Tang T .Cancer Statistics 1993 .CA .Cancer J Clin .43 ;4-26:1993
4. Sivenberg E, Lubera J: Cancer Statistics 1987 ,CA Cancer J Clin :37 ;19:1987.
5. Spratt JS ,Tabin GR .Gross anatomy of the breast. In :Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast .4th edition .Philedelphia. London :W.B.Saunders 22-42 :1995
6. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi .Genel cerrahi cilt 1. Türkiye ,İstanbul .Nobel:537-542;2002.
7. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW, eds. Breast disease, 2nd edition. Philedelphia: J.B Lippicott, 1991: 1-13.
8. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease, 2nd edition. Philedelphia, London: W.B.Saunders, 1995: 16-21.
9. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philedelphia, London. W.B.Saunders: 16-21: 1995.
10. Romrell LJ ,Blend KI .Anatomy of the breast ,axilla ,chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI ,Copeland EM, eds .The breast comprehensive management of benign and malignant disease .2nd edition .Philedelphia, London .W.B.Saunders :16-21;1995
11. Cooper sir AP .The anatomy and disease of the breast .Philedelphia :Lea and Blanchard, 1845 .

12. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Disease of the breast .3rd edition .Philadelphia, London .W.B.Saunders :516-576;1986
13. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. Ann. Int Med; 16-38: 1942.
14. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. Anat Rec. 135: 153-167;1959.
15. Halsell JT, et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg. 162: 221; 1965.
16. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. Cancer Statistics, 2000. C.A. Cancer J Clin , 2000; 50: 7-33,
17. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow –up procedures for breast cancer .Cancer 66:1351-1362;1990
18. Skrabonek P. False premises and false promises of breast cancer screening. Lancet: 316-320; 1985.
19. Spratt JS, Donegan W. Cancer of the breast. Philadelphia W.B.Saunders 133: 1971.
20. Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. Cancer incidence in five continents. International Agency for Cancer Research, Lyon: Scientific Publication, 1987;5.
21. Seer J. Cancer statistics review 1973-1990. In: Miller B, Gloeckler R, Hankey B, Eds. Breast. Bethesda: NIH publication, 1992
22. Freeman HP. Cancer in the socio-economically disadvantaged. C.A. Cancer J Clin 1987;39:267-287.
23. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut, 1994: 417-434
24. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manual of Clinical Oncology (5 th ed). UICC Genova, 1990: 236-248
25. Kuzey GM, Özdamar SO, Zergeroğlu S. Temel patoloji.Đç: Erhan Y, editör. Meme kanseri. Ankara: Günes Kitapevi; 2007.s.726.
26. Warren S, Witham E. Studies on tumor metastases: The distribution of metastases in cancer of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1933; 57: 81.
27. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a

- review. J Natl Cancer Inst. 1973;50(1):21-42.
28. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology. (2 nd ed). Churchill Livingstone Inc. Edinburgh, 1993: 383-394
 29. Rosen, Paul P. Rosen's Breast Pathology. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
 30. Tavasolli FA. Pathology of the Breast. 2nd edition. Connecticut, Appelton and Lange, 1999
 31. Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003;9-113.
 32. Vogel PM, Georgiade NG, The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol 1981;104:23-24.
 33. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, New York, Raven Press, 1992;71-82.
 34. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 10th ed. St Louis, Mosby, 1996; 2354-2381
 35. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer 1983; 52(9):1551-7.
 36. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. Cancer. 1990; 66: 331-340.
 37. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. Arch Surg. 1992; 127: 910-915.
 38. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. Surg Gynecol Obstet. 1966; 122: 1311.
 39. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol. 1989; 5:102.
 40. Mittra I, Mac Rae KD. A metaanalysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? Eur J Cancer 1991;27(12):1574-83.

41. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*.1980; 45: 2917-2924.
42. Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (2 nd ed). J.B Lippincott Company, Philadelphia, 1992: 877-969
43. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11(3): 359-77.
44. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu*. 1980;15: 239-51.
45. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. *Nuclear hormone receptors*. London: Academic Press, 1991: 15-38.
46. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell*. 1986; 46: 1053-61.
47. King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*.1985; 45: 293-299.
48. Mauri FA, Maisonneuve P, Caffo O, Prognostic value of estrogen receptor status can be improved by combined evaluation of p53, Bcl2 and PgR expression: an immunohistochemical study on breast carcinoma with long-term follow-up. *Int J Oncol*. 1999;15(6): 1137-47.
49. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1756-61.
50. Clahsen PC, van de Velde CJ, Duval C, The utility of mitotic index, oestrogen receptor and Ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(4): 356-63.
51. Tavansol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999.p.52-53.

52. Clark GM. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;30:17-21.
53. Bryant J, Fisher B, Gündüz N, Costantion JP, Emir B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;51:239-53.
54. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med.* 1989;320:627-33.
55. Brennan PJ, Kumagi T, Berezov A, HER2/Neu: mechanisms of dimerization / oligomerization. *Oncogene* 2000; 19: 6093-6101.
56. Catlett-Falcone, R., Dalton, W. S., and Jove, R. STAT proteins as novel targets for cancer therapy. *Signal transducer and activator of transcription.* *Curr Opin Oncol* 1999;11: 490–496.
57. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immuno-staining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer.* 2000; 88: 804-13.
58. Gion M, Mione R, Leon AE, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. *Clin Chem* 1999; 19:2807-2810.
59. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Breast Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):227-37.
60. Hounsfield G, Ambrose J. Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography). Part I, Description of System, Part II, Clinical Applications. *Br J Radiol.* 1973;46: 1016-1047.
61. Nutt R. 1999 ICP Distinguished Scientist Award. The History of PET. *Mol Imaging Biol.* 2002; 4: 11-26.
62. Society of Nuclear Medicine (SNM). Erişim 07.02.2014 :<http://www.snm.org>.
63. Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*, 2nd Ed., Orlando, FL, Grune & Stratton Inc, 1987.

64. JAMA Council on Scientific Affairs. PET Panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. JAMA. 1988; 259: 1854-1860.
65. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30: 1574-1597.
66. Phelps ME, Cherry SR. The Changing Design of Positron Imaging Systems. Clin Positron Imaging. 1998; 1: 31-45.
67. Melcher CL. Scintillation Crystals for PET. J Nucl Med. 2000; 41:1051-1055.
68. Adam LE, et al. Performance of a Whole-Body PET Scanner Using Curve-Plate NaI(Tl) Detectors. J Nucl Med. 2001; 42: 1821-1830.
69. Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture. Cancer Res. 1983;43: 3466-3492.
70. Ilknur AK, et al. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. J Cancer Res Clin Oncol. 2000;126: 560-574.
71. Higashi K, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201Tl SPECT in the evaluation of pulmonary nodules. J Nucl Med. 2001; 42: 1489-1496.
72. Bos R, et al. Biologic correlates of 18Fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. J Clin Oncol. 2002;20: 379-387.
73. Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2- deoxy-D-glucose (18F). Nontoxic tracer for rapid tumor detection. J Nucl Med. 1980; 21: 670-675.
74. Di Chiro G. Positron Emission Tomography using (18F) fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. Invest Radiol. 1987; 22: 360-371.
75. Gallagher BM, Anasri A, Atkins M, et al. Radiopharmaceuticals
XXVII. 18F-labeled 2- deoxy-2fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. J Nucl Med. 1977; 18:990-996.
76. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. J Nucl Med. 1999; 40: 591-

77. Avril N, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: Histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med.* 2001; 42: 9-16
78. Higashi T, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med.* 2002; 43: 173-180
79. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax.* 1998; 53: 703-712
80. Gallagher BM, Fowler JS, Guttererson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the distribution of (18F)2- deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med.* 1978; 9:1154-1161
81. Hagge RJ, et al. Positron emission tomography. Brain tumors and lung cancer. *Radiol Clin N Am.* 2001; 39: 871-881
82. Rohren EM, et al. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology.* 2003; 226: 181-187
83. Goerres GW, et al. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR.* 2002; 179: 1337-1343
84. Dilsizian V, et al. Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technical issues. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8: 75-88
85. Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: A comparison of 6-(18F) Fluoro-L-Dopa with 18F-FDG and 15O-water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med.* 2001; 42: 248-256
86. Sugawara Y, et al. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med.* 1999; 40: 1456-62
87. Abdel-Dayem HM, et al. Fluorine-18 deoxyglucose splenic uptake from extramedullary hematopoiesis after granulocyte colony-stimulating factor

- stimulation Clin Nucl Med. 1999;24: 319-322
88. Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; Sept 18-20, 2002.
89. Jerusalem BG, et al. Whole-body positron emission tomography using 18-FFluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non- Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. Blood. 1999; 94 (2): 429-433
90. Moog F, et al. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. J Nucl Med. 1999; 40(9):1407-1413.
91. Tatlidil R, et al. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. Radiology. 2002; 224: 783-787
92. Brink I, et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. J Nucl Med. 2001; 42: 591-595
93. Hicks RJ, et al. Pattern of uptake and excretion of 18F-FDG in the lactating breast. J Nucl Med. 2001; 42: 1238-1242.
94. Knesaurek K, Machac J, Krynyckyi BR, Almeida OD. Comparison of 2-D and 3-D 82Rb Myocardial Perfusion PET Imaging. J Nucl Med. 2003; 44:1350- 1356
95. Bailey DL. Transmission Scanning in Emission Tomography. Eur J Nucl Med. 1998; 25: 774-787
96. Nakamoto Y, et al. PET/CT: Comparison of Quantative Tracer Uptake between Germanium and CT Transmission Attenuation-Corrected Images. J Nucl Med. 2002; 43: 1137- 1143
97. 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;50 Suppl 1:122S-50S.
98. Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med. 2001;28:1707-1723.
99. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission

- tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. J Clin Oncol. 2000;18:3495-3502
100. Ertok SO. Meme kanserlerinde 18F FDG tutulumunun klinik ve biyolojik parametrelerle değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD Uzmanlık tezi. 2008.
 101. Isasi CR, Moadel RM, Blafox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Res Treat. 2005; 90:105-112.
 102. 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;18(20):3495-502.
 103. Yanagisawa N, Li R, Rowley D, Liu H, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Ayala GE: Stromogenic prostatic carcinoma pattern (carcinomas with reactive stromal grade 3) in needle biopsies predicts biochemical recurrence-free survival in patients after radical prostatectomy. Hum Pathol 2007, 11:1611-1620.
 104. Mesker WE, Junggeburst JM, Suzhai K, de Heer P, Morreau H, Tanke HJ, Tollenaar RA: The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage. Cell Oncol 2007, 5:387-398.
 105. West NP, Dattani M, McShane P, Hutchins G, Grasbsch J, Mueller W, Treanor D, Quirke P, Grabsch H: The proportion of tumour cells is an independent predictor for survival in colorectal cancer patients. Br J Cancer 2010, 10:1519-1523.
 106. de Kruif EM, van Nes JG, van de Velde CJ, Putter H, Smit VT, Liefers GJ, Kuppen PJ, Tollenaar RA, Mesker WE: Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients. Breast Cancer Res Treat 2011, 3:687-696.
 107. Courrech Staal EF, Wouters MW, van Sandick JW, Takkenberg MM, Smit VT, Junggeburst JM, Spitzer-Naaykens JM, Karsten T, Hartgrink HH, Mesker WE, Tolenaar RA: The stromal part of adenocarcinomas of the oesophagus: Does it conceal targets for therapy? Eur J Cancer

- 2010, 4:720-728.
108. Moorman AM, Vink R, Heijmans HJ, van der Palen J, Kouwenhoven EA: The prognostic value of tumour-stroma ratio in triple-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012, 4:307-313.
 109. Maeshima AM, Niki T, Maeshima A, Yamada T, Kondo H, Matsuno Y: Modified scar grade: A prognostic indicator in small peripheral lung adenocarcinoma. *Cancer* 2002, 12:2546-2554.
 110. Witkiewicz AK, Kline J, Queenan M, Brody JR, Tsirigos A, Bilal E, et al: Molecular profiling of a lethal tumor microenvironment, as defined by stromal caveolin-1 status in breast cancer. *Cell Cycle* 2011, 10:1794-1809.
 111. Witkiewicz AK, Whitaker-Menezes D, Dasgupta A, Philip NJ, Lin Z, Gandara R, Sneddon S, Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F, Lisanti MP: Using the "reverse Warburg effect" to identify high-risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle* 2012, 6:1108-1117.
 112. Christensen JD, Colby TV, Patz EF: Correlation of (18-F)-2-Fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography standard uptake values with the cellular composition of stage 1 nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010, 116:4095-4102.
 113. Duhainglongsed FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG: Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995, 60:1348-1352.
 114. Lu P, Yu L, Li Y, Sun Y: A correlation study between maximum standardized uptake values and pathology and clinical staging in non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2010, 31:646-651.
 115. Khalaf M, Abdel-Nabi H, Baker J, Shao Y, Lamonica D, Gona J: Relation between nodule size and 18 FDG PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules. *J Hematol Oncol* 2008, 1:13.
 116. Li M, Sun Y, Han A, Zhao S, Ma L, Zheng J, Yu J: Relationship between primary lesion FDG uptake and clinical stage at PET/CT for non-small cell lung cancer patients: an observation. *Lung Cancer* 2010, 68:394-397.

117. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Aziz R, Doddakula K, Wilson L, McGovern E, Young V: Clinical implication and prognostic significance of standardized uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 34:892-897.
118. Ogawa J, Inoue H, Koide S: Glucose-transport-type-1-gene amplification correlates with sialyl-Lewis-X synthesis and proliferation in lung cancer. *Int J Cancer* 1997, 74:189-192.
119. Koksall et al: The correlation of SUVmax with pathological characteristics of primary tumor and the value of tumor lymph node SUVmax ratio for predicting metastasis to lymph nodes in resected NSCLC patients. *Journal of Cardiothoracic surgery* 2013, 8:63.
120. Yoon HJ¹, Kang KW, Chun IK, Cho N, Im SA, Jeong S, Lee S, Jung KC, Lee YS, Jeong JM, Lee DS, Chung JK, Moon WK. Correlation of breast cancer subtypes, based on estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2, with functional imaging parameters from ⁶⁸Ga-RGD PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;21. [Epub ahead of print]
121. 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*. 2013;22:39–43.
122. Gil-Rendo A, Martínez-Regueira F, Zornoza G, García-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodríguez-Spiteri N. Association between [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg*. 2009;96:166–170.
123. Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié 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;38:426–435.
124. Heudel P, Cimarrelli S, Montella A, Bouteille C, Mognetti T. Value of FDG-PET in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:588–593.
125. 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 ^{18}F -FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med*. 2007;48:1266–1272.
126. Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, et al.. ^{18}F -FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardised uptake value: microarray and immunohistochemical analysis. *J Nucl Med*. 2010;51:543–550.
 127. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al..Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using ^{18}F - fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (^{18}F -FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:250–258.
 128. Garcia Vicente AM, Castrejon AS, Relea Calatayud F, Munoz AP, Leon Martin AA, Lopez-Muniz IC, et al. ^{18}F -FDG retention index and biologic prognostic parameters in breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2012;37(5):460-6.
 129. Buck AK, Schirrmeister H, Mattfeldt T, Reske SN. Biological characterisation of breast cancer by means of PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:80–87.
 130. Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, Ueda Y, Toyoda K, Hayashi T, et al..Standardised uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. *Am Surg*. 2007;73:1151–1157.
 131. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al.. ^{18}F FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1915– 1924.
 132. Ekmekcioglu O1, Aliyev A, Yilmaz S, Arslan E, Kaya R, Kocael P, Erkan ME, Halac M, Sonmezoglu K. Correlation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2013;34(11):1055-67.
 133. Ohara M1, Shigematsu H, Tsutani Y, Emi A, Masumoto N, Ozaki S, Kadoya T, Okada M. Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical

- outcomes of operable breast cancer--usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer.Breast. 2013;22(5):958-63.
134. Jiayuan Wu, Caixia Liang, Manyu Chen, Wenmei Su. Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis.Oncotarget.2016;7(42):68954-65.

