

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MEME KANSERİ OLGULARINDA GEÇ ÇEKİM
PET/CT BULGULARININ
KLİNİK ve İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Vedat SUBAŞI
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ**

MALATYA – 2014

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MEME KANSERİ OLGULARINDA GEÇ ÇEKİM
PET/CT BULGULARININ
KLİNİK ve İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Vedat SUBAŞI
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ**

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik
kurul onayı almıştır (Etik kurul no: 2013/41).**

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp eğitimimde en büyük katkısı olan ve tezimi hazırlamamda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ'ye, mesleki tecrübeleri ile eğitimime önemli katkısı olan ve tez konumu verip olgularımı toplamama yardım eden Yrd. Doç. Dr. Reyhan KÖROĞLU'na, meslektaşlarım Uzm. Dr. Ömer Murat AYDIN'a, Uzm. Dr. Mustafa Arif ALUÇLU'ya, Uzm. Dr. İlker TAŞBENT'e, Uzm. Dr. Fatih BATI'ya, Uzm. Dr. İsmail KÖKSAL'a, Uzm. Dr. Aylin ÇOMAK'a, Uzm. Kim. Erman KARACA'ya, birlikte çalışmaktan onur duyduğum bölümümüz teknisyenleri Arzu TUTAL KARAASLAN'a, Serdar KAYA'ya, Sinan TAŞKIRAN'a, Burak YILDIRIM'a, hemşirelerimiz Nimet TEKEREKOĞLU'na ve Canan ATEŞ'e, bölüm sekreterimiz ve personelimize, tez yazımında yakın desteği ve özverisini esirgemeyen Uzm. Kim. Battal Barış YILDIRIM'a, bu mesleği seçmemde en büyük pay sahibi ve bende en büyük emeği olan rahmetli babam Arslan SUBAŞI'ya, annem Ayşe SUBAŞI ve kardeşlerim Sedat ve Şenay'a, varlıkları ile yaşama sebebim olan çocuklarım Kerem Mert, Emre Berk ve Kaan Burak'a ve yıllardır bana sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Serhan SUBAŞI'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. MEME HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ.....	4
2.2.1. MEMENİN KAN DOLAŞIMI	7
2.2.2. MEMENİN LENFATİK SİSTEMİ	9
2.2.2.1. YÜZEYEL LENFATİKLER	10
2.2.2.2. DERİN LENFATİKLER.....	11
2.2.2.3. AKSİLLER LENF NODLARI	12
2.2.2.4. MAMMARİA İTERNA LENF YOLU.....	12
2.2.2.5. SUPRAKLAVİKÜLER LENF NODÜLLERİNE GİDEN LENF YOLU	14
2.2.2.6. MEMEDEN KARACİĞERE GİDEN LENF YOLU	14
2.2.2.7. ORTA HATTI ÇAPRAZLAYARAK KARŞI MEMEYE GİDEN LENF YOLU	15
2.3. MEMENİN İNERVASYONU.....	15
2.4. MEME FİZYOLOJİSİ	15
2.5. MEME KANSERİ.....	15
2.5.1. ETYOLOJİ	17
2.5.2. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA.....	17

2.5.2.1. MEME KANSERİNİN DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLANDIRMASI.....	19
2.5.3. MEME KANSERİ VE TNM EVRELEME SİSTEMİ	20
2.5.4. PROGNOSTİK FAKTÖRLER	22
2.5.4.1.TÜMÖR ÇAPI.....	22
2.5.4.2.AKSİLLER LENF NODU METASTAZLARI	22
2.5.4.3.LENFOVASKÜLER İNVAZYON	23
2.5.4.4.MULTİSENTRİSİTE	23
2.5.4.5.HİSTOLOJİK TİP VE GRADE	24
2.5.4.6. HORMONAL RESEPTÖRLER	25
2.5.4.7.TÜMÖR PROFİLERASYON HIZI.....	26
2.5.4.8.BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER	27
2.5.4.9.TÜMÖR MARKERLARI	28
2.5.4.10.YAŞ.....	28
2.5.4.11.ETNİK ÖZELLİKLER	28
2.6. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	28
2.6.1.MAMOGRAFİ	28
2.6.2.ULTRASONOGRAFİ	30
2.6.3.MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	31
2.7. NÜKLEER TİP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	32
2.7.1.SİNTİMAMOGRAFİ	33
2.7.2.KEMİK SİNTİGRAFİSİ	35
2.7.3. POZİTRON EMİSYON MAMMOGRAFİ	37
2.7.3.1. POZİTRON EMİSYON MAMMOGRAFİ ENDİKASYONLARI	38
2.7.4. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ	38

2.7.4.1.PET RADYONÜKLİDLERİ VE KULLANIM ALANLARI	44
2.7.4.2.PET UYGULAMALARI	45
2.7.4.2.1. ONKOLOJİK KULLANIM ALANLARI	45
2.7.4.2.2.PET GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİK AVANTAJLARI	46
2.7.4.2.3.PET GÖRÜNTÜLEMENİN SPECT GÖRÜNTÜLEMeye OLAN AVANTAJLARI.....	47
2.7.4.3.FDG’NİN BİODAĞILIMI	47
2.7.4.3.1. ¹⁸ F FDG NORMAL BİYODAĞILIMI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	49
2.7.4.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	51
2.7.4.5. ATENÜASYON DÜZELTMESİ	52
2.7.4.6. FDG TUTULUMUNUN SAYISALLAŞTIRILMASI VE SUV DEĞERİ	52
2.7.4.7. PRİMER TÜMÖR TANISI	53
2.7.4.8. EVRELEME VE HASTA YÖNLENDİRİLMESİ.....	54
2.7.4.9. TEDAVİ YANITININ BELİRLENMESİ	54
2.7.4.10. PROGNOZ TAHMİNİ	55
2.7.4.11. TÜMÖR NÜKSÜNÜN SAPTANMASI	55
2.7.5.MEME KANSERİNDE DİĞER PET AJANLARIYLA YAPILAN UYGULAMALAR	55
2.7.6.PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİ YORUMLAMA KRİTERLERİ	56
2.7.7.RAPORLAMA ÖNCESİ PET/BT ÇALIŞMASI İÇİN HASTA HAKKINDA BİLİNMESİ GEREKENLER	56
2.7.8. PET/BT KABUL İŞLEMLERİ.....	57
3. MATERYAL VE METOD	66
3.1. HASTA SEÇİMİ	66

3.2. PET/BT ÇEKİMİ.....	67
3.3. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME	68
4. BULGULAR.....	69
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	88
7. ÖZET.....	89
8. ABSTRACT	91
9. KAYNAKLAR	93
10. EKLER.....	113
10.1. ETİK KURUL ONAYI.....	113

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Primer tümör (T)	20
Tablo 2. Koltuk altı lenf nodları (N)	21
Tablo 3. Uzak metastaz (M)	21
Tablo 4. Evre grupları	21
Tablo 5. Meme kanserinin histolojik alt tipleri	24
Tablo 6. Prognoz açısından meme karsinomları	25
Tablo 7. BI-RADS raporlama sistemi	30
Tablo 8. Farklı kristal materyallerinin özellikleri	43
Tablo 9. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler.	44
Tablo 10. PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları	45
Tablo 11. Sensitivite ölçüm fantomu kalınlıkları	61
Tablo 12.E. PET ve PET/BT standart kalite kontrol testleri	65
Tablo 13. İnvaziv duktal karsinom ve dışı grubunda yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması	69
Tablo 14. Hastaların deskriptif ve parametrik değerleri. [Patolojik tanı: 1. İnvaziv duktal kanser, 2. diğer meme kanserleri (Miks dışı), 3. Mikst tip meme kanserleri]	70
Tablo 15. Estrojen reseptörü pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması	73
Tablo 16. Progesteron reseptörü pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması	74
Tablo 17. Cerb-B2 pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması	75
Tablo 18. Grade'i düşük ve yüksek grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması	76

Tablo 19. Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması	77
Tablo 20. Bütün olgularda, invaziv kanser ve dışı grupta lezyonun erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI değerleri.	79
Tablo 21. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax değerleri arasındaki ilişki	80
Tablo 22. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax RI değerleri arasındaki ilişki	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Memenin mikroskopik yapısı	5
Şekil 2. Memenin makroskopik anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi	6
Şekil 3. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları	10
Şekil 4. Mamaria interna lenf yolu ve karaciğere giden lenfatik yol	13
Şekil 5. Anhilasyon	41
Şekil 6. PET detektör yapıları	44
Şekil 7. 2-deoxy-2-(¹⁸ F) fluoro-D-glucose [(¹⁸ F FDG)]'un kimyasal yapısı	47
Şekil 8. FDG Uptake'inin kompartman modeli	48
Şekil 9. Spatial rezolüsyonda kullanılan ¹⁸ F damla konulmuş kapiller tüp	58
Şekil 10. FWTM ve FWHM değerlerinin ölçümü	59
Şekil 11. NEMA skatter fraksiyon fantomu	60
Şekil 12. Sensitivite fantomu kesit şekli ve görünümü	61
Şekil 13. 3D modda tipik aksiyel sensitivite profili	62
Şekil 14. Enerji spektrumu örneği.	63
Şekil 15. İmaj kalite fantomu	64
Şekil 16. Aksiler lenf nodu pozitifliği ile tümör alanı arasında yapılan ROC analizi	78
Şekil 17. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax değerleri arasındaki ilişki	82
Şekil 18. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax RI değerleri arasındaki ilişki	82
Şekil 19. İnvaziv duktal karsinom dışı meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax değerleri arasındaki ilişki	83
Şekil 20. İnvaziv duktal karsinom dışı meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax RI değerleri arasındaki ilişki	83

SİMGELER ve KISALTMALAR

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi
BRS	Bloom Richardson Skoru
DCIS	İn Situ Duktal Karsinom
LCIS	İn Situ Lobuler Karsinom
T	Tümör
N	Lenf Nodları
M	Uzak Metastaz
ER	Estrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
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
FGF	Fibroblast Growth Factor
EGTM	European Group On Tumor Markers
ACS	American Cancer Society
BI-RADS	Breast Imaging Reporting And Data System
USG	Ultrasonografi
SMG	Sintimamografi
MDP	Metilendifosfonat
MİBİ	Metoksi-İzobütil-İzonitril
MDR	Multi Drug Rezistans
PEM	Pozitron Emisyon Mammografi
PMT	Foton Çoğaltıcı Tüp
FDG	Florodeoksiglukoz
RI	Retansiyon İndeksi
ROC	Receiver Operating Characteristic

1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Nadiren erkeklerde de görülebilmektedir. Son yıllarda meme kanseri sıklığının artmasına karşın meme kanserine bağlı ölümlerde düşüş görülmektedir. Bunun nedeni, son yıllarda gelişen erken tanı yöntemleri hem de etkin ve farklı tedavi modalitelerinin daha etkin ve doğru kullanılmasıdır.

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 de 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, estrogen 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 ^{18}F FDG PET/BT ile elde edilen erken ve geç SUVmax değerleri ile biyokimyasal, histopatolojik ve immünohistokimyasal prognostik faktörlerin ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

İnsanlarda embriyonel hayatın 6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye uzanan çizgi şeklinde ektodermal kalınlaşma olur (1,2). Süt çizgisi olarak adlandırılan, alt 2/3'ü atrofiye olarak kaybolan ve üst 1/3'lük parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluşturur. Ortaya çıkan bu oluşum bir taraftan gelişmeye devam ederken diğer taraftan bu yapıdan epitelyal tomurcuklar gelişir. Gebeliğin son trimestirinde plasenta kaynaklı seks hormonları fetal dolaşıma katılarak bu epitelyal dokuların kanalize olmasına neden olurlar(1). Bu yapılar memenin ana duktal sistemini oluşturur. İleriki dönemde bu yapıların sekonder olarak dallanması sonucu duktus ve asiniler ortaya çıkar. Meme parankiminin farklılaşması gebeliğin 32. ile 40. haftasında lobüler ve alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Memenin kitlesinde artış olurken, meme başı-areola kompleksi gelişerek pigmente hal alır. Yeni doğan döneminde uyarılan meme dokusu kolostral süt salgılar ve bu salgı meme başının sıkılmasıyla 4-7 gün kadar sürebilir. Plasental hormonların etkisinin ortadan kalkmasından sonra memenin involüsyonu sonucu 3-4 hafta içinde kolostral sekresyon kesilir. Erken çocukluk döneminde uç veziküller tekrar kanalize olur, büyüme ve dallanmalar yaparak duktal yapılar gelişir. Sonraki dönemde puberteye kadar gelişim yönünden çok az değişiklik olur. Puberte

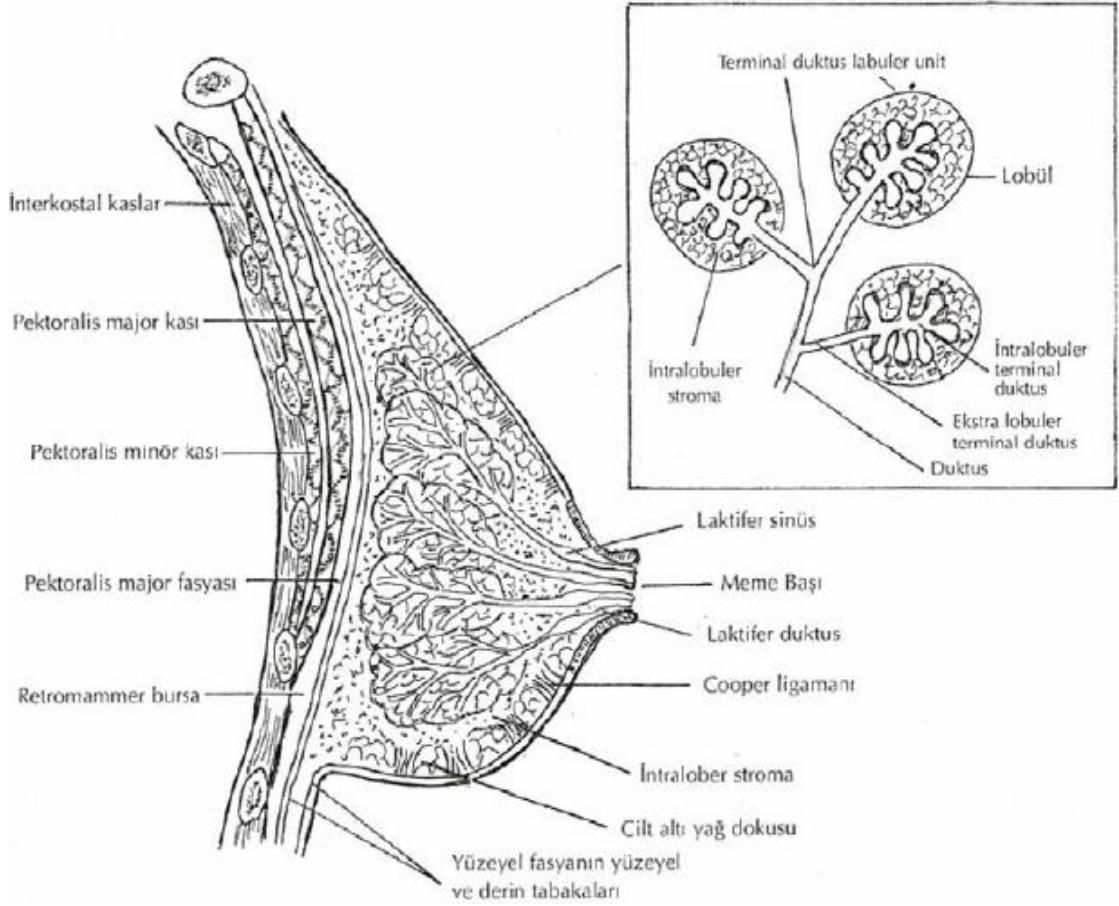
ile beraber meme bezlerindeki elemanların, bağ ve yağ doku oranının artmasıyla kadın memesi gelişmeye başlar. Bu dönemde memenin duktal sisteminin dallanmasında belirgin bir artış olurken, puberteye kadar net ayırt edilemeyen meme ucu ve areola daha da belirginleşir. Aksilla aksesuar meme dokusunun en sık bulunduğu yerdir. Bu doku ana meme dokusuyla devamlılık halinde veya bir yapı halinde olabileceği gibi üçüncü bir meme ve meme başı şeklinde de görülebilir. Meme kanseri gelişimi açısından bu dokuları görüntülemek de önemlidir(3-5).

2.2. Meme Histolojisi ve Anatomisi

Meme dokusu asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve faysa elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden oluşur. Epitelyal parankim, her biri ayrı ayrı salgı kanalları ile meme başına açılan 15-20 kadar lobdan oluşur(6-9). Her lob 20-40 civarında lobül içerir. Duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her lobülde, toplayıcı bir duktus çevresinde gruplaşmış ve sayıları 10 ile 300 arasında değişen miktarda asini bulunur. Bu lobüller meme bezinin esas yapısal birimlerini meydana getirirler. Aktif olmayan meme bezinde asiniler, kübik veya silindirik epitel hücrelerinin oluşturduğu tek katlı bir epitel tabakası ile döşelidir.

Asinilerde epitel tabakasından başka miyoepitelyal hücrelerden oluşan ikinci bir tabaka daha vardır(7,9). Bu hücreler uzamış şekilleri, oval çekirdekleri ve ince sitoplazmik fibrilleri ile düz kas hücrelerine benzerlik gösterirler. Bu hücreler sütün asini ve duktuslardan atılmasını sağlayan müsküler bir mekanizma görevini görürler. Miyoepitelyal hücre tabakası asinilere yaklaştıkça incelirken büyük toplayıcı duktuslarda ise kaybolur. Meme dokusunda süt kanalları asinilerin birleşerek oluşturduğu terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktus biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki segmentten oluşur(10). Birkaç adet lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle laktifer (segmental) duktus oluşur. Her lobun ayrı bir laktifer duktusu olup bunlar arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşıp meme başına doğru ilerlerler ve meme başının altında “laktifer sinüs” olarak isimlendirilen bir genişleme oluştururlar. Daha sonra

ampülla olarak isimlendirilen ve koni şeklindeki boşaltıcı bir bölümle meme başından dışarı doğru açılır(Şekil 1). Laktifer sinüslerin meme başının altındaki ampülla kısmı çok katlı yassı epitel ile örtülüdür(9).

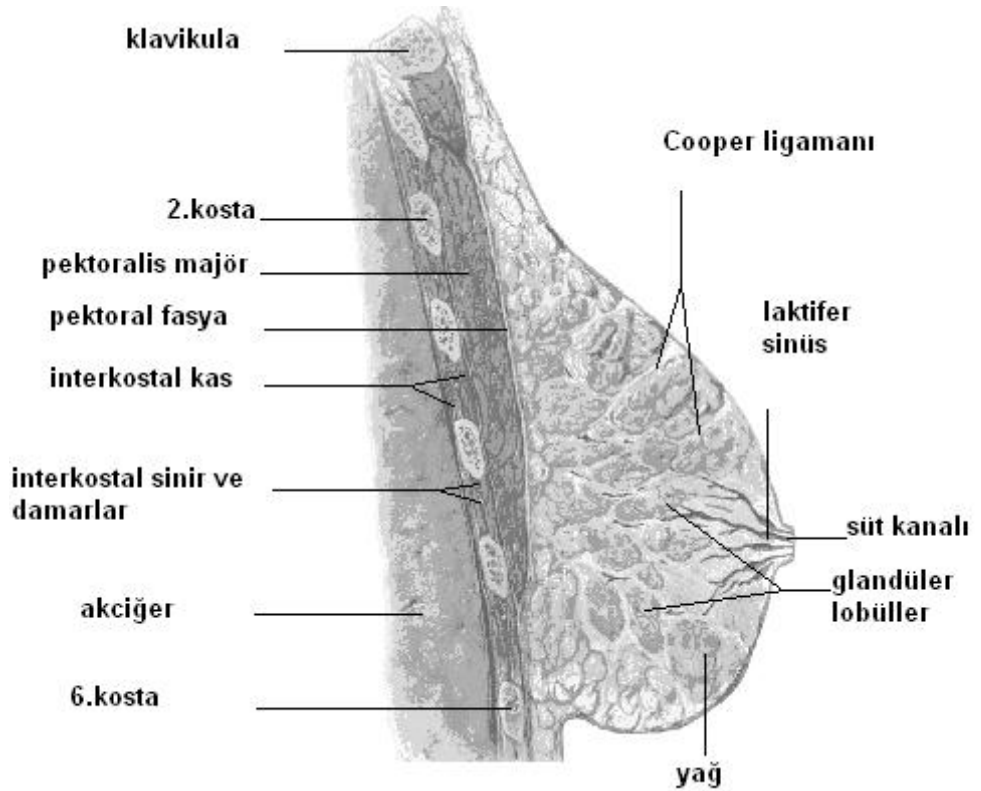


Şekil 1. Memenin mikroskopik yapısı

Erişkin bir kadında meme dokusu göğüs ön duvarında, pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında yer alır (6). Meme dokusu 2. veya 3. kosta ile 6. veya 7.kostalar arasında bulunur. Sternumun kenarından başlar ve ön veya orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Yukarıda klaviküladan başlayarak aşağıda kaburga kemerine, iç kısımda sternumun ortasından dış kısımda latissimus dorsi kasının kenarına kadar yayılabilir(Şekil 2).

Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana göre daha fazla glandüler elemanlar içerir. 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. Erişkin bir kadında her iki memede koni şeklindedir. Memelerin şekil ve büyüklükleri, içerdikleri yağ dokusunun miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir(7). Her iki memenin büyüklüğü farklı olabilmektedir. Genellikle kadınların çoğunda menstruasyon öncesinde memelerin büyüklüğünde, yoğunluğunda ve nodüleritesinde bir artma izlenir (11). Bu duruma en önemli etken memelerdeki sıvı birikimidir. Toplam meme hacmi menstrüel siklusun 6. ve 15. günleri arasında en düşük düzeydedir(6). Memenin vertikal çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgedeki maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm civarındadır. Laktasyon döneminde olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gr civarındayken laktasyonda ise 400-500 gr kadardır(6).



Şekil 2. Memenin makroskobik anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi

Areola ve meme başının epidermisi pigmentedir ve keratinize olmuş çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Pubertede, areola ve meme başının pigmentasyonu artarak meme başı daha belirginleşir. Gebelikte areola ve meme başının

pigmentasyonu daha belirgin hal alır. Meme başı ve areolanın derininde bulunan düz kas lifleri ışınal ve dairesel bir şekilde meme başına doğru uzanan laktifer duktuslar boyunca sıralanmışlardır (7). Bu düz kas lifleri uyarılara bir cevap olarak meme başının ereksiyon haline geçmesini sağlar. Areolada sebace glandlar, ter bezleri ve aksesuar areolar glandlar (Montgomery glandları) bulunur. Bu glandların görevi emme sırasında koruyucu olarak meme başının yağlanmasını sağlamaktır. Meme başının uç kısmında çok sayıda serbest duyuşal sinir ucu ile beraber dermal papillada Meissner cisimcikleri yer alır(12). Memede, özellikle meme başı ve areolanın, zengin duyuşal innervasyonu fonksiyon açısından önemli rol oynar. Çocuğun meme emmesi dolayısıyla memeden süt salgılanması ve laktasyonun devam etmesi için esas olan nöral ve nörohumoral olaylar zincirini başlatılmış olur.

Meme dokusunun aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın, yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Sir Astley Cooper tarafından ilk defa tarif edilen meme dokusundan dışarıya doğru uzanan fibröz çıkıntılar bulunur. Bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak adlandırılmıştır(13). Bu ligamanlar, yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derin olarak da yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışiktır(7). Meme kanseri, yağ nekrozu veya infeksiyon gibi hastalıklarda lezyonun içinde oluşan fibrozisten etkilenen Cooper ligamanlarında kısalma ve anormal bir çekilme meydana gelir. Bu çekilme meme cildini içeri doğru çekerek çöküntülere neden olur. Bu durum, özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir.

2.2.1. Memenin Kan Dolaşımı

Meme dokusu, kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları (6,7,14);

- İnternal meme arterinin (internal torasik arter) ön perforan dalları
- Lateral torasik arter (eksternal meme arteri)
- Torakoakromiyal arterin pektoral dalı
- En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
- Posteriyor interkostal arterlerin lateral dalları

- Subskapüler arter
- Torakodorsal arter

Meme dokusunun yaklaşık % 60'ı, özellikle mediyal ve santral kısımları, internal meme arterinin ön perforan dallarıyla beslenir (8). Subklaviküler arterin bir yan dalı olan internal meme arteri bu arterden ayrıldıktan sonra plevranın üstünden geçerek aşağıya, öne ve iç yana doğru ilerler. Memenin yaklaşık % 30'u, özellikle de üst ve dış kadranlar, lateral torasik arterden kanlanır (8). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar, pektoralis minör kasının dış yanından aşağıya doğru ilerler ve daha sonra memenin lateral kısmına ulaşır. Torakoakromiyal arter ise aksiller arterin ikinci kısmından doğar ve klavipektoral fasyayı delip geçmesinden sonra hemen pektoral dalını verir. Bu dal da memeye bazı dallar verir. Aksiller arterin en üst torasik dalı (Supreme torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye de giden bazı dalları mevcuttur. Posteriyor interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye kan verirler. Subskapüler arter, aksiller arterin en büyük dalıdır ve subskapüler kasın dış kenarının karşısındaki aksiler arterin 3. kısmından çıkar. Sonra hemen sirkümfleks skapüler arteri verir. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerleyen arter de torakodorsal arter olarak adlandırılır. Bu arter latissimus dorsi kasının kanlanmasını sağlar ve serratus magnus kasınada birçok dal verir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz. Fakat sıklıkla metastaz içeren santral ve skapüler lenf nodülleri ile torakodorsal damarlar arasında çok yakın bir ilişki bulunduğu için aksiller disseksiyon esnasında çok dikkatli olunmalıdır.

Memenin venleri, arterlerine eşlik eder. Memenin yüzeysel subkutanöz venleri yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen altında yer alır ve çok belirgindir. Yüzeysel venler kızıl ötesi ışık altında alınan fotoğraflarla incelenmiş, transvers ve longitudinal tip olmak üzere iki esas tip tarif edilmiştir (15).

Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur (7,9).

1. İnternal meme veninin perforan dalları memeden kanı taşıyan en büyük venlerdir. İnternal meme venleri aynı taraftaki innominate venlere dökülürler.

Bu venöz yol, metastatik karsinom embolilerinin akciğerlerin kapiller sistemine gitmesini sağlayabilir.

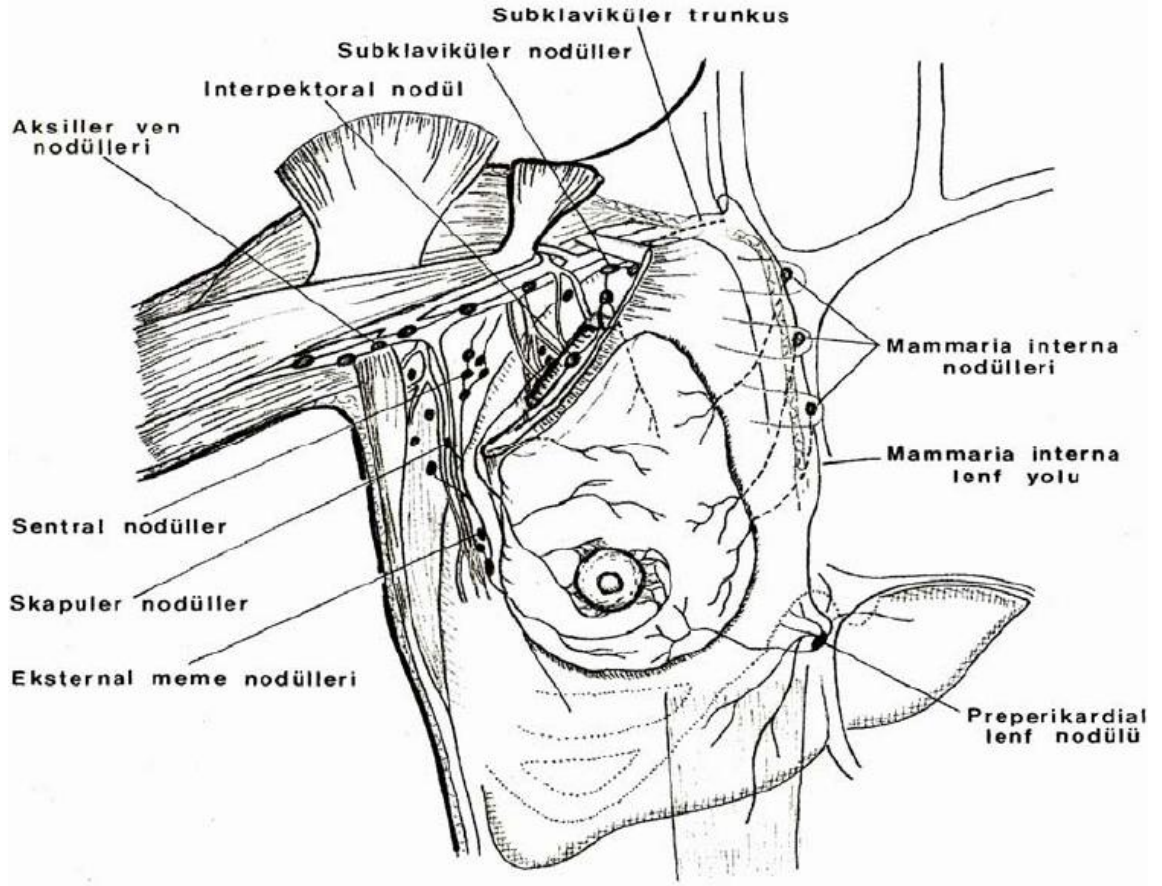
2. Aksiller ven göğüs duvarından, pektoral kaslardan ve memenin derinyüzeylerinden gelen birçok dalı alır. Bunlar genellikle aksiller arterin dalları ile birlikte uzanırlar. Bu venöz yol da akciğerlere karsinom embolilerinin ulaşmasını sağlayabilir.
3. İnterkostal venler memeden venöz drenajı sağlayan en önemli yollardan biridir. Bu venler ile vertebral venler ve sonuç olarak döküldüğü azigos venler arasında ilişki mevcuttur. Bu yol, interkostal ve azigos venleri vasıtasıyla süperiyor vena kava ve akciğerlere ulaşır. Karsinom embolilerinin akciğer metastazlarına neden olduğu üçüncü bir yolu meydana getirirler.

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında bağlantı bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşmasının izahı bakımından önem taşımaktadır (7). Batson teorisine göre memenin venöz kanınının bir kısmını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur (16). Bu sebeple venöz kan ile memeden gelen metastaz elemanları öksürme ve karın içibasıncındaki küçük değişimler sırasında doğrudan vertebralara ulaşabilmektedir. Batson kadavralarda yaptığı injeksiyon çalışmalarında vertebral sistem venlerinin yalnız vertebraların değil, pelvis kemiklerinin, femurun üst kısmının, omuz kemiklerinin, humerusun üst kısmının ve kafatasının venöz kanını da drene ettiğini göstermiştir. Bu venöz sistemde basınç düşük olup valv bulunmamaktadır. Bu sebeple meme kanseri belirtilen bu kemiklerde metastaza neden olabilmektedir.

2.2.2. Memenin Lenfatik Sistemi:

Meme kanserinin yayılması bakımından memenin lenfatik sistemi meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir (Şekil 3):

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



Şekil 3. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları

2.2.2.1. Yüzeyel Lenfatikler

Meme dokusunun üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme dokusu embriyolojik olarak ektodermden oluştuğu için bir deri organı sayılır. Deride başlıca 2 lenf ağı mevcuttur.

1. Subepitelyal veya papiller pleksus
2. Subdermal lenfatik pleksus

Memenin ve vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır. Lenfatik kanallar valv içermezler ve lenf akımı bir yönden herhangi bir yöne doğru olabilir. Bu lenfatik damarlar vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdır. Subdermal lenfatiklerin valvleri bulunduğu için bunlarda lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında subareoler pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Subareoler pleksus meme başı ve areoladan lenfatik drenajını alır.

Subepitelyal ve subdermal pleksusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantısı vardır. Memenin yüzeyel lenfatikleri esasen derin lenfatikler aracılığıyla aksiller lenf nodüllerine, sekonder olarak da mamma interna lenf nodüllerine ve subklaviküler lenf nodüllerine drene olur.

2.2.2.2. Derin Lenfatikler

Meme dokusunun lenfatik drenajının esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Vogt-Hoerner'e göre memedeki lenfatik drenajın esas yönü sentripedal olup subareoler pleksusa doğrudur (17). Sampson Handley ve Fraser gibi araştırmacılara göre meme kanserinin lenfatik drenajı vertikal yöndedir (18,19). Yani memenin arkasında bulunan derin pektoral fasyadaki lenfatik pleksuslara doğrudur. Turner- Warwick'e göre memenin lenfatik drenajında subareoler lenfatik trunkusun önemli bir rolü yoktur ve asıl lenfatiklerin memenin yüzeyel ve derin tabakalarından ziyade, meme dokusunun içinde bulunduğunu göstermiştir (20). Hem aksiller lenf nodülleri hem de mamma interna lenf nodülü zinciri memenin bütün kadranslarından lenfatik alır. Bununla beraber memenin herhangi bir kadransının lenf drenajının tek bir yönde drene olmadığını bildirmiştir. Halsell de lenfanjiyografi ile meme içindeki lenfatiklerin, sentrifügal olarak areolar bölgeden aksillaya doğru seyrettiğini göstermiştir (21). Meme dokusunun lenfini drene eden esas lenfatik trunkuslar, meme dokusu içinde yukarı ve lateral yönde seyrederek ve memenin aksiller uzantısı düzeyinde aksiller fasyayı delerek aksiller lenf nodüllerin santral grubuna drene olurlar. Diğer toplayıcı lenfatik trunkuslar memenin arkasından doğarlar, pektoralis major kasını delerler ve her iki pektoral kas arasından yukarı doğru seyreterek aksiller nodül grubuna veya subklaviküler nodüllere ulaşırlar. Günümüzde kabul gören görüş, meme dokusu içindeki lenf drenajının derin subkutanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve mamma interna lenf nodüllerine doğru olduğu yönündedir. Hultborn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au-198) enjeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını ölçmüşler ve memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller lenf nodüllerine ve % 3'ünün internal meme zincirine drene olduğu sonucuna varmışlardır (22).

2.2.2.3. Aksiller Lenf Nodları

Memeden gelen lenf drenajının en önemli çıkış bölgesini aksiller lenf nodülleri oluşturur. Aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ile 40 arasında değişir. Bu lenf nodülleri altı alt gruba ayrılır (23).

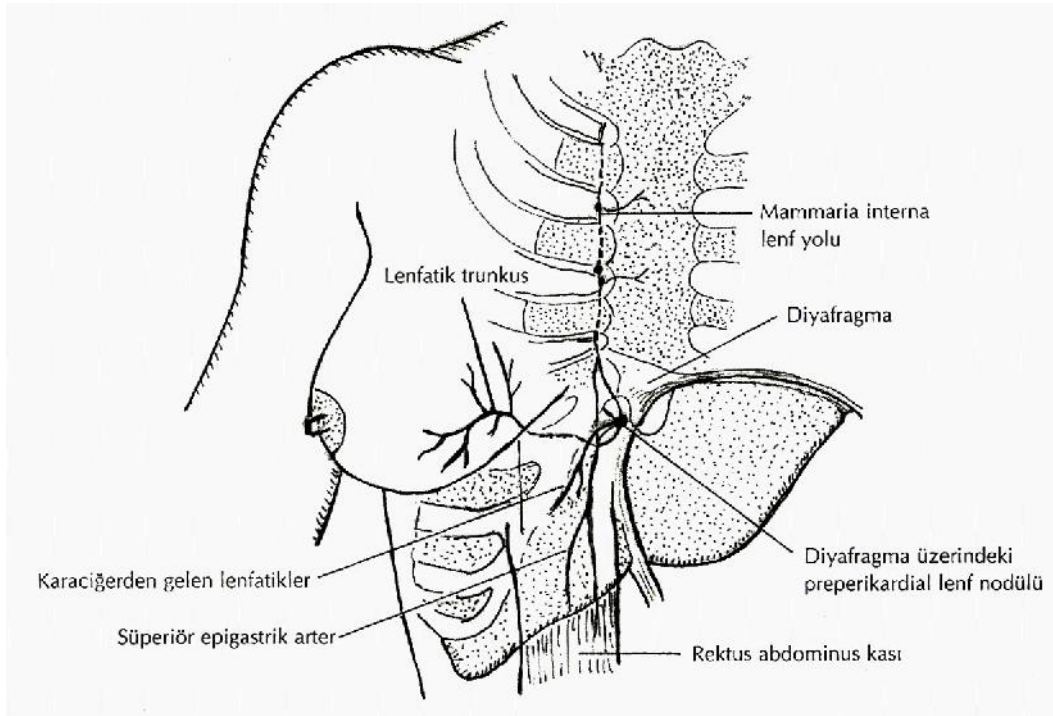
1. **Eksternal Meme Lenf Nodülleri:** Anteriyor veya pektoral grup olarak adlandırılan bu lenfatik zincir 2-4 lenf nodülünü içerir ve lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarı alt kısmında bulunur.
2. **Skapüler Lenf Nodülleri:** Posteriyor veya subskapüler grup olarak adlandırılan bu Grupta 5-7 civarında lenf nodülü bulunur. Bu nodüller subskapüler damarlar ve onların torakodorsal dalları ile yakın bir komşuluk gösterirler. Lateral göğüs duvarında bulunurlar. Bu grubun üst bölümündeki lenf nodülleri arasından interkostobrakiyal sinirler geçer. Torakodorsal damarlar ile birlikte seyreden torakodorsal sinir de skapüler lenf nodüllerinin arasından geçer.
3. **Santral Lenf Nodülleri:** Pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında bulunan 6-12 adet lenf nodülünü içerir. Deri altında yüzeysel olması nedeni ile en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Diğer Grupların lenfi de santral nodüllere drene olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.
4. **İnterpektoral Lenf Nodülleri (Rotter nodülleri):** 1-4 lenf nodülünü içerir ve pektoralis major ile minör kasları arasında bulunur.
5. **Aksiller Ven Lenf Nodülleri:** Genellikle lateral grup olarak da adlandırılan bu Grupta 6-10 adet lenf nodülü bulunur. Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve venin iç tarafında veya arkasında bulunur.
6. **Subklaviküler Lenf Nodülleri:** 3-7 adet lenf nodülünü içerir ve aksillanın en tepesinde, torakoakromiyal venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur. Apikal grup olarak da adlandırılır.

2.2.2.4. Mammaria Interna Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmındaki ön preperikardiyal lenf nodüllerinden kaynaklanır (7). Preperikardiyal lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki bölgelerden lenfatik drenaj gelir(Şekil 4).

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

Preperikardiyal lenf nodüllerinden çıkan mamma interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında mamma interna damarlarının yakınında seyrederek yukarı doğru gider. İlk altı kıkırdak kostanın arkasında yer alırlar. Mamma interna lenfatik trunkusları, aynı taraf göğüs duvarının, pariyetal plevranın ön kısmının, göğüs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve aynı taraf meme dokusunun bir kısmının lenf drenajını sağlarlar. Mamma interna lenfatik trunkuslarındaki lenf nodülleri genellikle çok küçük olup nadiren 5-6 mm büyüklüğünde olabilirler.



Şekil 4. Mamma interna lenf yolu ve karaciğere giden lenfatik yol

2.2.2.5. Supraklaviküler Lenf Nodüllerine Giden Lenf Yolu

Supraklaviküler lenf nodullerinde metastaz 3 şekilde oluşabilir.

1. Vena jugularis interna ile vena subklaviyanın birleşim yerinde, lenfatik sonlanma civarında bulunan lenfatik nodüller karsinom metastazı ile tutulduğu ve lenfatik akım bu nodüller tarafından bloke olduğu zaman, hastalık sentinel nodüllerle bağlantılı diğer lenfatikler boyunca retrograd ilerleyerek supraklaviküler bölgedeki servikal grubun diğer lenf nodüllerine yayılabilir.
2. Bazı vakalarda aksiller nodüllerden doğrudan supraklaviküler nodüllere ulaşan direkt bir lenfatik yolun varlığı tespit edilmiştir. Barties ve Rouviere yaptıkları araştırmalarda subklaviküler lenf nodüllerinden transvers servikal zincir nodüllerine giden efferent lenfatikler tespit etmişlerdir (23,24). Bobbio ve arkadaşları yaptıkları lenfanjiyografik tetkiklerde vakaların yarısında verilen kontrast maddenin aksiller ven lenf nodüllerinden transvers servikal zincirin supraklaviküler lenf nodüllerine ulaştığını kanıtlamışlardır (25).
3. Tümör hücrelerinin aksiller lenf nodülü filtresini atlayarak doğrudan supraklaviküler lenf nodüllerine gidebildiği de bilinmektedir.

2.2.2.6. Memeden Karaciğere Giden Lenf Yolu

Mammaria interna lenfatik sistemine memelerin alt iç kadrانlarından, falsiform ligamandan, karaciğerin ön ve üst bölümünden, diyafragmanın ön bölümünden, rektus abdominus kasının üst bölümünden ve rektus kılıfından lenfatik drenaj olur. Bu lenfatik sistemden çıkan lenfatik trunkuslar yukarı doğru seyrederek. Memelerin alt iç kadrانların lenfi süperiyor epigastrik kan damarlarına eşlik eden lenfatikler ile rektus fasyasını delerek rektus abdominis kasına girer ve oradan da ön preperikardiyal lenf nodüllerine boşalırlar. Böylece rektus abdominus kasının lenfatikleri, meme kanseri metastazlarının karaciğere ulaşmasını sağlayan bir yol meydana getirmiş olurlar. Ayrıca mammaria interna lenf sistemindeki ilk üç interkostal aralık düzeyinde oluşan metastazlara bağlı bir obsrüksiyon oluştuğunda, lenf akımının yönü tersine çevrilebilir ve kanser embolisi rektus kasındaki lenfatik lenf sistemi ile memeden karaciğere ulaşabilir(18).

2.2.2.7. Orta Hattı Çaprazlayarak Karşı Memeye Giden Lenf Yolu

Yapılan anatomik çalışmalarda meme ve buna bağlı cilt lenfatiklerinin karşı taraf lenfatiklerine drene olmadığı gösterilmiştir. Fakat bir memede gelişen karsinom, o memenin esas lenfatik drenaj sistemini metastaz ile bloke ettiğinde ve yayılmaya başladığında karşı taraftaki göğüs duvarı cildine, memeye ve aksillaya lenfatik bir yayılma söz konusu olabilmektedir.

2.3. Mememin İnervasyonu

Memenin duyusal innervasyonu 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve ön deri dalları tarafından sağlanır(9,26). Torasik interkostal sinirlerin lateral deri dalları meme derisinin lateral kısmının ve ön deri dalları ise meme derisinin mediyal kısmının innervasyonunu sağlar. Meme sinirleri esas olarak 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerden oluşurlar. Bu interkostal sinirlerin tamamı sempatik dallarını memeye ve meme derisine gönderirler ve bu yüzden bu sinirlere refakat eden damarlar vasıtasıyla kan akımı ve derinin ter glandlarının salgılayıcı fonksiyonlarını da düzenlemeye yardımcı olurlar. Memenin salgı fonksiyonunda asıl görev over ve hipofiz hormonlarıdır.

2.4. Meme Fizyolojisi

Memenin gelişmesi ve fonksiyonlarında birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri estrogen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin kontrolü altındadır. Meme üzerine etkili olan bu hormonların etkileri; estrogen duktus gelişimini başlatırken, prolaktin ve progesteron lobül ve asinüs gelişimini kontrol eder. Prolaktin ise süt salgısını oluşturur(27).

2.5. Meme Kanseri

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(28). 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(29). Dünyada ülkeler arasındaki meme kanseri insidansındaki bu farklılık özellikle menopoz sonrası kadınlarda görülmekte olup, menopoz öncesi dönemde ülkeler arası fark oldukça azdır(30). 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(31) .

Meme kanserinin kadınlarda gelişme riski tüm yaşamları boyunca % 7-10 arasındadır. Meme kanserine bağlı ölüm olasılığı ise % 3,4 civarında hesaplanmıştır(28). Erkeklerde meme kanseri görülme insidansı ise % 1 civarındadır (32). Meme kanseri 25 yaş altında nadir görülürken insidansı yaşla ilişkili olarak artar. 45-74 yaşları arasında ise en sık görülür(33). 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 kanserini olgularının % 50’sinde tümör üst-dış kadranda lokalizedir. Diğer meme kadrانlarının her birinde % 10 oranında görülür. Meme tümörlerin ortalama % 20’si santral veya subareolar bölgede görülürler (34). Meme tümörün yerleşim yeri lenf nodu metastazlarının ortaya çıkma şeklini etkileyen en önemli faktördür.

Meme kanseri 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 (35). Meme kanseri metastazları en sık kemik, akciğer ve karaciğere olmaktadır(36). 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 metastazlarda o kadar geç ortaya çıkmaktadır.

2.5.1. Etyoloji

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(37).

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) (32,38).

2.5.2. 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 squamoz 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 (39). 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 (40-43). 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(44). 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 index düşük ve nekroz daha nadir olarak görülmektedir(50). 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.

2.5.2.1. Meme Kanserinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

1. İnsitu Karsinomlar

- a. İn situ duktal karsinom (DCIS)
- b. İn situ lobuler 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 lobuler karsinom

c. Tubuler karsinom

d. İnvaziv kribriform karsinom

e. Medüller karsinom

f. Müsinöz (kolloid) karsinom

- Müsinöz karsinom,
- Müsinöz kist adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom

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 osseöz tip

- Mikst tip

- m.** Nöroendokrin karsinom
- n.** İnflamatuvar karsinom
- o.** Meme başının Paget karsinomu

2.5.3. 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

N: Koltuk altı lenf nodlarını

M: Uzak organ metastazı olup olmadığını tanımlar.

Tablo 1. 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 2. 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 durumlar.
N3	Aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz var.

Tablo 3. Uzak metastaz (M)

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

Tablo 4. 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

2.5.4. Prognostik Faktörler

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 öngöründe bulunmaya yardımcı olur. Tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tip, multisentrisite, nükleer ve histolojik grade, tümör proliferasyon hızı, estrogen ve progesteron reseptör durumunu 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 öngöründe bulunulmasını sağlayan göstergelerdir. Sistemik tedavi planlanan hastalarda kemoterapi veya hormonal tedavi seçimi yapılırken yaş ve hormon reseptör durumugibi prediktif parametreler göz önünde bulundurulur.

2.5.4.1. 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 (46,47). 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 (47). Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında da korelasyon bulunmaktadır.

2.5.4.2. Aksiller Lenf Nodu Metastazları

Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu tutulumu günümüzde de en güçlü prognostik faktördür. Aksiler lenf nodu negatif

hastalarda 10 yıllık hastalıksız sağkalım % 70-80 civarında iken aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran yaklaşık % 30 dur(48,49). 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(50,51).

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 veya daha 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 (52).

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 (46).

2.5.4.3.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.

2.5.4.4.Multisentrisite

Memede multipl primer tümör olması, koruyucu cerrahi düşünülen hastalarda prognostik bir faktördür (53).

2.5.4.5.Histolojik Tip ve Grade

Meme kanserlerinde histolojik alt tipler arasında farklı prognozlar izlenir.

Tablo 5. Meme kanserinin histolojik alt tipleri

Grubu	Kanser tipi
Non invaziv	İntraduktal karsinom Lobuler karsinoma insitu
İnvaziv	1- İnvaziv duktal karsinom a) Klasik invaziv duktal karsinom b) Tübüler karsinom c) Kribriform karsinom d) Müsinöz karsinom e) Medüller karsinom f) İnvaziv papiller karsinom g) Apokrin karsinom h) Juvenil (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) Taslı yüzük hücreli karsinom d) Diğer tipler 3- Miks duktal ve lobuler karsinom 4- Sınıflanamayan karsinom

Tablo 6. Prognoz açısından meme kansinimleri

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

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 (51,54,55).

2.5.4.6. 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 (56,57). Estrojen 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. Estrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etkiye neden olmaktadır. Estrojen hormonunun bu etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalarda fonksiyonel estrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etki yaptığı kanıtlanmıştır(58).Estrojen (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 (59-61).

Primer meme kanserlerinin % 55-65'i, meme kanserine bağlı metastazların ise yaklaşık % 45-55'i ER pozitifdir (62). ER pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt % 55-60 iken, ER negatiflerde % 8 civarındadır.

Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık % 45-60'ı PR pozitifdir(62). PR 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 (62). İnsitu 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. ER pozitif tümörlerin kemik ve yumuşak dokuda, ER negatif olanların ise karaciğer ve beyinde daha sık metastaz yaptığı bildirilmiştir.

2.5.4.7.Tümör proliferasyon 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, proliferasyon hücre nükleer antijeni gibi antijenlere karşı monoklonal

antikorlar kullanılarak proliferen hücrelerin bulunması gibi yöntemlerle yapılır (63-65).

2.5.4.8.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 tirozin 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 tirozin kinaz aktivasyonu nedeniyle nükleustaki transkripsiyon faktörlerine ulaşan sinyal ileti yolunun uyarılmasına neden olurlar (66).

Meme kanserlerinin % 20-35'inde HER-2 (c-erbB2) aşırı ekspresyon gösteren en önemli EGFR dir. Yapılan çalışmalarda HER-2 (c-erbB2) onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir düzenleyicisi olduğu görülmüştür(67). Hücre çoğalması ve diferansiasyonunu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı bilinmektedir. HER-2 (c-erbB2) 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 (68).

2.5.4.9.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 karsinoembriyjenik antijen (CEA)'in de kullanılmasını önermektedir(69).

2.5.4.10.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.

2.5.4.11.Etnik özellikler

Siyah ırkta beyaz ırka göre prognoz daha kötüdür (63,70).

2.6. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanserinin tanısının erken ve doğru olarak konulması hastalığın etkin tedavi ve takibi açısından oldukça önemlidir. Toplumda semptomu olmayan kadınların meme kanseri açısından taranmasındaki temel amaç hastalığın erken evrede tespit edilerek mortalite oranının azaltılmasıdır. Bu amaçla çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

2.6.1.Mamografi

Memenin temel inceleme yöntemidir. Meme kanseri tanısında standart referans tarama yöntemidir(71). Asemptomatik kadınlarda tarama amaçlı (tarama mamografisi) ya da tanı amacıyla ve semptomatik hastalarda ise ileriye yönelik

tedavinin planlanması (tanısal mamografi) için kullanılabilir. Tetkikin fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir(72). Tarama mamografisinde temel amaç hastalığın herhangi bir klinik bulgu vermeden kanseri saptamaktır(73). Kadınlarda tarama mamografisinin yaygın olarak kullanılması sonucu meme kanserinden kaynaklanan ölümlerin % 50 oranında azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(74,75). Tanısal mamografi incelemesi memede ele gelen kitle, ağrı, meme başı akıntısı, tarama mamografisinde anormallik gibi durumlarda yapılmalıdır(76). ACS (American Cancer Society) 40 yaş ve üzeri kadınlara yıllık tarama mamografisi önermektedir(77). 40 yaşın altındaki kadınlarda kanser riskinin düşük olması, meme dokusunun radyasyona duyarlı olması ve gençlerde daha yoğun meme dokusundan dolayı çok faydalı olmamasından bu inceleme rutin olarak önerilmez(78,79). Standart mamografide mediolateral oblik (MLO) ve kraniyokaudal (CC) imajlar alınır(72). Şüpheli bölgelerin daha detaylı incelenmesi amacıyla düz lateral görüntü, aksiller kuyruk görüntüsü (Kleopatra görüntüsü), vadi görüntüsü (cleavage), spot kompresyonlu magnifiye görüntüler ve yuvarlanmış görüntülerde alınabilir(72,80). Mamografide temel amaç malignite bulgusu sayılabilecek asimetrik dansite, parankimal kontur değişikliği, yapısal distorsiyon ve bir tümör ile birlikte olsun ya da olmasın mikrokalsifikasyonları saptamaktır(81). Tetkikin sensitivite ve spesivitesi yüksek oranda meme parankiminin durumuna bağlıdır. Yaş, geçirilmiş girişimsel operasyonlar ve hormonal duruma bağlıdır(82). Yaşın artması ile birlikte memede genellikle yağ replasmanı görülür ve tetkikteki anormalliklerin görülebilirliğini artırır(83). Ayrıca kistler ve solid tümörler mamografide her zaman ayırt edilemeyebilirler. Bu yüzden bazı karsinomlar benign, bazı benign lezyonlar da karsinom görünümü verebilirler(82).

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology), mammografide saptanan bir lezyonun şüphe derecesini tanımlamak için oluşturulmuş bir grup sınıflamayı tanımlar.

Tablo 7. BI-RADS raporlama sistemi

BI-RADS 0	USG veya ek görüntüleme gerekmektedir
BI-RADS 1	Malignite açısından negatif
BI-RADS 2	Benign bulgular
BI-RADS 3	Olasılıkla benign
BI-RADS 4A	Düşük malignite olasılığı.
BI-RADS 4B	Orta derecede şüpheli
BI-RADS 4C	İlımlı yüksek malignite olasılığı
BI-RADS 5	Yüksek olasılıkla malign.
BI-RADS 6	Malign olduğu kanıtlanmış

BI-RADS 1 ve 2 için rutin (yıllık) takip, BI-RADS 3 için kısa aralıklı takip önerilirken BI-RADS 4 ve 5 lezyonlar için ise biyopsi önerilir (84).

2.6.2.Ultrasonografi

Mamografiyi tamamlayıcı ve 30-35 yaş altındaki kadınlarda primer inceleme yöntemi olarak kullanılır (78). Tetkikin ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi avantajları iken mikro kalsifikasyonların ve derin yerleşimli lezyonların saptanamaması ise dezavantajlarıdır(73). Ultrasonografi (USG) başlıca semptomatik hastaların değerlendirilmesinde, mamografide saptanan kitlelerin detaylı incelenmesinde ve solid-kistik ayrımı ile bazı kitlelerde benign-malign ayrımının yapılmasında kullanılmaktadır(85,86). Bununla birlikte enfeksiyon gelişen bir memede abse araştırılmasında, meme kanseri tedavisinden sonra takibinde, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kılavuz olarak da kullanılmaktadır(82). Fakat memede en önemli endikasyonu bir kitlenin solid-kistik ayrımının yapılmasıdır(78). Memede en az 10 Mhz'lik lineer bir prob kullanılmalıdır(87).

Kistin sonografik özellikleri: Yuvarlak ya da oval konfigurasyon, düzgün sınırlar, anekoik iç yapı, kist posteriyorunda akustik güçlenme görülür(73).

Malign lezyonların sonografik özellikleri: Spikülasyon, angular kenar, belirgin hipoekojenite, gölgelenme, kalsifikasyon, duktal uzanım, dallanma paterni,

vertikal orientasyon ve mikrolobulasyondur. Bu özelliklerden sadece bir tanesinin varlığı lezyonun benign olarak kabul edilmemesi için yeterlidir (88).

Benign lezyonların sonografik özellikleri: Yoğun hiperekojenite, elipsoid konfigürasyon, hafif bilobulasyon veya trilobulasyon, ince ekojenik psödokapsül ve malign bulguların olmamasıdır(88).

2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme, noninvaziv ve iyonizan radyasyon kullanılmayan bir görüntüleme yöntemidir. Meme dokusu ile ilgili olarak mamografi ve ultrasonografi ile elde edilemeyen oldukça önemli bilgiler verir(73). Meme kanseri tanısı, evrelemesi ve diğer meme patolojilerin saptanmasında mamografi ve ultrasonografiyle birlikte kullanılabilir(89). Dezavantajı klostrofobik hastalarda problem oluşturmastır. Kontrast rezolüsyonu çok yüksek olduğundan yumuşak doku detayı mükemmeldir. Meme görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek sensitiviteye sahiptir. Duyarlılığı % 85-100 arasında değişir(90). İnvaziv duktal karsinomda duyarlılığı % 95, invaziv lobuler karsinomda % 96, duktal karsinoma in situ da % 89'dur(91). Manyetik Rezonans Görüntülemenin benign meme patolojilerinde de duyarlılığı oldukça yüksektir. Ancak özgüllük % 37-87 arasında değişmektedir(90).

Meme MRG için genel kabul gören optimal bir teknik bulunmamaktadır. Görüntülemelerde intravenöz kontrast madde uygulanması gereklidir (82). Ayrıca meme tümörlerinin görüntülenebilmesi için yeterli düzeyde sinyal-gürültü oranı sağlayabilen yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyonla beraber yağ baskılaması da gereklidir(92).

Yapılan görüntülemelerde en azından kontrast uygulamasından önce ve sonra T1 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır. Bazı meme lezyonları kontrast tutulumu sonrasında yağ ile izointens görülebileceklerinden yağ baskılı kesitler ya da subtraksiyon görüntüleri almak gerekebilmektedir(93). T2 ağırlıklı görüntüler kist veya fibroadenomların saptanmasında fayda sağlamaktadır(94,95).

Manyetik Rezonans Görüntülemesinde kontrast tutan lezyonların yapısal özellikleri 3 kategoriye ayrılmıştır(96,97).

- 1. Duktal kontrastlanma:** Meme duktuslarının traselerinde lineer veya dallanmış şekilde kontrastlanma olmasıdır. Bu görünüm malignite için şüphe uyandırıcı olmalıdır çünkü bunların çoğu duktal karsinoma in situdur(98).
- 2. Bölgesel kontrast tutulumu:** Meme konturlarına uyan alanda kontrast tutulumu olan ve kitle etkisi göstermeyen meme parankimidir. Bu arada kalan bir durumdur.
- 3. Kontrast tutan fokal alanlar fokal kitlelerdir:** Malign ya da benign fokal kitle ensık görülen durumdur. Lobule yada düzgün sınırlı, internal septasyonları olan lezyonlar benignite lehine değerlendirilirken lezyonda çevresel kontrast tutulumu veya spiküle olanlar ise malignite lehine değerlendirilir(93).

Manyetik Rezonans Görüntülemesinde tek seansta sagittal, aksiyel ve koronal kesitlerin alınabilmesi önemli avantajlarından birisidir.

2.7. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

1946 yılında meme kanseri görüntülemesi ile ilgili ilk nükleer tıp çalışmaları fosfor-32 ile başlamış olup, devamında da birçok radyofarmasötik madde ve görüntüleme yöntemi denenmiştir. Talyum-201, Teknesyum-99m-tetrofosmin, Teknesyum-99m-sestamibi ve günümüzde en çok kullanılan bir PET radyofarmasotiği olan ^{18}F -FDG'dir (99).

Meme kanseri tanısı alan hastalarda evrenin doğru olarak belirlenmesi tedavi yaklaşımında en önemli noktadır. Çünkü hastalığın yaygınlığının bilinmesi ile prognoz belirlenmesi ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi arasında önemli bir korelasyon bulunmaktadır(100). Meme kanserli hastaların doğru bir şekilde evrelendirilmesi hasta ve klinisyenini uygun tedavi seçeneğine yönlendirmesi ve sistemik tedavi yerine bölgesel tedavi kararının verilmesi gibi alternatifler için yol gösterici olmaktadır.

Günümüzde meme kanserinde geleneksel olarak ve en sık metastaz izlenen alanlar dikkate alındığında non invaziv tetkikler rutin başlangıç evrelemesinde kullanılmaktadır. Bu tetkikler kemik sintigrafisi, karaciğer USG ve akciğer grafisidir. Bu tetkikler dışında hastalığın evreleme, tedavi yanıtı ve takibinde PET/BT de oldukça faydalı olmaktadır.

2.7.1.Sintimamografi

Meme kanseri taraması ve tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri MG ve USG'dir. Bu iki yöntemde de benign ve malign meme lezyonları bazen benzer görünümde olabilmekte ve bu durum da gereksiz negatif meme biyopsilerine neden olmaktadır. Bu yüzden biyopsiden yararlanabilecek hastaların non-invaziv yöntemlerle seçimi gereksiz biyopsi sayısının azaltılmasında önemlidir.

Sintimamografi (SMG) meme kanseri tanısında çeşitli radyonüklidler kullanılarak uygulanan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ga-67, Tc-99m MDP (metilendifosfonat), Tl-201 klorid ve işaretli somatostatin analogları ile Tc-99m MİBİ (metoksi-izobütil-izonitril) sintimamografide meme kanserinin görüntülenmesinde kullanılabilecek ajanlardır. Bu ajanlardan Tc-99m MİBİ sintimamografi yüksek duyarlılığa sahip olması ve meme kanseri teshisinde MG'nin özgünlüğünü artırması nedeni ile günümüzde meme kanseri görüntülenmesinde değerini hala korumaktadır(101,102).

Tc-99m MİBİ'nin tümör hücreindeki tutulumunda daha çok transmembran potansiyeli, hücre içindeki mitokondri sayısı ve multi drug rezistans (MDR) mekanizmasında rol oynayan P-glikoproteininin varlığı önemlidir(103,104). Tc-99m MİBİ SMG yöntemi MG'nin meme kanseri tanısında özgünlüğünü artırmakta, memenin benign ve malign lezyonlarının ayırıcı tanısına yardımcı olmakta ve sonucu negatif gelen meme biyopsisi sayısının azaltılmasını sağlamaktadır(103,104). Bu tetkik ile yapılan 5340 hastanın değerlendirildiği, 64 çalışmanın meta analizinde Tc-99m MİBİ sintigrafisinin duyarlılığı % 85,2, özgüllüğü % 86,6 ve doğruluk oranı % 85,9 olarak bulunmuştur(105).

Ayrıca Tc-99m MİBİ SMG yöntemi ile aksiller lenf nodu metastazlarının belirlenmesi, kemoterapiye dirençli yada duyarlı hastaların saptanması, kitlenin kemoterapiye cevabını değerlendirmede ve meme kanserinin skar dokusundan ayırt edilmesinde invaziv olmayan, güvenilir bir tanı metodu olarak kullanılabilmektedir(106-109). Meme kanserli multi drug rezistans pozitif hastalar kemoterapiye dirençli yada düşük düzeyde yanıt vermektedir. Sintimamografi (SMG) multi drug rezistans pozitif hastaları noninvaziv olarak belirleyebilmekte ve hastaların tedavi seçimine yardımcı olmaktadır(110,111).

Sintimamografi endikasyonları(112,113):

- Şüpheli MG bulgular
- Yoğun meme dokusu ve parankimal meme bozuklukluğu olan hastalarda
- Memede palpe edilen kitlesi olan ancak MG ile tanı konulamayan hastalarda
- Meme implantlarında
- Memenin iyatrojenik yapısal bozukluklarında
- Primeri bilinmeyen bir adenokarsinomun aksiller lenf nodu metastazında
- Postmenapozal hormon replasman tedavisi alan ancak MG ile tanı konamayan hastalarda
- Meme kanserinin yaygınlığını saptamada
- Serum tümör belirteçleri yüksek olan palpe edilen kitlesi olmayan hastalarda
- Bilateral meme kanseri yada multisentrite şüphesinde
- Biyopsi alanlarının belirlenmesinde kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda SMG'nin nonpalpabl veya 1 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılığı belirgin şekilde düşük bulunmuş olup fibroadenom, apse gibi benign bazı patolojilerde yanlış pozitiflikten kaynaklanan özgüllük düşüşüne de dikkat çekilmiştir(114).

Son yıllarda genel kabul gören görüş SMG'nin bu sınırlamaları nedeniyle bir tarama testi olarak kullanılamayacağı fakat nondiyagnostik olan yada değerlendirmede problemlerle karşılaşılın MG olgularında yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır(105, 114).

2.7.2.Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi radyofarmasötikler kullanılarak, planar ve-veya tomografik görüntüleme yapılabilen çok duyarlı bir nükleer tıp yöntemidir. Tüm vücut kemiklerinin metastaz yönünden non-invaziv bir şekilde aynı anda taranmasına olanak sağlayan tek görüntüleme yöntemidir. Kemik sintigrafisinde radyofarmasötik olarak genellikle Teknesyum 99m ile bağlanmış fosfat bileşikler (Tc-99m-MDP, Tc-99m-HMDP gibi) kullanılır. Tc-99m'in gama enerjisi 140 keV olup yarılanma ömrü 6 saattir. Yetişkin bir hastaya verilen aktivite dozu 740–1110 MBq (20–30 mCi) arasındadır. Kullanılan bu radyofarmasötikler kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından kemorezorpsiyon yoluyla tutulurlar. Kemik dokudaki artmış aktivite tutulumunun nedeni öncelikle artmış osteoblastik aktiviteye ve o bölgedeki artmış kan akımına veya her ikisine bağlıdır(115-118).

Normal şartlarda kemik metastazları trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm.'ye ulaşınca ve kemik mineral dokunun % 40-50'si kaybedilinceye kadar radyolojik yöntemlerle görüntülenemezler. Bu sebepten dolayı kemik sintigrafisi metabolik değişiklikleri anatomik değişiklikler başlamadan önce görüntüleyebildiğinden radyografiye üstündür(119,120).

Malign hastalıklarda yapılan kemik sintigrafisi taramalarında izlenen soliter kemik lezyonlarının yaklaşık üçte biri benign veya kemiğin normal varyasyonlarından oluşmaktadır. Kemik sintigrafisinde aktivite artışı ile izlenen benign lezyonlar; kırık dokunun benign tümörleri, osteoid osteoma, paget hastalığı, fibröz displazi, fraktür, travma, osteoartrit, osteomyelit, yumuşak doku enflamasyonu ve daha önce geçirilmiş cerrahi müdahalelerdir. Kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu gösterebilecek normal kemik alanları ise kafa tabanı, kalsifiye tiroid kırıkdağı, kostokondral eklemler, paranasal sinüsler, sternum, sakroiliak eklemlerdir. Ayrıca daha önce radyoterapi görmüş kemiklerde, ileri derecede indifferansiye hücreli tümörlerde veya çok hızlı büyüdüğü için osteoblastik reaksiyon göstermeyen kemik metastazlarında yalancı negatif görünüm izlenebilir. Bu yüzden hastalardan kemik sintigrafisindeki bu yanlış pozitif/negatif sonuçları

azaltmak için detaylı bir anamnez alınması, laboratuvar sonuçları ve diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi önemlidir(119,120).

Yapılan çalışmalarda meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık % 70'inde hastalığın herhangi bir döneminde kemik metastazı gelişmektedir(121). Evre I meme kanserinde pozitif sintigrafi sıklığı % 2,5 iken Evre III'de % 16 olarak bildirilmiştir(122,123). Meme kanserli hastalarda ortalama 4 yıllık izlem sonrası % 36 oranında rekurrens görülmüş ve ilk rekurrens odağı ise iskelet sistemi olmuştur (123).Evre I, TI ve iyi diferansiye tümörlerde rekürrens hızı düşük olmasına rağmen kötü prognostik faktörlere sahip meme kanserli hastaların takibinde kemik sintigrafisi önerilmektedir.

Cook ve ark (124) yaptıkları çalışmada meme kanserli hastalarda kemik sintigrafisi ile PET karşılaştırmışlar osteolitik kemik metastazlarını saptamada PET'nin üstün olduğu sonucuna varmışlardır. Buna karşın osteoblastik metastazlar düşük metabolik aktivitesi nedeniyle PET 'te dedekte edilememektedir (124,125).Bu yüzden PET/BT görüntülemede BT kesitleri osteoblastik metastazlar açısından iyi değerlendirilmelidir.

Kemik sintigrafisi tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılacaksa tedavi sonrası ilk 6 ay içinde kemiklerdeki osteoblastik aktivite artışına dikkat edilmesi gerekir. Bu dönemde kemik sintigrafisinde lezyonların aktivite tutulumunda artış izlenir ve bu duruma alevlenme (flare) fenomeni denir(126-129).

Metastatik hastalık kemik sintigrafisinde farklı şekillerde görülebilir;

- Lezyon bölgesinde fokal artmış aktivite tutulumu şeklinde görülebilirler. Eğer çok sayıda metastatik odak varsa kemiklerde yaygın ve düzensiz birden fazla aktivite tutulumu görülür.
- İleri derecede yaygın kemik metastazlarına superscan adı verilir. Bu durum aksiyel iskelette düzenli ve artmış aktivite tutulumu, zemin aktivitesinin çok düşük izlenmesi, böbreklerin vizüalize olmaması ile karakterize bir tablodur. En

sık prostat ve meme kanserleri metastazlarında görülürken hiperparatiroidizm gibi metabolik hastalıklarda da superscan görünümü izlenebilir.

- Kemik metastazları % 3 oranında normal görünebilir. Böyle durumda kemiklerde metastaza karşı cevap gelişmemiş olup sintigrafi yalancı negatif sonuç verebilir.
- Nadiren metastazlar (% 2 oranında) fotopenik alanlar şeklinde görülebilir. Bu hastalarda metastaz olan bölgedeki kan akımının azalması veya durması; kemik iliğinin tümör hücreleri tarafından invazyonu; reaktif osteoblastik cevabın çok az olması ve yaygın osteolizis oluşması sonucu bu durum oluşabilir (120,126,139,130).

Kemik sintigrafisinde protezler, radyografik kontrast maddeler ve diğer atenüasyon kaynağı maddeler normal yapıların görülmesini engelleyebilir. Bununla beraber idrar bulaşması, enjeksiyon hataları, hasta hareketi, tetkikten hemen önce başka bir radyonüklid kullanılması ve enjeksiyon sonrası normal süreden daha erken görüntüleme yapılması da artefaktlara yol açabilmektedir(131).

2.7.3. Pozitron Emisyon Mammografi

Meme kanserinin erken dönemde tanısı ve evrelendirmenin doğru yapılması hastalığın seyri ve prognozunu belirleyen çok önemli faktörlerdir. Günümüzde memede saptanan şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde ve meme kanserinin doğru evrelendirilmesinde USG, mammografi ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri bazen yetersiz kalabilmektedir.

Pozitron Emisyon Mammografi (PEM) adı verilen ve son yıllarda geliştirilmiş olan teknoloji ile memede çok küçük boyutlarda bulunan lezyonlar henüz anatomik olarak görüntülenebilecek düzeye gelmeden gösterilebilmektedir. Dünyada az sayıda merkezde bulunmaktadır.

Hastalara diğer nükleer tıp tetkikleri ve PET'te olduğu gibi intravenöz yolla verilen radyofarmasötik maddenin vücutta 60-90 dk içerisinde dağılması beklendikten sonra yüksek rezolüsyonlu PEM çekimi ile memede bulunan anormal dokuya ait tutulumlar 1.6 mm'ye varan duyarlılıkla detaylı bir şekilde ortaya konabilmektedir. PEM ile memenin sıkıştırılmasından ziyade yalnızca hareketsiz

hale getirilmesi hedeflendiğinden çekim sırasında mammografiye göre daha fazla hasta konforu sunulmaktadır.

PEM meme lezyonlarını göstermede duyarlılığı % 90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Evreleme ve cerrahi planlamanın daha doğru olarak yapılmasını sağlayarak gereksiz meme biyopsilerin ve reeksizyonların önlenmesine ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilmektedir. Bunun yanında hastanın medikal tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde ve lokal nükslerin saptanmasında da anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu vurgulanmıştır.

2.7.3.1. Pozitron Emisyon Mammografi Endikasyonları

- MR veya mammografide şüpheli lezyon görülen hastalarda tanı amaçlı
- Cerrahi öncesi planlama ve evreleme
- Multisentrik/Multifokal tm'lerde diğer memede malignite araştırması
- Aksiller lenf nodu metastazı araştırması
- Lokorejyonel nükste yeniden evreleme
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

PEM meme kanseri şüphesinde daha erken evrede tanı; MR'ın tanı duyarlılığının düştüğü (menstrüasyon proliferasyon fazı gibi) durumlarda; obez, kifotik, metal implantlı, klostrofobik hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda faydalı olduğu görülmüştür(132).

2.7.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT, pozitron yayan radyonüklidlerin gama ışınlarını dedekte ederek farklı uzaysal düzlemlerde (transaksiyel, koronal ve sagittal) 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 azda manyetik rezonans görüntülemeyle entegre cihazlar halinde kullanılmaktadır.

1930' lu yıllarda pozitronun ve siklotronun keşfi, takip eden yıllarda yapay radyoaktivitenin ve ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F 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(133), 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 artırılmış, görüntüleme süresi ise kısaltılmıştır(134,135).

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 tanısallık 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 (LSO, BGO, GSO gibi) yapılarında ve daha çok sayıda detektörden oluşan, aynı anda birkaç kesit görüntü alabilen sistemler haline

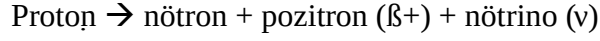
dönüşmüştür. Bu gelişmeler sayesinde cihaz çözünürlüğü 2 cm den 0,5 cm'nin altına inmiştir.

Pozitron yayıcı radyonüklidler genellikle düşük atom numaralı ve çok kısa yarı ömürlüdür. Bu radyonüklidler siklotron adı verilen kapalı partikül hızlandırıcı sistemlerde yapay olarak üretilebilmekte yada 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 “koincidens (eş zamanlı) deteksiyon” 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.

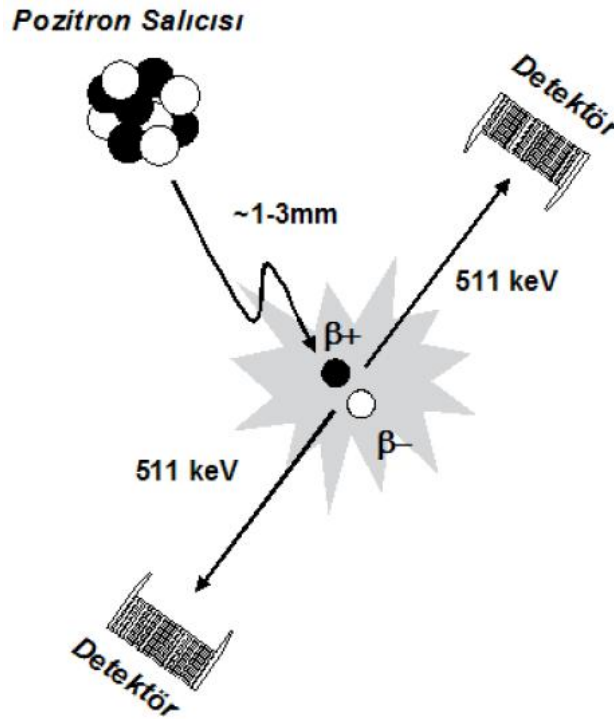
Flor-18 diğerlerine göre uygun yarı ömrü (110 dk) nedeniyle bölgesel siklotron merkezlerinde üretilmekte ve 3-4 saatlik mesafedeki yakın PET ünitelerine dağıtılabilir. Ancak pozitron yayıcı radyonüklidlerin birçoğu nakledilemeyecek kadar kısa yarı ömürlü olduklarından bu radyofarmasötiklerle görüntüleme 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. Pozitron yayılımı yapan radyoaktif maddeler (radyonüklitler) doğada bulunmazlar. Tıbbi amaçla kullanılan siklotronlar 20 MeV'nin altında olan siklotronlardır. Daha güçlü olanlar fizik alanında ve araştırma amacıyla kullanılırlar. 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.



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.(136,137).



Şekil 5. Anihilasyon

PET tarayıcıda karşılıklı duran iki dedektör oluşan iki fotonu neredeyse aynı anda algılar, buna koinsidans saptanması denir. Bu iki dedektörü birleştiren hayali

çizgiye “line of response” ve iki fotonun kolimatör 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 uygulamasıdır. Septa kullanımı istenmeyen koincidans olaylarının saptanmasını azaltmasına rağmen gerçek koincidans da azaltacağından duyarlılıkta azalmaya neden olmaktadır.

Foton dedektörde ilk olarak sintilasyon kristalleri ile etkileşir. Farklı kimyasal yapılardaki [NaI(Tl),BGO, LSO 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:

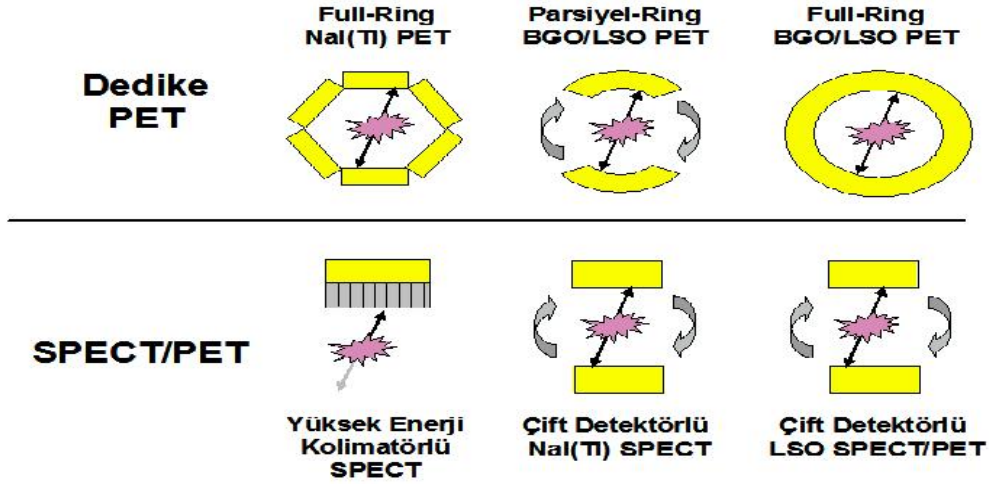
- a. Koincidans penceresi: İki zıt yönlü olayın aynı olayın parçası olduğunu kabul etmek için gereken süredir. Genel olarak 10 ns' den kısa olmalıdır.
- b. Uçuş Süresi (time of flight): Merkez noktadan 30 cm uzakta gerçekleşen bir olayda iki fotonun dedekte edilmesi arasında yaklaşık 1 ns süre farkı 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 8).

Tablo 8. Farklı kristal materyallerinin özellikleri

Özellikler	NaI (Tl)	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) (138-141).



Şekil 6. PET detektör yapıları

2.7.4.1. 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 ($T_f \frac{1}{2}$) olarak adlandırılır ve fizik yarı ömür her bir radyonüklid için karakteristiktir.

Flor-18 (^{18}F) işaretli bileşikler PET çalışmalarında % 90 oranı ile en çok kullanılan radyonükliddir. Bunun nedeni ^{18}F '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 9'de özetlenmiştir.

Tablo 9. 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 10’da sıralanmıştır.

Tablo 10. PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları

Görüntüleme Ajanı	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 fluro-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

2.7.4.2.PET Uygulamaları

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

2.7.4.2.1. 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

2.7.4.2.2.PET Görüntülemenin Klinik Avantajları

Hastalık sürecinde vücutta fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler anatomik değişikliklerden çok daha önce ortaya çıkar. Bu yüzden PET/BT hastalıkların erken tanısı, etkin tedavi yönetiminde ve bunlara bağlı olarak uzun sağkalım sürelerine katkı sağlamaktadır. Hastalara uygulanan tedaviye hastalığın yanıtını erken dönemde değerlendirilebilmesine olanak sağlayarak daha etkin tedaviye ve gereksiz hastanede kalış süresini azaltarak hastaların ilaç komplikasyonları ve yan etkilerinden korunmasına yardımcı olur.

PET/BT onkolojik hastaların tanısı ve evrelendirilmesinde çok sayıda tetkik ile sağlanabilecek verileri tek bir görüntüleme yöntemi ile sağlayarak hastaya gereksiz tetkik yapılması önlenir, ekonomik kazanç sağlanır ve hastanın alacağı radyasyon dozu azaltılır.

İleri evre onkolojik hastalara gereksiz cerrahi uygulanmasını önleyerek masraf, iş gücü ve zaman kaybı önlenerek hastalar mortalite ve morbiditeden korunur.

Kantitatif değerlendirmeler yapılarak klinik değerlendirmeler daha doğru bir şekilde yapılır.

Yaygın hastalığı bulunan vakalarda en uygun biyopsi yeri tespitine yardımcı olabilir.

Ayrıca tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunun ayırıcı tanısında yarar sağlayarak uygun tedavi yöntemine katkı yapar.

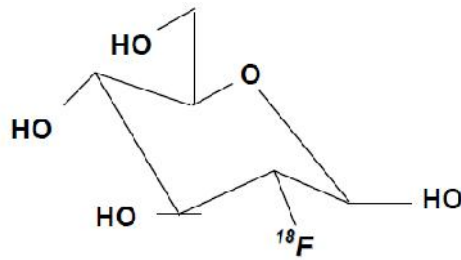
2.7.4.2.3.PET Görüntülemenin SPECT Görüntülemeye Olan Avantajları

PET/BT ile perfüzyon ve metabolizma hakkında fonksiyonel kantitatif bilgiler elde edilebilir. Uzaysal çözünürlüğü (yaklaşık 3 mm) SPECT'e oranla (> 1 cm) çok daha iyidir.

SPECT ile gerçek anlamda yapılamayan attenuation correction PET/BT de yapılabilmektedir. PET/BT ile yüksek sayım istatistiği (temporal çözünürlük) sayesinde dinamik görüntüleme yapılabilmektedir.

2.7.4.3.FDG'nin Biodağılımı

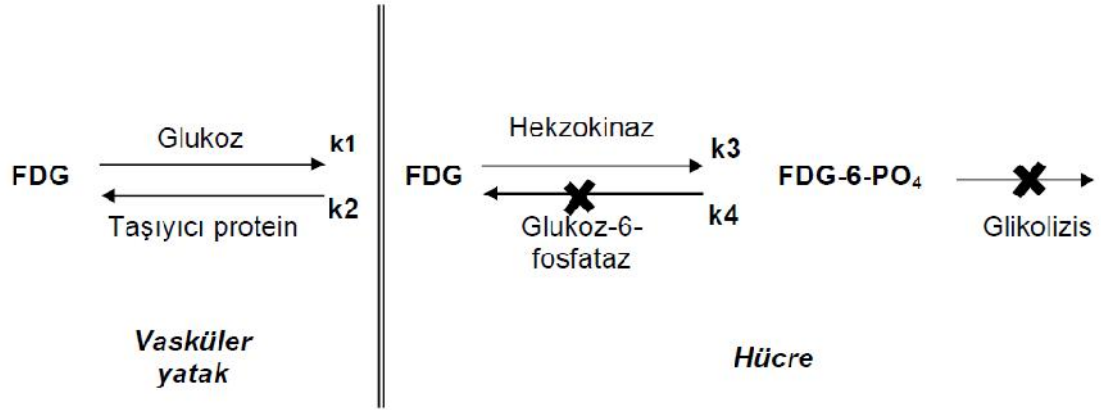
Malign hücreler normal hücrelerden farklılaşmaya başlaması ile beraber bu hücrelerin metabolizmalarında önemli farklılıklar oluşur. DNA sentezinin artması ve amino asit kullanımı bunlar arasında sayılabilir. Hücrelerdeki bu metabolik değişiklikler onkolojide FDG PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur (Şekil 7). Malign hücrelerdeki bu artmış metabolik hızı sebep olarak pekçok faktör ileri sürülmüştür (142).



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

FDG vasküler problem olmayan dokularda glukoz ile aynı şekilde kolaylaştırılmış transport mekanizması ile hücre içerisine girer ve hekzokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine rağmen daha ileri metabolik yollarına girmeyerek hücre içerisinde birikir(143,144)(Şekil 8). Normal hücreler ile kıyaslandığında

malign hücrelerindeki azalmış glukoz-6-phosphatase enzim düzeyleri, artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre kalmasını sağlar (144,145). 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 (146-148).



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 (149,150). Glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile dolaşım sisteminden hücre içerisine alınan FDG vücutta glukoz ile benzer biyodanılım gösterir (148,151-153).

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 (145). FDG kanser spesifik bir ajan olmadığı gibi sarkoidoz, tüberküloz ve fungal enfeksiyon gibi birçok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir (143). Malign lezyonlarda, benign

patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır(151).

Yapılan çalışmalarda FDG uptake'inin plazma glukoz düzeyinden etkilendiğini, kan glukozu yüksek olduğunda tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir(149,152). Bu yüzden en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir(152). 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.

2.7.4.3.1. ¹⁸F FDG normal biyodağılımı ve görüntüleme bulguları

Beyin korteksi glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG uptake'ine sahiptir (143).

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 (154). Bu nedenle rutin tüm vücut görüntülemelerde sıklıkla kafa görüntü alanına alınmamaktadır (155). Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde orta düzeye kadar, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilmektedir(156). Ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyen yada konuşan olgularda masseter kası ve larinksde FDG uptake'i gözlemlenebilir.

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(157).

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(148). PET/BT' de FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak seçilir. Menstrüasyon sırasında uterus ve erkek gonadlarında farklı düzeyde FDG tutulumu saptanabilir (143).

Karaciğerde hafif düzeyde heterojen artmış FDG aktivitesi PET/BT görüntülemeye sıklıkla izlenir. Bazı karaciğer metastazlarının, normal karaciğer dokusu ile eşit düzeyde aktivite tutulumu nedeniyle bu metastazları FDG PET ile saptamak her zaman mümkün olmaz (158). Dalakta normalde hafif düzeyde FDG uptake'i izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanan hastalarda FDG tutulumu diffüz olarak artabilir(159,160).

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 (149).

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 (161). FDG PET/BT'de kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (162). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi gözlenirken(149), granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu izlenebilmektedir (163). FDG PET/BT görüntülemeye karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir(161).

Peristaltizime bağlı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzeyde FDG uptake'i izlenebilir (143,164). Kolonda belirgin artmış fokal FDG uptake'i olası malign prosesin ekarte edilmesi için kolonoskopi ile değerlendirilmesi önerilmektedir(164). Kolonda

segmental FDG uptake'i genellikle enflamasyon lehine iken diffüz uptake genellikle normalin varyasyonu olarak değerlendirilmektedir(143,164). Midede düz kas aktivitesine, özefagustada 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(165). Kemoterapi sonrası gelişen timüs hiperplazisi nedeniyle izlenen artmış timus uptake'i tedaviyi takiben altıncı aya kadar devam edebilmektedir(149,162,165).

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(161).

Premenapozal kadınlar ve hormon replasman tedavisi alanlar ile emziren kadınlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu izlenebilir(143). Süte geçiş oranı az olmakla birlikte FDG görüntüleme sonrası emzirmeye bir süre (12-24 saat) ara verilmesi önerilmektedir (166).

2.7.4.4. 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 LSO ve NaI(Tl) kristalli sistemler ile BGO kristalli sistemlere oranla daha iyi sonuçlar elde etmek mümkün olmaktadır(167).

2.7.4.5. Atenüasyon Düzeltmesi

Görüntüleme ajanını 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 içerisinden geçtiği dokunun yoğunluğu ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Mesela gama fotonları kemik dokuda, akciğer dokusunda soğurulduğundan daha çok soğurulur.

PET görüntülemeye kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması soğurulmanın sınırlı kalmasını sağlasa da yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekmektedir. Bu işleme atenüasyon 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(168,169).

2.7.4.6. 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(152). 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(170).

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

Plasma glukoz düzeltmesi yapılacak durumlarda aşağıdaki formül uygulanır;

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

Tüm vücut PET taramalarında SUV'un kolay elde edilebilir bir değer olmasına rağmen bu değerın tümör glukoz kullanımı dışındaki birçok nedenden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Bunlar arasında enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen süre, lezyonun boyutu, görüntü rekonstrüksiyon parametreleri ve PET cihazının uzaysal çözünürlüğü gibi birçok etken yer almaktadır (171). Farklı merkezler arasındaki değerler birlikte incelenirken standardizasyonun yeterli olmamasıda önemli bir sorun oluşturabilmektedir (172). Kan şekeri düzeyi tümöral FDG tutulumunu etkilekte olup kan şekerini düşürmek için insulin kullanılması da radyofarmasötiğin biyolojik dağılımını değiştirerek hesaplanan SUV değerine etkide bulunabilmektedir (173). SUV hesaplamalarında sapmalara neden olabilecek bir başka sorun da özellikle kemoterapi alan hastalarda damar yolu sorunlarına bağlı olarak paravenöz enjeksiyon olmasıdır(174).

2.7.4.7. 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 (175). 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 (176). Meme kitleli 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.

2.7.4.8. Evreleme ve Hasta Yönlendirilmesi

Meme kanserlerinde pre-operatif dönemde lenf nodlarının durumunu değerlendirmek esas olup, bu basamakta klinik değerlendirme çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Klinik olarak lenf nodu negatif kabul edilen olguların % 40'ında histopatolojik inceleme ile metastaz saptanırken, klinik olarak aksiller lenfatik invazyon düşünülen olguların sadece % 60'ında metastaz saptanmaktadır (177). Aksiller lenf nodu metastazını saptamakta FDG PET'in duyarlılığı % 84-100, özgüllüğü % 85-100 arasında bulunmuştur. Genel olarak aksiller lenfatik invazyon ile primer lezyon boyutu ilişkili olduğundan FDG PET çalışması 2 cm ve üzerindeki lezyonlarda önerilmektedir (175). Mediastinal ve internal mammarian lenf nodu tutulumlarını göstermekte PET'in duyarlılığı % 85 iken BT'ninki % 54 civarındadır (178). Pozitif internal mammarian lenf nodlu olguların prognozu oldukça kötüdür. Bu hastaların tedavi protokollerinin bu kötü prognoz göz önüne alınarak yeniden düzenlenmesi gereklidir (178). FDG PET'in olguların yaklaşık % 36'sında evrelemeyi değiştirerek ; yaklaşık % 20'sinde daha önceden saptanmamış lenf nodu veya uzak metastaz gösterilerek hastaların yaklaşık % 58'inin klinik yönlendirilmesi değiştirilmiştir (179, 180).

2.7.4.9. Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

Primer tümörün evresini küçülterek sonraki lokal tedavinin (cerrahi veya radyoterapi) etkinliğini arttırmak ve morbiditeyi azaltmak amacıyla bu hastalara neoadjuvant veya preoperatif kemoterapi tedavi uygulanmaktadır. Ancak tedaviye tümör yanıtı büyük değişkenlik göstermektedir (181). Tedaviye yanıtın saptanması için tedavi başlamadan önce yapılan ¹⁸F-FDG PET/BT bazal çalışmaları alınır. Tedavi sonrası çalışmada uptake düzeyindeki azalma tedaviye yanıtın göstergesi olarak kabul edilir. Morfolojik görüntüleme yöntemlerinin aksine, FDG PET ile tedavi başlangıcından sonra 8. günden itibaren, henüz anatomik değişiklikler oluşmadan önce metabolik değişiklikler saptanabilmektedir (182) Tek doz kemoterapiden sonra yapılan FDG PET görüntülemesinin tam patolojik yanıt oranını öngörmedeki duyarlılığı % 90-100, özgüllüğü % 74-85 olarak belirlenmiştir

(182,183). ^{18}F -FDG PET/BT'in tek kısıtlaması tam yanıt veren olgularla, rezidüel mikroskopik hastalığı olanların ayırt edilememesidir (182).

2.7.4.10. Prognoz Tahmini

FDG PET görüntüleme meme kanserli olgularda tedavi sonrası prognozu öngörmekte klasik yöntemlere önemli üstünlük gösterir. FDG PET özellikle çelişkili bulguları olan olgularda klasik yöntemlere göre daha doğru bilgiler vermektedir. Prognostik doğruluk FDG PET ile % 90, klasik yöntemler ile % 75 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası pozitif bir FDG PET görüntüsü kötü prognozun göstergesidir. Tedaviye yeterli yanıtı öngörmekte ^{18}F -FDG PET'in pozitif ve negatif öngörü değerleri % 93 ve % 84, klasik çoklu yöntemlerinki ise % 85 ve % 59 olarak saptanmıştır (184).

2.7.4.11. Tümör Nüksünün Saptanması

^{18}F -FDG PET/BT nüks tümör dokusu ile cerrahi ve radyoterapi sonrası gelişen değişikliklerin ayırt edilmesinde yararlı bilgiler sağlamaktadır. İnternal mammarian ve mediastinal lenf nodları başlıca intratorasik nüks alanları olup bu bölge nükslerinin saptanmasında da FDG PET, BT'ye üstünlük göstermektedir. Kemik metastazlarının saptanmasında FDG PET'in duyarlılığı kemik sintigrafisiyle eşit düzeyde olup, özgüllüğü daha yüksektir (186). PET FDG özellikle kemik iliğini tutan ve litik yapıdaki metastazları, kemik sintigrafisi ise osteoblastik metastatik lezyonları saptamakta daha duyarlıdır (125). Bölgesel nükslerin saptanmasında FDG PET'in duyarlılığı yaklaşık % 100 olarak bildirilmiştir (186).

2.7.5.Meme Kanserinde Diğer PET Ajanlarıyla Yapılan Uygulamalar

Bir radyoaktif işaretli estrogen analogu olan ^{18}F -estradiol ile meme tümörünün reseptör durumu ve tedaviye yanıt saptanabilmektedir. Anti-estrogen tedavi alan hastaların bir kısmı tedaviden sonra kısa süreli klinik “flare fenomeni” yaşayabilmekte, bu dönemde ^{18}F -estradiol tutulumu artmaktadır. Klinik flare fenomenini ve tedavi etkinliğini FDG PET ile değerlendirmek mümkündür (187).

2.7.6.PET/BT Görüntülerini Yorumlama Kriterleri (188)

^{18}F -FDG'nin fizyolojik tutulumu değişebilen derecelerde beyin, miyokard (bazı hastalarda uzun süreli açlığa rağmen tutulum belirgin olabilmektedir), meme, karaciğer, dalak, mide, barsaklar, böbrekler ve idrarda, kas ve lenfoid doku (tonsiller gibi), kemik iliği, tükrük bezleri, timus, uterus, overler, testisler ve kahverengi yağ dokusunda izlenebilmektedir. Neoplasmlarda, granülasyon dokusunda (örn: iyileşen yaralar), enfeksiyonlar ve enflamatuar proseslerde ^{18}F -FDG'nin artmış tutulumu görülmektedir. Tümör histolojisi (tümörün FDG tutulum paterni) ve canlı tümör hücrelerinin volümü ^{18}F -FDG tutulumunda çok önemli parametrelerdir. Görüntüleme sırasındaki hareket (solunum artefaktına bağlı bulanık sinyal gibi) ev komşu dokulardaki fizyolojik FDG tutulumu metastaz seçilmesini güçleştirmektedir.

Kesin veriler olmamakla birlikte,

- Son kemoterapi ile PET arasında tümör metabolizması ve sistemik etkilerinin en aza indirilmesi amaçlı en az 14 gün süre geçmelidir.
- Growth faktörlerin (Gm-CSF) etkisi ya da artmış kemik iliği tutulumu 2 haftadan fazla sürmemektedir, görüntüleme zamanı tedavi süresine göre belirlenmelidir.
- Radyoterapi sonrası radyoterapinin inflammatuar etkilerinin en aza indirgenmesi amaçlı PET çalışmasının radyoterapinin bitiminden 3 ay sonra planlanması en uygun zaman aralığıdır.
- Neoadjuvan tedaviler sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinin mümkün olan en erken dönemde yapılması gerekliliğinden kemoradyoterapi sonrası 1. ayda PET/BT çalışması yapılabilir.

2.7.7.Raporlama Öncesi PET/BT Çalışması İçin Hasta Hakkında Bilinmesi Gerekenler

- a. Tümörün histolojik tipi ve lokalizasyonu
- b. Onkolojik anamnez
- c. Diyabet (kullandığı ilaç)
- d. Diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçları (BT, MR, USG)
- e. Tedavi cevabının değerlendirilmesinde uygulanan son tedavi tipi ve zamanı

- f. Kontrast ajanlara karşı alerji öyküsü
- g. Renal fonksiyonlar hakkında bilgi

2.7.8. PET/BT Kabul İşlemleri (1189)

Kalifiye medikal fizikçi tarafından yapılır. “Kabul testleri” yeni sistemlerde üretici firma tarafından verilen özellikler ile test sonuçlarının karşılaştırılmasını içerir. Bu test sonuçları ABD’de bulunan “Ulusal Elektrik Üreticileri Birliği” (NEMA) veya “Uluslararası Elektroteknik Komisyon” (IEC) standartlarına uygun olmalıdır. Kabul testlerinde her üretici için kullanılan radyofarmasötik ve donanım farklılık gösterebilmekle birlikte burada genel çerçevede anlatılmıştır.

Minumum yapılması gerekenler aşağıda sıralanmıştır.

- A. Spatial rezolüsyon**
- B. Sayım Hızı Performansı (Aşağıdakilerini içerir)**
 - Toplam coincidens
 - Rastlantısal coincidens
 - Scatter (saçılım) coincidens
 - Net Gerçek coincidens
 - Gürültü eşdeğeri sayım hızı
 - Scatter fraksiyonu ve sayım kaybı
- C. Sensitivite (kcps/kBq)**
- D. Enerji rezolüsyonu**

A. Spatial rezolüsyon

Testin amacı havada sistemin tomografik spatial (uzaysal) rezolüsyonunu ölçmek ve tomografik çekim prosedürleri veya rekonstrüksiyon işlemleri ile spatial rezolüsyonun bozulmadığını (kullanılabilir olduğunu) göstermektir. Tomografik rezolüsyon sistemin birbirine yakın iki noktayı ayırdedebilme kabiliyetini gösterir ve ne kadar düşük ise o kadar iyidir.

Kabulde, garantinin tamamlandığında ve PET dedektörlerinin ciddi tamir veya değiştirilme hizmeti sonrasında yapılmalıdır.

Üç adet 1 mm boyutu aşmayan ^{18}F ile dolu kapiller tüp alınır(Şekil 9). Bütün kaynaklar FOV alanı içinde iken “Ölü zaman kaybı” ve “random koincidens” oranı % 10 altında olabilmesi için kapiller tüpteki aktivite 1 MBq olmalıdır. Bu amaçla 1000 MBq/mL (27 mCi/mL) veya daha az ^{18}F solüsyonu bunun için uygundur.

- Birinci olarak biri gantri tam ortasının (sıfır noktasının) bir cm üstüne konur.
- İkinci olarak biri gantri tam ortasına (sıfır noktasına), ikincisi X ekseninde 10. cm'ye konur.
- Üçüncü olarak biri gantri tam ortasına (sıfır noktasına), ikincisi Y ekseninde 10. cm'ye yerleştirilir.

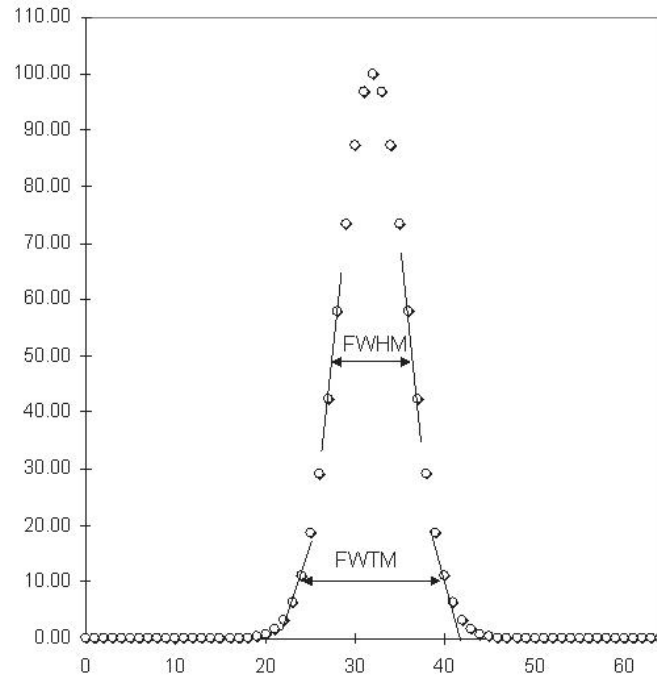
Kaynakların havada asılı yerleştirilmesi scatter radyasyonu minimize edecektir.



Şekil 9. Spatial rezolüsyonda kullanılan ^{18}F damla konulmuş kapiller tüp

Spatial rezolüsyon programı başlatılır. Random'ların düzeltilmesi işlemi sonrasında yeterli sayım istatistiği kalabilmesi için 100.000 veya 120.000 sayım alınır. Spatial rezolüsyonun doğru ölçümü için rekonstrükte imajın piksel alanı

sistemin öngörülen FWHM değerinin üçte birine ayarlanmalıdır. Genellikle bu değer 1,5 mm/pixel den aza ayarlanmaktadır. Rekonstrüksiyonda Ramp filtre ile “Filtered back-projection” kullanılması yeterli olup diğer düzeltme veya filtre işlemleri eklenmemelidir. Her bir ölçüm noktasında sagittal, koronal ve aksiyel planda FWHM FWTM değerleri elde edilmelidir. Hesaplanan FWHM değeri (1.05 x cihaz FWHM) değerinden az olmalıdır. Yada sistemin Data Sheed’ine göre hata payı % 5’i aşmamalıdır. Ayrıca FWTM/FWHM oranı 1,8–2,0 arasında olmalıdır(Şekil 10).



Şekil 10. FWTM ve FWHM değerlerinin ölçümü

B. Sayım Hızı Performansı

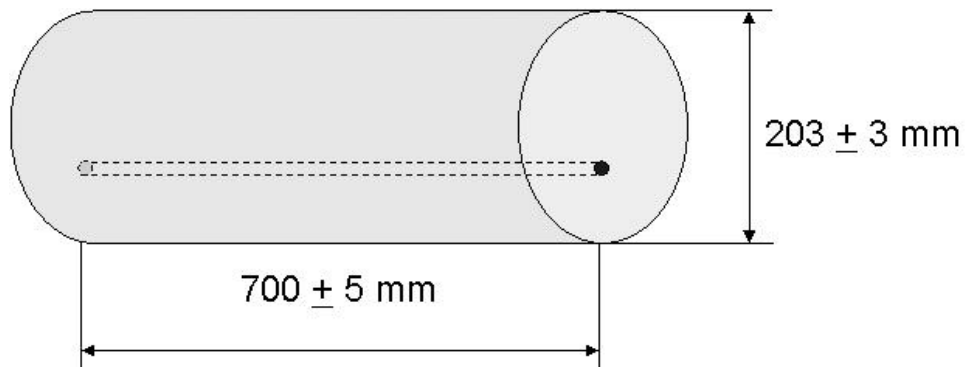
Toplam coincidens, Rastlantısal coincidens, Net Gerçek coincidens ve Scatter (saçılım) coincidens hem görüntü kalitesini, hemde sayım doğruluğunu etkiler. Yüksek radyoaktivite alanlarını düşüklerden ayırt etmemizi sağlar.

$$Skatter fraksiyonu = \frac{Scatter koinsidens}{Scatter koinsidens + Gerçek koinsidens}$$

Gürültü eşdeğeri sayım hızı özel klinik durumlarda tanı amacı ile hastaya vermemiz gereken optimum radyoaktivite miktarını saptamada yol göstericidir.

Bu test, kabulde, garantinin tamamlandığında ve PET dedektör performansının değiştiğinden şüphelenildiğinde yapılmalıdır.

NEMA Scatter Fraksiyon fantomu kullanılır. Bu fantom içinde 70 cm boyda 3.2 ± 0.2 mm iç çapta ^{18}F doldurulan bir silindir plastik borunun etrafını 20 cm çapta 0.96 ± 0.01 g/cm³ dansitede polietilen dolgu silindirin sarmasından oluşur (Şekil 11).



Şekil 11. NEMA skatter fraksiyon fantomu

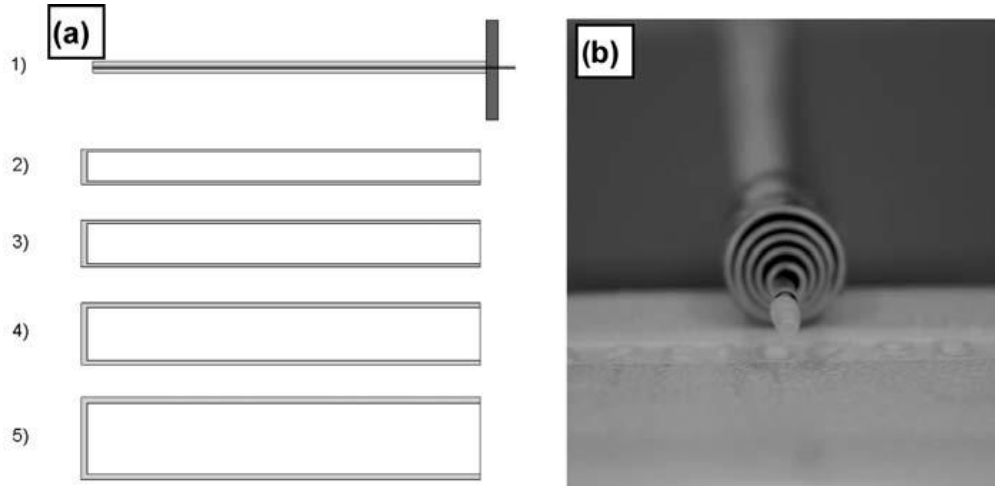
Fantom merkezi, PET FOV merkezinde ve çubuk flor-18 kaynak y ekseninde 45 mm ekside olacak şekilde aksiyel ve transaksiyel planda fantom yerleştirilir. Program başlatılır.

C. Sensitivite

Sensitivite ölçümünde amaç standart kaynak için radyoaktivite konsantrasyon birimi başına saptanmış gerçek koinsidens oranını tanımlar. Bu değer atenüasyon, saçılım (scattering) ve sayım hızı bozulması gibi etkilerden bağımsız olmalıdır. Kabulde, garantinin tamamlandığında ve PET dedektörlerinin ciddi tamir veya değiştirilme hizmeti sonrasında yapılmalıdır.

Sayım farkı % 1'den düşük, random oranı gerçek koinsidensin % 5'inden az olduğu üniform doldurulmuş 70 cm uzunluğunda çizgi kaynak kullanılarak ölçülür. Bu fantom 1,25 mm kalınlığında, 70 cm uzunluğunda alüminyum ince boru olup içi

cihaz sensitivitesine bağılı değişebilmekle birlikte 5 MBq Flor-18 ile doldurulmuştur. Fantom havada ve FOV merkezinde kalacak şekilde uçlarında düşük dansiteli materyelle yerleştirilir. Fantom bu çizgi kaynak fantomunu saran 1,25 mm kalınlığında 4 farklı çapta aliminyum borudan oluşur. Program başlatılarak kesit başına 10.000 gerçek koinidens sayacak şekilde sayım başlatılır. Sensitivite işlemi her bir aliminyum boru çapı için tekrarlanır. Sensitivite fantomu kesit şekli ve görünümü şekil 12’de, sensitivite ölçüm fantomu kalınlıkları tablo 11’ de sunuldu.



şekil 12. Sensitivite fantomu kesit şekli ve görünümü

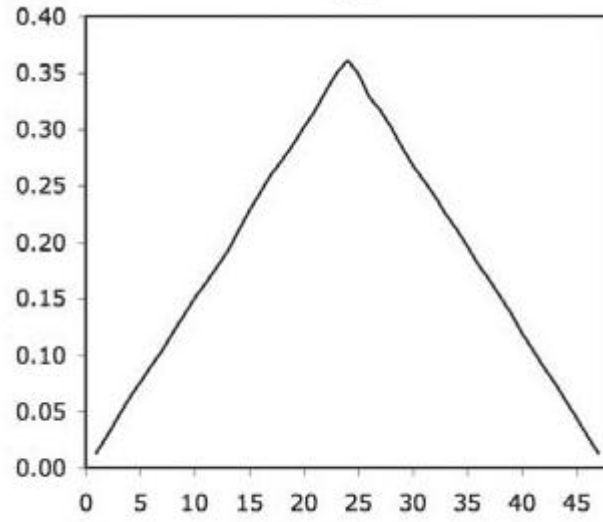
Tablo 11. Sensitivite lm fantomu kalınlıkları

Aliminyum tp sayısı	IDa (mm)	ODb (mm)	Thickness (mm)	Length (mm)
1	3.9	6.4	1.25	700
2	7.0	9.5	1.25	700
3	10.2	12.7	1.25	700
4	13.4	15.9	1.25	700
5	16.6	19.1	1.25	700

IDa: İ ap (internal diameter).

ODb: Dış ap (outer diameter).

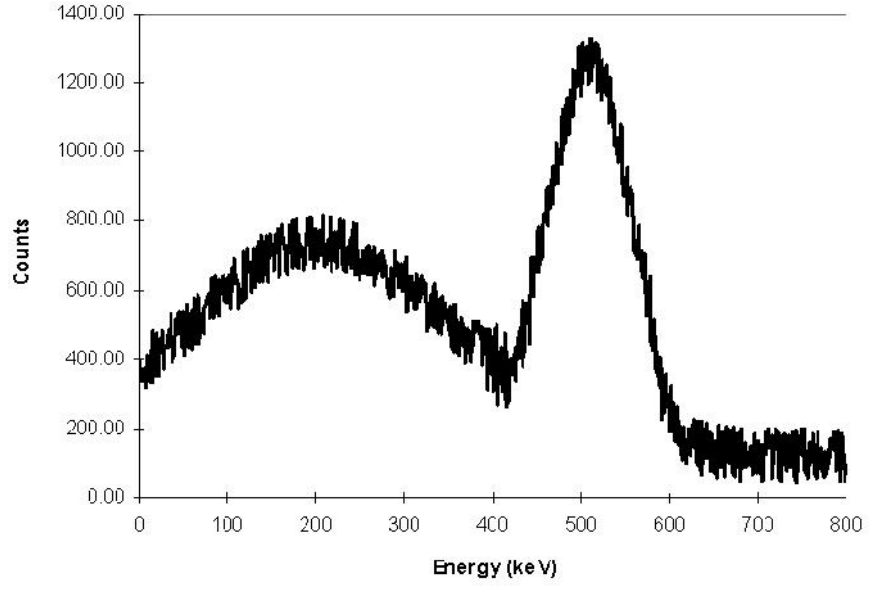
3D modda tipik aksiyel sensitivite profili (şekil 13) ıkarılır. Ölçülen sensitivite değeri sistemin Data Sheed’inde verilen sensitivite değerine göre hata payı % 5’i aşmamalıdır.



Şekil 13. 3D modda tipik aksiyel sensitivite profili

D. Enerji rezolüsyonu

Doğru bir şekilde foton çoğaltıcı tüplerin kalibrasyonunu sağlar. Kabulde, garantinin tamamlandığında ve PET dedektörleri performansı değişiminde yapılmalıdır. 1 mm den az miktarda kapiller tüpe ^{18}F doldurularak elde edilen nokta kaynak kullanılır. Kaynak FOV alanı içinde iken “Ölü zaman kaybı” ve “random koinsidens” oranı % 10 altında olabilmesi için kapiller tüpteki aktivite 1 MBq olmalıdır. Bu amaçla 1000 MBq/mL (or 27 mCi/mL) veya daha az ^{18}F solüsyonu bunun için uygundur. Program başlatılır. Doğru bir şekilde enerji piki elde edilmesi için sayım 10.000 altında olmamalıdır(Şekil 14).



Şekil 14. Enerji spektrumu örneği

Enerji spektrumunda elde edilen FWHM değerinden enerji rezolüsyon değeri aşağıdaki formülle elde edilir.

$$RE = 1000 \text{ FWHM} / 500 \text{ (190)}$$

Hesaplanan Enerji Rezolüsyon değeri (1.05 x cihaz Enerji Rezolüsyonu) değerinden az olmalıdır. Yada sistemin Data Sheed'ine göre hata payı % 5'i aşmamalıdır.

Tomografik imaj kalitesi skan duyarlılığı, tomografik uniformite, kontrast ve spatial rezolüsyon ve rekonstrüksiyon işlemlerini içerir. Bu test, kabulde, garantinin tamamlandığında, yılda bir ve PET dedektör performansının değiştiğinden şüphelenildiğinde yapılmalıdır. İmaj kalite fantomu kullanılır (Şekil 15).



Şekil 15. İmaj kalite fantomu

Fantom gövdesi 5.3 ± 0.27 kBq/mL ^{18}F ile doldurulur. Top boşluk oranı 4/1 ve 8/1 olacak şekilde 1.0, 1.3, 1.7 ve 2.2 cm toplar ^{18}F ile doldurulur. 2.8 ve 3.7 cm toplar su ile doldurulur. 70 cm lik silindirik fantomda 5.3 kBq/mL ^{18}F ile doldurulur.

PET ve PET/BT standart kalite kontrol testleri periyodik olarak düzenli bir şekilde yapılmalıdır (Tablo 12).

Tablo 12. PET ve PET/BT standart kalite kontrol testleri

Test	Amaç	Sıklık
Fiziksel gözlem	Hasta yatağı ve gantri tüneline kontrol et	Günlük
Günlük QC Kontrolü	Skener'in düzgün operasyonunun testi (üretici talimatına uygun)	Günlük
Normalizasyon	Field of View (FOV) içinde aktiviteye sistem yanıtını ayarlamak	Üretici talimatında (3 ayda bir), yazılım güncellenmesi veya donanım servisi sonrasında
Uniformite	Bir üniform bir biçimde doldurulmuş nesne görüntülemesi ile görüntü planları arasında transvers ve aksiyel uniformite geçişinin değerlendirilmesi	3 ayda bir, yazılım güncellenmesi sonrasında
Çapraz Kalibrasyon	PET kamera ve doz kalibratör arasındaki tutarsızlıkları saptanması ve takibi	3 ayda bir, güncellenme sonrasında, doz kalibratörüne modifikasyon sonrasında
İmaj kalitesi	Standartlaştırılmış bir görüntü kalite fantomunun sıcak ve soğuk spot imaj kalitesinin kontrolü	Yılda bir

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya yeni meme kanseri tanısı almış, kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamış, ikinci primeri olmayan, PET/BT çekim koşullarına uygun (ve kontrendikasyonu olmayan), evreleme ve tedavi monitörizasyonunda ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılan toplam 82 kadın (yaş ortalaması 50,0 ±1,5 yıl, yaş aralığı 26-82) dahil edildi. Bütün hastaların deskriptif değerlendirmede kullanılacak parametreleri, patolojik tanıları, grade'leri, reseptör değerleri (ER, PR, C-erb-B2), kanser antijeni değerleri (CA-15-3, CEA); aksiller lenf nodu metastazı mevcudiyeti, tümör alanı değerleri, erken ve geç çekilmiş PET/BT den hesaplanmış erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI değerleri istatistik değerlendirmede kullanıldı.

Patolojik tanıda invaziv duktal kanser, insitu duktal ve lobüler kanser olguları birinci grubu, diğer kanserler ikinci grubu ve mixt kanserler üçüncü grubu oluşturdu. Tümörün en geniş alanı kullanılarak aşağıdaki formül ile “Tümör alanı” hesaplandı:

$$\text{Tümör Alanı} = (\text{en} \times \text{boy}) \times \frac{\pi}{4}$$

SUVmax RI hesaplamasında aşağıdaki formül kullanıldı.

$$SUVmax \text{ Retansiyon İndeksi} = \frac{geçSUVmax - erkenSUVmax}{erkenSUVmax} \times 100$$

3.2. PET/BT çekimi

Minimum 6 saatlik açlık periyodundan sonra hastalara 185 - 370 MBq (5-10 mCi) ¹⁸F-FDG (Monrol, Malatya, Türkiye) karşı brakial venlerinden iv yoldan enjekte edildi. Tüm hastaların serum glukoz seviyeleri ¹⁸F-FDG enjeksiyonundan önce kapiller kanda ölçüldü. ¹⁸F FDG enjeksiyonundan önce hasta hidrasyonu sağlandı. ¹⁸F-FDG enjeksiyonundan 60 dk. sonra PET/BT çekildi. Hastalar supine pozisyonda yatarken kollar kameraların görüş alanı dışında bırakıldı. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 8-9 yatak pozisyonunda görüntü alındı. PET/BT cihazı olarak 20 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmiş, LSO kristalli, TOFF ve HD özelliklerine sahip (Biograph mCT PET/BT, Siemens, Knoxville, Tennessee, USA) kullanıldı.

Düşük dozda (120 keV, 10-90 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapıldı. PET kamera sisteminin aksiyel spatial rezolüsyon değeri görüntüleme alanının (FOV) merkezinde 2,3 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenilerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır. Vizüel olarak değerlendirilen her kesitte saptanan lezyonlardan ilgi alanı belirlenerek maksimum SUV (SUVmax), bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Meme dokusu ve aksiller bölgede çevre dokudan daha yüksek aktivite tutulumu izlenen alanların SUVmax'ı hesaplandı.

3.3. İstatistik Değerlendirme

Grupları parametrik değerlerinin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile saptandı. Gruplar arası parametrik değerlerin karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyona Spearman Korelasyon Testi ile bakıldı. Tümör alanından aksiller lenf nodu metastazını öngörmeye ROC (Receiver operating characteristic) analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS sürüm 17.0 kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Memede kitle boyutu ile kantitatif PET/BT parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren tablolar Microsoft Office Excel 2007 yazılımı kullanılarak elde edildi.

Çalışmamız için Malatya Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 2013 yıl ve 41 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların deskriptif ve parametrik değerleri tablo 14 de sunuldu.

İnvaziv duktal karsinom ve dışı grubunda yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması tabloda sunuldu. Tümör alanı ve CA 15-3 değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$ ve $p=0,008$) (Tablo 13).

Tablo 13. İnvaziv duktal karsinom ve dışı grubunda yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması

	Grup	PATOLOJİ		
		N	X $\pm$ SD	p değeri
Yaş	1	56	48,2 $\pm$ 12,9	0,672
	2	22	52,1 $\pm$ 13,1	
Tümör alanı	1	50	5,01 $\pm$ 4,45	0,010
	2	21	6,68 $\pm$ 9,05	
Erken SUVmax	1	50	7,673 $\pm$ 4,227	0,078
	2	20	10,130 $\pm$ 8,771	
Geç SUVmax	1	42	9,316 $\pm$ 5,403	0,891
	2	15	10,013 $\pm$ 5,284	
SUVmax RI	1	42	23,420 $\pm$ 20,843	0,102
	2	15	27,005 $\pm$ 26,605	
CA 15-3	1	54	40,8 $\pm$ 32,7	0,008
	2	21	77,7 $\pm$ 214,5	
CEA	1	53	3,0 $\pm$ 3,4	0,345
	2	21	2,5 $\pm$ 3,0	

Tablo 14. Hastaların deskriptif ve parametrik değerleri. [Patolojik tanı: 1. İnvaziv ductal kanser, 2. diğer meme kanserleri (Miks dışı), 3. Mikst tip meme kanserleri]

PATOLOJİ	YAŞ	TÜMÖR ALANI	Erken SUV _{max}	Geç SUV _{max}	LEZYON SUV _{max} RI	GRADE	BI-RADS	AKSİLLER LENF NODU METASTAZI	ER	PR	CERB-B2	CA 15-3	CEA
1	42	2,94	4,6	5,4	17,39	1		NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	13,3	1,15
1	41	1,18	7,4	7,9	6,76	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	27,9	2,14
1	46	2,26	10,6	11,6	9,43	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	35,3	4,57
1	33	2,59	4,1	6	46,34	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF		36,2	5,13
1	71	2,36	11,7	13,8	17,95		5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	39,1	1,81
1	50	1,87	4,4	6	36,36	1	2	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	41,0	2,49
1	41	7,63	8,5	10,1	18,82	2		POZİTİF	NEGATİF		POZİTİF	87,1	4,20
1	77	1,20	3,8	3,3	-13,16	2		NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	38,8	
1	42	22,63	6,7	8,2	22,39	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	121,0	1,76
1	56	1,77	4,5	6,2	37,78	2		POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	10,3	1,75
1	42	4,83	6,7	9	34,33	2		NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	31,3	3,90
1	37	6,99	10,6	10,1	-4,72	2	4	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	46,3	21,50
1	41	10,71	11,1	13,4	20,72	1		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF		
1	61	7,07	9,1	12,8	40,66			POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	109,0	13,40
1	50	4,10	8,8	12,4	40,91	2		POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	70,6	3,04
1	44	1,30	3,9	4	2,56	1		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	56,8	1,61
1	36	3,13	9,50	9,74	2,53	2	3	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	32,3	1,81
1	38	3,80	16,6	18,8	13,25	2	5	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF		37,6	1,49
1	48	1,13	6,5	8,4	29,23	2	5	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	26,1	1,27
1	38	4,62	11,5	18,25	58,7	2	5	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	23,3	0,60
1	43	3,30	2,2	2,5	13,64	2	0	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	20,0	1,14
1	43	0,64	3,4	4,6	35,29			NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	49,6	6,12
1	41	6,60	12,8				5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	116,0	1,66
1	39	1,33	5,8			2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	12,0	0,79
1	50	2,54	8,7			2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	21,3	1,69
1	36	7,03	14,3			2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	9,6	0,87
1	47	2,97	6			2	5	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	36,1	1,26

PATOLOJİ	YAŞ	TÜMÖR ALANI	Erken SUVmax	Geç SUVmax	LEZYON SUVmax RI	GRADE	BI-RADS	AKSİLLER LENF NODU METASTAZI	ER	PR	CERB-B2	CA 15-3	CEA
1	47	9,42	5,7	10,8	89,47	2	5	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	36,9	2,18
1	34	6,87	4,8	8	66,67	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	47,7	5,41
1	41	4,71	3,6	3,7	2,78			NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	23,1	3,06
1	43							POZİTİF				51,5	1,27
1	48					2		POZİTİF				21,6	2,63
1	60	3,53	8			2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	14,4	0,33
1	30							NEGATİF				21,2	1,13
1	59	19,34	6,8	7,6	11,76	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	68,4	5,08
1	31	8,05	20,5	24,9	21,46	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	126,0	4,68
1	45	1,65	12,1	15,3	26,45	1		NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	14,5	3,64
1	62	0,79	3,3	3,8	15,15	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	165,0	2,70
1	26	5,89	5,5	8,6	56,36			POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	18,4	4,82
1	61	10,99	10,8			2		POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	56,2	0,88
1	76	6,78	7,6	10	31,58			POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	24,2	1,75
1	36	1,32	7,6	8,9	17,11	2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF		30,2	0,90
1	51	6,28	3,1	4,2	35,48	2		POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	14,2	2,95
1	63						4	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	15,3	6,62
1	32	0,13	2,4	2,8	16,67			POZİTİF				39,1	2,40
1	31	5,93	15,8	20,8	31,65	2		POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	27,4	0,70
1	49	1,88	5	5,3	6	2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	21,8	1,01
1	80	8,79	14,7	19,3	31,29	2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF		
1	72	4,12	2,9	2,5	-13,79	2	5	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	36,4	1,20
1	49					2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	36,4	1,20
1	62	1,88	8,9	8,6	-3,37	2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	16,8	2,96
1	53	12,56	2,7	3,2	18,52	2	2	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	17,5	3,20
1	72	3,93	6	6,6	10	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	36,8	5,35
1	51	4,87	11,1	13,9	25,23	2		NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	33,9	1,38

PATOLOJİ	YAŞ	TÜMÖR ALANI	Erken SUVmax	Geç SUVmax	LEZYON SUVmax RI	GRADE	BI-RADS	AKSİLLER LENF NODU METASTAZI	ER	PR	CERB-B2	CA 15-3	CEA
1	56					2		POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	30,9	3,21
1	48	2,20	0,96			2	5	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	10,7	1,18
2	69	5,89	3,7	6,8	83,78	2		POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	24,3	1,83
2	72	3,93	9	11,1	23,33			POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	23,2	1,64
2	45	1,33	13,7	13,7	0	2		POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	10,1	0,81
2	39	2,51	6,7	10,1	50,75			NEGATİF				15,7	0,91
2	45	2,94	6,8	7,8	14,71	1	5	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	25,3	2,54
2	60	4,95	6,7	9,6	43,28	2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	37,2	2,64
2	75	15,11	11	17,1	55,45			POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	34,6	1,79
2	45							POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	30,5	0,96
2	31	9,62	12,6	17,8	41,27			POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	24,2	2,96
2	36	1,54	6,5	6	-7,69			POZİTİF					
2	49	0,35					4	NEGATİF				9,8	2,04
2	71	16,09	11,2	16	42,86		5	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	27,0	1,66
2	58	2,54	4	4,3	7,5	2		POZİTİF				24,6	2,93
2	48	10,55	11,7	12	2,56	2		NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF		17,8	2,11
2	40	0,50	1,5	2,1	40			NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	10,2	1,70
2	54	0,50	2,7			2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	12,9	1,11
2	56	0,79	1,3	1,2	-7,69	1		NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	29,5	1,61
2	47	39,56	41,8			2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	138,0	15,10
2	70	2,27	19,7			1	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	39,4	2,30
2	48	13,85	10,4				0	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF		1006,0	2,72
2	33	4,43	12,7	14,6	14,96	2		POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	19,6	2,59
2	56	0,95	8,9			2		POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	71,6	1,27
3	82	34,54	9,4			2	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	858,0	51,30
3	56	1,77	1,8	1,2	-33,33	2	5	NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	11,6	0,98
3	54	1,73	5,9	6	1,7	2		NEGATİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	28,8	2,25
3	57	3,46	6,9			1	5	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	30,4	3,96

Estrojen reseptörü pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması tablo 15’de sunuldu. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Estrojen reseptörü pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması

Estrojen Reseptörü				
	Grup	N	X $\pm$ SD	p değeri
Yaş	Pozitif	56	51,2 $\pm$ 12,8	0,482
	Negatif	18	49,7 $\pm$ 15,0	
Tümör alanı	Pozitif	53	5,92 $\pm$ 7,71	0,386
	Negatif	17	6,55 $\pm$ 4,45	
Erken SUVmax	Pozitif	53	7,945 $\pm$ 6,381	0,470
	Negatif	17	9,976 $\pm$ 3,905	
Geç SUVmax	Pozitif	41	8,513 $\pm$ 5,157	0,762
	Negatif	14	12,604 $\pm$ 5,199	
SUVmax RI	Pozitif	41	21,484 $\pm$ 22,114	0,471
	Negatif	14	29,2139 $\pm$ 26,900	
CA 15-3	Pozitif	54	56,2 $\pm$ 116,5	0,142
	Negatif	18	85,9 $\pm$ 230,6	
CEA	Pozitif	54	4,0 $\pm$ 7,5	0,182
	Negatif	17	2,4 $\pm$ 1,6	

Progesteron reseptörü pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması tablo 16’da sunuldu. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Progesteron reseptörü pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması

	Grup	Progesteron reseptörü		p değeri
		N	X $\pm$ SD	
Yaş	Pozitif	56	50,3 $\pm$ 13,4	0,952
	Negatif	17	53,2 $\pm$ 13,3	
Tümör alanı	Pozitif	54	6,03 $\pm$ 7,60	0,742
	Negatif	15	6,13 $\pm$ 4,99	
Erken SUVmax	Pozitif	54	8,107 $\pm$ 6,372	0,514
	Negatif	15	9,627 $\pm$ 4,10	
Geç SUVmax	Pozitif	42	8,775 $\pm$ 5,242	0,693
	Negatif	12	12,237 $\pm$ 5,646	
SUVmax RI	Pozitif	42	21,432 $\pm$ 22,201	0,499
	Negatif	12	30,908 $\pm$ 27,839	
CA 15-3	Pozitif	54	54,454 $\pm$ 116,706	0,117
	Negatif	17	91,388 $\pm$ 236,430	
CEA	Pozitif	54	4,0421 $\pm$ 7,505	0,210
	Negatif	16	2,306 $\pm$ 1,776	

C-erb B2 pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması tablo 17’de sunuldu. CA 15-3 değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,043).

Tablo 17. C-erb B2 pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması

	Grup	C-erb B2 pozitifliği		
		N	X $\pm$ SD	p değeri
Yaş	Pozitif	39	49,9 $\pm$ 13,3	0,875
	Negatif	30	53,8 $\pm$ 13,3	
Tümör alanı	Pozitif	36	5,37 $\pm$ 6,81	0,345
	Negatif	29	6,88 $\pm$ 7,64	
Erken SUVmax	Pozitif	36	8,268 $\pm$ 7,360	0,154
	Negatif	29	8,366 $\pm$ 3,858	
Geç SUVmax	Pozitif	29	9,458 $\pm$ 6,263	0,150
	Negatif	22	9,341 $\pm$ 4,284	
SUVmax RI	Pozitif	29	22,785 $\pm$ 26,352	0,272
	Negatif	22	24,992 $\pm$ 20,678	
CA 15-3	Pozitif	38	38,0 $\pm$ 30,7	0,043
	Negatif	29	69,2 $\pm$ 156,0	
CEA	Pozitif	37	3,6 $\pm$ 4,4	0,677
	Negatif	29	3,9 $\pm$ 9,2	

Grade'i düşük ve yüksek grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması tablo 18'de sunuldu. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. Grade'i düşük ve yüksek grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması

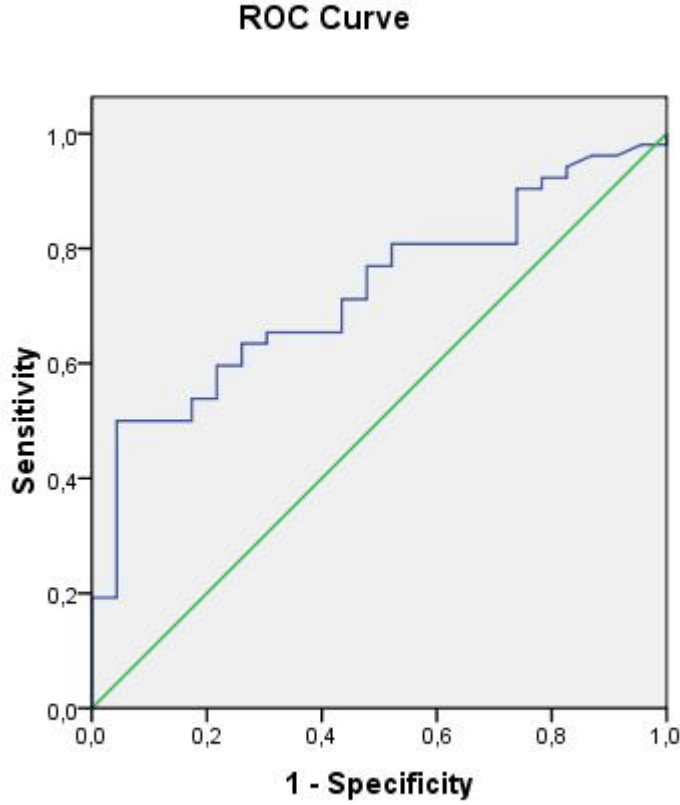
	Grup	N	GRADE	
			X $\pm$ SD	p değeri
Yaş	1	9	50,0 $\pm$ 9,5	0,362
	≥ 2	52	50,3 $\pm$ 12,6	
Tümör alanı	1	9	3,10 $\pm$ 2,98	0,153
	≥ 2	49	6,26 $\pm$ 7,82	
Erken SUVmax	1	9	7,867 $\pm$ 5,613	0,932
	≥ 2	49	8,458 $\pm$ 6,466	
Geç SUVmax	1	7	7,586 $\pm$ 5,071	0,859
	≥ 2	38	9,450 $\pm$ 5,508	
SUVmax RI	1	7	15,786 $\pm$ 14,669	0,210
	≥ 2	38	21,035 $\pm$ 25,409	
CA 15-3	1	8	31,3 $\pm$ 14,4	0,353
	≥ 2	51	55,4 $\pm$ 119,5	
CEA	1	8	2,4 $\pm$ 1,0	0,295
	≥ 2	50	3,9 $\pm$ 7,7	

Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması tablo 19’da sunuldu. Yaş, Tümör alanı ve CA 15-3 değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,023$, $p=0,007$ ve $p=0,043$).

Tablo 19. Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif grupların yaş, tümör alanı, lezyonun erken ve geç SUVmax değerleri, SUVmax RI değeri, CA15-3 ve CEA değerleri karşılaştırması

Aksiller Lenf Nodu Metastazı				
	Grup	N	X $\pm$ SD	p değeri
Yaş	Pozitif	57	50,4 $\pm$ 14,3	0,023
	Negatif	24	48,6 $\pm$ 10,6	
Tümör alanı	Pozitif	52	7,10 $\pm$ 7,81	0,007
	Negatif	22	2,79 $\pm$ 2,24	
Erken SUVmax	Pozitif	52	9,331 $\pm$ 6,150	0,498
	Negatif	21	5,741 $\pm$ 4,122	
Geç SUVmax	Pozitif	39	10,479 $\pm$ 5,251	0,966
	Negatif	19	7,042 $\pm$ 5,075	
SUVmax RI	Pozitif	39	26,7587 $\pm$ 23,460	0,684
	Negatif	19	14,511 $\pm$ 21,785	
CA 15-3	Pozitif	54	77,0 $\pm$ 173,4	0,043
	Negatif	24	24,9 $\pm$ 11,4	
CEA	Pozitif	54	4,1 $\pm$ 7,5	0,108
	Negatif	23	2,2 $\pm$ 1,6	

Aksiler lenf nodu pozitifliği ile tümör alanı arasında yapılan ROC analizinde alanın $\geq 4,91$ olması durumunda aksiler lenf nodu pozitifliği için duyarlılık % 50, özgüllük % 95.7 olarak bulundu (Eğri altı alan=0,723; Asymptotic 95% Confidence Interval, aralık 0,608-0,839, $p=0,002$). ROC eğrisi şekil 16'da sunuldu.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 16. Aksiler lenf nodu pozitifliği ile tümör alanı arasında yapılan ROC analizi

Erken SUVmax ile geç SUVmax değerleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde ($R= 0,965$, $p<0,001$) ve diğer kanserlerde ($R= 0,929$, $p<0,001$) anlamlı yüksek iken SUVmax değerleri ile SUVmax RI değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($R= (-0,069)- 0,263$ ve $p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Bütün olgularda, invaziv kanser ve dışı grupta lezyonun erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI değerleri

		BÜTÜN OLGULAR			İNVAZİV DUKTAL KANSER			DİĞER KANSERLER		
Pearson Correlation		Erken SUVmax	Geç SUVmax	SUVmax RI	Erken SUVmax	Geç SUVmax	SUVmax RI	Erken SUVmax	Geç SUVmax	SUVmax RI
Erken SUVmax	R	1	0,957**	0,065	1	0,965**	0,025	1	0,929	-0,069
	p		<0,001	0,626		<0,001	0,875		<0,001	0,806
	N	74	59	59	50	42	42	20	15	15
Geç SUVmax	R	0,957	1	0,314	0,965	1	0,263	0,929	1	0,251
	p	<0,001		0,016	<0,001		0,092	<0,001		0,367
	N	59	59	59	42	42	42	15	15	15
SUVmax RI	R	0,065	0,314	1	0,025	0,263	1	-0,069	0,251	1
	p	0,626	0,016		0,875	0,092		0,806	0,367	
	N	59	59	59	42	42	42	15	15	15

Tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda düşük korelasyon ($R=0,158-0,2$, $p>0,05$) varken invaziv duktal dışı meme kanserlerinde erken SUVmax ve geç SUVmax değerleri arasında yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi ($R=0,724$ ve $0,818$, $p=0,002$ ve $p<0,0001$). Kanser antijen 15-3 ve CEA için invaziv duktal dışı kanserlerde erken SUVmax ile CEA değeri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. ($R=0,0850$, $p<0,0001$) (Tablo 21 ve 22).

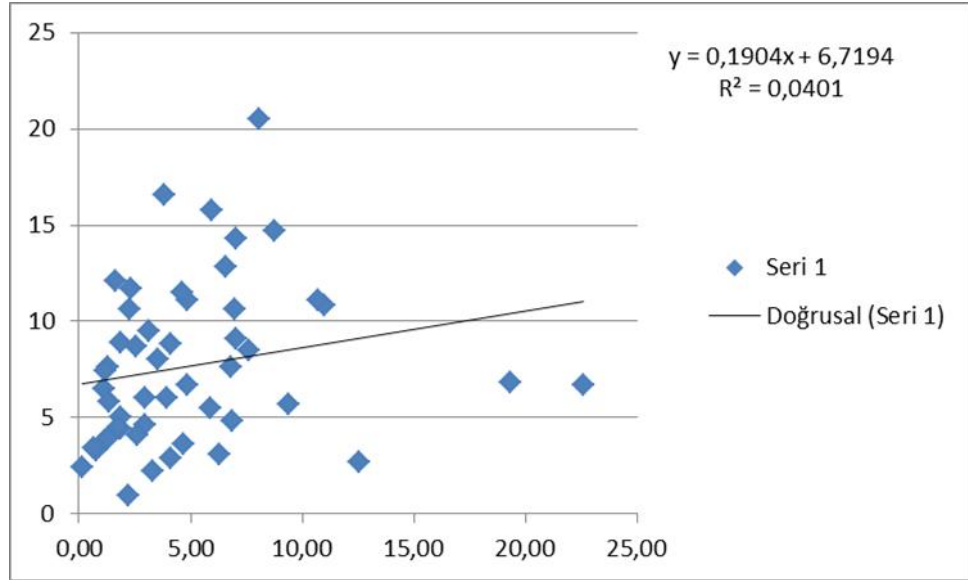
Tablo21. İnvaziv duktal kanser grupta tümör alanı, CA 15-3 ve CEA değerleri ile erken SUVmax, geç SUVmax ve SUVmax RI ilişkisi.

		Kitle alanı	CA 15.3	CEA	Erken SUVmax	Geç SUVmax	SUVmax RI
Kitle alanı	Pearson Correlation	1	0,353	0,149	0,200	0,177	0,158
	Sig. (2-tailed)		0,014	0,318	0,163	0,262	0,318
	N	50	48	47	50	42	42
CA 15.3	Pearson Correlation	0,353	1	0,225	0,207	0,167	-0,017
	Sig. (2-tailed)	0,014		0,105	0,158	0,303	0,917
	N	48	54	53	48	40	40
CEA	Pearson Correlation	0,149	0,225	1	0,068	0,051	-0,050
	Sig. (2-tailed)	0,318	0,105		0,649	0,758	0,765
	N	47	53	53	47	39	39

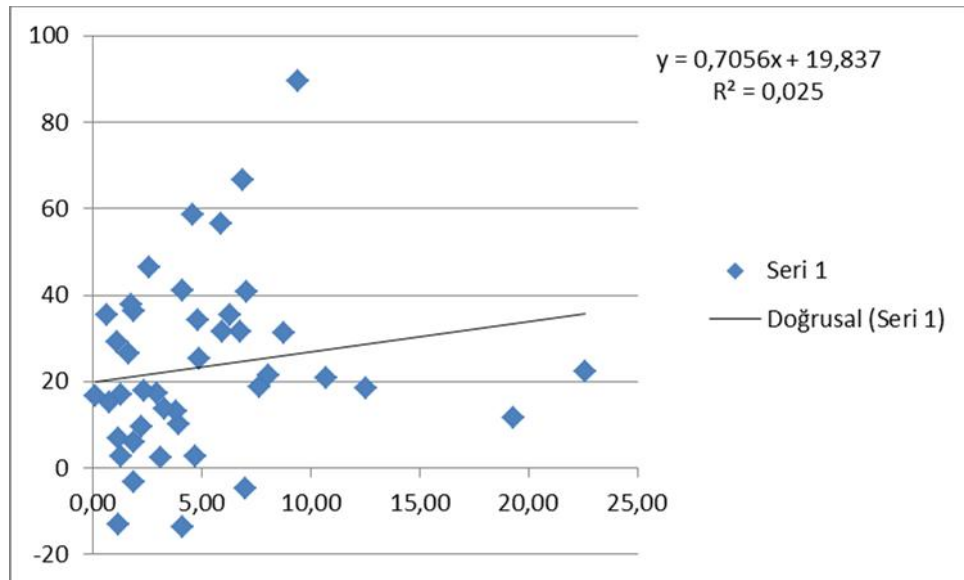
Tablo 22. İnvaziv duktal kanser dışı grupta tümör alanı, CA 15-3 ve CEA değerleri ile erken SUVmax, geç SUVmax ve SUVmax RI ilişkisi.

		Kitle alanı	CA 15.3	CEA	Erken SUVmax	Geç SUVmax	SUVmax RI
Kitle alanı	Pearson Correlation	1	0,275	0,849	0,818	0,724	0,413
	Sig. (2-tailed)		0,241	0,000	0,000	0,002	0,126
	N	21	20	20	20	15	15
CA 15.3	Pearson Correlation	0,275	1	0,126	0,105	0,110	0,226
	Sig. (2-tailed)	0,241		0,585	0,669	0,709	0,438
	N	20	21	21	19	14	14
CEA	Pearson Correlation	0,849	0,126	1	0,850	0,035	-0,059
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,585		0,000	0,906	0,841
	N	20	21	21	19	14	14

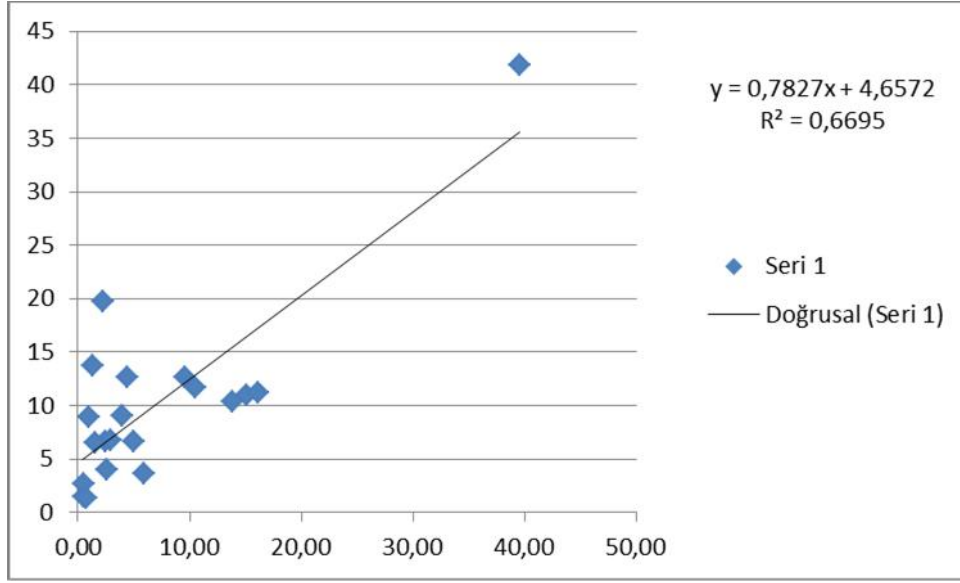
Meme kanseri gruplarında tümör alanı ile 18F-FDG parametreleri (erken ve geç SUVmax ile SUVmax RI) arasındaki ilişki anlamsızdı (Şekil 17-20).



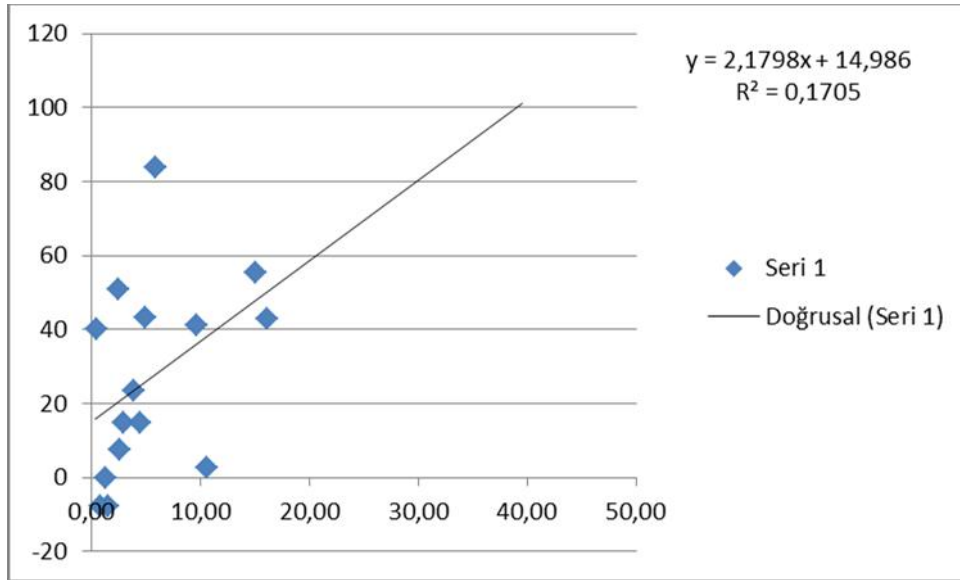
Şekil 17. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax değerleri arasındaki ilişki



Şekil 18. İnvaziv duktal karsinomda lezyon boyutu ile erken SUVmax RI değerleri arasındaki ilişki



Şekil 19. İnvaziv duktal karsinom dışı meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax değerleri arasındaki ilişki



Şekil 20. İnvaziv duktal karsinom dışı meme kanserlerinde lezyon boyutu ile erken SUVmax RI değerleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadında 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 ^{99m}Tc -MİBİ mamosintigrafi, ^{18}F -FDG ve ^{18}F -östradiol PET kullanılabilmektedir (41,191). Meme Ca'lı hastalarda PET görüntülemeye yanlış negatiflik oranı yüksek olduğundan ve histopatolojik tanı nispeten kolay olduğundan, primer tümör tanısında ^{18}F -FDG PET yararlı değildir (191). Isasi ve ark'nın 18 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta analizde PET'in meme kanserinin nüks ve metastazlarının tespitinde duyarlılığını % 90, özgünlüğünü % 82 olarak bildirmiştir (192). ^{18}F -FDG PET'de meme kanseri için yanlış pozitiflik oranı % 5 dolayında olup enflamasyonda, fibroadenomlarda ve duktal adenomlarda da malignlerden daha düşük olmakla birlikte ^{18}F -FDG uptake'i bildirilmiştir (2, 41). Hastanemizde de meme kanseri pre-operatif hasta hazırlığında, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve takibinde ^{18}F -FDG PET/BT sıkça kullanılmaktadır.

İnvaziv duktal kanserlerle karşılaştırıldığında invaziv lobuler kanserler belirgin düşük FDG tutulumuna ve daha yüksek yalancı negatifliğe sahiptirler (151, 193-195). Bu tümör hücrelerinin düşük yoğunlukta olması, düşük GLUT1 ekspresyonu ve düşük proliferasyon hızı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2, 196, 197). Avril ve arkadaşları invaziv duktal karsinomun diğer meme kanserlerinden daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğunu bildirmiştir (151). Çalışmamızda

invaziv duktal karsinom ile invaziv duktal karsinom dışı meme kanserleri arasında FDG uptake parametreleri açısından anlamlı farklılık bulamadık ($p>0,05$). Ancak invaziv duktal karsinom ve invaziv duktal karsinom dışı grubunda tümör alanı ve CA 15-3 değerleri anlamlı farklıydı ($p=0,01$ ve $p=0,008$).

Bazı çalışmalarda tümör hacmi ile SUVmax değeri arasında pozitif korelasyon (198-200) raporlanmışsa da pek çoğunda saptanmamıştır (151, 193, 201, 202). İki cm altındaki tümörlerin çalışmadan çıkarılması parsiyel volüm etkisini azalttığı bilinmektedir (202). Bizim çalışmamızda tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda düşük korelasyon ($R=0,158-0,2$, $p>0,05$) varken; invaziv duktal dışı meme kanserlerinde tümör alanı ile erken ve geç SUVmax değerleri arasında yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi ($R=0,724$ ve $0,818$, $p=0,002$ ve $p<0,0001$).

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 (203). ER negatif ve PR negatif meme kanserlerinde SUVmax değerlerinin daha yüksek olduğu başka çalışmalarda da bildirilmişti (197, 199, 202, 204-206). 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 (202). C-erb B2 pozitifliği tümör agresifliğini göstermekte olup hormon ve kemoterapiye direncin ve kötü prognozun işaretidir. Ueda ve arkadaşları (198) ile Garcia Vicente ve ark. (217) c-erb B2 pozitifliği ile ^{18}F -FDG uptake'i arasında pozitif ilişki bildirmiş olmakla birlikte çoğu yayında bu ikili arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (196, 199, 203, 205, 207, 208). Bizim çalışmamızda da estrogen, progesteron ve c-erb B2 reseptörü pozitif ve negatif gruplar arasında ^{18}F -FDG uptake kantitatif parametreleri açısından anlamlı farklılık saptamadık.

CEA ve CA 15-3 meme kanseri hastalarının takibinde sıkça kullanılan tümör belirteçleridir. Ertok CEA yüksekliği ile FDG tutulumu arasında anlamlı ilişki saptamadı. Ancak CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalarda SUVmax değerlerini CA 15-3 tümör belirteçleri normal olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olarak raporladı ($P=0,02$) (191). Başara ise CA 15-3 ve CEA düzeyleri ile primer lezyon

ortalama SUVmax değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (213). Bizde Başara gibi CA 15-3 ve CEA düzeyleri ile ^{18}F - FDG uptake parametreleri arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Ekmekçioğlu ve arkadaşları 136'sı kadın 140 meme kanseri olgusunda prognostik faktörleri karşılaştırdıkları çalışmalarında primer tümör ^{18}F -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 ($p=0.005$), estrogen negatifliğiyle ($p=0.004$), yüksek Ki-67 seviyesiyle ($p<0.001$), aksiller lenf nodu tutulumuyla ($p<0.001$) yüksek korelasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir (209). 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 (210). Bizim çalışmamızda tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda korelasyon düşük iken invaziv duktal dışı meme kanserlerinde erken SUVmax ve geç SUVmax değerleri arasında yüksek korelasyon mevcuttu. İnvaziv duktal dışı kanserlerde erken SUVmax ile CEA değeri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($R=0, 0,850, p<0,0001$). Biz çalışmamızda grade ve lenf nodu tutulumu ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Meme kanserinde pre-operatif dönemde lenf nodu metastazı negatif kabul edilen olguların % 40'ında histopatolojik inceleme ile metastaz saptanırken, klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu düşünülen olguların sadece % 60'ında metastaz saptanmaktadır (211). Aksiller lenf nodu metastazını saptamada FDG PET'in duyarlılığı % 84-100, özgüllüğü % 85-100 arasında bulunmuştur (176, 213). Wahl ve ark. 308 hasta ile yaptıkları çalışmada PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamada lenf nodu boyutlarının büyük farklılıklar yaratabileceğini vurgulamışlardır (214). Seok ve arkadaşları meme kanseri olan 104 kadında yaptıkları çalışmada ROC analizinde aksiler lenf nodu metastazı saptamak için

SUVmax değeri 9,8 alındığında duyarlılık % 33,3 ve özgüllük % 92,8 (AUC = 0,656; p = 0,027) olarak bildirdiler (215).

Cermik ve ark. aksiller lenf nodu metastazı olan hastaların primer tümör SUVmax değerinin ($4,1 \pm 3,5$) olmayanlara göre ($2,8 \pm 2,3$) daha yüksek olduğunu saptamıştır (216). Başara 2009-2012 yıllarında meme kanseri tanısı alan ve evreleme amacıyla başvuran 155 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri tez çalışmasında ROC analizi ile aksiller lenf nodu metastazı ile primer lezyonun SUVmax değeri lezyon boyutlarına göre karşılaştırıldığında; 2 cm altındaki lezyonlarda (AUC:0,65) ve 2-5 cm arasındaki lezyonlarda (AUC:0,58) boyut ile değişmeyen anlamlı korelasyonu göstermiştir. Yine aynı çalışmalarında aksiler lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında SUVmax değerlerinin farklı olmadığını bildirdiler (213). Bizim çalışmamızda da aksiler lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında primer tümör SUVmax değerleri farklı değildi.

Kumar ve arkadaşları 85 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada tümör çapının 1 cm'den küçük olmasının ve düşük tümör grade'inin yanlış negatif PET/BT sonuçları için önemli belirleyiciler olduğunu vurgulamıştır (218). PET' in küçük lezyonları saptamada düşük duyarlılığa sahip olduğu rapor edilmiştir (193). Cihazın düşük uzaysal çözünürlüğü ve parsiyel volüm etkisi küçük lezyonları saptamamızı güçleştirmektedir. ¹⁸F-FDG PET/BT çalışması 2 cm ve üzerindeki lezyonlarda önerilmektedir (176, 191).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- İnvaziv duktal karsinom ve invaziv duktal karsinom dışı grupta tümör alanı ve CA 15-3 değerleri anlamlı farklıydı.
- 2- Erken SUVmax ile geç SUVmax değerleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde ($R= 0,965$, $p<0,001$) ve diğer grupta ($R= 0,929$, $p<0,001$) anlamlı yüksek iken SUVmax değerleri ile SUVmax RI değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($R= (-0,069)- 0,263$ ve $p>0,05$).
- 3- Tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri (erken SUVmax ve geç SUVmax) arasında invaziv duktal kanser grubunda düşük; invaziv duktal dışı meme kanserlerinde yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi.
- 4- Yapılan ROC analizinde tümör alanının $\geq 4,91$ olması durumunda aksiller lenf nodu pozitifliği için duyarlılık % 50, özgüllük % 95,7 olarak bulundu (Eğri altı alan=0,723; $p=0,002$).
- 5- Çalışmamızdan SUVmax retansiyon indeksinin daha az kullanılabilir bir parametre olabileceğini düşündük.

7. ÖZET

AMAÇ: Çalışmaya yeni meme kanseri tanısı almış, kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamış, ikincil primeri olmayan, evreleme ve tedavi monitörizasyonunda ^{18}F -FDG PET/BT kullanılan toplam 82 kadın (yaş ortalaması $50,0 \pm 1,5$ yıl, yaş aralığı 26-82) dahil edildi. Hastalar patolojik sonuçlarına göre invaziv duktal kanser, mixt tümörler ve diğerleri olarak üç gruba ayrıldı.

MATERYAL VE METOD: Bütün hastaların deskriptif parametreleri, patolojik tanıları, grade'leri, reseptör değerleri (ER, PR, C-erb-B2), kanser antijeni değerleri (CA-15-3, CEA); aksiller lenf nodu metastazı mevcudiyeti, tümör alanı değerleri, erken ve geç çekilmiş PET/BT den hesaplanmış kantitatif parametreleri elde edildi. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 8-9 yatak pozisyonunda, 20 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmiş, LSO kristalli, TOFF ve HD özelliklerine sahip PET/BT ile görüntüleme yapıldı.

BULGULAR: İnvaziv duktal karsinom ve dışı grubunda tümör alanı ve CA 15-3 değerleri anlamlı farklıydı ($p=0,01$ ve $p=0,008$). Tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri arasında invaziv duktal kanser grubunda düşük korelasyon ($R=0,158-0,2$, $p>0,05$) varken invaziv duktal dışı meme kanserlerinde erken SUVmax ve geç SUVmax değerleri arasında yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi ($R=0,724$ ve $0,818$, $p=0,002$ ve $p<0,0001$). İnvaziv duktal dışı kanserlerde erken SUVmax ile CEA değeri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($R=0,850$, $p<0,0001$). C-erb-B2 pozitif ve negatif gruplar arasında CA 15-3 değerleri için anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,043$). Aksiller lenf nodu pozitif ve negatif gruplar arasında yaş, tümör alanı ve CA 15-3 değerleri için anlamlı farklılık saptandı ($p=0,023$, $p=0,007$ ve $p=0,043$). Erken SUVmax ile geç SUVmax değerleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde ($R= 0,965$, $p<0,001$) ve diğer kanserlerde ($R= 0,929$, $p<0,001$) anlamlı yüksek iken SUVmax değerleri ile SUVmax RI değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($R= (-0,069)- 0,263$ ve $p>0,05$). Estrojen ile progesteron reseptörü pozitif ve negatif gruplar arasında kantitatif parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

SONUÇ: İnvaziv duktal karsinom ve invaziv duktal karsinom dışı grubunda tümör alanı ve CA 15-3 değerleri anlamlı farklıydı. Erken SUVmax ile geç SUVmax değerleri arasındaki korelasyon invaziv duktal kanserde ($R= 0,965$, $p<0,001$) ve diğer kanserlerde ($R= 0,929$, $p<0,001$) anlamlı yüksek iken SUVmax değerleri ile SUVmax RI değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($R= (-0,069)- 0,263$ ve $p>0,05$). Tümör alanı ile ^{18}F -FDG uptake parametreleri (erken SUVmax ve geç SUVmax) arasında invaziv duktal kanser grubunda düşük; invaziv duktal dışı meme kanserlerinde yüksek korelasyon dikkati çekmekteydi. Retansiyon indeksinin hasta takibinde SUVmax değerinden daha az kullanılabilir bir parametre olabileceğini düşündük.

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: For staging and therapy monitoring, ^{18}F -FDG PET / CT performed total of 82 women (mean age 50.0 ± 1.5 years, age range 26-82) who have new diagnosed of breast cancer were included in this study. Some patients who received chemotherapy or radiotherapy or had as the secondary malignancy were excluded. Patients were divided three groups as invasive ductal cancers, mixt types and the others.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive parameters, pathological diagnosis, grades, receptor values (ER, PR , Cerb-B2), cancer antigen values (CA-15-3 and CEA), the presence of axillary lymph node metastasis, values of tumor area and quantitative parameters which calculated from early and late 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 20 slice multidetector spiral CT integrated PET/CT which have LSO crystals, TOFF and HD features.

RESULTS: Tumor area and CA 15-3 values were significantly different between invasive ductal carcinoma and others ($p= 0.01$ and $p= 0.008$). Among tumor area and ^{18}F -FDG uptake parameters (early SUVmax and late SUVmax values), while there was lower correlation in the group of invasive ductal cancer ($R = 0.158$ to 0.2 , $p> 0.05$), there was higher correlation in the group of others ($R= 0.724$ and 0.818 , $p= 0.002$ and $p< 0.0001$). There was a significant correlation between early SUVmax and CEA values in others ($R=0.850$, $p< 0.0001$). Between Cerb-B2 positive and negative groups, CA 15-3 levels was significantly different ($p= 0.043$). Ages, tumor area values and CA 15-3 levels were significantly differences between axillary lymph node positive and negative groups ($p= 0.023$, $p= 0.007$ and $p= 0.043$). Between early SUVmax and late SUVmax values, there were significantly higher correlation in the invasive ductal cancer group ($RR = 0.965$, $p <0.001$) and other cancers ($R= 0.929$, $p <0.001$) but there were no significant correlation among SUVmax values and SUVmax RI values ($R = (-0.069) - 0.263$ and $p > 0.05$). In the estrogen and progesterone receptor positive and negative groups, there were no significant differences for these quantitative parameters.

CONCLUSION: Tumor area and CA 15-3 values significantly differ between invasive ductal carcinoma and others. While there was lower correlation in the group of invasive ductal cancer, there was higher correlation in the group of others among tumor area and ^{18}F -FDG uptake parameters (early SUVmax and late SUVmax values). We thought that retention indices might be less remarkable parameter than SUVmax values for monitoring.

9. 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. 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.
3. Kopans DB. Breast imaging 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1998:29-614.
4. Sayek İ.: Temel Cerrahi, 1. Cilt. İkinci baskı; Güneş Kitabevi. Ankara: 493-555, 1993.
5. Tükel S. Meme görüntüleme yöntemleri. Antıp A.Ş. yayınları. Ankara, 2001;1-55.
6. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989
7. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
8. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, Eds. Breast diseases. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB, 1991:1-13.
9. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998:19-37.
10. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th Ed. London: Saunders Co, 1995:16-21.
11. Fowler PA, Casey CE, Cameron GG, et al. Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;97:595-602.
12. Sykes PA. The nerve supply of the human nipple. *J Anat* 1969;105:201
13. Cooper Sir AP. The anatomy and diseases of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1845.

14. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol* 1977;9:71-85.
15. Massopust LC, Gardner WD. Infrared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female. *Surg Gynec Obst* 1950;91:717.
16. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Ann Int Med* 1942;16-38.
17. Vogt-Hoerner G, Contesso G. Localisation anatomique de premier ganglion axillaire metastatique de cancer du sein. *J Chir* 1963;86:37.
18. Handley WS. *Cancer of the breast*. London: John Murray, 1906.
19. Fraser JA. A study of the malignant breast by whole section and key block section methods. *Surg Gynec Obst* 1927;45:266.
20. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Brit J Surg* 1959;46:574.
21. Halsell JT. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg* 1965;162:221.
22. Hultborn KA, Larsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiol* 1955;43:52.
23. Bartels P. Das Lymphgefässsystem. In: Von Bardeleben K. *Handbuch der Anatomie des Menschen*. Jena. Fischer G 1909;3:4.
24. Rouviere H. *Anatomic des lymphatiques de l'homme*. Paris: Masson, 1932.
25. Bobbio P, Peracchia G, Pellegrino E. Anatomia radiografica del sistema linfatico ascellare e sopraclavicolare. *Atenco Parmense* 1962;33:5.
26. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 1959;135:153-167.
27. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. In: Haagensen CD. *Disease of the breast*, Chapter 2, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986: 47-55
28. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
29. Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. *Cancer incidence in five continents*. International Agency for Cancer Research, Lyon: Scientific Publication, 1987;5.

30. Seer J. Cancer statistics review 1973-1990. In: Miller B, Gloeckler R, Hankey B, Eds. Breast. Bethesda: NIH publication, 1992
31. Freeman HP. Cancer in the socio-economically disadvantaged. C.A. Cancer J Clin 1987;39:267-287.
32. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut, 1994: 417-434
33. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manual of Clinical Oncology (5 th ed). UICC Genova, 1990: 236-248
34. Kuzey GM, Özdamar SO, Zergeroğlu S. Temel patoloji.Đç: Erhan Y,editör. Meme kanseri.Ankara: Günes Kitapevi; 2007.s.726.
35. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer.Cancer.1990; 66:1351-1362.
36. Warren S, Witham E. Studies on tumor metastases: The distribution of metastases in cancer of the breast. Surg Gynecol Obstet.1933; 57: 81.
37. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. J Natl Cancer Inst. 1973;50(1):21-42.
38. 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
39. Rosen, Paul P. Rosen's Breast Pathology. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
40. Tavasolli FA. Pathology of the Breast. 2nd edition. Connecticut, Appelton and Lange, 1999
41. 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.
42. Vogel PM, Georgiade NG, The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol1981;104:23-24.
43. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, New York, Raven Press, 1992;71-82.
44. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 10th ed. St Louis, Mosby,1996; 2354-2381
45. Stenberg SS. Diagnostic Surgical Pathology, 3rd ed. Vol I Philedelphia, Lippincot Williams and Wilkins,1999;319-379.

46. 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.
47. 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.
48. Berg JW, Robbins GF.Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet*.1966; 122: 1311.
49. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol*.1989; 5:102.
50. 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.
51. 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
52. 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.
53. 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
54. 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.
55. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu*. 1980;15: 239-51.
56. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. *Nuclear hormon receptors*. London: Academic Press, 1991: 15-38.
57. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive elementderived from the 5. region. *Cell*. 1986; 46: 1053-61.

58. 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.
59. 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.
60. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillarynode-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1756-61.
61. 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.
62. Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999.p.52-53.
63. Clark GM. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;30:17-21.
64. Bryant J, Fisher B, Gündüz N, Costantion JP, Emir B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of nodenegative, estrogen-receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;51:239-53.
65. 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.
66. Brennan PJ, Kumagi T, Berezov A, HER2/Neu: mecanisms of dimerization / oligomerization. *Oncogene* 2000; 19: 6093-6101
67. 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
68. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immno-staining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer*.2000; 88: 804-13.
69. 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.

70. 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
71. Tuncel E. Klinik Radyoloji, Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi Ltd. Şti, 2008 s. 821.
72. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2001.
73. Sachin Prasad N, Dana Houserková. The Role of Various Modalities in Breast Imaging, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007, 151(2):209–218.
74. Feig SA. Current status of screening mammography. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002; 29: 123–36.
75. Feig SA. How reliable is the evidence for screening mammography? *Recent Results Cancer Res.* 2003; 163:129–39; discussion 264–6.
76. American College of Radiology: Standards for the performance of diagnostic Mammography and problem solving breast evaluation (Adopted by the ACR Council 1994). In: *ACR Digest of Official Actions.* Reston, VA, American College of Radiology, 1994.
77. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54: 41–52.
78. Mehmet Halit Yılmaz. Meme Kanseriinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54, Aralık 2006; s.27-30.
79. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-80.
80. E. Tuncel. Klinik Radyoloji, 2008 Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi LTD. Şti, s. 821.
81. Tabár L (1998) Teaching course in diagnostic breast imaging. *Mammography Education, Inc.,* p B.1.
82. Heli Reinikainen, Reviewed by Docent Martti Pamiilo and Profesor Carl-Gustaf Standertskjöld, *Complementary Imaging of Solid Breast Lesions, Acta Univ. Oul. D.* 734, 2003.

- 83.** Rosen PP (2001) Rosen's breast pathology. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 3.6, 32.34, 77, 87.89, 163.179, 203, 254.246, 264, 365, 689.
- 84.** Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. RCNA 2000; 138:791-807.
- 85.** Agnese DM. Advances in breast imaging. Surg Technol Int 2005; 14:51-6.
- 86.** Boisserie-Lacroix M, Ranchon N. [Contribution of high resolution breast ultrasonography in the characterization of ambiguous mammograms]. Gynecol Obstet Fertil 2002; 30:147-53.
- 87.** Further Revisions to Guidance Notes for Ultrasound Scanners used in the Examination of the Breast, with Protocol for Quality Testing. Evaluation Reprt MDA/98/52. London: Medical Devices Agency 1999.
- 88.** Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH & Sisney GA (1995) Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 196:123.134.
- 89.** Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd – DTPA enhancement in breast tumours using a permeability model. Magnetic Resonance Imaging 1995; 33:564-568.
- 90.** Rankin S. MRI of the breast. Br Radiol 2000; 73: 806-18.
- 91.** Berg W, Gutierrez L, NessAiver M, Carter W, Bhargavan M, Lewis R et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR Imaging in preoperative assessment of Breast Cancer. Radiology 2004; 233: 830-49.
- 92.** Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of the breast cancer. Radiology 2001;220:13-30.
- 93.** Masanori Hirose, MD, Takashi Hashizume, MD, Nobutaka Seino, MD, Hayato Kubota, MD, Hiroshi Nobusawa, MD, and Takehiko Gokan, MD. Atlas of Breast Magnetic Resonance Imaging, Curr Probl Diagn Radiol 2007;36:51-65.
- 94.** Hochman MG, Orel SG, Powell CM, et al. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. Radiology 1997;204:123-9.
- 95.** Orel SG, Schnall MD, LiVolis VA, et al. Suspicious breast lesions; MR imaging with radiologic-pathologic correlation. Radiology 1994;191:485-93.
- 96.** Schnall MD, Orel SG. Breast MRI. Breast Dis 1998;10:97-111.

97. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Breast MR imaging: Interpretation model. *Radiology* 1997;202:833-41.
98. Lieberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. Duktal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR* 2003;181:519-25.
99. Abdel-Dayem HM, Scott AM, Macapinlac HA, et al. Role of ²⁰¹Tl chloride and ^{99m}Tc sestamibi in tumor imaging. In: Freeman L (ed). *Nuclear medicine annual*. New York: Raven Press; 1994.181-234.
100. F. Puglisi, A. Follador, A. M. Minisini. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Annals of Oncology*. 2005 16: 263–266
101. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med*. 1992; 33:1925-30.
102. Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, Abdeldayem HM. Uptake and kinetics of Tc^{99m} hexakis 2-methhoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med*. 1989; 14:333-40.
103. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, Bourgeois P, Hustinx R, Hilson AJW, Bischof-Delaloye A. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:375-85.
104. Uriarte I, Carril JM, Quirce R, Gutierrez-Mendiguchia C, Blanco I, Banzo I, Vega A, Hernandez A. Optimization of X-ray mammography and technetium- 99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the diagnosis if nonpalpable breast lesions. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:491-496.
105. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 80:115–126.
106. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperriere J. Technetium-99m - sestamibi prone scinti,mammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med*. 1995; 36:1758-1765.
107. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, Mallmann P, Krebs D, Biersack HJ. Technetium-99m –MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med*. 1996; 37:626-630.

- 108.** Del Vecchio S, Ciarmiello A, Potena MI, Carriero MV, Mainolfi C, Botti G, Thomas R, Cerra M, D'Aiuto G, Tsuruo T, Salvatore M. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by 99mTc-sestamibi scans in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24:150-159.
- 109.** Ciarmiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, Potena MI, Carriero MV, Thomas R, Botti G, D'Aiuto G, Salvatore M. Tumor clearance of Technetium 99m-Sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:1677-1683.
- 110.** Palmedo H. What can we expect from MDR breast cancer imaging with sestamibi? *J Nucl Med.* 2002;43:526-530.
- 111.** Cayre A, Cachin F, Maublant J, Mestas D, Feillel V, Ferriere JP, Kwiaktowski F, Chevillard S, Finat-Duclos F, Verrelle P, Penault-Llorca F. Single static view 99mTc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression. *Int J Oncol.* 2002; 20:1049-1055.
- 112.** Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJ. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review. *Nucl Med Commun.* 1997; 18:698-790.
- 113.** Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med.* 2004; 31:35-45.
- 114.** Taillefer R. Clinical Applications of 99mTc-Sestamibi Scintimammography. *Semin Nucl Med.* 2005; 35:100-15.
- 115.** Porter A, Benda R, Ben-Josef E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. In: Gunderson & Teper (eds). *Clinical Radiation Oncology* (2th ed). Churchill Livingstone, 2000: 299-313.
- 116.** Gold RI, Seeger LL, Basset LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am.* 1990;28(suppl 2):471- 483
- 117.** Kori SH. Computed Tomography evaluation of bone soft tissue metastases. In: Weiss L, Gilbert HA (eds). *Bone Metastasis*. Boston, Hall Medical, 1981:245-257.
- 118.** Pagani JJ, Libhitz HI. Imaging bone metastases. *Radiol Clin North Am.* 1982;20:545-560
- 119.** Shaiova L, Kuzin E. Multidisciplinary management of cancer pain in radiation oncology. ASTRO 42nd annual meeting October 22-26 2000, Boston Massachusetts, Refresher course No.309.

- 120.** Görpe A. iskelet sistemi. içinde: Cantez S (ed). Pratik Nükleer Tıp. İstanbul Tıp Fak. Vakfı, Nobel Tıp Kitabevleri, 1992: 221-242.
- 121.** Citrin DL, Tormey DS, Carbone PP. Implications of the ^{99m}Tc diphosphonate bone scan on the treatment of primary breast cancer. Cancer Treat Rep 1977; 61: 1249-52.
- 122.** Love C, Din AS, Thomas MB, et al. Radionuclid bone imaging: an illustrative review. RadioGraphics 2003; 23: 34-358.
- 123.** Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. An Oncol 2005; 16: 236-6.
- 124.** Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸F FDG PET differing metabolic activity osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol 1998; 16: 3375- 9.
- 125.** Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, et al. Comparison of FDG PET and SPECT detection of bone metastases in breast cancer. Am J Roentgenol 2005; 184: 1266-73.
- 126.** Rosenthal L. Malignant Metastatic Bone Disease in Skeletal Imaging. By Appleton-Century-Crofts. 1984:53-74.
- 127.** Body JJ. Metastatic bone disease. Clinical and therapeutic aspects. Bone. 1992;13:57-62
- 128.** Fordham WE, Ali A. Skeletal imaging in malignant disease. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ (eds). Diagnostic Nuclear Medicine (2nd. ed). Williams&Wilkins, Golden's Diagnostic Radiology, 1988:1011-1032.
- 129.** Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Cancer. 1984;53:577-582
- 130.** Alazraki N. Musculoskeletal imaging. In: Taylor A, Datz FL (eds). Clinical Practice of Nuclear Medicine. Churchill Livingstone, 1991: 379-431.
- 131.** Bozkurt MF, Dede Z, Burak Z, Ak I, Bekis R, Degirmenci B ve ark. Kemik sintigrafisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med. 2001;10:99-102
- 132.** Liv Hospital/Meme PET. Erişim 21.02.2014
<http://www.livhospital.com.tr/tibbi-bolumlerimiz/nukleer-tip/meme-pet.aspx>
- 133.** 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

- 134.** Nutt R. 1999 ICP Distinguished Scientist Award. The History of PET. *Mol Imaging Biol.* 2002; 4: 11-26
- 135.** Society of Nuclear Medicine (SNM). Erişim 07.02.2014
:http://www.snm.org
- 136.** Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*, 2nd Ed., Orlando, FL, Grune & Stratton Inc, 1987.
- 137.** JAMA Council on Scientific Affairs. PET Panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. *JAMA.* 1988; 259: 1854-1860
- 138.** Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30: 1574-1597
- 139.** Phelps ME, Cherry SR. The Changing Design of Positron Imaging Systems. *Clin Positron Imaging.* 1998; 1: 31-45
- 140.** Melcher CL. Scintillation Crystals for PET. *J Nucl Med.* 2000; 41:1051-1055
- 141.** Adam LE, et al. Performance of a Whole-Body PET Scanner Using Curve-Plate NaI(Tl) Detectors. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1821-1830
- 142.** Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res.* 1983;43: 3466-3492
- 143.** 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
- 144.** 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
- 145.** 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
- 146.** Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay 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.
- 147.** Di Chiro G. Positron Emission Tomography using (18F) fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol.* 1987; 22: 360-371

- 148.** 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
- 149.** Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. J Nucl Med. 1999; 40: 591-603
- 150.** 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
- 151.** 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
- 152.** Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. Thorax. 1998; 53: 703-712
- 153.** Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson 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
- 154.** Hagge RJ, et al. Positron emission tomography. Brain tumors and lung cancer. Radiol Clin N Am. 2001; 39: 871-881
- 155.** 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
- 156.** 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
- 157.** 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
- 158.** 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

- 159.** Sugawara Y, et al. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med.* 1999; 40: 1456-62
- 160.** 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
- 161.** Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; Sept 18-20, 2002.
- 162.** 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
- 163.** Moog F, et al. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med.* 1999; 40(9):1407-1413.
- 164.** Tatlidil R, et al. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology.* 2002; 224: 783-787
- 165.** 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
- 166.** Hicks RJ, et al. Pattern of uptake and excretion of 18F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1238-1242.
- 167.** 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
- 168.** Bailey DL. Transmission Scanning in Emission Tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25: 774-787
- 169.** 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
- 170.** 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.

171. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med.* 2005;46(6):983-95.
172. Keyes JW, Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med.* 1995;36(10):1836-9.
173. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med.* 2006;47(6):1059-66.
174. Cook GJ. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT Imaging. In: Dale L. Bailey DWT, Peter E. Valk, Michael N. Maisey, editor. *Positron Emission Tomography : Basic Sciences.* London: Springer-Verlag; 2005. p. 288-9.
175. 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.
176. 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
177. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ, Detert DD, Cutler PD, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med.* 1995; 36:1766-1774
178. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Gralow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3516-3523
179. Williams S. Erişim. 07.02.2014
<http://www.auntminnie.com/ScottWilliamsMD2/nucmed/PET>
180. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, Valk PE, Czernin J. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2001; 42:1334-1337

- 181.** Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2003; 44:224-239
- 182.** Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, Werner M, Dose J, Janicke F, Graeff H, Schwaiger M. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1689-1695
- 183.** Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, Waikar S, Whitaker T, Ah-See AK, Eremin O, Heys SD, Gilbert FJ, Sharp PF. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:1676-1688
- 184.** Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, Valk PE, Czernin J. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2002;43:325-329
- 185.** Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunnwald LK, Lindsley SK, Gralow JR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Livingston RB. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. *Radiographics.* 2002;22:5-17
- 186.** Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR, Cortese AA, Hayes CE, Moe RE. : Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology.* 1999; 210(3):807-814
- 187.** Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy: *Eur J Nucl Med.* 1999;26:51-56
- 188.** F18-FDG PET/BT ile onkolojik görüntüleme uygulama kılavuzu-PET BT uygulama klavuzu-1Pdf. Erişim 09.03.2014
<http://www.tsnm.org/userfiles/files/PETBTUygulamaKilavuzu-1.pdf>
- 189.** Değer M, Demir M, İnce M et al. Kalite Kontrol, Enstrümantasyon ve Radyasyon Güvenliği Komitesi Yönergesi, *Turkish Journal of Medicine.* 2004; 13:151-169

- 190.** National Electrical Manufacturers Association, Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, NEMA Standards Publication NU2-2001, NEMA, Washington, DC (2001).
- 191.** Ertok SO. Meme kanserlerinde 18F FDG tutulumunun klinik ve biyolojik parametrelerle değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD Uzmanlık tezi. 2008.
- 192.** Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90:105-112.
- 193.** Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, Dankerl A, Galtting G, Reske S, Mattfeldt T. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med.* 2002; 29:1317-1323.
- 194.** Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Boggi A, Decise D, DeSanctis V, Greco M, Daidone MG, Bombardieri E. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25:1429-1434.
- 195.** Avril N, Schelling M, Dose J, Weber W, Schwaiger M. Utility of PET in breast cancer. *Clin Positron Imaging.* 1999; 2:261-271.
- 196.** 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.
- 197.** 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.
- 198.** Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (¹⁸F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38:250-258.
- 199.** 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.

200. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al..FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardised uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:2011–2020.
201. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S.Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130:273–278.
202. 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 Imaging2011;38:426–435.
203. 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]
204. Heudel P, Cimarelli 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.
205. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et al..The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions.J Nucl Med. 2007;48:1266–1272.
206. Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, et al..18F-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.
207. 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.
208. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al..[¹⁸F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast

cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1915–1924.

209. Ekmekcioglu O1, Aliyev A, Yilmaz S, Arslan E, Kaya R, Kocael P, Erkan ME, Halac M, Sonmezoglu K. Correlation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2013;34(11):1055-67.

210. 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.

211. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ, Detert DD, Cutler PD, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med*. 1995; 36:1766-1774.

212. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst*. 2001;18;93(8):630-5.

213. Başara M. Meme kanserinde PET/BT bulgularının klinik ve immünohistokimyasal prognostik faktörlerle ilişkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD Uzmanlık tezi. 2012.

214. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;15;22(2):277-85.

215. Seok JW1, Kim Y, An YS, Kim BS. The clinical value of tumor FDG uptake for predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes. *Ann Nucl Med*. 2013;27(6):546-53.

216. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):475-83.

217. Garcia Vicente AM, Castrejon AS, Relea Calatayud F, Munoz AP, Leon Martin AA, Lopez-Muniz IC, et al. 18F-FDG retention index and biologic prognostic parameters in breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2012;37(5):460-6.

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

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Adıyaman'ın Gölbaşı ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gölbaşı ilçesinde, lise öğrenimimi ise Ankara'da yaptım. Üniversite eğitimimi İzmir 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1995 yılında tamamladım. 1995-2009 yılları arasında Adıyaman Gölbaşı Devlet Hastanesinde çalıştım. Aynı hastanede 2003-2009 yılları arasında Başhekim yardımcılığı yaptım. 2009 Nisan TUS sınavını kazanarak İnönü Üniversitesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evli ve 3 erkek çocuk babasıyım.

EKLER

1. ETİK KURUL ONAYI

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme kanseri olgularında PET/BT de ikinci geç görüntünün aksiller ve internal mamarial lenf nodları metastazının saptanmasındaki rolü ve prognoza katkısını değerlendirmek.			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2013/41			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Reyhan Köroğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
DİĞER:	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	Tarih: 11.04.2013				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönelimlik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hamza KARABİBER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hamza KARABİBER	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Tarkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aladdin POLAT	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmadı
Doç. Dr. İlberk CUMURCU	Psiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI	Tıbbi Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Neslihan ŞİMŞEK	Diş Hekimliği	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ömer Murat AYDIN	Nükleer Tıp Uzmanı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmadı
Hasan KONAN	Sivil Üye	Zatoglu Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma