



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**LOKALİZE MEME KANSERLİ (EVRE I-III) HASTALARIMIZA TANIDA
METASTAZ TARAMASI AMACIYLA YAPILAN RADYOLOJİ VE
NÜKLEER TIP İNCELEMELERİNİN ULUSLARARASI TANI VE TEDAVİ
KILAVUZLARINDAKİ ÖNERİLERLE UYUMLULUĞU**

DR. ÖZLEM KANDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: YRD. DOÇ. DR. M. AKİF ÖZTÜRK

İstanbul 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde yeterli ve gerekli donanıma ve bilgiye sahip olabilmemiz için her türlü ayrıntıyı düşünüp bize emek ve destek veren Prof. Dr. İshak Çetin Özener'e, Prof. Dr. Haner Direskeneli' ye, Prof. Dr. Perran Fulden YUMUK' a ve tüm değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin yapım ve yazım sürecinde bana çok değerli zamanlarını ayırıp her türlü desteği sağlayan danışmanım; Yrd. Doç. Dr. M. Akif ÖZTÜRK'e , tezimin radyoloji ile ilgili kısımlarında katkı sağlayan Doç. Dr. Tunç ÖNEŞ'e, beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma, VI. sınıf tıp öğrencilerine ve hemşirelerimize, her zaman yanımda olan sevgili ailem ve eşime ve hayatıma renk ve enerji katan canım oğluma teşekkür ederim.

Eylül 2017

Dr. Özlem KANDEMİR

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	2
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	5
Özet	7
İngilizce Özet (Abstract)	10
1. Giriş, Genel Bilgiler ve Amaç.....	13
2. Gereç ve Yöntem.....	19
2.1 Verilerin Toplanması İle İlgili Akış Diagramı.....	19
2.2 Toplanan Verileri İçeren Hasta Takip Formu.....	19
2.3 İstatistiksel İncelemeler.....	25
3. Bulgular.....	27
3.1 Tanımlayıcı Özelliklerle İlgili Veriler.....	27
3.2 Evre I-II Hastaların Biyogruplarına Göre Ortaya Konulan Veriler.....	29
3.3 Evre I-II Hastalarda İG Gerekçesi Durumuna Göre Saptanan Metastazlar İle ilgili Veriler.....	33
3.4 İleri Görüntüleme İstemeyi Belirleyebilecek Faktörler.....	34
3.5 Evre III Hastalar ile ilgili Tanımlayıcı Veriler.....	41
3.6 İlk Değerlendirmelerde Evreleme Amacı İle Yapılan Görüntüleme İncelemelerinin Dağılımı.....	42

3.7. PET/BT İncelemesinin Zaman İçindeki Sıklığı İle İlgili Veriler.....	43
3.8 Başlangıç Görüntülemeleri Sonrası Yapılan Ek tetkik ve Girişimler İle İlgili Veriler.....	45
3.9 Tüm Hasta Populasyonumuzda Cerrahi Sonrası Definitif Tedaviye Başlama Süreleri İle İlgili Veriler.....	45
4. Tartışma ve Sonuçlar.....	47
5. Kaynaklar.....	63



Simgeler Kısaltmalar Dizini

AJCC : Amerikan Birliği Kanser Komitesi

ALP : Alkalen Fosfataz

ASCO : Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

BT : Bilgisayarlı Tomografi

ER : Östrojen Reseptörü

ESMO : Avrupa Medikal Onkoloji Derneği

FISH : Floresan İnsutu Hibridizasyon

HER-2 : İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2

HR : Hormon Reseptörü

İG : İleri Görüntüleme

İHK : İmmunohistokimyasal

LVI : Lenfovasküler İnvazyon

MG : Mamografi

MK : Meme Kanseri

MRI : Manyetik Rezonans İncelemesi

NCCN : National Collaborative Cancer Network

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PR : Progesteron Reseptörü

TVKS : Total Vücut Kemik Sintigrafisi

US : Ultrasonografi



ÖZET

Kadınlarda en sık görülen solid tümör olan meme kanserinin (MK), cilt kanserleri dışlandığında, dünyada ve Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen kanser olup tüm kanserlerden ölümlerin %14.7 'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle MK'nın erken tanısı ve tanı sonrası yönetimi oldukça önemlidir. Tanımlanmış olan bazı klinik, patolojik veya moleküler parametrelere göre klinik / patolojik olarak erken evre MK ile başvuran hastaların uzak metastaz riskleri farklılık gösterebildiği için hekimlere yol gösterici olması amacıyla bazı uluslararası dernekler, MK'nın başvuru evresine göre, hastalara hangi yöntemlerle metastaz taraması yapılması gerektiğini algoritmalar ile belirtmişlerdir. Buna göre erken evre MK'da metastatik hastalık bulgusu veya semptomu olmadıkça rutin olarak ileri görüntüleme incelemelerinin yapılması önerilmemektedir. Kılavuzlar Evre III hastalıkta ise ileri görüntüleme istemini ağırlıklı hekim kararına (opsiyonel şeklinde) bırakmıştır. Bu çalışmada amacımız; kliniğimize başvuran evre I-II MK'li hastalarda evreleme amacıyla yapılan ileri görüntüleme (İG) incelemelerinin kılavuzlarla ne kadar uyumlu olduğunu, uygunsuz istenen görüntülemelerin miktarını ve kendi içinde sıklığını, uygunsuz görüntüleme istemenin altında yatabilecek nedenleri ve getirdiği olumsuzlukları, evre III hastalarda ise ileri görüntüleme istemleri ile ilgili birtakım tanımlayıcı hasta / hastalık özelliklerini ortaya koymaktır.

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada bir çalışma akış şeması oluşturularak çalışmaya dahil edilecek hastalar belirlenmiştir. Dosyalardan hastaların demografik bilgileri, hastalık ilişkili bilgiler, ilk değerlendirmelerde istenen laboratuvar

ve görüntüleme incelemeleri, bunların uluslararası kılavuzlarla uyumluluk durumu, varsa yapılmış ek görüntülemeler ve bunların saptadığı anormallikler ve cerrahi sonrası definitif tedavinin verilme zamanı ile ilgili veriler toplanmıştır. Toplanan tüm bu verilerin uygun istatistiksel testlerle analizleri için Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) programı kullanılmıştır.

Kliniğimize 2008-2014 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri, opere, histopatolojik TN evresi I/II/III olan 678 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 18'inde evreleme amaçlı yapılan biyokimyasal , radyolojik ve nükleer tıp taramaları sonrası metastatik hastalık saptanmıştır. 678 hastanın 159'unun başvuru sırasında histopatolojik TN evresi I, 345'inin evresi II, 174'ünün evresi ise III'dür. Evre I hastaların %80,5'ine İG, yaklaşık yarısına (%48) PET/BT; evre II hastaların ise %90'ına İG, %68,6'sına PET/BT istendiği saptanmıştır. Tüm evre I-II hastaların %87'sine gerekçe olmadan İG yapılmış, buna rağmen evre I hastalarda hiç metastaz saptanmamış, evre II hastaların ise sadece %1'inde metastaz saptanmıştır. İG istemeyi etkileyebilecek hasta/hastalık özellikleri ile ilişkili faktörler arasından ; MK tanı yaşı, tümörün PR yüzdesi ve boyutu, aksiller lenf nodu tutulum durumunun bağımsız etkileri olduğu saptanmıştır. Evreleme amacıyla yapılan İG sonucunda saptanan anormallikleri aydınlatabilmek için evre I-II hastalarda 95 ek görüntüleme ve 21 ek girişimsel işlem, evre III hastalarda ise 40 ek görüntüleme ve 7 girişimsel işlem yapılmış olduğu, bunlara rağmen tüm evrelerde (I/II/III) İG isteme sürecinin cerrahi sonrası definitif tedaviyi verme süresini uzatmadığı anlaşılmıştır.

Sonuç olarak hasta grubumuzda, kılavuzların nerine rağmen asemptomatik erken evre MK'li hastalarda halen gereksiz pek çok görüntüleme incelemesi yapıldığını gözlemlemekteyiz. Çalışmamızın da verileri ışığında hekimlerin bu hasta grubunda daha az İG incelemesi yapmasını, İG incelemesi yaparken hastanın evresine ve metastatik hastalığı işaret edecek semptom, fizik muayene ve/veya laboratuvar bulgusu olup olmamasına göre karar vermesini önermekteyiz.

Anahtar sözcükler; meme kanseri, tedavi kılavuzları, PET/BT, kılavuz uyumluluğu, aşırı tanı

ABSTRACT:

Breast Cancer (BC) is the most common cancer in women and it accounts for 14.7% of all cancer-related deaths. Therefore, early diagnosis and management thereafter are crucial. For a given BC patient, the risk of metastasis varies upon certain clinical, pathological and molecular parameters. International associations like American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) and National Collaborative Cancer Network (NCCN) have endorsed algorithms to practicing physicians giving suggestions about methods for metastasis screening at initial presentation. According to these, it is not recommended to do routine screening early BC patients with advanced imaging modalities who have no symptoms or clinical / laboratory findings of distant metastasis. For patients with Stage III BC, guidelines suggest that running advanced scanning techniques should be left optional to the physician. Therefore, our goals in this study were; to investigate our Clinic's capability to apply guideline's recommendations regarding metastasis screening of stage I & II BC patients at initial presentation, to detect the amount and frequencies of unnecessary imaging, and to reason and find out potential drawbacks of unnecessary imaging. Additionally, descriptive properties of imaging done in stage III BC patients also reported.

This is a retrospective chart review research. The preplanned data of individual patients retrieved from hard copy and electronic files of patients. The information that was gathered was later analysed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) software and appropriate statistical tests were

used during the analysis (chi-square, student-t test, univariate and multivariate logistic regression analysis).

Among the patients admitted to our clinic between 2008-2014, there were 678 suitable cases according to predefined inclusion criteria. 18 of these were diagnosed as stage IV disease upon biochemical analysis or imaging modalities. Out of the 678 cases; 159 patients had Stage I, 345 had Stage II and 174 had Stage III BC. Eighty percent of Stage I BC patients had undergone an advanced imaging method. Moreover, almost half of them had a PET/CT. Ninety percent of stage II BC patients had an advanced imaging modality. Furthermore, 68.6% of them had a PET/CT. Eighty seven percent of the patients with stage I&II BC had an advanced imaging modality without any justifiable reasons. Nonetheless, none of the Stage I patients had distant metastasis and only 1% of patients with stage II BC had metastasis upon advanced imaging. Age at diagnosis, tumor diameter, PR expression, and axillary lymph node status had independent effects on advanced imaging request in stage I&II BC patients. Due to unnecessary advanced imaging there were 95 additional imaging modalities needed and 21 additional invasive procedures done for stage I and II patients. For stage III patients, the same data were 40 and 7, respectively., Having advanced imaging did not prolong the time from surgery to definitive treatment.

In summary, we observed that despite the recommendations of the international guidelines, there is a tremendous amount of redundant advanced imaging done to patients with asymptomatic early stage BC for screening purposes.

Furthermore, we do strongly recommend BC physicians to request fewer screening on this patient population and to take the clinical stage of cancer, physical examination and biochemical findings into consideration before ordering these unnecessary and may be potentially harmful imaging techniques.

Keywords: Breast Cancer, practice guidelines, PET/CT, concordance with guidelines, over diagnosis.



1.GİRİŞ , GENEL BİLGİLER VE AMAÇ

Meme kanseri(MK), cilt kanserleri dışlandığında, dünyada ve Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen kanser[1] olup tüm dünyada ortalama insidansı yüz binde 38-40 iken, Avrupa'da bu oran yüzbinde 66-67, ülkemizde ise ortalama yüzbinde 40 civarındadır [2]. Ayrıca Birleşmiş Milletler'de bir kadın için hesaplanan ortalama hayat boyu MK olma riski %12.3 (8 kadında 1) olarak belirtilmiştir [3]. MK'nın mortalitesi açısından, Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafınca yayımlanan Globocan 2012 verilerine göre 2012'de dünyada meme kanseri nedeni 522.000 ölüm meydana gelmiş ve bu tüm kanserlerden ölümlerin %14.7 'ini oluşturmuştur [4].

İnsidans ve mortalite oranlarının bu kadar yüksek olması nedeniyle MK'nın erken tanısı ve tanı sonrası yönetimi oldukça önemlidir. Bu amaçla hekimlere yol gösterici olması için Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) ve National Collaborative Cancer Network (NCCN) gibi uluslararası dernekler, hastaların tanı ve tedavi sürecindeki standardı sağlamak amacıyla, tanı ve tedavi kılavuzları yayınlamaktadır. Tanımlanmış olan bazı klinik, patolojik veya moleküler parametrelere göre klinik / patolojik olarak meme kanseriyle başvuran hastaların uzak metastaz riskleri farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle bahsedilen uluslararası kılavuzlarda MK'nın başvuru evresine göre, hastalara hangi yöntemlerle metastaz taraması yapılması gerektiği bir algoritma ile belirtilmiştir [5-7].

Buna göre:

Evre IA/IB/IIA/IIB ve evre IIIA(T3N1M0 olarak) hastalıkta, tanı sürecinde yapılması önerilenler;

- Tıbbi hikaye,
- Fizik muayene,
- Bilateral mamografi (MG) - gerekirse meme ultrasonografisi (US),
- Patolojik değerlendirme ve tümörün hormon reseptör (östrojen reseptörü [ER], progesteron reseptörü [PR]) ve HER-2 durumunun tayini,

• Kalıtsal meme kanseri için yüksek risk varsa genetik danışmanlık verilmesi,

- Stres değerlendirmesi,
- Fertilite danışmanlığı

Buna karşın aynı evrelerde metastatik hastalık bulgusu veya semptomu (pulmoner - abdominal semptom / fizik muayene bulgusu, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, lokalize kemik ağrısı...gibi) olmadıkça rutin olarak yapılması önerilmeyenler;

- Tam kan sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri ve ALP gibi ayrıntılı metabolik tetkikler
- Meme manyetik rezonans incelemesi (MRI) kullanımı (ancak mamografik olarak dens bir memede okült hastalığı preoperatif olarak ortaya çıkarmak amacıyla kullanılabileceği önerilmektedir.)
- Rutin sistemik görüntüleme yöntemleri (kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT), kontrastsız veya kontrastlı abdominal / pelvik BT / MRI)

- Kranyal BT / MRI
- Tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS)
- BT ile kombine pozitron emisyon tomografisi (PET/BT)

Klinik veya patolojik evre I-II meme kanserinde rutin olarak metastaz taraması başlığı altında bu tetkiklerin önerilmemesinin gerekçesi, dünya genelinde yapılan pek çok çalışmadan da anlaşıldığı üzere bu hasta grubunda metastatik hastalık bulma ihtimalinin ancak %1'ler civarında olmasıdır [8-19]. Ayrıca 2007 de yayınlanan bir sörveyans çalışmasında erken evre MK'lı hastalarda rutin görüntöleme istemi yapılmasının semptom geliştikten sonra görüntöleme istemi yapılmasına göre sağkalım ve hayat kalitesini arttırmada ek yarar sağlamadığı da gösterilmiştir [20].

Evre III (IIIA-T3N1M0 hariç) hastalıkta ise tanı sürecinde evre IA/IB/IIA/IIB hastalık için rutin önerilen tetkiklere ek olarak yapılması önerilenler[5-7]:

- Tam kan sayımı,
- Karaciğer fonksiyon testleri, ALP bakılması
- Kontrastlı Toraks BT
- Kontrastlı veya kontrastsız abdominal / pelvik BT / MRI
- TVKS (kategori 2B)
- PET/BT (opsiyonel olarak ifade edilmiştir.)

Klinik pratiğı standardize etmeye çalışan tüm bu tavsiyelere rağmen MK ile ilgilenen hekimlerin önerilenden fazla metastaz taraması yaptığını ve bunu yaparken de önerilenden fazla - dolayısıyla da maliyetli - pek çok biyokimyasal, radyolojik veya nükleer tıp görüntölemelerini kullandığını gözlemlemekteyiz. Bu uygulama onkolojinin

günlük iş yükünün giderek artması, defansif tıp uygulamaları, teorik bilgideki yetersizlikler ve hastaların tetkik talepleri gibi farklı nedenlerle ilişkilendirilebilir. Hastanın tanı ve tedavi süreci açısından ek yararlı bilgi vermeyecek (dolayısıyla gereksiz), kılavuzlardaki algoritmalar ile uyumsuz tetkik istemenin sağlık harcamalarını[21, 22] ve sağlık ünitelerinin iş yükünü arttırdığı, saptanan şüpheli bulguların açıklanabilmesi için ek ileri tetkik veya girişimsel işlemlerin yapılması ihtiyacını doğduğu[19, 23, 24], bunların hem hastaların fiziksel ve ruhsal sağlığını bozabildiği ve hastalık ilişkili endişelerini arttırdığı hem de sağlık sisteminin verimliliğini azalttığı ileri sürülebilir. Ayrıca kılavuzların önerileri ile uyumsuz evreleme görüntülemesi istemek, gereksiz radyasyon maruziyeti ve bunun doğuracağı potansiyel kanser riski gibi olumsuzlukları da beraberinde getirebileceği düşünülmelidir [25-28].

Bununla ilgili olarak görüntüleme tetkiklerinin yetişkinlerdeki efektif radyasyon dozu **Tablo.1'** de belirtilmiştir [29]. Bu tabloya göre 1 kranial BT çekimi 20 akciğer X-ray ve 5 mamografi çekimine, 1 toraks BT çekimi 70 akciğer X-ray ve yaklaşık 18 mamografi çekimine, 1 abdomen ve pelvik BT çekimi 200 akciğer X-ray ve 50 mamografi çekimine, 1 TVKS çekimi 65 akciğer X-ray ve yaklaşık 16 mamografi çekimine , 1 PET/BT çekimi ise 250 akciğer ve yaklaşık 63 mamografi çekimine eş değer efektif radyasyon dozuna sahiptir.

İşte bu gerekçelerle planladığımız bu çalışmadaki amacımız; T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2008-2014 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üstü, meme kanseri

operasyonu sonrası histopatolojik TN evresi I-II (T1-T3, N -/+) olan hastaların başvuru sırasında istenen ileri görüntüleme tetkiklerinin (BT, MRI, PET/BT ve TVKS) kılavuzlardaki önerilerle;

a) ne kadar uyum içerisinde olduğunu,

b) gereksiz (kılavuzlarla uyumsuz) yapılan ileri görüntülemeler sonucunda hastaların ne kadarında metastaz saptandığını, ne kadarında ise aşırı tanı (overdiagnosis) durumlarının oluştuğunu,

c) klinik olarak hangi durumlarda daha çok uygunsuz tetkik istendiğini (hastalık evresi gibi...),

d) histopatolojik TN evresi III olan hasta grubunda ileri görüntüleme istemleri ile ilgili birtakım tanımlayıcı hasta / hastalık özelliklerini ve saptanan metastazları,

e)tüm evrelerde istenen ileri görüntülemelerin kendi içinde sıklığını ve planlanan definitif tedavinin operasyondan ne kadar süre sonra verildiğini ortaya koymaktır.

Tablo.1:Görüntüleme İncelemelerinin Yetişkinlerdeki Efektif Radyasyon Dozu

Görüntüleme tetkiki	Efektif radyasyon dozu	Görüntüleme tetkiki	Efektif radyasyon dozu
Akciğer X-Ray	0.1 mSv	Kranial BT	2 mSv
Toraks BT	7 mSv	Kontrastlı/ kontrastsız tekrarlanan cranial BT	4 mSv
Pulmoner BT anjiografi	10 mSv	Boyun BT	4 mSv
Üst GİS X-Ray	6 mSv	Ekstermite X-Ray	0.001 mSv
Alt GİS X-Ray	8 mSv	Kosta X-Ray	1.5 mSv
Abdomen ve pelvik BT	10 mSv	Kosta BT	6 mSv
Kontrastlı /kontrastsız tekrarlanan abdomen ve pelvik BT	20 mSv	DEXA	0.001 mSv
Koroner BT anjiografi	12 mSv	TVKS	6.5 mSv
Mamografi	0.4 mSv	PET/BT	25 mSv

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Verilerin Toplanması İle İlgili Akış Diagramı

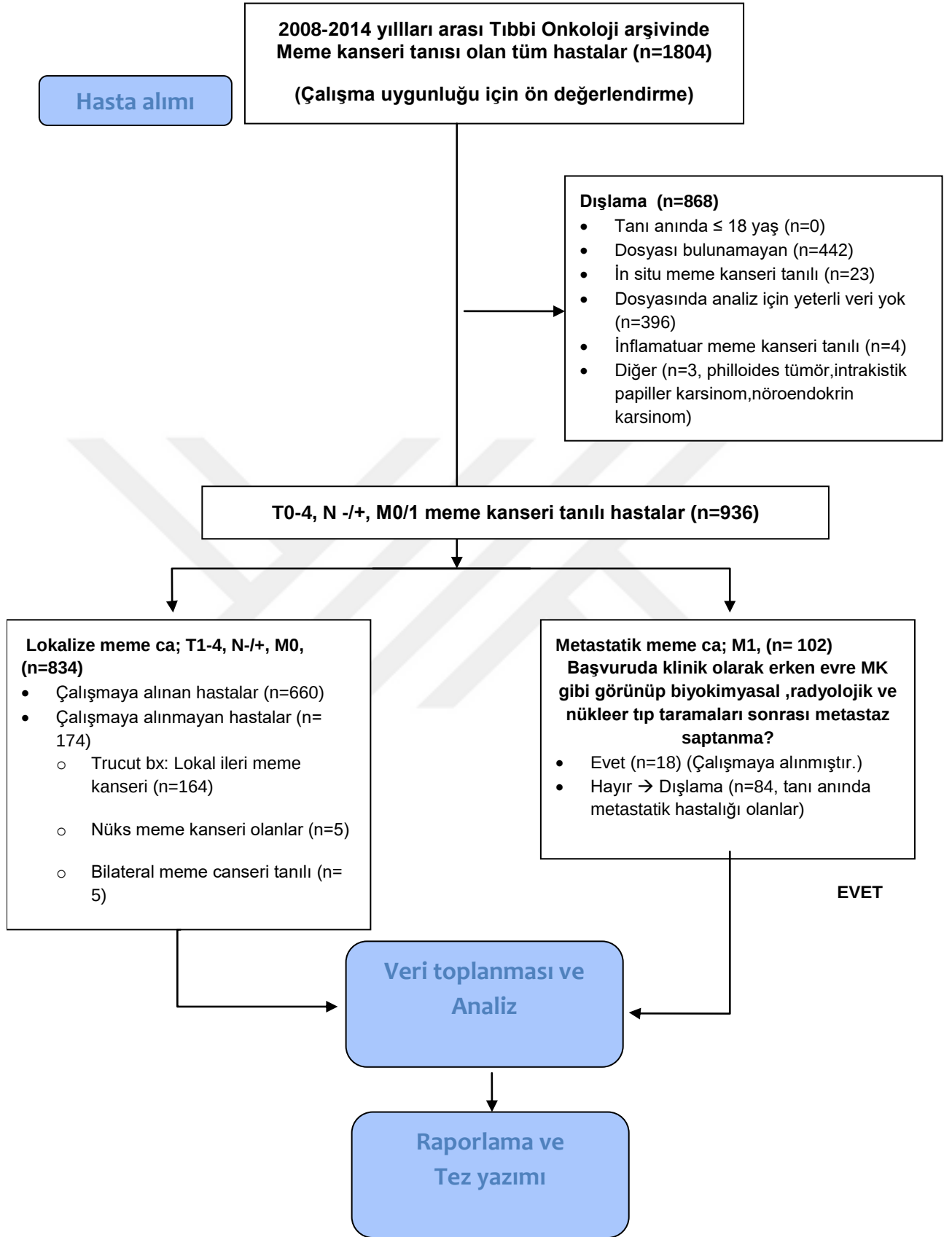
Çalışmamıza dahil edeceğimiz hastaları belirleyebilmek için öncelikle bir akış diagramı (Şekil 1) yapılmıştır. Buna göre M.Ü.T.F. Pendik E.A.H. tıbbi onkoloji arşivinden çalışmanın amacı için uygun olabilecek dosyaların bir ön değerlendirmesi yapılmıştır. Tüm MK dosyalarının içinden 2008 yılı ve sonrasında tutulan kayıtların daha sağlıklı ve güvenilir olduğuna karar verilmiştir. Bu kayıtlar içinden; MK tanı yaşı 18 yaş ve altında olanlar, dosyası bulunamayanlar, dosyasında çalışmamız için yeterli verisi olmayanlar, tümör patolojisi karsinoma in situ / inflamatuvar meme kanseri / philloides tümörü / intrakistik papiller karsinom / nöroendokrin karsinom olanlar, başvuruda bilateral MK olanlar, klinik olarak lokal ileri meme kanseri izlenimi veren ve bu nedenle de neoadjuvan tedavi alan hastalar, tanı sırasında belirgin şekilde metastatik hastalığı işaret eden semptom/bulgusu olup yapılan incelemelerde metastatik hastalık saptanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak, başvuruda klinik olarak erken evre MK gibi görünüp biyokimyasal ,radyolojik ve nükleer tıp taramaları sonrası metastaz saptanmış hastalar çalışmamıza alınmıştır.

2.2 Toplanan Verileri İçeren Hasta Takip Formu

Çalışmaya alınmasına karar verilen hastaların dosyalarından, çalışma için yararlı ve gerekli olacağını düşündüğümüz verileri toplamak için bir hasta takip formu (Tablo.2) düzenlenmiştir. Buna göre dosyalardan öncelikle hasta ad-soyadı, MK tanı

yaşı, medikal onkolojiye başvuru tarihi, hasta TC kimlik numarası, hasta dosya numarası gibi hastaya ait genel veriler toplanmıştır. Sonra MK'nın lokalizasyonu, operasyonun tipi ve tarihi, MK'nın histolojisi, tümör gradı, lenfovasküler invazyon durumu, Ki-67 indeksi, hormon (östrojen/ progesteron) reseptör durumu/yüzdesi, HER-2 durumu [immünhistokimya (İHK) veya floresan in sitü hibridizasyon (FISH) ile], tümörün T,N,M özellikleri ve sonuç TNM evresi gibi hastalık ilişkili veriler toplanmıştır. Daha sonra medikal onkolojiye başvuru esnasında metastaz taramasını gerektirecek semptom, fizik muayene ve anormal laboratuvar bulgusu ve/veya tümör belirteci yüksekliği olması ile ilgili klinik veriler, hastada metastaz taramasına ilişkin yapılmış radyolojik veya nükleer tıp görüntülemesi olup olmadığı ve hastanın evresine göre bunların kılavuzlarla uyumluluğu ile ilgili veriler toplanmıştır. En sonunda da metastaz taraması için yapılan tetkikler sonucu saptanan anormallikleri aydınlatabilmek için ek bir görüntüleme ve girişimsel işlem yapılıp yapılmaması, bu görüntüleme ve girişimsel işlemler sonucunda metastaz saptanıp saptanmaması ve operasyon sonrası definitif tedaviye başlama zamanı ile ilgili veriler kaydedilmiştir.

Çalışma için etik kurul başvurusu yapılmış ve 02.12.2016 tarihinde 09.2016.591 protokol numarası ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Şekil 1: Çalışma Akış Diagramı

Tablo.2: Hasta Takip Formu

Genel Bilgiler		
Ad/Soyad		
Tanı yaşı		
Cinsiyet		
TC kimlik numarası veya hastane protokol numarası		
Plk Dosya no		
Hastalık İlişkili Bilgiler		
SOL	SAĞ	
MRM ☐	MRM ☐	
MKC + ALND ☐	MKC + ALND ☐	
MKC + SLNB ☐	MKC + SLNB ☐	
Histoloji	İnvazif duktal ☐	
	İnvazif lobüler ☐	
	Diğer (açık yazınız) ☐	
Grad	1 (iyi) ☐	
	2 (orta) ☐	
	3 (kötü) ☐	
Lenfovasküler invazyon	Yok ☐	
	Var ☐	
Ki67 %	Mevcut ise %	
Östrojen reseptörü (ER)	☐ Negatif	
	☐ Pozitif (%...)	
Progesteron reseptörü (PR)	☐ Negatif	
	☐ Pozitif (%...)	
HER-2	☐ Negatif (İHK ile 0-1+)	
	☐ Şüpheli (İHK ile 2+)	
	☐ Pozitif (İHK ile 3+ veya FISH pozitif)	
Patolojik T evresi	☐ pTx	☐ pT3
	☐ pT1	☐ pT4
	☐ pT2	
Patolojik N evresi	☐ pN0	☐ pN2
	☐ pN1	☐ pN3
Final TNM evresi	1 ☐	
	2 ☐	
	3 ☐	
Tarama gerektirecek semptom	Yok ☐	
	Var ☐	

İlk tanı döneminde lab incelemeleri	Hemogram ○ Genel biyokimya ○ Ca○ ALP ○ CEA ○ CA15-3 ○ CA125 ○ Diğer ○
İlk tanı döneminde görüntüleme	US ○
	X-ray ○
	BT ○
	MR ○
	Kemik sintigrafisi ○
	PET/BT ○

Klinik erken evre hastalık için yapılan	
Kan tetkikleri kılavuzlar ile uyumlu mu?	☐ Evet ☐ Hayır (Hangileri)
Uyumsuz kan tetkikleri için endikasyon var mı?	☐ Evet (nedir?) ☐ Hayır
Uyumsuz kan tetkikleri metastaz veya tıbben tedavi gerektiren bir anormallik saptadı mı?	☐ Evet (nedir?) ☐ Hayır
Uyumsuz kan tetkikini isteyen branş(lar)?	
Radyolojik tetkikler kılavuzlar ile uyumlu mu?	☐ Evet ☐ Hayır (Hangileri)
Uyumsuz radyolojik tetkikler için endikasyon var mı?	☐ Evet (nedir?) ☐ Hayır
Uyumsuz radyolojik tetkikler metastaz veya tıbben tedavi gerektiren bir anormallik saptadı mı?	☐ Evet (nedir?) ☐ Hayır
Uyumsuz radyolojik tetkiki isteyen branş(lar)?	
Nükleer Tıp incelemeleri kılavuzlar ile uyumlu mu?	☐ Evet ☐ Hayır (Hangileri)
Uyumsuz nükleer tıp tetkikleri için endikasyon var mı?	☐ Evet (nedir?) ☐ Hayır
Uyumsuz nükleer tıp tetkikleri metastaz veya tıbben tedavi gerektiren bir anomali saptadı mı?	☐ Evet (nedir?) ☐ Hayır
Uyumsuz nükleer tıp tetkikini isteyen branş(lar)?	
Ek görüntülemeler ve definitif tedaviyi alma zamanı	
Metastaz taraması için yapılan tetkikler sonucu saptanan anormallikleri aydınlatabilmek için ek bir görüntüleme ve girişimsel işlem yapıldı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
Ek görüntüleme ve girişimsel işlem sonucu metastaz saptandı mı?	☐ Evet (tahmini süre?) ☐ Hayır
Operasyon sonrası definitif tedaviye başlama zamanı	

2.3 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel incelemeler için Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) kullanılmıştır. Öncelikle hasta ve hastalığa ait özellikleri (yaş, cinsiyet, tümör özellikleri, ileri tetkik isteme ve gerekçeleri gibi..) medyan ,ortalama ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistik incelemeleriyle ortaya konulmuştur. Daha sonra evreye göre ileri görüntüleme (BT, MRI, PET/BT veya TVKS) isteme oranlarını ortaya koyabilmek için hastalar cerrahi sonrası histopatolojik TN evresine göre evre I, evre II, evre III olarak gruplara ayrılmıştır. NCCN gibi tedavi kılavuzlarında evre III hastalıkta ileri görüntüleme istemi ağırlıkla hekim kararına (opsiyonel şeklinde) bırakıldığı için, ileri görüntüleme (İG) araştırmasında özellikle evre I ve evre II hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Evre III hastalarda İG isteme yüzdesi çok yüksek olduğu için bu hastalarda istatistiksel analizler sadece tanımlayıcı özelliklerle sınırlı olarak bırakılmıştır.

Evre I ve evre II hastalar, İG isteme durumu açısından incelenmek üzere önce kendi içinde evre IA/IB ve evre IIA/IIB olarak ayrılmıştır. Sonra her bir evredeki hasta popülasyonu biyolojik özelliklerine göre tekrar dört biyogruba [biyogrup 1: HR(+)/HER-2(-) ; biyogrup 2: HR(+)/HER-2(+) ; biyogrup 3: HR(-)/HER-2(+) ; biyogrup 4: HR(-)/HER-2(-)] ayrılmış olup bu biyogruplardaki İG isteme sayı ve yüzdeleri belirtilmiştir. İG incelemeleri içinden PET/BT'nin fazlaca istendiğini gözlemlememiz nedeniyle her bir biyogrup için PET/BT isteme sayı ve yüzdeleri de ayrıca belirtilmiştir. Son olarak aynı biyogruplar için ileri tetkik istemeyi makul kılacak gerekçe (semptom, fizik muayene /anormal laboratuvar bulgusu ve tümör belirteci

yüksekliği olması) ve İG' ler sonucu saptanan metastazların sayı ve yüzdeleri de hesaplanarak **Tablo.4** ve **Tablo.5** oluşturulmuştur.

İleri görüntüleme, gerekçe ve metastazlar ile ilgili analizlerden sonra tüm evre I-II hastalarada İG istemeyi etkileyebilecek faktörlerin ortaya konulabilmesi için "Ki-Kare" ve "Student-t" testleri ile kullanılmış ve tek değişkenli / çok değişkenli logistik regresyon analizleri yapılmıştır. MK tanı yaşı, tümörün gradı, lenfovasküler invazyon durumu, ER / PR durumu, HER-2 ekspresyonu, biyolojik grup, tümörün T,N özellikleri ve sonuç TNM evresi, ileri görüntüleme istemek için kayıtlı / anlaşılabilir gerekçe (septom / fizik muayene bulgu veya anormal tümör belirteci) varlığı gibi faktörlerin İG istemeyi etkileyebilecek faktörler olabileceğine karar verilmiş ve hastalar bu açıdan gruplara ayrılarak her bir faktör İG isteme durumuna göre önce "Ki-kare" ve "Student-t" testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.($p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.) Daha sonra bu faktörler ilk olarak tek değişkenli logistik regresyon analiz modelinde incelenmiş, $p < 0.25$ olan faktörler çok değişkenli logistik regresyon analiz modeline de konularak İG istemede belirleyici olabilecek bağımsız faktörler ortaya konulmuştur. Son olarak çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hasta popülasyonu için yapılan İG'lerin kendi içinde sıklığı, hastalarda evreleme amaçlı çokça kullanıldığını gözlemlediğimiz PET/BT'nin zaman içindeki dağılımı ve hastaların operasyon sonrası kaç günde definitif tedaviyi alabildiği ile ilgili verileri toplayabileceğimiz analizler de yapılmıştır.

3.BULGULAR

3.1 Tanımlayıcı Özelliklerle ilgili Veriler

Kliniğimize 2008-2014 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üstü, opere histopatolojik TN evresi I/II/III olan 678 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 18'inde evreleme amaçlı yapılan biyokimyasal , radyolojik ve nükleer tıp taramaları sonrası metastatik hastalık saptanmıştır. Bu 678 hastanın ortalama yaşı $52,5 \pm 12$ (22-86), medyan yaşı ise 51'dir. Hastaların çoğunun cerrahi sonrası patoloji tanısını invaziv duktal karsinom (507/678 ; %74,7) olup 368'ünün (%54) lenfovasküler invazyonu pozitif saptanmıştır. Yine hastaların çoğunun ER/PR reseptörü pozitif, HER-2 ekspresyonu ise negatif saptanmıştır. Amerikan Kanseri Birliği Komitesi'nin (AJCC) oluşturduğu sisteme göre hastaların T, N özellikleri; T1 %34,6 (n=235) ve T2 %56,7 (n=385) hastada izlenmiş ; %46 hasta N0 (n=314) ve %27 hasta da N1 (n=185) olarak evrelenmiştir (**Tablo.3**). Çalışmamızda başvurudaki TNM evre dağılımı ise; 159 hasta (%23,5) evre I, 341 hasta (%50) evre II, 160 hasta (%23,5) evre III ve 18 hasta da (%2,6) evre IV şeklindeydi.

Çalışmadaki analizlerimizi daha çok histopatolojik TN evresi I/II olan hastalar üzerinde yoğunlaştırmamız nedeni ile ileri görüntüleme istemeyi makul kılacak gerekçeler (semptom , fizik muayene /anormal laboratuvar bulgusu ve tümör belirteci yüksekliği olması) de özellikle bu hasta popülasyonunda kaydedilmiştir. Buna göre histopatolojik TN evresi I/II olan hastaların sadece % 20'sinde (100/504) yazılı kayıtlardan anlaşılabilir bir İG gerekçesi bulunmaktadır. Başlangıç

değerlendirmelerinde evreleme amacıyla hastaların %90'ına (615/678) en az bir İG incelemesi (BT , MRI , TVKS veya PET/BT) , %66'sına (448/678) ise PET/BT incelemesi istenmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara ait tanımlayıcı özellikler **Tablo.3** 'de ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo.3: Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (n=678)

yaş	medyan 51, ortalama 52,5 ± 12 (22-86)				
cinsiyet	677 hasta kadın (%99)				
lokalisasyon	sağ meme, 319 (%47)		sol meme, 359 (%53)		
histoloji	invazif duktal, 507 (%74,7) invazif lobüler, 49 (%7)		duktal + lobüler, 28 (%4) diğer histoloji, 90 (%13) *		
grad	grad 1	62 (%9)	LVI	negatif	265 (%39)
	grad 2	298 (%44)		pozitif	368 (%54)
	grad 3	289 (%42,6)			
ER	negatif	150 (%22)	PR	negatif	219 (%32)
	pozitif	523 (%77)		pozitif	453 (%66,8)
HER-2	negatif, 517 (%76)		pozitif, 155 (%22)		
pT	T1	235(%34,6)	T3	41 (%6)	
	T2	385 (%56,7)	T4	16 (%2)	
pN	N0	314 (% 46)	N2	88 (%13)	
	N1mic	22 (%3,2)	N3	62 (%9)	
	N1	185 (%27)	Nx	6 (%1)	

TNM evresi	IA	146 (%21,5)	IIIA	89 (%13)	
	IB	13 (%2)	IIIB	11 (%1,5)	
	IIA	217 (%32)	IIIC	60 (%9)	
	IIB	124 (%18)	IV**	18 (%2.6)**	
İG gerekçesi ***	var, 100 (%20)***				
ileri tetkik (+)	var	615 (%90)	PET/BT	var	448 (%66)
* diğer histoloji ; diğer histoloji, diğer histoloji+ invaziv duktal karsinom , diğer histoloji+invaziv lobuler karsinom ** klinik olarak erken meme kanseri gibi görünüp başvuru sonrasında yapılan ileri tetkikler sonucu metastaz saptanan ***septom , fizik muayene /anormal laboratuvar bulgusu ve tümör belirteci yüksekliği olması – Evre I/II hastalarda					

3.2 Evre I ve II Hastaların Biyogruplarına Göre Ortaya Konulan Veriler

Histopatolojik TN evresi I olan hastaların biyogruplarına [biyogrup 1: HR(+)/HER-2(-) ; biyogrup 2: HR(+)/HER-2(+) ; biyogrup 3: HR(-)/HER-2(+) ; biyogrup 4: HR(-)/HER-2(-)] göre İG incelemeleri ile ilgili verileri incelendi.

Evre IA hastalarda her bir biyogrupta İG isteme yüzdeleri (sırasıyla %80, %73, %91, %83) benzer şekilde yüksek olmakla birlikte HR(-)/HER-2(+) olan hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Evre IB hastalarda ise yine 4 biyogrupta da İG isteme yüzdeleri (sırasıyla %70, %100, %100, %100) yüksek bulunmakla birlikte

HR(+)/HER-2(-) olan hasta grubunda daha düşük saptanmıştır. Evre I hastalar için analizlerimizden elde edilebilecek diğer bir önemli bulgu ise tüm evre I hastaların % 80,5 'ine (128/159) ilk değerlendirmelerde evreleme amacıyla en az bir İG incelemesi ve hastaların yaklaşık yarısına (77/159) ise PET/BT istenmiştir. Gerek evre IA gerekse evre IB hastalarda tüm biyogruplarda İG yapılmasını makul kılacak gerekçe sayı ve yüzdeleri **Tablo.4'** de görülmektedir [Evre IA için 27/146 (%18) ; evre IB için 1/13 (%7)]. Tüm evre I hastalarda İG istemi için gerekçe bulunma yüzdesi ancak %17'dir (28/159). Evre I hastalarda istenen ileri görüntülemeler sonucu metastaz saptama yüzdesi ise %0 olarak bulunmuştur (**Tablo.4**).

Histopatolojik TN evresi II olan hastalar incelendiğinde :

Sonuçlar tüm biyogruplarda genel olarak İG ve PET/BT isteme yüzdeleri açısından evre I hastalardan biraz daha yüksek saptanmıştır. Tüm evre II hastaların %90'ına (312/345) ilk değerlendirmelerde evreleme amacıyla en az bir İG incelemesi, %68,6'sına da (237/345) PET/BT istenmiştir. Özellikle Evre IIA hastalar içinde; HR(+)/HER2(+) ve HR(-)/HER2(+) olan biyogrupta İG ve PET/BT isteme yüzdeleri diğer iki gruba göre biraz daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla İG isteme yüzdeleri %97 ve %95 ; PET/BT isteme yüzdeleri %81 ve % 82). Evre II hastalarda İG incelemesini makul kılacak gerekçe yüzdeleri her bir biyogrupta yaklaşık olarak benzer şekilde düşüktür ve toplamda evre II hastaların sadece %20,5'inde (71/345) İG istemi için gerekçe bulunmaktadır. Analizlerimizden çıkardığımız diğer bir bulgu ise TNM evresi II olan hastaların sadece %1'inde (4/345) ileri görüntülemeler ile metastaz saptanmasıdır (**Tablo.5**).

Tablo 4: Evre II Hastalarda Biyogruplara Göre İG/ PET-BT/ İG Gerekçesi ve Metastaz

Saptama Yüzdeleri

	Evre I hastalar (n=159)								
	Evre IA (n=146)				Evre IB (n=13)				
	BG1	BG 2	BG 3	BG 4	BG1	BG2	BG3	BG4	Toplam
n	112	11	11	12	10	1	1	1	159
İG (+) (%)	90 (%80)	8 (%73)	10 (%91)	10 (%83)	7 (%70)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	128 (%80,5)
PET/BT	51 (%45,5)	6 (%55)	7 (%64)	6 (%50)	6 (%60)	0	0	1 (%100)	77 (%48)
İG gerekçe *	19 (%17)	2 (%18)	1 (%9)	5 (%42)	1 (%10)	0	0	0	28 (%17)
Metastaz saptanan#	0				0				0

Evre IA: T1N0. **Evre IB:** T0-1miN1mi. **HR:** hormon reseptörü. **TNMK:** triple negatif meme kanseri.

BG1: HR(+)/HER-2(-) **BG2:** HR(+)/HER-2(+) **BG3:** HR(-)/HER2(+) **BG4:** TNMK

İG:ileri görüntüleme ile bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans incelemesi (MRI), tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) veya PET/BT görüntülemeleri kastedilmektedir.

*yapılan ileri tetkikin gerekçesi olabilecek; semptom, fizik muayene bulgusu, anormal laboratuvar bulgusu olması veya tümör beliteci yüksekliği

yapılan ileri tetkik neticesinde, meme kanseri metastazı saptanması.

Tablo 5: Evre II Hastalarda Biyogruplara Göre İG/ PET-BT/ İG Gerekçesi ve Metastaz Saptama Yüzdeleri

	Evre II hastalar (n=345)								
	evre IIA (n=220)				evre IIB (n=125)				Toplam
	BG1	BG2	BG3	BG4	BG1	BG2	BG3	BG4	
n	120	32	22	44	69	22	13	20	342
İG (+) (%)	106 (%88)	31 (%97)	21 (%95)	37 (%84)	67 (%97)	21 (%95,5)	12 (%92)	17 (%85)	312 (%90)
PET/BT	70 (%58)	26 (%81)	18 (%82)	26 (%59)	56 (%81)	18 (%82)	7 (%53,8)	16 (%80)	237 (%68,6)
İG gerekçe*	30 (%25)	6 (%19)	4 (%18)	8 (%18)	15 (%22)	2 (%9)	2 (%15)	4 (%20)	71 (%20,5)
metastaz saptanan#	3 (%1,3)				1 (%0,8)				4 (%1)

Evre IIA: T0-1N1, T2N0. **Evre IIB:** T2N1, T3N0. **HR:** hormon reseptörü. **TNMK:** triple negatif meme kanseri.

BG1: HR(+)/HER-2(-) **BG2:** HR(+)/HER-2(+) **BG3:** HR(-)/HER2(+) **BG4:** TNMK

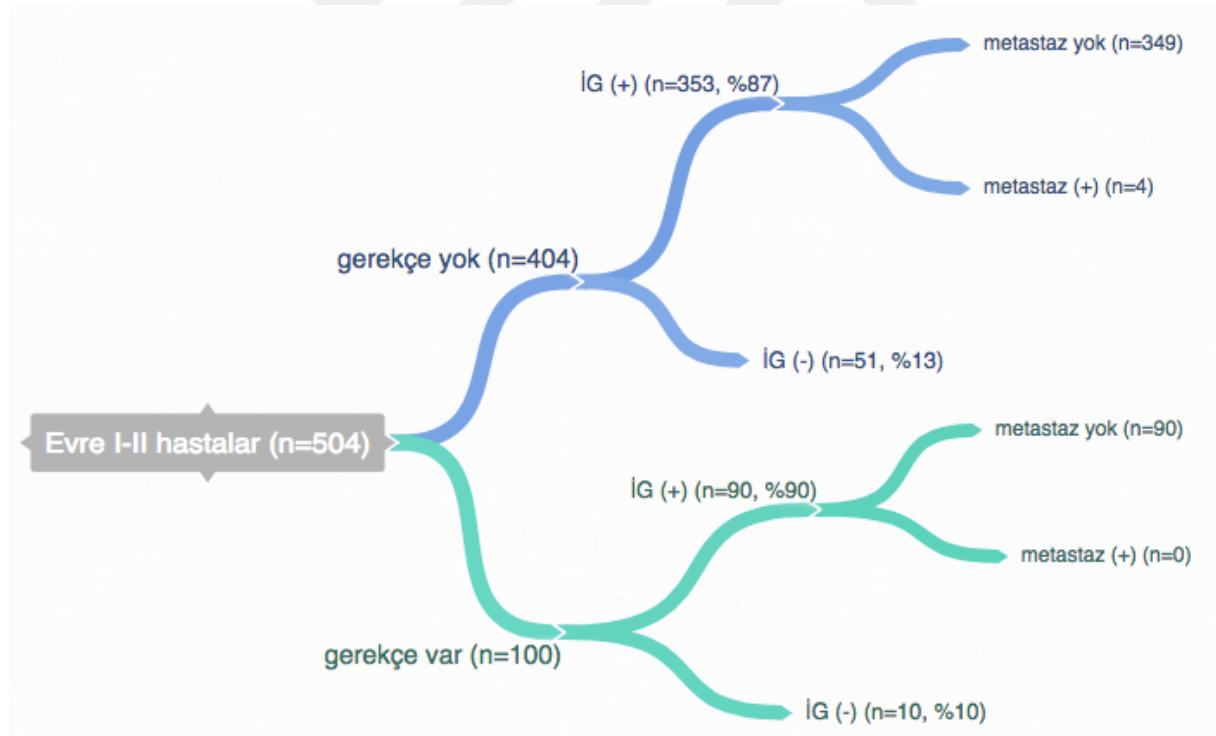
İG(ileri görüntüleme) ile bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) veya PET/BT görüntülemeleri kastedilmektedir.

* yapılan ileri tetkikin gerekçesi olabilecek; semptom, fizik muayene bulgusu, anormal laboratuvar bulgusu olması veya tümör beliteci yüksekliği

yapılan ileri tetkik neticesinde, meme kanseri metastazı saptanması

3.3 Histopatolojik TN evresi I-II Olan Hastalarda İG Gerekçesi Durumuna Göre Saptanan Metastazlar İle ilgili Veriler

Çalışmamıza dahil ettiğimiz cerrahi sonrası histopatolojik TN evresi I-II olan ve İG yapılmasını makul kılacak bir gerekçesi olmayan (semptom, fizik muayene/ anormal laboratuvar bulgusu ve/veya tümör belirtici yüksekliği olması) 404 hastanın 353'üne (%87) en az bir İG yapılmış olup bu İG'ler sonucu sadece 4 (%0.8) hastada metastaz saptanabilmiş, 349 hastada ise aşırı tanıya (overdiagnosis) (hepatositeatoz, hemanjiom, kemikte sklerotik lezyon...gibi) neden olmuştur.



Şekil 2: Histopatolojik TN evresi I-II olan hastalarda gerekçe durumuna göre yapılan İG'ler ile metastaz saptama durumu

3.4 İleri Görüntüleme İstemeyi Belirleyebilecek Faktörler

Histopatolojik TN evresi I ve II olan hastaların verileri birleştirilmiş ve İG istemeyi etkileyebilecek faktörleri ortaya koyabilmek için "Studen-t" ve "Ki-Kare" testleri ile tek/çok değişkenli logistik regresyon analiz modeli kullanılmıştır.

Yapılan testlerinin sonuçlarına göre MK'lı hastaların tanı yaşı, tümörün lenfovasküler invazyonu, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu olup/olmaması ve TNM evresi ile İG isteme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Student- t test ve Ki-Kare testi için $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

İG istenen hasta grubunun ortalama tanı yaşı $51,6 \pm 11,9$ ve ortanca yaşı 51 bulunmuş olup İG istenen hastaların yaşı istenmeyenlere göre anlamlı bir şekilde daha küçük saptanmıştır. Ayrıca tümör histopatolojik karakteristiklerinden tümörün lenfovasküler invazyonun olması ($p=0.048$), tümör boyutunun ≤ 2 cm vs > 2 cm olması ($p=0.011$) ve aksiller lenf nodu tutulumunun olması ($p=0.008$) durumlarında da İG incelemesi daha fazla istenmiştir. Evre II hastalarda evre I hastalara göre biraz daha yüksek bir yüzde ile İG incelemesi yapıldığı saptanmıştır (evre I'de %80,5 ve evre II'de %90 , $p= 0.001$). Tümörün gradı , biyolojik gruplar , ER/PR yüzdesi , HER-2 varlığı ve hastada İG istemeyi makul kılacak gerekçe (septom, fizik muayene bulgusu, anormal laboratuvar bulgusu olması veya tümör belirteci yüksekliği) olması durumu ile ileri görüntüleme isteme arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ki-67 indeksi de İG istemeyi etkileyebilecek faktörler arasında düşünülmüş olup yazılı kayıtlardan Ki-67 indeksi ile ilgili sağlıklı bir şekilde veri toplanamadığı için analizlere

dahil edilememiştir. İleri görüntüleme istemeyi etkileyebilecek faktörler **Tablo.6'** da sunulmuştur.

Tablo .6: İleri Görüntüleme İstemeyi Etkileyebilecek Faktörlerin "Student-t" ve "Kİ-Kare" Testleri İle Karşılaştırılması

		mean $\pm$ SD	medyan	p
tanı yaşı	İG yok	55,7 $\pm$ 12	56	0,01*
	İG var	51,6 $\pm$ 11,9	51	

*student-t testi

		İG yok	İG var	p
Grad	düşük (G1-2)	39	236 (%86)	0,16#
	yüksek (G3)	21	190 (%90)	

Pearson Ki-kare testi

		İG yok	İG var	p
Lenfovasküler invazyon	LVI (-)	37	207 (%85)	0,048#
	LVI (+)	20	203 (%91)	

Pearson Ki-kare testi

		iG yok	iG var	p
Biyogrup	HR (+), HER2(-)	41	268 (%87)	0,29#
	HR (+), HER2(+)	5	60 (%92)	
	HR(-), HER2(+)	3	43 (%93,5)	
	TNMK	12	65 (%84)	

Pearson Ki-kare testi

		iG yok	iG var	p
ER ekspresyonu	ER (-)	16	100 (%86)	0,6#
	ER (+)	45	336 (%88)	

Pearson Ki-kare testi

		iG yok	iG var	p
PR ekspresyonu	PR (-)	24	140 (%85)	0,2#
	PR (+)	36	296 (%89)	

Pearson Ki-kare testi

		İG yok	İG var	p
CERBB2	CERBB2 (-)	53	335 (%86)	0,07#
	CERBB2 (+)	8	103 (%93)	

Pearson Ki-kare testi

		İG yok	İG var	p
T evresi	T1	35	176 (%83)	0,011#
	> T1	26	262 (%91)	

Pearson Ki-kare testi

		İG yok	İG var	p
N evresi	N0 + Nmic	49	279 (%85)	0,008#
	N(+)	11	155 (%93,4)	

Pearson Ki-kare testi

		İG yok	İG var	p
TNM evresi	evre 1	31	128 (%80,5)	0,001#
	evre 2	30	315 (%91)	

Pearson Ki-kare testi

		İG yok	İG var	p
İG gerekçe	yok	51	349 (%87)	0,5#
	var	10	9 (%90)	

Pearson Ki-kare testi

Evre I ve II hastalarda, ileri tetkik istemeyi belirleyebilecek faktörler aynı zamanda tek değişkenli ve çok değişkenli logistik regresyon analiz modeli kullanılarak da incelenmiştir ve tek değişkenli logistik regresyon analizi sonuçları, "Studen-t" ve "Ki-Kare" testlerinin sonuçları ile benzer bulunmuştur. Dolayısıyla MK tanı yaşı , tümörün lenfovasküler invazyon durumu , tümör boyutu , lenf nodu tutulumunun olup/olmaması ve TNM evresi ile, İG isteme durumu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olan ilişki tek değişkenli logistik regresyon analizinde de kurulmuştur ($p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir).

Tek değişkenli logistik regresyon analizinde $p < 0.25$ olan faktörler ileri görüntüleme isteme açısından bağımsız etkilerinin test edilmesi amacıyla çok değişkenli analizle de incelendi. Bu faktörlerden tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu varlığı ile TNM evresi arasında yüksek korelasyon izlendiği için (Hosmer ve Lemeshow testlerine göre) TNM evresinin çok değişkenli logistik regresyon analizine dahil edilmemesine karar verildi. Buna göre çok değişkenli logistik regresyon analizine altı faktör yerleştirilmiştir (MK tanı yaşı , LVI durumu , PR reseptör yüzdesi , HER-2 ekspresyon durumu , tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu olup/olmaması). Sonuç olarak bu altı faktörden dördü İG istemeyi etkileyebilecek bağımsız faktörler olarak ortaya konulmuştur (MK tanı yaşı , PR reseptör yüzdesi , tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu olup/olmaması). Çok değişkenli regresyon analizine ait detaylar **Tablo. 7**'de gösterilmiş olup bulgular ; tanı yaşı için (RR:0,97 , %95 GA:0,94-0,99 , $p=0,025$) ; PR reseptör yüzdesi için (RR:1,01, %95 GA: 1-1,018 , $p=0,021$); tümör boyutu için (RR: 2,14, %95 GA:1,18-3,89 , $p=0,012$) ve lenf nodu tutulumu olup/olmaması için (RR:2,34, %95 GA :1,13-4,88 , $p=0,022$) şeklindedir

Tablo.7: Logistik Regresyon Analizine Göre İG İstemeyi Etkileyecek Bağımsız Faktörler

	Lojistik regresyon analizi					
	Univariate			Multivariate		
	RR	%95 GA	<i>p</i>	RR	%95 GA	<i>p</i>
tanı yaşı	0,97	0,95-0,99	0,013 *	0,97	0,94-0,99	0,025
Grad			0,5			
LVI	1,81	1,02-3,23	0,043 *			NS
biyo grup			0,31			
ER %			0,6			
PR %			0,12 *	1,01	1-1,018	0,021
CERBB2			0,072 *			NS
pT evresi T1 vs >T1	1,99	1,16-3,43	0,012 *	2,14	1,18-3,89	0,012
pN evresi N0 vs N(+)	2,47	1,25-4,89	0,009 *	2,34	1,13-4,88	0,022
TNM evresi E I vs E II	2,51	1,46-4,32	0,001 *			
gerekçe (septom veya marker+)			0,45			

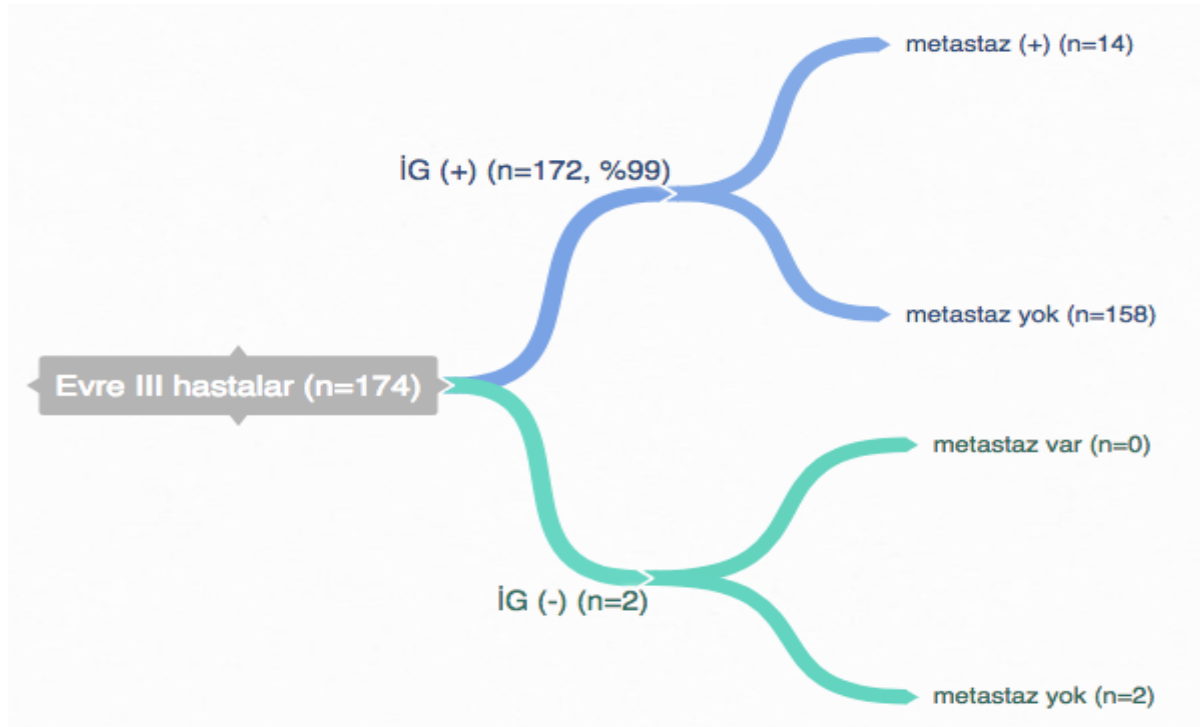
* *p* değeri < 0,25 olduğu için multivariate analize dahil edilmiştir.

* Multivariate model için **Hosmer ve Lemeshow testi** 0,674 (>0,05), modele eklenen diğer faktörler arasında yüksek korelasyon (≥0,6) izlenmedi.

* **RR**: odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk ve **%95 GA** ; %95 güven aralığı.

3.5. Evre III Hastalar ile ilgili Tanımlayıcı Veriler

Çalışmamıza dahil edilen histopatolojik TN evresi III olan hastalar lojistik regresyon analizlerine dahil edilmemiştir. Çünkü bu hasta grubunda İG veya PET/BT isteme yüzdesi çok yüksek olduğu için, hekimin hangi kritere bakarak İG istediğini anlamak amacıyla yaptığımız lojistik regresyon analiz sonuçlarının anlamsız çıkacağı düşünülmüştür. Ayrıca lojistik regresyondaki bağımlı değişkenin (İG isteme durumunun), histopatolojik TN evresi III olan hasta popülasyonu içinde makul bir oranda bulunmadığı (çok yüksek!) görülmüştür. Bu nedenle evre III hastalarda analizlerimiz sadece tanımlayıcı özellikleri belirlemekle sınırlı kalmıştır. Buna göre; çalışmaya alınan 174 histopatolojik evresi III olan hastanın 172'sine (%99) en az bir İG incelemesi, 133'üne (%76) ise PET/BT incelemesi istenmiştir. Hastaların 9'unda (%5) İG yapma gerekçesini açıklayacak semptom, fizik muayene bulgusu ve anormal laboratuvar bulgusu vardı (evre III hastalarda evre I-II hastalarda olduğu gibi anormal tümör belirteci bilgisi ortaya konulmamıştır). Ayrıca histopatolojik evresi III olan hastaların %8'inde (14/174) metastaz saptanmıştır (**Şekil 3**)



Şekil 3: evresi III olan hastalarda yapılan İG'ler ile metastaz saptanma durumu

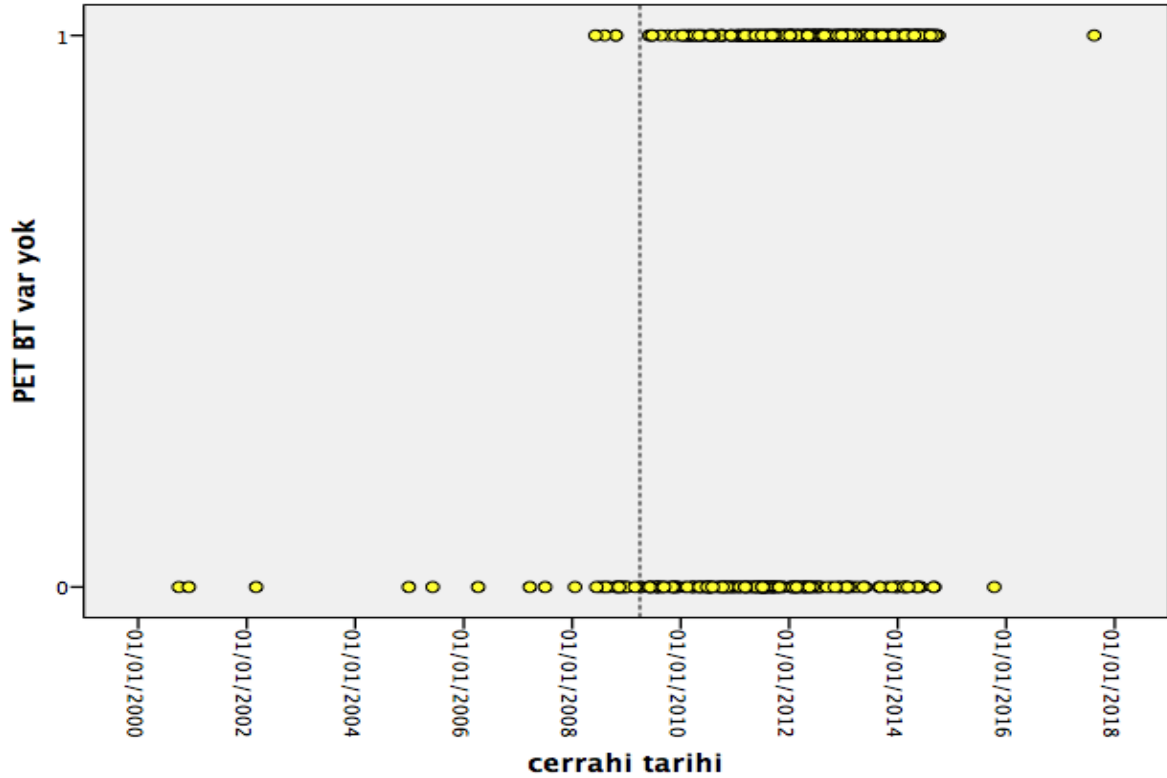
3.6. İlk Değerlendirmelerde Evreleme Amacı İle Yapılan Görüntüleme İncelemelerinin Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 678 hastaya toplamda 980 evreleme amaçlı görüntüleme incelemesi yapılmıştır. Bunların 833'ünü (833/980, %85) İG incelemeleri (BT, MRI, TVKS, PET/BT) oluşturmaktadır. Tüm görüntülemeler içinde en sık başvuru görüntüleme yöntemi tüm evrelerde (I-II, III) PET/BT olmuştur (448/980, %45'si). İkinci sıklıkta başvuru görüntüleme yöntemi BT (219/980, %22), üçüncü sıklıkta ise TVKS (141/980, %14) olmuştur. Evrelere göre sırasıyla İG sayıları sırasıyla 592 (evre I-II toplam), 241 (evre III) olup tüm evrelerde metastaz taraması

için hasta başına en az bir İG yapılmış olduğunu görmekteyiz (sırasıyla 1,17 , 1,38).
Detaylar **Tablo.8'** de gösterilmiştir.

3.7. PET/BT İncelemesinin Zaman İçindeki Sıklığı İle İlgili Veriler

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda İG'ler içinden PET/BT istemlerinin çarpıcı şekilde fazla olduğu görülmektedir. Analizlerimize göre çoğunluğunun bizim kliniğimizde yapıldığını gözlemlediğimiz bu istemlerin özellikle 2009 yılı ve sonrası yapıldığı saptanmıştır. PET/BT istemlerinin zaman içindeki gelişimi **Şekil 4'** de gösterilmiştir.



Şekil 4: PET/BT incelemesinin zaman içindeki sıklığı. Hastanın başvuru evrelemesi için PET/BT mevcut 1, PET/BT mevcut değil 0.

Tablo.8: Evreleme Amacı İle Yapılan Görüntüleme İncelemelerinin Dağılımı

	E I-II hastalar (n=504)	E III hastalar (n=174)	TOPLAM (n=678)
Akciğer grafisi	41	9	50
diğer grafiler	2	-	2
Toplam grafiler	43	9	52/980 (%5)
abdomen US	79	16	95/980 (%9)
boyun BT	2	-	2
toraks BT	91	37	128
abdomen BT	62	26	88
vertebra BT	-	1	1
Toplam BT	155	64	219/980 (%22)
kranyal MRI	7	6	13
abdomen MRI	5	3	8
vertebra MRI	3	1	4
Toplam MRI	15	10	25/980 (%2,5)
TVKS	107	34	141/980 (%14)
PET/BT	315	133	448/980 (%45)
Toplam Görüntüleme	714	266	980
İG toplam	592	241	833/980 (%85)
İG / hasta sayısı	1,17	1,38	1,23

Not: İleri görüntülemeler (İG) neticesinde klinik / patolojik evre I-II hastalardan 4, evre III hasta grubundan da 14 olmak üzere, toplam 18 hastaya metastatik MK tanısı konulmuştur.

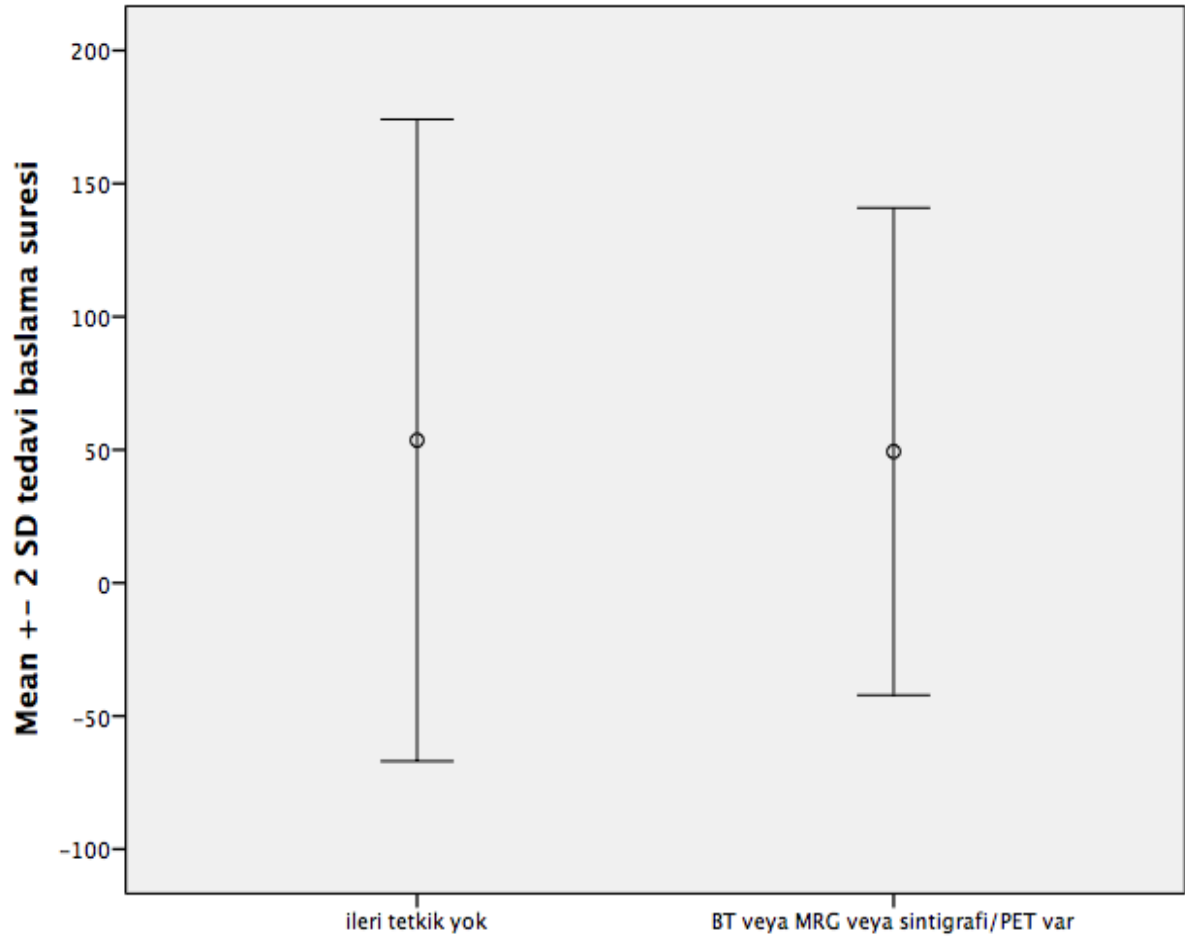
3.8 Başlangıç Görüntülemeleri Sonrası Yapılan Ek tetkik ve Girişimler İle İlgili Veriler

Histopatolojik TN evresi I-II olan hastalara ilk değerlendirmede evreleme amaçlı yapılan görüntülemeler sonucu şüpheli saptanan bulguları aydınlatabilmek için 95 ek görüntüleme ve 21 ek girişimsel işlem yapılmış olup histopatolojik TN evresi III olan hastalarda ise 40 ek görüntüleme ve 7 girişimsel işlem yapılmıştır.

3.9. Tüm Hasta Populasyonumuzda Cerrahi Sonrası Definitif Tedaviye Başlama Süreleri İle İlgili Veriler

Histopatolojik TN evre I-II olan hastalarda cerrahi sonrası definitif tedaviye başlama süresinin ortalama 49.9 ± 47.7 gün (1-504 gün), medyan 41,5 gün olduğu saptanmıştır. Bu grupta 405 hastanın İG incelemesi vardır, 55 hastanın ise İG incelemesi yoktur. İG istenen evre I-II hastaların definitif tedaviye başlama süresinin ortalaması $49,3 \pm 45,7$ gün olup İG istenmeyen evre I-II hastalarda ise $53,6 \pm 60$ gündür. Bu veriler ışığında İG istenen ve istenmeyen hastalarda cerrahi sonrası definitif tedaviye başlama süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.5$).

Histopatolojik TN evresi III hastalarda ise bu sürenin ortalaması $44,6 \pm 30$ gün (10-301 gün), medyanı ise 40 gün olarak saptanmış olup evre I-II hastalara göre biraz daha kısadır. Evre III hastaların %99'una İG incelemesi istenmiş olduğunu saptadığımız için İG isteme durumu ile definitif tedaviye başlama süreleri arasında bir kıyaslama yapılmamıştır.



Şekil 5: Tüm hasta popülasyonunda definitif tedaviye başlama süreleri

(student-t test, p=NS).

4.TARTIŞMA VE SONUÇLAR

MK evrelemesi için yol gösterici olan uluslararası kılavuzlar (NCCN, ESMO, ASCO... gibi) erken evre MK (evre I/II, evre IIIA-T3N1M0 olanlar) tanısı olan hastalarda metastaza işaret eden semptom / bulgu veya anormal laboratuvar ölçümü olmadıkça görüntüleme (toraks-batın-pelvik BT / MR, TVKS, PET BT gibi) yapılmamasını önermektedir [5-7]. Çünkü erken evre MK'da uzak metastaz saptama olasılığı ancak %1 civarındadır [8-19]. Buna rağmen dünyadan yeni veriler gösteriyor ki evre 0 ve I hastalığı olan kadınların %22'sine, evre IIA hastalığı olan kadınların üçte birine, evre IIB hastalığı olan kadınların ise yarısına metastaz düşündüren herhangi bir kanıt olmamasına rağmen İG yapılmaktadır [8]. Brittany L. Bychkovsky ve ark.'nın çalışmasında belirtilen dünyadaki birkaç kanser merkezindeki erken evre MK'da evreleme amaçlı yapılan görüntülemeler ile ilgili verilere göre ; St. Louis'teki Washington Üniversitesi'ne başvuran evre I MK'lı hastaların %15'ine , evre II MK'lı hastaların %46'sına tanıdan sonraki 6 hafta içinde BT, TVKS ve/veya PET/BT gibi İG incelemeleri, Boston'da 2006-2007 tarihleri arasında iki kanser merkezinde tedavi edilen evre II hastaların %58'ine evreleme amaçlı BT'ler, yine Ontario ve Kanada'daki kanser merkezlerinde de evre I hastaların %79,6'sından (10,921/13,724), evre II hastaların %92.7 sinden (11,882/12,823) tanıdan sonraki 3 ay içinde ilk evreleme görüntülemeleri çekildiği belirtilmiştir [30]. Tüm bu veriler önceki yıllara ait olmasına rağmen Kanada'da yapılan ve çoğunluğunu (%89,5) erken evre MK'lıların oluşturduğu güncel bir çalışmada opere olabilen MK'lı kadınlarda evreleme amaçlı çekilen İG'lerin kullanımında çok da bir değişiklik olmadığı vurgulanmıştır. Bu

çalışmaya göre ASCO tarafından 2012 yılında onkolojide akılcı görüntüleme yapılması amacıyla, asemptomatik evre I ve II hastalarda rutin görüntülemeye karşı olan önerilerin olduğu “TOP 5” listesi yayınlanmadan önce alınan 200 hastanın 169’una (%84,5), liste yayınlandıktan sonra alınan benzer özellikli diğer 200 hastanın 150’sine (%75) en az bir görüntüleme incelemesi yapılmıştır [31].

Bizim çalışmamızdaki verilere göre:

Evrelere göre İG (BT, MR, TVKS, PET/BT) isteme oranlarımız dünyadaki diğer kanser merkezlerinden pek de farklı değildir. Evre I MK tanısı olan hastaların ilk değerlendirmelerde evreleme amacıyla %80,5’ine (128/159) İG yapılmış olup hastaların yaklaşık yarısına da (77/159) çarpıcı bir şekilde PET/BT çekilmiştir. Evre II MK tanısı olan hastaların ise %90’ına (312/345) ileri görüntüleme yapılmış olup hastaların % 68,6’sına (237/345) PET/BT görüntülemesi çekilmiştir. Halbuki ileri görüntüleme istenen gerek evre I gerekse evre II MK’lı hastaların sadece sırasıyla %17 (28/159) ve %20,5’sinde (71/345) anormal semptom, fizik muayene/laboratuvar bulgusu ve/veya tümör belirteci yüksekliği olduğu saptanmıştır. İG istemeyi makul kılacak gerekçe yüzdesi sadece bizim çalışmamızda düşük değildir. Örneğin Margrette L. Crivello ve ark.’nın Philedelphia’daki bir kanser merkezinde yaptığı bir çalışmada da 1992-2005 yılları arasında PET/BT, TVKS, BT, kranyal MR çekilen erken evre MK’lı hastaların sırasıyla %13, %19,6, %13, %6,2’sinde anormal semptom, fizik muayene veya laboratuvar bulgusu olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada 1992 yılından 2005 yılına gidildikçe BT kullanımının 2 kat , PET/BT kullanımının 4 kat , kraniyal MR kullanımının da 5 kat daha arttığı belirtilmiştir [17].

Çalışmamızda ileri görüntüleme isteme oranlarının yüksek olmasına karşın metastaz saptanma yüzdeleri Evre I hastalar için %0 , evre II hastalar için % 1 (4/345) ve neoadjuvan tedavi gereksinimi olmayan evre III hastalar için ise %8 (14/174)'dir. Sydney Üniversitesi'nden M.E. Brennen ve ark.'nın evreleme görüntülemeleri ile ilgili kaliteli verilerin olduğu 22 çalışmadan topladığı bir meta-analizde de tüm hasta popülasyonunda uzak metastaz saptama prevalansı %7 hesaplanmış olup bunun ancak küçük bir kısmını evre I ve evre II hastalar oluşturduğu belirtilmiştir (sırasıyla ortalama %0,2 ve %1,2) [9]. Daha pek çok çalışmada da evre I ve evre II hastalarda uzak metastaz saptama oranları benzer şekilde düşük bulunmuştur [10-18]. Örneğin; Birleşik Krallık'taki bir kanser merkezinde yapılan 2612 hastalık bir çalışmada evre 0/I hastalarda metastaz saptanmamışken evre II hastaların %0,3'ünde metastaz saptanmıştır [13]. Gerek bizim çalışmamıza gerekse dünyanın diğer kanser merkezlerinde yapılan diğer çalışmalara ait düşük metastaz saptama yüzdeleri uluslararası kılavuzlarda belirtilen erken evre MK tanısı olan hastalarda saptanan metastaz yüzdesi (%1) ile örtüşmektedir. Dolayısıyla da metastazlar ile ilgili elde ettiğimiz tüm bu veriler uluslararası kılavuzların "Erken evre MK tanısı olan hastalarda metastazı işaret edecek semptom, fizik muayene veya anormal laboratuvar bulgusu olmadıkça rutin olarak görüntüleme yöntemleri kullanılmamalıdır." önerisini destekler niteliktedir.

Tüm önerilere rağmen asemptomatik erken evre MK'li hastaların çoğunda halen evreleme amaçlı görüntüleme istendiği ASCO tarafından 2012 yılında gündeme getirilmiş olup onkolojide akılcı görüntüleme yapılması, asemptomatik evre

I-II MK hastalarda gereksiz görüntüleme yapılmaması ile ilgili önerilerin olduğu “TOP 5” listesi yayınlanmıştır [32]. Ayrıca gereksiz yapılan görüntülemelerin altında yatan nedenleri ortaya koymaya yönelik de pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin; Kanadalı onkologların kılavuzlara bakış açısı ile ilgili bir çalışma da, onkologların %80 ‘nin kılavuzları iyi, eğitici bir araç olarak gördüğünü ancak sadece %50’sinin klinik pratikte kılavuzları kullandığını ortaya koymuştur [33]. Demetrios Simos ve ark.’nın 2014 yılında yaptığı bir çalışma da "Kanadalı doktorların %81,5’inin (141/173) evreleme görüntülemesi ile ilgili en az bir kılavuzdan haberdar olduğunu, bunların da %88,7’sinin (125/141) zamanlarının en az yarısında kılavuzlara uyduğunu, %63’ünün (89/141) kılavuzları çok veya oldukça çok yararlı bulduğunu ve %77,3’ünün (109/141) de kılavuzlardaki kanıtların güvenilir olduğunu düşündüklerini" ortaya koymuştur. Aynı çalışmada Kanadalı doktorların %60’ının (103/173) 2012 ASCO “TOP 5” önerilerini okuduğu, buna rağmen “TOP 5” listesinden haberdar olan doktorların %65’inin (67/103) bu liste vasıtasıyla istedikleri görüntüleme incelemelerinin miktarını, %81,6’sının (84/103) ise istedikleri görüntüleme incelemelerinin çeşidini değiştirmeyeceği cevabını verdiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın diğer bir çarpıcı verisi de medikal onkologların diğer doktor gruplarına (radyasyon onkologları, cerrahlar) göre kılavuzları daha az kabul ediyor olmalarıdır (sırasıyla %54,5, %92, %95) [32]. Tüm bu veriler ışığında kılavuzların önerileri ile doktorların klinik pratikte yaptıkları arasında bağlantısızlık olduğu görülmekte ve bunun nedeninin multifaktöriyel olabileceği düşünülmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalarda bahsedilen nedenler genel olarak üç başlık altında incelenmiştir; a)doktordan kaynaklanan

nedenler, b) hastadan kaynaklanan nedenler, c) hasta ve hastalık özellikleri ile ilişkili nedenler.

Doktorlardan kaynaklanan nedenleri inceleyen çalışmaların bazıları ; Demetrios Simos ve ark., yaptıkları çalışmaya dahil ettiği doktorların görüntüleme istemlerine gerekçe olarak şüpheli öykü ve fizik muayene bulgularının ve tümörün triple negatif veya HER-2 pozitif olması durumlarını gösterdiklerini buna karşın görüntüleme incelemelerine ulaşım kolaylığını, hastaların taleplerini ve yasal korkuları birer gerekçe olarak göstermediklerini belirtmişlerdir [32]. Aynı şekilde Canaba ve ark. da yaptıkları meta-analizde kılavuzlardan haberdar olmama, kılavuzları kabul etmeme, önceki pratikler veya hasta tercihleri gibi nedenlerin kılavuz önerilerine uymamada katkısının çok az olduğunu söylemişlerdir [34]. Her ne kadar Demetrios Simos ve ark.'nın yaptığı çalışmaya dahil ettiği Kanadalı doktorlar ileri tetkik isterken şüpheli semptom ve fizik muayene bulgusu olmasına önem verdiklerini belirtse de pratikte gerek bizim çalışmamızdan gerekse dünyanın diğer kanser merkezlerindeki çalışmalardan [17] anlaşılacağı üzere ileri görüntüleme istenen erken evre MK'li hastalarda şüpheli semptom ve fizik muayene bulgusu saptama yüzdeleri oldukça düşüktür. Yine Demetrios Simos MD ve ark.'nın yaptığı çalışmaya dahil ettiği Kanadalı doktorların görüntüleme istemlerine gerekçe olarak ulaşım kolaylığı göstermemelerine karşın bizim çalışmamızdaki İG'ler içinden çarpıcı şekilde fazlaca istendiğini saptadığımız PET/BT incelemesinin özellikle 2009 yılı ve sonrasında daha çok çekilmesi ile ilgili gözlemimiz PET/BT cihazının hastanemize alınış tarihi olan 2008 yılı sonu ile dolayısıyla ulaşım kolaylığı ile bağlantılı olabileceğini düşündürür

niteliktedir. Boston'daki bir kanser merkezinde Britany L. Bychkovsky ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da "Neden öneriler İG isteme oranlarında büyük değişiklik yapamıyor?" başlığı altında bu konu ile ilgili birkaç gerekçe belirtilmiştir. Onlar, literatürdeki çalışmalarda gizli metastaz saptama aralığının geniş olmasının doktorları modern görüntüleme tetkikleri kullanımına yönlendirdiğini, ayrıca doktorların daha agresif hastalık fenotipine sahip olan triple negatif veya HER-2 pozitif erken evre MK'da, BT görüntülemelerinin gizli metastazları saptamada bir rolü olabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir [30].

Hastalardan kaynaklanan nedenleri inceleyen çalışmalardan örnek verecek olursak; Demetrios Simos ve ark.'nın yukarda da bahsettiğim çalışmasına dahil ettiği doktorların "hastaların talepleri ileri tetkik istemeyi etkilemiyor" söylemine karşın hastaların İG yapılmasından algıladıkları ve beklentilerini irdelemek için yapmış olduğu başka bir çalışmasındaki veriler ileri tetkik istemede hastaların da tesiri olabileceğini düşündürür niteliktedir. Buna göre; çalışmada hastaların %57,1'inin "görüntülemelerle metastaz saptama olasılığı <%10 olsa bile evreleme taramalarının yapılması isterdim.", %70,4 'ünün de "kılavuz önerisiyle olsa bile doktorum evreleme görüntülemesi yapmasaydı kendimi kötü hissederdim." cevabını verdikleri ifade edilmiştir. Aynı çalışmada verilen cevaplara gerekçe olarak hastaların evreleme görüntülemelerinden algıladıkları şöyle belirtilmiştir; "Evreleme görüntülemeleri uzak metastazları erken yakalayabilir, bu şekilde ölüm ihtimalini azaltabilir ve evreleme amacıyla İG yapılması kendilerini huzurlu hissetmelerini sağlar." Bunun üzerine Demetrios Simos ve ark.'ı daha önce de belirttiğim ve erken evre MK 'de uzak

metastaz saptama yüzdelerinin düşük olduğu bir çalışmanın [9] verilerini öne sürerek İG'lerin minimal yararların olduğu hususunda hastaların eğitilmesinin de gereksiz tetkik istemlerini azaltabileceğini vurgulamışlardır [35]. Bir başka kontrollü çalışmada da uzak metastaz saptamak için rutin görüntüleme yapılmasının semptom geliştikten sonra görüntüleme yapılmasına göre sağkalım veya hayat kalitesi arttırmada ek bir fayda sağlamadığı ortaya konularak İG'lerin yararlarının minimal olduğu bir kez daha vurgulanmıştır [20]. Britany L. Bychkovsky ve ark.'ı da çalışmalarında İG istemede hastaların da payı olabileceği ile ilgili gözlemlerini sunmuşlardır. Onlara göre hastalar, evreleme taramalarını standart bakımın bir parçası olarak gördükleri için çoğu zaman evreleme taramalarının yapılmasını istemektedir [30].

Kılavuzlar ile uyumsuz görüntüleme istemede etkili olabilecek hasta ve hastalık özellikleri ile ilişkili nedenleri inceleyen çalışmalardan bahsedecek olursak; Britany L. Bychkovsky ve ark., doktorların agresif fenotipe sahip (TNMK veya HER-2 pozitif) MK'da ileri tetkik istemenin faydalı olacağı görüşünü irdelemek için ocak 2006-aralık 2007 tarihleri arasında Boston'da bulunan 2 farklı akademik merkezin TNMK veya HER-2 pozitif, evre 2 hastalarındaki uzak metastaz saptama oranlarını incelemişler ve bu alt gruptaki metastaz yüzdelerinin hormon reseptörü pozitif olanlarla benzer olduğunu saptamışlardır (ER/PR pozitif hastalarda %2,2 , TNMK'li hastalarda %2,1 , HER-2 pozitif hastalarda %1.9). Aynı zamanda bu inceleme sonucunda evreleme taraması yapılan ve sonrasında metastatik hastalık gelişen hastaların %85'inde yapılan başlangıç görüntülemelerinde, gelişen metastatik hastalığın yerini doğrulayacak herhangi bir anormal bulgunun olmadığını da ortaya

koymuşlardır. Tüm veriler doğrultusunda semptomu olmayan erken evre MK'li hastalarda agresif fenotipe göre İG istemenin faydalı olmayacağını buna karşın sadece metastatik hastalığı işaret eden fokal semptom ve bulgusu olan erken evre MK'li hastalarda İGT yapılmasının uygun olacağını savunmuşlardır [30]. Andrew C. Pellet ve ark. ise çalışmalarında ileri görüntüleme istemeyi etkileyebilecek başka bir faktör olarak aksiller lenf nodu tutulumu durumunu incelemişler ve sonuç olarak klinik olarak nod negatif ve erken evre MK olup operasyon sonrası histopatolojik olarak nod pozitifliği saptanan evre I, II, IIIB hastaların operasyon sonrası histopatolojik olarak nod pozitifliği saptandığı için yaklaşık %44'ünde (50/113) uzak metastaz saptamak amacıyla postoperatif olarak en az bir görüntüleme yapılmış ancak bunların hiçbirinde metastaz saptanmadığını ortaya koymuşlardır (hastaların %66'sının bir lenf nodu pozitif, %18'inin iki lenf nodu pozitif, %11'inin üç lenf nodu pozitif, %4'ünün dört ve üzeri lenf nodu pozitifliği vardı, evre IIIB bir tane hasta vardı, yani evre İG istemede karıştırıcı faktör değildi) [23]. Babara Dull ve ark.'da 1998-2012 tarihleri arasında Washington Üniversitesi'nde erken evre MK tanısı konulan hastalarda aşırı toraks BT kullanımı ile ilgili çalışmalarında ileri görüntüleme istemeyi etkileyebilecek faktörler olarak hastanın tanı yaşı ve tümör belirteç durumu üzerinde durmuşlar ve toraks BT çekilen hasta popülasyonunun daha genç ve yüksek tümör belirteç değerine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ileri görüntüleme isteme oranlarındaki artışın hastalık evresi, tümör boyutu ve aksillar lenf nodu tutulum sayısı, ER/PR reseptör negatifliği ve HER-2 pozitifliği ile de alakalı olduğunu saptamışlardır ($p<0.01$). Ancak sonrasında insidental pulmoner nodül ve pulmoner metastaz

bulunan hasta grupları arasında yaş, tümör belirteç yüksekliği, hastalık evresi, tümörün boyutu ve aksillar lenf nodu tutulum sayısı, ER/PR reseptör negatifliği ve HER-2 pozitifliği açısından herhangi bir fark olmadığının saptanması üzerine tüm bu faktörlerin İG istemeyi etkileyecek faktörler içinde olmaması gerektiğini belirtmişlerdir [24].

Bizim çalışmamızda da, evre I/II hastalarda İG yapmayı etkileyebilecek faktörleri belirleyebilmek için bu evredeki hastalar öncelikle biyoguplarına [biyogrup 1: HR(+)/HER-2(-) ; biyogrup 2: HR(+)/HER-2(+) ; biyogrup 3: HR(-)/HER-2(+) ; biyogrup 4: HR(-)/HER-2(-)] ayrılmıştır (**Tablo.4 ve 5**). Biyogruplara göre İG isteme durumu ile ilgili olarak evre IA hastalarda her bir biyogrupta iG isteme yüzdeleri (sırasıyla %80, %73, %91, %83) benzer şekilde yüksek olmakla birlikte HR(-)/HER-2(+) olan hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Evre IB hastalarda ise yine dört biyogrupta da İG isteme yüzdeleri (sırasıyla %70, %100, %100, %100) yüksek bulunmakla birlikte HR(+)/HER-2(-) olan hasta grubunda daha düşük saptanmıştır. Evre IIA hastalar içinde de; HR(+)/HER2(+) ve HR(-)/HER2(+) olan biyogrupta İG ve PET/BT isteme yüzdeleri diğer iki gruba göre biraz daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla İG isteme yüzdeleri %97 ve %95 ; PET/BT isteme yüzdeleri %81 ve % 82). Bu nedenle de tümörün HR negatif veya HER-2 pozitif olması durumlarının MK ile ilgilenen doktorları daha çok İG istemeye yöneltmiş olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca evre II hastalarda tüm biyogruplarda genel olarak İG ve PET/BT isteme yüzdelerinin evre I hastalardan biraz daha yüksek saptanması da (evre I'lerde %80,5; evre II'lerde %90) evrenin artması ile İG isteme durumu arasında ilişki olabileceğini

düşündürmektedir. Biyogrup analizlerinde İG istemeyi makul kılacak gerekçe yüzdelerinin düşük bulunması (evre I hastalarda %17 evre II hastalarda %20,5) ise, MK ile ilgilenen doktorların İG isterken hastaların metastatik hastalığı işaret eden semptom, fizik muayene ve anormal laboratuvar bulgusu olup olmasını çok da önemsemediklerini düşündürür niteliktedir.

Erken evre MK'de İG istemeyi etkileyebilecek faktörleri daha ayrıntılandırabilmek için yaptığımız logistik regresyon analizi (Tablo.7) sonucunda ise tanı yaşı küçüldükçe ($p=0,025$), PR yüzdesi ($p=0,021$) ve tümör boyutu ($p=0,012$) arttıkça, hastanın aksiller lenf nodu tutulumu varsa ($p=0,022$) ve dolayısıyla da evre arttıkça daha çok İG incelemesi yapıldığı saptanmıştır. Oysaki uluslararası kılavuzlar erken evre MK'de evreleme için İG isterken hastalarının evresine ve anormal semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgusu olup olmasına göre karar verilmesini önermişlerdir.

Asemptomatik erken evre MK'li hastalarda gereksiz (kılavuzların önerileriyle uyumsuz) görüntüleme istemenin getirdiği pek çok olumsuzluk olduğu düşünülebilir. Örneğin; gereksiz tetkikler sonucu saptanan bulguları aydınlatmak için ek tetkik isteme ihtiyacı doğacak, bu da hem sağlık maliyetlerini hem de hastaların radyasyon maruziyetini arttıracaktır. Ayrıca aydınlatıcı olmayan ve invazif olabilecek pek çok ek değerlendirmeler yapmak zorunda kalınacak ki bu da hastaların sağlıkla ilişkili endişelerini daha da arttıracaktır. Üstelik definitif tedavinin gecikmesine de neden olabilecektir. Artan sağlık maliyetleri ile ilgili birtakım bilgiler verecek olursak; Birleşmiş Milletler'e göre 2010 yılında kanser için toplamda 125 milyar dolar

harcandığı bunun sağlık bakımına ayrılan kaynakların %30'unu oluşturduğu ancak bu kadar harcanan paranın sağlığı direkt olarak iyileştirmede olduğu çünkü kaynakların çoğunun önerilenden fazla tetkik etmek gibi gereksiz sağlık bakımlarına kullanıldığı vurgulanmıştır [21]. Ayrıca Medicare sistemine bağlı kanser merkezlerinin hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, MK'li hastalar için her yıl hasta başına harcanan ortalama maliyetin %4,1 (23,549 dolardan 33,609 dolara) ve görüntüleme maliyetlerinin ise hasta başına yıllık %9,9 arttığı (840 dolardan 1681 dolara) belirtilmiştir [22]. Gereksiz görüntülemelerin neden olduğu bir diğer olumsuzluk olan saptanan şüpheli bulguları açıklayabilmek için ek görüntüleme ve girişimsel işlem yapma ihtiyacının doğması ile ilgili bizim çalışmamızın bulguları şöyledir; cerrahi sonrası histopatolojik TN evresi I-II olan ve İG yapılmasını makul kılacak bir gerekçesi olmadığı halde İG yapılmış 353 hastanın sadece 4'ünde metastaz saptanmış, 349 hastada ise aşırı tanı (overdiagnosis) durumları (hepatosteatoz, hemanjiom, kemikte sklerotik lezyon...gibi) oluşmuş ve oluşan bu aşırı tanı durumlarını aydınlatabilmek için 95 ek görüntüleme ve 21 ek girişimsel işlem yapılmıştır. Ek görüntüleme ve girişimsel işlemlerle ilgili diğer çalışmalardan da örnek verecek olursak; daha öncede belirttiğim bir çalışmada Nisan 2009 - Nisan 2013 tarihleri arasında asemptomatik, preoperatif nod negatif olup, postoperatif nod pozitifliği saptanan erken evre MK'li 113 hastanın %44'üne (50/113) evreleme için en az bir tetkik çekildiği (toplamda 96 görüntüleme yapılmış), %26'sına (13/113) başlangıç görüntülemesi sonrası ek tetkik yapıldığı bunun da 96 görüntülemeye ek olarak 14 görüntüleme ve 5 girişim daha anlamına geldiği belirtilmiştir. Çekilen 96

görüntülemenin evreleme için ilk değerlendirmeye 88,963 dolar ek maliyet getirdiği, çekilen 14 ek tetkik ve 5 girişimin ise 27,942 dolar daha ek maliyet getirdiği gözler önüne serilmiştir [23]. Gereksiz istenen görüntülemelerin neden olduğu ek görüntüleme ve girişimsel işlemlerle ilgili literatürde daha pek çok çalışma bulunmaktadır [19, 24]. Bunlardan J.J. James ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçları evreleme için rutin BT kullanımının asemptomatik, kötü prognozlu [Nottingham Prognostic Index>5.4, NPI= 0.2X tümör boyutu(cm)+ histolojik grad (1-3)+ lenf nodu tutulumuna göre evre sayısı(1-3)] hastalarda bile sınırlı bir değere sahip olduğu ve yapılan görüntülemeler ile yalancı yüksek pozitiflik değerlerinin ortaya çıktığı verisini sunması nedeniyle oldukça çarpıcıdır [19].

Çalışmalar sadece gereksiz görüntülemelerin getirdiği ek görüntüleme ve girişimsel işlem yapılması ihtiyacı ile ilgili veriler üzerinde yoğunlaşmamış aynı zamanda gereksiz görüntüleme incelemesi - özellikle de BT ve PET/BT - istemenin oluşturduğu radyasyon maruziyeti ve bunun gelecekte oluşturacağı kanser riski ile ilgili veriler de sunarak durumun ne kadar önem arzettiğini gözler önüne sermeyi amaçlamıştır. Bu doğrultuda Brenner ve Hall ve ark., Birleşmiş Milletler'de kanserlerin %1,5-2'sinin BT görüntülemeleri kaynaklı olabileceğini öne sürmüşlerdir [25]. Brenner DJ. ve ark.'nın akciğer kanseri için BT görüntülemeleri yapılması ile ilişkili radyasyon riskini değerlendiren, daha önceden yapmış oldukları başka bir çalışmasında 50 yaşından 75 yaşına kadar yıllık görüntüleme yaparak akciğerde meydana gelecek radyasyon hasarının kendisinin akciğer kanserini yaklaşık %1,8 arttıracakını da dile getirmişlerdir [26]. Tüm bu olumsuzluklara rağmen Birleşmiş Milletler'de yıllık çekilen

BT sayısının 1980’de 3milyon iken 2007’de 70 milyona çıktığı belirtilmiştir [27]. Çekilen bu 70 milyon BT görüntülemesinin gelecekte yaklaşık olarak 29,000 kanserle sonuçlanabileceği ve özellikle abdomino-pelvik, toraks ve kranyal BT ve toraks BT anjiyografisinin yeni kanserlere en çok sebebiyet verebilecek görüntülemeler olduğu vurgulanmıştır [28]. Buna benzer bir şekilde Rebecca Smith-Bindman ve ark. da çalışmalarında bir kraniyal BT’nin oluşturduğu hayat boyu atfedilebilir kanser riskini 1000 hastada 0,23 kanser (aralık, 0,03-0,70), bir multifaz abdomen-pelvis BT’nin oluşturduğu hayat boyu atfedilebilir kanser riskini ise 1000 hastada 4 kanser (aralık, 0,8-11,1) olarak hesaplamışlardır [27]. Radyasyon dozu ile ilişkili kanser riskinin yüksek olduğu gruplar ise; 35-54 yaş arası veya 18 yaşından küçük olanlar ve kadın cinsiyet olarak açıklanmıştır [28].

Gereksiz görüntülemenin getirdiği bir diğer olumsuzluk olarak definitif tedaviye başlama süresinin uzamasına ilişkin literatürde tedavi gecikmesinin sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışmalar yapılmış ancak bu çalışmaların sonuçlarında zıtlıklar bulunmaktadır. Kimi çalışmalar tedavi gecikmelerinin sağkalım oranlarını azalttığını [36-40] kimisi ise arttırdığını [41] kimisi de tedavi gecikmelerinin sağkalım oranları üzerine etkisinin olmadığını [42-44] öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızın bu konu ile ilgili verileri ise şöyledir (**Şekil 5**) ;

Evre I-II olan hastalarda cerrahi sonrası definitif tedaviye başlama süresinin ortalaması $49,9 \pm 47,7$ gün (1-504 gün), medyanı ise 41,5 gündür. Bu grupta İG istenmiş hastalarda cerrahi sonrası definitif tedaviye başlama süresinin ortalaması

49,3 $\pm$ 45,7 gün, İG istenmeyen evre I-II hastalarda ise 53,6 $\pm$ 60 gün olup İG istenen ve istenmeyen hastalarda cerrahi sonrası definitif tedaviye başlama süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,5). Ayrıca evre III hastaların da %99'una İG tetkik istenmiş olmasına rağmen definitif tedaviye başlama süresinin ortalaması 44,6 $\pm$ 30 gün (10-301 gün), medyanı 40 gün olarak saptanmıştır. Dolayısıyla çalışmamıza dahil ettiğimiz evre I-II-III hastalarda İG isteme sürecinin definitif tedaviyi verme süresini uzatmadığı anlaşılmıştır.

Çalışmamız -bildiğimiz kadarıyla- Türkiye'de, erken evre meme kanserinde başvuruda yapılan metastaz taramalarının kılavuzlar ile uyumluluğunu inceleyen ilk çalışmadır. Kliniğimizdeki MK hasta dosyalarından çalışmamız için verileri toplarken karşılaştığımız birtakım zorluklar olmuştur. Örneğin hasta dosyalarında İG yapmayı geçerli kılacak semptom ve fizik muayene bulguları ile ilgili verilerin yetersiz veya özensiz kaydedilmiş olması, 2010 yılı öncesindeki hastaların anormal laboratuvar bulguları ve ilk değerlendirmede istenen görüntülemeleri ile ilgili elektronik verilerin hastanemizin taşınma sürecinden ötürü kaybolması, bunların ve tetkiklerini dış merkezlerde yapıp sonraki değerlendirmeleri için kliniğimize gelen hastaların laboratuvar ve görüntüleme incelemelerinin birer örneklerinin kendi hasta dosyalarımızda yeterli bir biçimde bulunmayışı, bu nedenle de laboratuvar tetkikleri ve görüntülemelerin özellikle hangi hekimler tarafından istendiğinin saptanamaması ve hastaların hem bizdeki hem de dış merkezlerdeki kemoradyoterapi bilgilerinin eksik olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarını oluşturmuştur.

Özetle, yaptığımız bu çalışma ile kliniğimize başvuran evre I-II MK'li hastalarda evreleme amacıyla yapılan ileri görüntüleme incelemelerinin (BT, MRI, TVKS, PET/BT) uluslararası kılavuzlarla ne kadar uyumlu olduğunu, uygunsuz istenen görüntülemelerin miktarını ve kendi içinde sıklığını, uygunsuz görüntüleme istemenin altında yatabilecek nedenleri ve getirdiği olumsuzlukları, evre III hastalarda ise ileri görüntüleme istemleri ile ilgili birtakım tanımlayıcı hasta / hastalık özelliklerini ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu doğrultuda evre I hastaların %80,5'ine İG, yaklaşık yarısına (%48) PET/BT; evre II hastaların ise %90'ına İG, %68,6'sına PET/BT istendiği saptanmıştır. Bunların içinden gerekçe olmadan tüm evre I-II hastaların %87'sine İG yapıldığı, bu kadar çok İG yapılmasına rağmen evre I hastalarda hiç metastaz saptanmadığı, evre II hastaların ise sadece %1'inde metastaz saptandığı ortaya konulmuştur. Bu kadar çok İG istemeyi etkileyebilecek hasta/ hastalık özellikleri ile ilişkili faktörler incelenmiş olup; hasta yaşı küçüldükçe, PR yüzdesi ve tümör boyutu arttıkça , hastanın aksiller lenf nodu tutulumu var ise ve dolayısıyla da evre arttıkça hekimlerin İG istemeye daha çok yönelmiş olduğu bulunmuştur. Tüm görüntülemeler içinde en sık başvuru alan görüntüleme yönteminin tüm evrelerde (I, II, III) PET/BT (%45) olduğu, ikinci sırada BT (%22), üçüncü sırada ise TVKS (%14) olduğu saptanmıştır. PET/BT'nin istenme sıklığının özellikle bu görüntülemenin hastaneye alınış tarihi (2008 yılı sonu ve sonrası) ile arttığı dolayısıyla İG istemede ulaşım kolaylığının da etkili olabileceği gözlemlenmiştir. Ayrıca evreleme amacıyla istenen İG sonucunda saptanan anormallikleri aydınlatabilmek için evre I-II hastalarda 95 ek görüntüleme ve 21 ek girişimsel işlem ve evre III hastalarda ise 40

ek görüntüleme ve 7 girişimsel işlem yapılmış olduğu, bu kadar çok görüntüleme yapılmasına rağmen tüm evrelerde (I/II/III) İG isteme sürecinin cerrahi sonrası definitif tedaviye başlama süresini uzatmadığı, yaklaşık 45-50 gün içinde kemoterapi veya radyoterapinin başlanabildiği anlaşılmıştır. Bu veriler ışığında uluslararası kılavuzların önerileriyle de uyumlu olarak biz de hekimlerin asemptomatik erken evre MK'li hastalarda daha az İG incelemesi yapmasını, İG yaparken hastanın evresine ve metastatik hastalığı işaret edecek semptom , fizik muayene ve/veya laboratuvar anormalliği olup olmamasına göre karar vermesini önermekteyiz.

5.KAYNAKLAR

1. *Worldwide Data*. [cited 2017 eylül 14]; Available from: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>.
2. *Türkiye'de Kanser Kayıtçılığı*. [cited 2017 temmuz 5]; Available from: <http://kanser.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html>.
3. *NCCN Guidelines Version 1.2016 , Breast Cancer Screening and Diagnosis*. [cited 2016 eylül 6]; Available from: <https://www.nccn.org/>.
4. C., O. *Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Türkiye'de Güncel Durum*. 2014 [cited 2017 Temmuz 5]; Available from: <http://kanser.gov.tr/Dosya/Medya/Haberler/cansu.pdf>.
5. *NCCN Guidelines Version 2.2017 Breast Cancer*. 2017 [cited 2017 Mayıs 5]; Available from: <http://www.nccn.org/patients>.
6. Senkus, E., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2013. **24**(suppl_6): p. vi7-vi23.
7. *Imaging and tumor marker tests for breast cancer*. 2016 [cited 2016 EYLÜL 9]; Available from: <http://consumerhealthchoices.org/wp-content/uploads/2013/02/ChoosingWiselyBreastCancerTestsASCO-ER.pdf>.
8. Harrison, P. *Use of Imaging Still High in Early-Stage Breast Cancer*. 2016 [cited 2016 eylül 9]; Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/859509>.
9. Brennan, M. and N. Houssami, *Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer*. The Breast, 2012. **21**(2): p. 112-123.

10. Puglisi, F., et al., *Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications*. Annals of Oncology, 2005. **16**(2): p. 263-266.
11. Lee, B., et al., *The clinical significance of radiologically detected silent pulmonary nodules in early breast cancer*. Annals of oncology, 2008. **19**(12): p. 2001-2006.
12. Ravaioli, A., et al., *Staging of breast cancer: new recommended standard procedure*. Breast cancer research and treatment, 2002. **72**(1): p. 53-60.
13. Barrett, T., et al., *Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how*. British journal of cancer, 2009. **101**(9): p. 1522.
14. Kim, H., et al., *The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast carcinoma*. Breast cancer research and treatment, 2011. **126**(3): p. 637-641.
15. Gerber, B., et al., *Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread*. Breast cancer research and treatment, 2003. **82**(1): p. 29-37.
16. Makarov, D.V., et al., *Regional-level correlations in inappropriate imaging rates for prostate and breast cancers: potential implications for the choosing wisely campaign*. JAMA oncology, 2015. **1**(2): p. 185-194.
17. Crivello, M.L., et al., *Advanced imaging modalities in early stage breast cancer: preoperative use in the United States Medicare population*. Annals of surgical oncology, 2013. **20**(1): p. 102-110.
18. Kamal, A., et al., *Is advanced imaging in early-stage breast cancer ever warranted? Reconciling clinical judgment with common quality measures*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2016. **14**(8): p. 993-998.

19. James, J., et al., *CT staging for breast cancer patients with poor prognostic tumours*. The Breast, 2012. **21**(6): p. 735-738.
20. Keating, N.L., et al., *Surveillance testing among survivors of early-stage breast cancer*. Journal of clinical oncology, 2007. **25**(9): p. 1074-1081.
21. Wennberg, J.E., E.S. Fisher, and J.S. Skinner, *Geography and the debate over medicare reform*. Health Affairs, 2003: p. W96.
22. Dinan, M.A., et al., *Changes in the use and costs of diagnostic imaging among Medicare beneficiaries with cancer, 1999-2006*. Jama, 2010. **303**(16): p. 1625-1631.
23. Pellet, A.C., M.Z. Erten, and T.A. James, *Value analysis of postoperative staging imaging for asymptomatic, early-stage breast cancer: implications of clinical variation on utility and cost*. The American Journal of Surgery, 2016. **211**(6): p. 1084-1088.
24. Dull, B., et al., *Overuse of Chest CT in Patients With Stage I and II Breast Cancer: An Opportunity to Increase Guidelines Compliance at an NCCN Member Institution*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017. **15**(6): p. 783-789.
25. Brenner, D.J. and E.J. Hall, *Computed tomography—an increasing source of radiation exposure*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(22): p. 2277-2284.
26. Brenner, D.J., *Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer*. Radiology, 2004. **231**(2): p. 440-445.
27. Smith-Bindman, R., et al., *Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer*. Archives of internal medicine, 2009. **169**(22): p. 2078-2086.
28. de González, A.B., et al., *Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007*. Archives of internal medicine, 2009. **169**(22): p. 2071-2077.

29. *Radiation Dose in X-Ray and CT Exams, What are x-rays and what do they do.* 2017 [cited 2017 agosto 15]; Available from: <http://www.radiologyinfo.org>.
30. Bychkovsky, B.L. and N.U. Lin, *Imaging in the evaluation and follow-up of early and advanced breast cancer: When, why, and how often?* The Breast, 2017. **31**: p. 318-324.
31. Simos, D., B. Hutton, and M. Clemons, *Are physicians choosing wisely when imaging for distant metastases in women with operable breast cancer?* Journal of oncology practice, 2014. **11**(1): p. 62-68.
32. Simos, D., et al., *Imaging for metastatic disease in patients with newly diagnosed breast cancer: are doctor's perceptions in keeping with the guidelines?* Journal of evaluation in clinical practice, 2015. **21**(1): p. 67-73.
33. Graham, I.D., et al., *Ontario doctors' attitudes toward and use of clinical practice guidelines in oncology.* Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2007. **13**(4): p. 607-615.
34. Cabana, M.D., et al., *Why don't physicians follow clinical practice guidelines?: A framework for improvement.* Jama, 1999. **282**(15): p. 1458-1465.
35. Simos, D., et al., *Patient perceptions and expectations regarding imaging for metastatic disease in early stage breast cancer.* SpringerPlus, 2014. **3**(1): p. 176.
36. Elwood, J.M. and W.P. Moorehead, *Delay in diagnosis and long-term survival in breast cancer.* Br Med J, 1980. **280**(6227): p. 1291-1294.
37. Wilkinson, G.S., et al., *Delay, stage of disease and survival from breast cancer.* Journal of chronic diseases, 1979. **32**(5): p. 365-373.
38. Robinson, E., et al., *Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival.* Cancer, 1984. **54**(7): p. 1454-1460.

39. Feldman, J.G., et al., *The effects of patient delay and symptoms other than a lump on survival in breast cancer*. Cancer, 1983. **51**(7): p. 1226-1229.
40. Karjalainen, S., et al., *Survival of female breast cancer patients in Finland and in Estonia: stage at diagnosis important determinant of the difference between countries*. Social Science & Medicine, 1989. **28**(3): p. 233-238.
41. Berkson, J. *PROGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS OF BREAST-A REVIEW OF RECENT EXPERIENCE OF MAYO CLINIC*. in *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum*. 1962. WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 605 THIRD AVE, NEW YORK, NY 10158-0012.
42. Dennis, C.R., B. Gardner, and B. Lim, *Analysis of survival and recurrence vs. patient and doctor delay in treatment of breast cancer*. Cancer, 1975. **35**(3): p. 714-720.
43. Neave, L.M., B.H. Mason, and R.G. Kay, *Does delay in diagnosis of breast cancer affect survival?* Breast Cancer Research and Treatment, 1990. **15**(2): p. 103-108.
44. Fisher, E.R., C. Redmond, and B. Fisher, *A perspective concerning the relation of duration of symptoms to treatment failure in patients with breast cancer*. Cancer, 1977. **40**(6): p. 3160-3167.