

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

**MEME KANSERİNDE TC-99M V-DMSA (PENTAVALAN-
DİMERKAPTOSÜKSİNİK ASİD) SİNTİGRAFİSİ İLE F-18 FDG PET/BT
ÇALIŞMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE SİNTİGRAFİK ÇEKİMLER
ESNASINDA MEME YASTIĞI İLE POZİSYONLANMIŞ VE
POZİSYONLANMAMIŞ GÖRÜNTÜLERİN KARŞILAŞTIRILMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. SEZEN ELHAN VARGÖL
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2014**

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

**MEME KANSERİNDE TC-99M V-DMSA (PENTAVALAN-
DİMERKAPTOSÜKSİNİK ASİD) SİNTİGRAFİSİ İLE F-18 FDG PET/BT
ÇALIŞMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE SİNTİGRAFİK ÇEKİMLER
ESNASINDA MEME YASTIĞI İLE POZİSYONLANMIŞ VE
POZİSYONLANMAMIŞ GÖRÜNTÜLERİN KARŞILAŞTIRILMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. SEZEN ELHAN VARGÖL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ESER LAY ERGÜN**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli katkı ve emeklerinden dolayı başta tez danışmanın Sayın Prof. Dr. Eser Lay Ergün'e olmak üzere, Medikal Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. M. Kadri Altundağ'a, Ankara Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan Ergün'e, Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Can Ateş'e, Medikal Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi Uzm. Dr. Taner Babacan'a, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi arkadaşım Dr. Osman Kupik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Değerleri hocalarım Prof. Dr. Belkıs Erbaş, Prof. Dr. Meltem Çağlar Tuncalı, Prof. Dr. Ömer Uğur, Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı, Doç. Dr. M. Fani Bozkurt, Doç. Dr. Murat Tuncel ve Yrd. Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya ve emekli olan hocam Prof. Dr. Biray Caner'e Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi birikimi ve deneyimlerini aktardıkları için çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Bana hep destek olan canım eşim Dr. Erdem Vargöl'e ve beni bu günlere getiren sevgili annem, babam ve kardeşlerim ile Em. Ağır Ceza Hâkimi rahmetli dedem Mehmet Elhan'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Sezen ELHAN VARGÖL, Meme kanserinde Tc-99m V-DMSA (Pentavalan-Dimerkaptosüksinik Asid) sintigrafisi ile F-18 FDG PET/BT çalışmalarının karşılaştırılması ve sintigrafik çekimler esnasında meme yastığı ile pozisyonlanmış ve pozisyonlanmamış görüntülerin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Metabolik ve fonksiyonel görüntüleme ajanı olan F-18 FDG PET/BT (Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi), meme kanseri tanısı alan hastaların evrelemesi, tedavi yanıtı değerlendirilmesi ve nüks şüphesi varlığında yeniden evreleme amaçlı uygulanan bir yöntemdir. Tc-99m V-DMSA onkofilik bir tümör görüntüleme ajanıdır. Özellikle tiroid medüller karsinom başta olmak üzere pek çok tümörde tutulumu gösterilmiştir. Meme kanserinde Tc-99m V-DMSA tutulumu ile ilgili kısıtlı klinik çalışma mevcuttur. Çalışmamızda; klinik olarak meme kanserinde Tc-99m V-DMSA sintigrafisinin FDG PET/BT ile karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca, Tc-99m V-DMSA SPECT'te meme dokusunun meme yastığı-pozisyonlamalı ve meme yastığı-pozisyonlamasız görüntüleri ile FDG PET/BT çalışmaları karşılaştırılarak, görüntü kalitesi üzerine olan farkların ortaya konması planlandı. Meme kanserli 23 hastada F-18 FDG PET/BT ile Tc-99m V-DMSA planar ve SPECT görüntüleri birebir karşılaştırılarak değerlendirildi. Değerlendirme hem görsel, hem de kantitatif olarak yapıldı. Her iki çalışmada da, tümör odaklarındaki aktivite tutulumları görsel olarak (GTP) 0 ile 3 arasında sınıflandırıldı. Kantitatif değerlendirme için F-18 FDG PET/BT görüntülerinde SUVmaks değerleri, Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülerinde V-DMSA tutulum oranı (DTO) kullanıldı ve bu oran " $DTO = \frac{IAS_{tümör}}{IAS_{zemin}} \times 100$ " formülü ile hesaplandı. Planar Tc-99m V-DMSA görüntüleri odakları saptamada başarısızdı. Kemik metastazlarında, Tc-99m V-DMSA SPECT ve FDG PET/BT arasında GTP verilerinin karşılaştırılmasında düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi (SKK=0.365; %95 güvenirlilik aralığı: 0.235-0.482). Memede primer tümörün değerlendirmesinde veri sayısı 8 olup, sayıca yetersizdi; tetkikler

arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Aksiller lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde, PET/BT'de FDG tutan odakların %30,33'ü Tc-99m V-DMSA SPECT ile izlendi. Mediastinal-parasternal-abdominopelvik-diğer lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde iki tetkik arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Akciğerde FDG tutan 43 metastatik odağın, 1 tanesinde Tc-99m V-DMSA tutulumu görüldü. PET/BT'de FDG tutulumu izlenen karaciğer lezyonların %37,5'i Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülerde de izlendi. İki hastada izlenen 2 adet beyin metastazında Tc-99m V-DMSA tutulumu olmakla birlikte, bu lezyonların birinde FDG tutulumu görülmedi. Memede ve aksiller bölgedeki odakların toplamı üzerinden, meme yastıklı/meme yastıksız Tc-99m V-DMSA SPECT görüntüleri ile yapılan kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte meme yastıklı çalışma ile olan karşılaştırmada korelasyon katsayısında artış trendi görüldü (meme yastıksız SKK= 0,212; meme yastıklı SKK= 0,319). Birkaç ek metastatik odakta ve benign durumlarda Tc-99m V-DMSA tutulumu saptandı. Sonuç olarak; çalışmamız klinik olarak meme kanserinde Tc-99m V-DMSA sintigrafisi ile FDG PET/BT'yi karşılaştıran ilk klinik çalışmadır. Meme kanseri metastazlarını göstermede Tc-99m V-DMSA sintigrafisi FDG PET/BT'ye göre yetersiz kalmaktadır. Bunlar arasında kemik metastazlarında istatistiksel olarak düşük olmakla birlikte anlamlı korelasyon mevcuttur. Bu nedenle meme kanserinde taramanın FDG PET/BT ile yapılmasını öneriyoruz. Primer meme tümöründe Tc-99m V-DMSA'nın FDG PET/BT ile karşılaştırmalı değerlendirmesinin yapılabilmesi veri sayısının yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Tc-99m V-DMSA sintigrafisinde derin yerleşimli odakların, fizyolojik/fizyolojik varyantı olan tutulumların ayırt edilmesi için görüntülemenin SPECT/BT ile yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tc-99m V-DMSA, meme kanseri, F-18 FDG PET/BT, V-DMSA SPECT görüntüleme

Destekleyen Kurumlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi, (proje no: 013D07101003).

ABSTRACT

Sezen ELHAN VARGÖL, Comparison of Tc-99m V-DMSA scintigraphy and F-18 FDG PET/CT in breast cancer and evaluation of scintigraphic images obtained with and without breast positioning. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Department of Nuclear Medicine, Ankara 2014. Breast cancer is one of the most common cancers among women. F-18 FDG PET/CT (Fluorine -18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography) is a metabolic and functional imaging modality which is used for staging, restaging and determining the therapy response in breast cancer. Tc-99m V-DMSA is an oncofiliic tumor imaging agent. Tc-99m V-DMSA uptake has been shown in many types of cancers especially in thyroid medullary carcinoma. Researchs about Tc-99m V-DMSA in breast cancer are limited. In our study, we aimed to compare Tc-99m V-DMSA scintigraphy and F-18 FDG PET/CT in breast cancer. Tc- 99m V-DMSA studies obtained with and without breast positioning have been compared to F-18 FDG PET/CT images to reveal imaging differences and quality. Tc-99m V-DMSA planar and SPECT images versus F-18 FDG PET/CT were compared in 23 breast cancer patients. Qualitative and quantitative evaluation were performed. Uptake activities in tumor were classified from 0 to 3 (VUS; visual uptake score) visually within both of two techniques. For quantitative evaluation SUVmax values of F-18 FDG PET/CT and V-DMSA uptake ratio (DUR) were used. V-DMSA uptake ratio (DUR) was calculated by the following formulation: "DUR=ROI_{tumor}/ROI_{background} X 100". No correlation was determined between planar Tc-99m V-DMSA and F-18 FDG PET/CT images. In bone metastases, VUS of Tc-99m V-DMSA and F-18 FDG PET/CT showed statically significant, but low correlation (intraclass corelation (ICC)=0.365). Low number of primary breast lesions (8) were detected and statically no significant correlation was found between the studies. In axillary metastatic lesions; 30,33% of FDG positive foci showed Tc-99m V-DMSA positivity. In mediastinal-parasternal-abdominopelvic- other lymph nodes, no statically significant correlation was obtained between the two imaging modalities.

Among 43 FDG positive lung metastases, only one showed Tc-99m V-DMSA avidity. In liver metastases, 37,5% of FDG positive liver foci were detected by Tc-99m V-DMSA SPECT. Among brain metastases 2 of them showed Tc-99m V-DMSA uptake, while one of them did not show FDG uptake. When the total of primary breast and axillary metastatic foci were considered, no statistically significant correlation was obtained between the Tc- 99m V DMSA SPECT obtained with/without breast positioning and F-18 FDG PET/CT. However, there was a tendency of increase in intraclass correlation when breast was positioned (without breast positioning: ICC=0.212; with breast positioning: ICC=0.319). Additional Tc-99m V-DMSA avid metastatic and benign foci were classified. In conclusion, our study is the first clinical research which compares Tc-99m V-DMSA scintigraphy and F-18 FDG PET/CT in breast carcinoma. For the evaluation of breast metastasis, we advocate to prefer F-18 FDG PET/CT. In bone metastasis, Tc-99m V-DMSA has low, but statically significant correlation with F-18 FDG PET/CT. Studies with high number of breast lesions are needed to compare Tc-99m V-DMSA scintigraphy and F-18 FDG PET/CT in primary breast tumors. SPECT/CT should be applied to all patients for the detection of deeply located foci in the body and to distinguish physiological uptake from pathologic uptake.

Keywords: Tc-99m V-DMSA, breast cancer, F-18 FDG PET/CT, V-DMSA SPECT-imaging

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Unit, (project no: 013D07101003).

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme	3
2.1.1 Meme Yapısı	3
2.1.2 Meme Fizyolojisi	7
2.2 Meme Kanseri	8
2.2.1 Epidemiyoloji ve Histopatolojisi:	8
2.2.2 Risk Faktörleri	9
2.2.3 Meme Kanserinde Evreleme	13
2.2.4 Meme Kanseri Sınıflaması	13
2.3 Meme Kanserlerinde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	14
2.4 PET-BT:	23
2.5 V-DMSA (Pentavalan-Dimerkaptosüksinik Asid) Sintigrafisi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Grubu	32
3.2. Sintigrafik Çalışma	33
3.2.1 Tc-99m V-DMSA sintigrafisi	33
3.2.2 PET/BT Görüntüleme	33
3.3 Sintigrafik değerlendirme	35
3.3.1. Görsel değerlendirme	35
3.3.2. Kantitatif değerlendirme	36
3.4 İstatiksel Analiz	37

4. BULGULAR	38
4.1 Memede primer tümör değerlendirmesi	39
4.2 Kemik metastazlarının değerlendirilmesi	39
4.3 Lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi	44
4.3.1. Aksiller lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi:	44
4.3.2. Mediastinal-parasternal-abdominopelvik ve diğer lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi	46
4.4. Uzak organ metastazlarının değerlendirilmesi	47
4.4.1. Akciğer metastazlarının değerlendirilmesi	47
4.4.2. Karaciğer metastazlarının değerlendirilmesi	49
4.4.5 Beyin metastazlarının değerlendirilmesi	50
4.4.6. Meme yastıklı ve yastıksız Tc-99m V-DMSA SPECT çalışmalarının FDG PET/BT ile karşılaştırılması	52
4.5. Ek bulguların sınıflandırılması	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ACR	: American College of Radiology
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
DCİS	: Duktal Karsinoma İn-Situ
DTO	: V-DMSA tutulum oranı
ER	: Östrojen reseptörü
F-18 FDG	: Flor-18 Florodeoksiglukoz
F-18 FES	: Flor-18 Fluoroestradiol
GTP	: Görsel Tutulum Puanı
ICC	: Intraclass correlation
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İAS _{tümör}	: Tümörde ilgi alanındaki sayım
İAS _{zemin}	: Zemin aktivitede ilgi alanındaki sayım
MIBI	: metoksi izobutil izonitril
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na-Pi	: Sodyum - İnorganik fosfat
PEM	: Pozitron Emisyon Mamografisi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ROI	: Region of interest
SKK	: Sınıf içi Korelasyon Katsayısı
SLND	: Sentinal lenf nodu disseksiyonu
SPECT	: Single-photon emission computed tomography
SUV	: Standardize edilmiş tutulum değeri
Tc-99m	: Teknesyum 99m
UICC	: Union International Contre Cancer
USG	: Ultrasonografisi
V-DMSA	: Pentavalan-Dimerkaptosüksinik Asid
VUV	: Visual uptake value
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Meme bezi yapısı	5
Şekil 2.2. Çift oluşumu	23
Şekil 4.1. a- FDG PET/BT görüntüleme b- Tc-99m MDP kemik sintigrafisi c- Tc-99m V-DMSA tüm vücut görüntüleme. Sternumda kemik metastazı bulunan alanda her 3 görüntülemeye de radyoaktif madde tutulumu görülmektedir.	40
Şekil 4.2. a- FDG PET/BT görüntülerinde sternumda, T5 vertebrada ve sakrumda kemik metastazı ile uyumlu FDG tutulumları mevcuttur. Ayrıca çalışmanın BT komponentinde FDG tutulumu göstermeyen sklerotik metastatik odaklar izlenmektedir. b- Tc-99m V-DMSA SPECT sintigrafisinde bu metastatik odaklarda radyoaktif madde tutulumu izlenmemiştir.	40
Şekil 4.3: a- FDG PET/BT'de sternumda ve sol iliak kanatta metastatik FDG tutulumu izlenen alanlar b- Tc-99m V-DMSA tüm vücut görüntülemeye sternumda ve sol iliak kanatta V-DMSA tutulumları izleniyor.	41
Şekil 4.4. FDG SUVmaks değerlerine karşılık gelen DMSA DTO değerlerinin dağılımı	42
Şekil 4.5. a ve b- FDG PET/BT görüntüleme: Sternumda ve sol humerus başında FDG tutulumu izlenmeyen sklerotik metastazlar c ve d- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemeler: PET/BT'de izlenen sklerotik alanlarda fokal Tc-99m V-DMSA tutulumları görülüyor. e- Tc-99m MDP kemik sintigrafisi: FDG tutmayan sklerotik odaklarda Tc-99m MDP tutulumları mevcut ve Tc-99m V-DMSA görüntülemeye daha fazla odak (vertebralar, sağ humerus, sağ femur, vs.) izleniyor.	43

- Şekil 4.6. a- FDG PET/BT’de sol aksillar bölgedeki metastatik lenf nodu izlenmektedir. b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde transaksiyel kesitlerde sol aksilladaki lenf nodunda belirgin Tc-99m V-DMSA tutulumu c- Tc-99m V-DMSA planar görüntülemesinde aksilladaki tutulum daha düşük düzeydedir 45
- Şekil 4.7. a- FDG PET/BT’de aortikopulmoner pencerede ve sağ ana bronş süperior komşuluğunda FDG tutan lenf nodları b-Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde aortikopulmoner pencerede düşük düzey fokal Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenmektedir. Sağ ana bronş komşuluğunda Tc-99m V-DMSA tutulumu saptanmamıştır. 47
- Şekil 4.8. a- FDG PET/BT’de sağ akciğer üst lobda FDG tutan (SUVmaks:7,2) lezyon b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde akciğerde minimal fokal Tc-99m V-DMSA tutulumu 48
- Şekil 4.9. a- FDG PET/BT’de karaciğer sol lobda FDG tutan metastatik odaklar b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde aynı lokalizasyonda fokal Tc-99m V-DMSA tutulumları 49
- Şekil 4.10. FDG PET/BT’de karaciğer sağ lobda FDG tutan metastatik odaklar görülmektedir. PET/BT’de FDG tutulumu izlenen bazı odaklarda, Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde fokal Tc-99m V-DMSA tutulumları izlenmektedir. 50
- Şekil 4.11. FDG PET/BT’de izlenen metastazda Tc-99m V-DMSA tutulumu saptanmamıştır. 51
- Şekil 4.12. Beyin MRG görüntülerinde serebellum komşuluğunda izlenen metastazda, düşük düzey Tc-99m V-DMSA tutulumu görülmektedir. FDG PET/BT’de aynı alanda FDG tutulumu saptanmamıştır. 51

- Şekil 4.13. a-FDG PET/BT'de sağ memede FDG tutan iki adet birbirine komşu odak izleniyor. b- Meme yastıksız Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde memedeki odak tek olarak izlenmektedir. c- Meme yastıklı Tc-99m V-DMSA SPECT çalışmasında izlenen lezyonun, Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde aslında iki adet olduğu görülüyor 53
- Şekil 4.14. a- FDG PET/BT'de sağ femur diyafizinde intramedüller tutulum b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde koronal kesitlerde izlenen radyoaktivite tutulumu 55
- Şekil 4.15. a- FDG PET/BT'de çıkan kolon kolonda SUVmaks değeri 15,7 olan yoğun fokal FDG tutulumu mevcuttur b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde aynı odakta tutulumu izlenmektedir 55
- Şekil 4.16. a- FDG PET/BT'de fizyolojik glandüler FDG meme tutulumu b- Tc-99m V-DMSA SPECT meme yastıklı görüntülemesinde glandüler meme tutulumu 56
- Şekil 4.17. a- FDG PET/BT'de sağ omuz ekleminde dejeneratif değişikliklere ikincil FDG tutulumu. b- Tc-99m V-DMSA tüm vücut taramada sağ omuzdaki tutulum c- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde sağ omuzdaki tutulum 57
- Şekil 4.18. a- FDG PET/BT'de sağ üreterde radyoaktif madde stazı izlenmektedir, b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde transvers kesitlerde aynı bölgede radyoaktif madde stazı ile uyumlu Tc-99m V DMSA tutulumu görülmektedir . Yeşil ok: Fizyolojik-yoğun böbrek aktivitesi 58

TABLOLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.2. ACR'nin BI-RADS sınıflaması	16
Tablo 2.3. Meme kitleleri için sonoelastografik skorlama	18
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	38
Tablo 4.2. Tüm aksiller lenf nodlarının FDG tutulumlarının dağılımı	44
Tablo 4.3. Sekiz hastaya ait FDG pozitif olan 12 aksiller lezyonun Tc-99m V-DMSA SPECT ve planar görüntüleme tutulum tablosu	45
Tablo 4.4. Akciğer nodüllerinin FDG tutulum dağılımları	48
Tablo 4.5. 10 hastaya ait FDG pozitif olan 66 akciğer lezyonun Tc-99m V-DMSA SPECT ve planar görüntüleme tutulum tablosu	48
Tablo 4.6. Altı hastaya ait FDG (+) olan 32 karaciğer lezyonunun Tc-99m V-DMSA SPECT ve planar görüntüleme tutulumlarının dağılımı	49

1. GİRİŞ

Kanser, dünyanın birçok yerinde büyük bir halk sağlığı sorunudur. Kadınlar arasında en sık görülen kanser türü meme kanseridir.

F-18 FDG PET/BT (Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi) fonksiyonel-metabolik görüntüleme yöntemidir. Onkolojide pek çok tümör tipinde belirli endikasyonlar dahilinde değerlendirilmede kullanılır. F-18 FDG glukoz gibi hücre içine girer, hücre içinde birikir. Yani o hücrenin glukoz metabolizmasını yansıtır.

Tümör hücrelerindeki F-18 FDG tutulum mekanizması aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Tümörde artmış glukoz metabolizması
2. Tümörde glukoz 'transporter' ekspresyonunda artma (özellikle glut-1 ve glut-3)
3. Glukoz transport proteinlerinin glukozu affinitelerinde artma
4. Tümör hücrelerinin enzim aktivitelerinde farklılık (ör. heksokinaz aktivitesinde artış).

Böylece, FDG PET/BT tümör dokusunun glukoz metabolizmasını gösterir ve tek çekim protokolü ile tüm vücut değerlendirilmesine olanak sağlar.

FDG PET/BT, meme kanserinde evrelemede, primer tümör tespitinde mammografinin değerinin limitli olduğu durumlarda (radyodens meme dokusu, implantlar), tedavi planlamasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve rekürrens taramasında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Tc-99m V-DMSA (Teknesyum 99m Pentavalan Dimerkaptosüksinik asid) ise onkofilik bir komplekstir. Tüm vücut Tc-99m V-DMSA sintigrafisi medüller tiroid kanserinde özellikle cerrahi sonrasında rekürrens değerlendirilmesinde başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, baş-boyun bölgesinin yassı hücreli kanserlerinde, hipervasküler yumuşak doku tümörlerinin tespitinde yeri vardır. Son yıllarda akciğer, osteosarkom, prostat kanserlerinde tümör dokusunun görüntülemesinde başarılı olduğu gösterilmiştir.

Tc-99m V-DMSA'nın tümördeki tutulumunun lezyondaki kan hacmi, fosfat metabolizması ve tümör dokusunun asidifikasyonu (tümör PH'sı) ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tc-99m V-DMSA metabolik olarak aktif tümör hücreleri tarafından alınmaktadır.

Meme kanserinde Tc-99m V-DMSA sintigrafisi ilgili klinik çalışmalar nispeten kısıtlıdır. Literatürde meme kanserinde Tc-99m V-DMSA görüntülemesinin yerini FDG PET/BT ile karşılaştırmalı olarak araştırmış klinik bir çalışma henüz mevcut değildir.

Bu araştırma projesinde amaç; meme kanserinde kolay elde edilebilen, ucuz, ön hazırlık gerektirmeyen Tc-99m V-DMSA sintigrafisi ile FDG PET/BT çalışmasını karşılaştırmaktır. Meme kanserinde tümör dokularında, Tc-99m V-DMSA tutulumu ile FDG tutulumu görsel ve kantitatif olarak karşılaştırılacaktır. Ayrıca, Tc-99m V-DMSA SPECT'te meme dokusunun meme yastığı-pozisyonlamalı ve meme yastığı-pozisyonlamasız görüntüleri karşılaştırılarak, görüntü kalitesi üzerine olan farklar ortaya konacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme

2.1.1 Meme Yapısı

2.1.1.1 Meme Bezi

Meme bezi (“gl. Mammae”), derideki ter bezlerinden modifiye olmuş, ileri derecede özelleşmiş bir yapı olup, erkeklerde ve preadölesan dönemdeki kadınlarda rudimenterdir (1, 2). Kızlarda puberteden sonra, çoğunlukla yağ depolanmasından dolayı, hemisferikal şekilde büyümesini sürdürür. Şekil ve boyutlarında kişiden kişiye değişen varyasyonlar mevcuttur. Tabanı 2 - 6. kostalar arasında linea sternalisten linea axillaris anteriora kadar uzanır (2).

Memenin üst – dış bölümü linea axillaris’e uzanır (“proc. Axillaris” – “Spence” kuyruğu). Genç kadınlarda yuvarlak bir tabandan öne doğru çıkıntı yapar; yaşlılarda ise sarkıktır. Laktasyon döneminde memeler maksimum büyüklüğe ulaşır (3, 4).

Meme anatomik olarak, “corpus mammae” (meme cismi) ve “papilla mammae”den (meme başı) oluşur. Meme cisminin ortasında, doğurmamış kadınlarda 4. interkostal aralıkta yer alan meme başı, pembe veya hafif kahverenginde olup, 0,8–1 cm yüksekliğinde ve 0,8–1 cm çapındadır. Tepesinde 15 – 20 adet süt deliği (pori lactiferi) vardır. Bu delikler “ductus lactiferi”nin dış delikleridir. Papillanın iç yapısında Arectores papillae olarak adlandırılan düz kaslar bulunur; bu kaslar cinsel dokunma veya emme esnasında mekanik uyarı ile kasılarak papillayı dikleştirir (5).

Papilla mammae etrafında, “areola mammae” adı verilen 2 -3 cm çaplı pigmentli bir alan vardır. Areola derisi pürüklüdür; bu pürüklerin içinde “gll. Areolares” (“Montgomery” bezleri) olarak adlandırılan yağ bezleri vardır. Gebelik süresince daha da gelişen bu bezler, yaptıkları yağ salgısı ile emme esnasında olabilecek maserasyonu önlerler.

Meme cismi, stroma ve parankimadan oluşur. Stroma destek doku, parankima memenin işlevsel dokusudur.

Stroma fibröz bağ dokusu ile loblar arası yağ dokusundan ibarettir. Parankim 15 -20 adet “lobi gl. Mammariae”den yapılıdır. Loblar da lobulilere bölünmüştür. Bir lobun ürettiği süt salgısı “ductus lactiferus” ile direne edilir. “Ductus lactiferus” papillaya doğru ilerler ve “porus lactiferus” açılır. Areola mammae tabanında ductus lactiferusta oluşan genişlemeye sinus lactiferi denir.

Stroma yağ dokusuna “corpus adiposum mammae” denir. Bu doku bütün lobların çevresini doldurduğu gibi m. pectoralis majörün fasyasını ve deri altını çevreler. Meme cismini çepeçevre saran bu yağ dokusu “capsula adipoza” olarak adlandırılır.

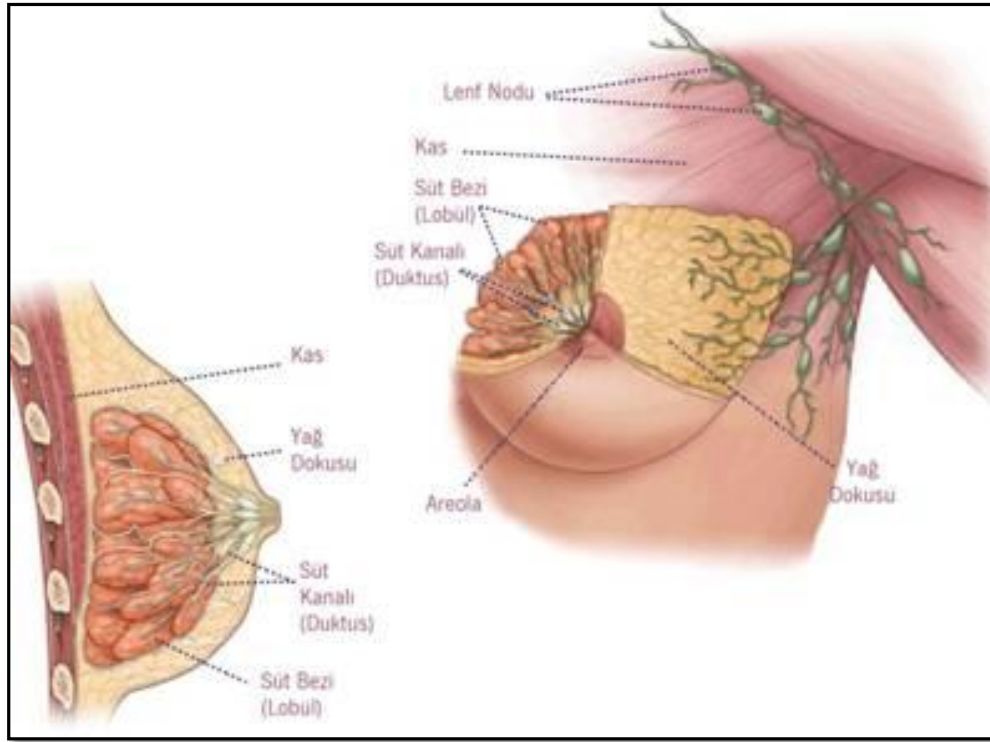
Meme loblarını birbirinden ayıran ve arkada derin fasyaya (“fascia profunda”) tutunan bağ dokusu demetlerine “lig. suspensorium mammae” (Cooper bağları) denir. Yüzeyde derinin dermis tabakasına ulaşan Cooper bağları, memenin şekil ve simetriğinde önem taşır. Meme dokusundan gelişen tümörlerde (örneğin meme karsinomunda) Cooper bağlarının da tutulması sonucu meme yüzeyinde retraksiyonlar oluşur (5).

Her meme bezi (süt bezi) bileşik tubuloalveolar tipte loblardan oluşmuştur. Yoğun bağ ve yağ dokusuyla diğerlerinden ayrılmış olan her bir lob kendi boşaltım kanalı ile hakiki bir guddedir. Bu kanallar 2-5 cm uzunlukta olup, meme başında bağımsız olarak 0,5 mm çapta açılma yerine sahiptir. Süt bezlerinin histolojik yapısı cinsiyete, yaşa ve fizyolojik duruma göre değişir. Puberte esnasında, ovaryum östrojenlerinin miktarında bir artışın olması bağlı oluşan meme büyümesi, yağ dokusu, kollejenöz bağ dokusu ve bunlara ilaveten süt kanallarının gelişme ve dallanmalarının kümeleşmesi ile meydana gelir.

Meme bezi yapısındaki bir lobül, bir terminal interlobüler kanal içine açılan birkaç intralobüler kanaldan ibarettir ve her bir lobül, gevşek, hücresel intralobüler bağ dokusu içine gömülür (6). Terminal interlobüler kanallar, bazal lamina üzerinde yer alan basit küboidal epitelden ve devamlı olmayan bir miyo-epitel hücre tabakasından oluşur (6). Epitel hücreleri sıkı birleşme (tight junctions) ve dezmozomlarla bağlanır. Meme uçlarının açılış yerine yakın, süt kanalları süt sinüsleri şeklinde genişler. Süt sinüsleri, dışa açıldığı

yerlerde çok katlı yassı epitelle sınırlanırlar. Alveolleri çeviren intralobüler bağ dokusunda lenfositler ve plazma hücreleri yeni doğanda pasif immünite veren immünglobülinlerin (salgısal IgA) sekresyonundan sorumludur (4, 6).

Meme bezinin yapısı şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1. Meme bezi yapısı “www.ichmemekanseri.com” sitesinden alınmıştır.

2.1.1.2 Memenin Kanlanması, Lenfatikleri ve İnnervasyonu

a- Arterleri:

Meme üç kaynaktan gelen arter ile beslenir:

- 1- “A. thoracica interna”nın (“a. mammaria interna”) “rr. Perforantes” dalları,
- 2- “A. Axillaris”in, “a. Toracoacromialis”ten çıkan “rr. Pectorales” ve “a. thoracica lateralisten” çıkan “rr. mammary laterales” dalları,
- 3- “Aa. intercostales posteriores”lerin “r. cutanei lateralis”lerinin “rr. mammary lateralis” dalları (2).

b- Venleri:

Memenin venöz kanı arterlere eşlik eden venlerle taşınır. Bunlardan “v. thoracica interna” “v. Bachiocephalica”ya, “v. thoracica lateralis” “v. Axillaris”e “vv. intercostales posteriores” sağda “v. Azigos”a solda “hemiazigos”a dökülürler. “Vv. intercostales posteriores”in “plex. Venosus vertebralisler”de bağlantıları vardır. Meme kanserlerinin venöz yayılımı sonucu akciğerler, karaciğer, iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemine metastazlar oluşabilir (2).

c- Lenfatik Drenajı:

Meme lenfasının büyük çoğunluğu (%60 -70) aksiller lenf düğümlerine (“n.l.axillares”) drene olur. Geri kalan bölümü ise, “n.l.sternales”, “n.l.intercostales posteriores” ve karın duvarı lenf yollarına girer. Memenin lenfatik akışı kutanöz ve parankimal drenaj olmak üzere iki şekilde ele alınır (2).

Kutanöz Drenaj:

Meme derisinin lenf damarları önce areola mammae derisi altında plexus subareolaris’i oluştururlar. Bu pleksustan çıkan efferentler aşağıdaki alanlara yönelirler.

- Medialde “n.l.sternalis” ile karşı taraf memesini kutanöz lenfa ağına geçerler.
- Yukarıda “n.l.pectoralis” ve “n.l.apikales”e ulaşırlar.
- Dış yanda “n.l.pectorales (anteriores)”e ulaşırlar
- Aşağıda üst abdomen karın duvarının kutanöz lenfatikleri ile karaciğere geçerler.

Parankimal Drenaj:

Esas olarak meme bezinin lenfatik drenajı bu grupta ele alınır. Meme başı ile “areola mammae”nin de lenfası bu yolu takip eder. Meme bezi, meme başı ve areola lenfası önce plexus subareolaris’e oradan da iki ana yol, iki aksesuar yol ile lenf düğümlerine akar.

- 1- Üst yol, meme bezinin dış bölümünden çıkan lenfayı “n.l.axillares anteriores (nodi pectorales)”e ulaştırır.
- 2- Alt yol, meme bezinin iç yan bölümünden çıkan lenfayı n.l.axillares anteriores”lere ulaştırır.
- 3- Aksesuar yollar, subareolar pleksustan aldıkları lenfayı “n.l.apicales (nodi apicale)” ile “n.l. laterales (nodi laterales – braciales)”lere taşırlar.

d- Sinirleri:

Memenin sinirleri 4, 5 ve 6. interkostal sinirlerin ramus cutaneus lateralis ve anteriorlarından gelirler.

2.1.2 Meme Fizyolojisi

Meme glandı, yukarıda açıklandığı şekilde parankim dokusu, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir.

Memeler pubertede gelişmeye başlar. Menstrüel siklus sırasında salgılanan östrojenler, stroma ve kanalların büyümesine neden olur. Östrojen’in meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekdeki resöptörlere bağlandıktan sonra görülür. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusunda değişiklik gösterir. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen, hem de progesteron uyarır. Meme bezlerinin büyümesi arttıkça kitlesinde yağ birikimi de artar. Bu olay gebelik boyunca salgılanan östrojenlerin etkisi ile devam eder. Meme kanal sisteminin büyümesinde büyüme hormonu, prolaktin, adrenal glukokortikoidler ve insülin de etkilidir (1, 3, 4).

Menstrual siklus esnasında, sirkülasyondaki östrojenin etkisine bağlı olarak, ovulasyon zamanında görülen kanal hücreleri proliferasyonu gibi, bezlerin yapısında küçük değişiklikler oluşur (3, 4)

Memenin süt salgılayan organ haline gelebilmesi progesteron hormonunun etkisi ile oluşur. Progesteron östrojen ile sinerjik etki yaparak

lobüllerin büyümesini, alveollerin tomurcuklanmasını ve alveol hücrelerinin sekresyon özelliklerinin gelişimini sağlar.

Gebelik boyunca östrojen ve progesteron, memelerin fiziksel gelişimi için mutlaka gereklidir (3, 4). Bunun yanında bu iki hormon prolaktin hormonuna tam ters bir etki ile süt sekresyonunu inhibe etmektedir. Annenin ön hipofiz bezinden salgılanan prolaktinin kandaki konsantrasyonu, gebeliğin 5. haftasından doğuma kadar hızla artar.

Ek olarak, plasenta da büyük miktarda laktojenik özelliği olan insan koryonik somatomammotropin salgılar. Bebek doğduktan sonra plasantanın östrojen ve progesteron salgısı birden kesilir ve prolaktin etkisiyle süt oluşumu başlar (4).

Ayrıca hipofizin arka lobundan salgılanan oksitosin de, kontraksiyon yaparak sütün alveollerden duktuslara geçmesini sağlar.

2.2 Meme Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji ve Histopatolojisi

2.2.1.1 Epidemiyoloji

Kanser, dünyanın birçok yerinde büyük bir halk sağlığı sorunudur. Amerika'da her dört insandan biri kanser nedeniyle ölmektedir. Meme kanseri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda görülen tüm kanser türlerinin Birleşik Devletler'de %29'unu, dünyada %16'sını oluşturmaktadır (7, 8). 2004 yılında, 519 000 kadının meme kanseri nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Meme kanserinin, gelişmiş dünyanın bir hastalığı olduğu düşünülmesine rağmen, tüm meme kanser ölümlerinin bir çoğunluğu (% 69) gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir (9).

Memenin duktus veya lobüllerini örten, epitelyal hücrelerin malign proliferasyonu ile karakterize meme kanseri, %14'lük bir oranla kadınlar arasında en sık ölüme neden olan kanserler arasında akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır (8).

Meme kanseri sağ kalım oranları dünya çapında değişen oranlarda olup, Kuzey Amerika, İsveç ve Japonya'da % 80 ve üzerinde iken, orta gelirli ülkelerde % 60, düşük gelirli ülkelerde % 40'ın altındadır (10). Bu durum, az gelişmiş ülkelerde erken teşhis için tarama programlarının, yeterli tanı ve tedavi tesislerinin eksikliği ve hastalara ileri evre hastalık durumlarında tanı konulabilmesi ile açıklanabilir (7). 2002-2008 yılları arasında Birleşik Devletler'deki meme kanserli kadınlarda beş yıllık sağ kalım oranı %90'dır (8).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2004-2008 yılları arası kanser istatistikleri verilerine göre, meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Türkiye'de kadınlarda meme kanseri insidansı 40/100.000 'in üzerindedir (11).

Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve artan tedavi seçenekleri nedeniyle meme kanseri mortalitesi azalmaktadır.

2.2.1.2 Histopatolojisi

Meme kanseri, bazal membranı aşmış aşmamaya durumuna göre 'in situ' veya invaziv karsinom olarak ele alınır. İn situ karsinom lobüler veya duktal orijinli olup, kanser hücrelerinin çevre dokulara invazyon yapmaması ve kendi doğal duktusunda veya lobülünde sınırlı kalmasıdır. Multisentrik (diğer kadrantlarda), multifokal (aynı kadranda) veya her iki memede görülebilir (12).

İnvaziv karsinom duktal karsinom veya lobüler orijinli olabilir. İnvaziv karsinomda tümör hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılması söz konusudur. İnvaziv duktal karsinom en kötü prognozlu tip olup, en sık görülen tiptir (%70-80) (12, 13).

2.2.2 Risk Faktörleri

- Yaş: Bazı belli ailesel olgular dışından meme karsinomu 25 yaş altında nadiren görülür. Bir kadının yaşamı süresince insidansı

yükselir. Olguların %77'si 50 yaş üzeri kadınlarda görülür. Tanıda ortalama yaş 64'tür (13).

- *Menarş Yaşı:* 11 yaşından önce menarş olan kadınlar, 14 yaşından sonra olanlara göre %20 daha yüksek riske sahiptir. Geç menapoz da meme kanseri riskini arttırır (13).

Meme kanseri riski, over sikluslarının toplam sayısı ile birlikte artmaktadır. Menarş yaşındaki gecikmenin her bir yılı için risk yaklaşık %15 düzeyinde azalmakta ve menapoz yaşındaki gecikmenin her bir yılı için %3 artmaktadır (14).

- *Gebelik ve İlk Canlı Doğum:* Gebelik meme kanseri riskini kısa vadede arttırmaktadır. Bunun muhtemel nedeni, ilk trimesterdeki serbest östrojen düzeyindeki artış olabilir. Bununla birlikte uzun vadede gebeliğin yararlı etkileri bulunmaktadır. Nullipar kadınlarla karşılaştırıldığında doğum yapmış kadınların prolaktin düzeyleri daha yüksek ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin düzeyleri daha düşüktür. Bu iki etkinin sonucunda, ilk gebeliğin erken yaşta olması koruma sağlar (14). Yirmi yaşından önce termde ilk canlı gebeliği olan kadınlarda risk, nulliparların ve 35 yaşından sonra ilk doğumu yapan kadınların yarısıdır (13).
- *Meme Kanseri Birinci Derece Akrabalar:* Meme kanseri ile etkilenen birinci dereceden akrabaların (anne, kardeş veya kız çocuğu) sayısının artması ile meme kanseri riski yükselir. Ancak kanserlerin çoğu aile öyküsü olmayan kadınlarda görülür. Meme kanserli kadınların sadece %13'ünde bir tane; %1'inde iki veya daha fazla etkilenen akraba vardır.
- *İrk:* Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda meme kanseri insidansı düşük olmasına karşın, bu gruptaki kadınlarda kanserler daha ileri evrededir ve beyaz kadınlara göre mortalite hızı daha yüksektir. Genellikle Beyaz ırk kadınlarda meme kanseri en yüksek orandadır. Gelecek 20 yıl içinde 50 yaşında meme kanseri gelişme riskinin Beyaz ırk kadınlarda 15'de bir, Afrikalı Amerikalılarda 20'de bir,

Asya/Pasifik adalılarda 26'da bir ve Hispaniklerde 27'de bir olduğu bildirilmiştir (13).

- *Östrojen Kullanımı:* Postmenapozal hormon replasman tedavisi, halen kullananlarda meme kanseri riskini hafifçe yükseltir, ancak ölüm riskini yükseltmez. İnvaziv lobüler karsinom ve diğer östrojen reseptör pozitif karsinomların bu grupta arttığı bildirilmektedir. Oral kontraseptifler meme karsinom riskini pek yükseltmezler ve over karsinomu gibi diğer malignitelerin de riskini azaltabilirler. Endojen östrojen, ooferektomi ile azaltılarak meme kanseri gelişme riskini %75'e kadar düşürülebilir (13).
- *Radyasyona Maruz Kalma:* Tedavi için radyasyon almış veya atom bombasından sonra radyasyon alan kadınlarda meme kanseri oranı daha yüksektir. Risk genç yaş ve yüksek radyasyon dozlarında artar. Onlu yirmili yaşlarında Hodgkin Hastalığı için radyasyon alan kadınlarda tedaviden 10-30 yıl sonra meme kanseri gelişme riski %20-30'dur. Modern mammografik taramada düşük doz radyasyon kullanılır ve meme kanseri üzerine etkisi yoktur (13).
- *Karşı Memede veya Endometriyumda Karsinom:* Karşı memede veya endometriyumda karsinom olması ortak hormanel risk faktörleri taşıdıklarından muhtemelen artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (13).

Kişinin geçmişinde meme kanseri öyküsü olması, yeni meme kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (ilk kanser teşhisinden sonra her yıl için %1). Ayrıca, kişinin özgeçmişinde BRCA geni ile ilişkili kanser öyküsü mevcut ise karşı taraf memede kanser riski her yıl için %3-5 oranında artmaktadır (15).

- *Coğrafik etki:* Birleşik Devletler ve Avrupa'da meme kanseri insidansı diğer ülkelere göre 4-7 kez daha fazladır. Birçok kuşaktan beri Birleşik Devletler'e göç edenlerde de meme kanseri riski artar.
- *Diyet:* Diyetteki çeşitli unsurların, özellikle yağın riski yükselttiği ileri sürülmüştür, fakat büyük çalışmalarda güçlü korelasyon bulunamamıştır. Artmış β -karoten alımının riski düşürdüğü bazı

çalışmalarda gösterilmiştir. alışmalar orta ve yüksek alkol tketeriminin meme kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Bu mekanizma östrojen düzeylerindeki artış ve folat düzeyindeki azalmaya bağlı olabilir.

- *Obezite:* Kırk yaşından genç obez kadınlarda anovulatuvar siklus ve siklustaki düşük progesteron düzeyine bağlı olarak risk azalmıştır. Postmenapozal obez kadınlarda yağ depolarında östrojen sentezine bağlı olarak risk artar.
- *Egzersiz:* Bazı çalışmalarda egzersiz yapan premenapozal kadınlarda meme kanseri riskinin azaldığı belirtilmiştir.
- *Sosyoekonomik faktörler:* Beyaz ırkta ve sosyoekonomik düzeyi yüksek kadınlarda daha sık görülmektedir.
- *Emzirme:* Kadın ne kadar emzirirse meme kanseri gelişme riski de o kadar azalmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde daha düşük meme kanseri insidansı, daha sık ve uzun süre emzirme ile açıklanabilir.
- *Çevresel Toksinler:* Organoklorin pestisitler gibi çevresel kirlenme ürünlerinin insanlarda östrojenik etki oluşturduğu düşünülmektedir.
- *Tütün:* Sigara içimi meme kanseri ile bağlantılı değildir.
- *Genetik Faktörler:* Herediter meme kanserli vakalar tüm meme kanseri vakalarının sadece %5-10'u kadardır. *BRCA1*, *BRCA2*, tümör protein *p53* geni (*TP53*) varlığı, tümör gelişiminde yüksek risk oluşurmaktadır. Otozomal dominant geçişli, 10q23 kromozomundaki PTEN geninde mutasyon sonucu oluşan Cowden Sendromu bulunan kadınlarda hayat boyu meme kanseri geliştirme riski %25-50 oranındadır. Li-Fraumeni Sendromu premenapozal meme kanseri ile karakterizedir. Benzer olarak, Ataksi-telenjektazi mutasyonlu gen (ataxia-telangiectasia mutated gene (*ATM* gene)) varlığında artmış meme kanseri riski vardır (15).

Meme kanseri ile ilgili mevcut tüm risk faktörlerine rağmen meme kanserli kadınlara %75'inde açıklanabilir bir risk faktörü bulunmamaktadır (15).

2.2.3 Meme Kanserinde Evreleme

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinde de evreleme hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bize yardımcı olur.

Meme kanseri için kullanılan birkaç evreleme sistemi vardır. Bunlardan Colombia ve Manchester Sistemleri daha az kullanılmakla birlikte, günümüzde en sık AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve Uluslararası Kanseri Savaş Birliği (UICC: Union International Contre Cancer)'in biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir (16).

2.2.4 Meme Kanseri Sınıflaması

Meme kanserinde, WHO sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Aşağıda başlıklar halinde meme kanseri sınıflaması verilmektedir (16).

a-Prekürsör Lezyonlar

- Duktal karsinoma in situ
- Lobüler neoplazi
 - Lobüler karsinoma in situ
 - Atipik lobüler hiperplazi

b-Epitelial tümörler

- İnvaziv duktal karsinom (NOS)
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tübüler karsinom
- Kribriform karsinom
- Müsinöz karsinom
- Medüller özellik gösteren karsinom
- Apokrin differansiyasyon gösteren karsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Metaplastik karsinom

c-Papiller lezyonlar

d-Mezenkimal tümörler

e-Fibröepiteliyal tümörler

f-Meme başı tümörleri

g-Malign lenfomalar

h-Memeye metastaz yapan tümörler

Meme kanserinin prekürsör lezyonları olan in situ karsinomların saptanma oranı, mamografik tarama programları ile birlikte artış göstermiştir. En sık olarak %80'lik oranla duktal karsinoma in situ görülmektedir (13).

İnvaziv karsinomlardan ise en sık, bir diğer adıyla spesifik olmayan tip ("NOS") olan, invaziv duktal karsinom karşımıza çıkmaktadır. Bu karsinomlar herhangi bir alt tip olarak sınıflandırılmayan karsinomların büyük çoğunluğunu (%70-80) oluştururlar (13). Dixon ve ark. yaptığı bir çalışmada invaziv duktal karsinom sıklığı %79 olarak belirtilmiştir.

2.3 Meme Kanserlerinde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanserinin tanısında, tedavi takibi ve yeniden evrelemesi için kullanılan çeşitli invaziv ve invaziv olmayan yöntemler mevcuttur. Bunlar başlıklar halinde aşağıda verilmiştir.

İnvaziv olmayan yöntemler:

1. KLİNİK MUAYENE: 20-40 yaş arası kadınlarda 1-3 yıl aralıklarla önerilmektedir. Ailede meme kanseri varlığı ya da risk faktörlerinin varlığında muayene daha sık aralıklarla yapılmalıdır. 40 yaş üstündeki kadınlarda önerilen her yıl mutlaka meme muayenesi yapılmasıdır. Kişinin kendi kendine yaptığı meme muayenesinin ise her ay yapılması önerilir. Klinik muayene, her iki memenin palpasyonla değerlendirilmesinin yanı sıra aksiler bölgedeki olası patolojilerin (kitle/lenf nodu) saptanması açısından da önemlidir.

2. MAMOGRAFİ (KLASİK/DİJİTAL): 40 yaş üstündeki kadınlara yılda bir kez önerilen mammografi, günümüzde meme kanserinde tarama amacıyla kullanılmaktadır. Mamografik görüntüleme, daha erken bir aşamada

ve küçük boyutta meme kanseri tespiti olanağı sağladığından 40-69 yaş arası kadınlarda meme kanseri nedeniyle ölümlerde azalma ile ilişkilidir (17, 18).

Ayrıca semptomatik olgularda tanı amaçlı, tanı almış hastalarda tedavi planlaması için ve tedavi sonrası takipte kullanılan önemli bir görüntüleme metodudur.

Klasik (analog, konvansiyonel) ve dijital olmak üzere iki farklı tipte mamografi cihazı mevcuttur. Dijital mamografi cihazları düşük kontrastlı lezyonları daha iyi gösterdiğinden, özellikle 50 yaş altındaki yoğun (dens) meme dokusu olan kadınlarda tercih edilir (17, 19). Mamografi tekniğinde meme kompresyonu ve hastaya doğru pozisyon verilmesi görüntü kalitesi açısından önemlidir.

Mamografideki raporlamalar arasındaki farklılıkları gidermek için American College of Radiology (ACR), BI-RADS sınıflamasını ("Breast Imaging Reporting and Data System") geliştirmiştir (20, 21). BI-RADS sınıflaması Tablo 2.2'de verilmiştir.

Meme lezyonlarının yuvarlak veya oval şekilli olması, lezyon kenarının iyi sınırlı olması, mamografide izlenen lezyonun zemine oranla daha hipodens/izodens olması veya yağ dansitesinde bulunması, bölgesel-diffüz kalsifikasyon varlığı lezyonun benign olduğunu (BI-RADS ≤ 3) düşündürür.

Lobüler/irregüler görünümlü, sınırları silik, düzensiz ya da spiküle yapıda, yüksek dansiteli, kümesel ve/veya çizgisel tarzda kalsifikasyonlar yapan ve meme dokusunda yapısal bozulmaya neden olan lezyonlar ise malign olarak (BI-RADS > 3) değerlendirilir.

Mamografinin kullanım alanları şöyledir:

- Yakınması ve bulgusu olmayan kadında meme kanserinin erken saptanması için tarama amacıyla uygulanır. Risk grubunda olmayan kadınlarda 40 yaşın üzerinde yıllık, risk faktörü varlığında ise 30 yaşında başlamak üzere mamografik tarama önerilmelidir.
- Yakınma veya bulgusu olan olgularda sorunu aydınlatıcı yöntem olarak kullanılır (22).

Tablo 2.2. ACR'nin BI-RADS sınıflaması

Kategori	Bulgular	Malignite olasılığı	Öneri
0	Yetersiz değerlendirme	-	Eski filmlerle kıyaslama ve/veya diğer görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme
1	Negatif	%0	Normal aralıklarla takip
2	Benign	%0	Normal aralıklarla takip
3	Olasılıkla benign	<%2	6 ay aralıklarla takip
4	Şüpheli anormal bulgular Alt gruplama* 4A: Düşük kanser şüphesi bulguları 4B: Orta derecede kanser şüphesi bulguları 4C: Yüksek kanser şüphesi bulguları (fakat kategori 5'ten düşük)	>%2-3	Biyopsi önerilir.
5	Yüksek olasılıkla malign	%90-95	Mutlaka biyopsi yapılmalı
6	Histolojik olarak malignite tanısı almış lezyon	%100	Uygun bir şekilde tedavi

* BI-RADS 4 bulguların geniş bir aralıkta olması nedeniyle bazı doktorlar tarafından alt gruplara bölünmüştür. Bu alt gruplama herkes tarafından kullanılmamaktadır (21).

3. MEME ULTRASONOGRAFİSİ (USG) VE SONOELASTOGRAFİ:

USG yüksek frekanslı ses dalgalarının incelenen dokulardan yansıyarak görüntüye dönüştürülmesi esasına göre çalışır. Meme yoğunluğu arttıkça mamografinin duyarlılığı önemli ölçüde azalmaktadır (23). Özellikle 40 yaş altındaki kadınlarda memenin dens olması nedeniyle mamografi yerine tercih edilen ve kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca USG, meme lezyonlarının patolojik açıdan değerlendirilmesinde yapılan biyopsi için kılavuz olarak kullanılmaktadır (24). Yeni meme kanseri tanısı almış kadınlarda lezyonun boyutunu değerlendirmede ve başka invaziv kanser

(lezyon) varlığının tespitinde yardımcıdır (25-28). Meme muayenesinde anormal bulgusu olan kadınlarda, mamografiye ek olarak USG'nin görüntülemeye eklenmesi, küçük kanser lezyonlarının tespitini belirgin ölçüde artırır ve daha erken evrede, daha fazla lezyon yakalanmasını sağlar (23).

Memede bulunan kitlenin yapısı hakkında (solid-kistik ya da benign-malign) bilgi verir ve böylece gereksiz yapılacak biyopsi sayısını azaltır (29). Buna rağmen primer tarama yöntemi olarak tek başına mamografinin yerine kullanılmamalıdır. Ancak dens memelerde mamografik taramayı tamamlayıcı olarak kullanılabilir (30).

Spiküler kenar varlığı, irregüler şekil, boy-en oranının yüksek olması ("taller than wide"), hipoekojenite ve posteriora akustik gölgelenme vermesi gibi sonografik özellikler maligniteyi düşündürmektedir (31, 32).

USG'nin kullanım alanları aşağıda sıralanmıştır (30).

- Primer görüntüleme yöntemi olarak:
 - a) Semptomatik genç kadınlarda, hamilelerde ve laktasyon döneminde primer görüntülemeye
 - b) Erkek memesinin değerlendirilmesi
- Mamografiye tamamlayıcı yöntem olarak:
 - a) Mamografide karakterize edilemeyen nonpalpabl ya da palpabl kitlelerin değerlendirilmesi
 - b) Dens memelerde mamografide saptanamayan palpabl kitlelerin değerlendirilmesi
 - c) Kistlerin tanı ve takibi
 - d) Cerrahi tedavi ve radyoterapi sonrası izlem
- Perkütan biyopsi ve lokalizasyon için görüntüleme rehberi olarak

Yeni bir ultrasonografik yöntem olan sonoelastografi ile dokuların sertlik derecesi değerlendirilebilmektedir. Malign dokular içerdikleri yaygın desmoplastik reaksiyonlar nedeniyle genellikle benign dokulara göre daha sert olarak saptanırlar, bu nedenle sonoelastografik incelemelerde daha az elastik olarak izlenirler (33). Meme kitleleri için sonoelastografik skrolama Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Meme kitleleri için sonoelastografik skora

Skor	Sonoelastografik Görüntü
1	Üç renk tabakalanması (mavi-yeşil-kırmızı)
2	Diffüz elastik (bazı mavi noktalar dışında tamamına yakını yeşil)
3	Çoğunlukla elastik (mavi ve yeşil renklerin karışımı fakat ağırlıklı olarak mavi)
4	Çoğunlukla non-elastik (mavi ve yeşil renklerin karışımı fakat ağırlıklı olarak mavi)
5	Sert (hemen tümüyle mavi)

4. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG): Kanseri tespitinde meme MRG'nin duyarlılığı (%94-100), meme yoğunluğu, tümör tipi ve menopozal durumdan bağımsız olarak diğer görüntüleme yöntemlerinden daha yüksektir (28, 34-37). Orta derecede özgüllüğe (%37-97) sahip olmasına rağmen pozitif öngörü değeri mamografiden yüksektir (34, 36, 37). Diğer görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, meme MRG problem çözücü olarak karşımıza çıkar. Sadece mamografik mikrokalsikasyon varlığında MRG, maligniteyi yeterince ekarte edememekte olup, biyopsi kararı bu özel durumda mamografik bulgulara dayanmalıdır (38).

MRG' de lezyonlar hem morfolojik hem de kontrast tutuş özelliklerine göre değerlendirilmektedir. Spiküle kenar yapısı (%77-95), irregüler şekil (%80-83), çizgisel ve duktal kontrastlanma (%67-86) lezyonun malignite ihtimalini arttırmaktadır (39-43). Meme kanseri erken dönemde, kontrast madde enjeksiyonunu takiben ilk 2 dakika içinde en yüksek kontrastlanma düzeyine ulaşır ve dakikalar içinde (2-3 dakika) kontrastını kaybeder ["wash out"] (44).

MRG çekimi, sekretuar fazda memede parankimal kontrastlanmanın artması nedeniyle, menstrüel siklusun ikinci haftasında yapılmalıdır (45, 46). Bu şekilde yalancı pozitiflik oranı azaltılmaktadır (46-48). Hormonal tedavi kesildikten 2 ay sonra yapılması önerilmektedir.

Meme MRG kullanım alanları aşağıdaki şekilde önerilmektedir (45, 49).

Birincil Kullanımlar :

- Meme kanseri tanısı alan olgular. Özellikle invaziv lobuler kanser olgularında olmak üzere;
 - a) Meme koruyucu cerrahi düşünülen olgularda, dens meme yapısı nedeniyle mamografik değerlendirmenin sınırlı olduğu durumlarda multisentrik /multifokal odakların gösterilmesinde
 - b) Meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi uygulanacak olgularda pektoral fasya, pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu kuşkusu varsa
 - c) Eksizyonel biopsiden sonra patolojik inceleme sonucu cerrahi sınırdaki tümörü bulunan ve operasyon öncesi meme MRG incelemesi olmayan olgularda rezidüel tümörün, multisentrik/multifokal odakların saptanması amacı ile (böylece re-eksizyon ya da mastektomi kararının verilmesine yardımcı olur).
- Lezyon saptanması ve karakterizasyonu;
 - a) Meme kanseri açısından kuşku taşıyan, ancak ultrasonografi ya da mamografi ya da fizik muayene bulguları ile karar verilemeyen olgularda tanı koyma amaçlı (örneğin; fizik muayene bulguları kuşkulu ancak mamografik ve sonografik olarak tümör gösterilemeyen olgular, mamografilerde yapısal distorsiyonu bulunan ancak sonografik karşılığı bulunamayan olgular).
 - b) Daha önce meme kanseri nedeni ile opere olmuş mamografik olarak kuşkulu bulgusu olan olgularda skar dokusu ile nüks tümör ayırımında
 - c) Daha önce meme kanseri nedeni ile opere olan ve rekonstruksiyon uygulanan olgularda (rektus abdominus, latismus dorsi, gluteal flap uygulanan) nüksün değerlendirilmesinde

- Primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan olgular: Negatif meme MRG incelemesi mastektomi seçeneğini ortadan kaldırabilir.
- Meme implantı uygulanan olgular (silikon yada silikon dışı implant). Mamografinin yararlığı kısıtlı olan bu olgularda meme kanseri tanısında ya da implant bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılabilir.
- Neoadjuvan kemoterapi sonrası takip: Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde (örneğin; tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi düşünülüyorsa öncesinde tümör lokalizasyonunu işaretleyen MRG uyumlu klips konması düşünülebilir).

İkincil Kullanımlar :

- Yüksek riskli olgularda tarama: Genetik incelemeler ile saptanan herediter meme kanseri olabilecek yüksek riskli olgularda (BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarında) meme kanseri taraması amacı ile kullanılabilir.

5. SİNTİMAMMOGRAFİ: Mamografi meme kanseri tespitinde yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte, pozitif öngörü değeri düşüktür ve bu nedenle kadınlarda istenmeyen biyopsilere yol açmaktadır (50). Özellikle meme implantlarında, belirgin displastik değişikliklerde, meme cerrahisini takiben gelişen yapısal değişikliklerde veya radyoterapi sonrasında mamografinin kısıtlılıkları vardır (51).

Radyofarmasötüğün intravenöz yoldan verilmesini takiben memeye yönelik planar ve gerekirse SPECT görüntülerin alınması esasına dayanan sintimammografi, mamografi ile değerlendirilmenin yapılamadığı postoperatif skar dokusu veya dens meme gibi kuşkulu durumlarda kullanılır (52, 53). Sintimammografi özel bir hasta hazırlığı gerektirmez, ancak kist aspirasyonu veya İİAB yapılması durumunda en az 2 hafta, eksizyonel biyopsi sonrası 4-6 hafta kadar beklemek gerekir (53). Aksiller bölgenin simetrik

değerlendirmesinde karışıklık yaratmaması için genellikle ayaktan enjeksiyon yapılır (53).

Tc-99m MIBI ("metoksi izobutil izonitrit"), Tc-99m tetrafosmin, Talyum-201 sintimammografik görüntüleme için üzerinde en çok çalışılmış ajanlardır.

Bunlardan en çok, bir tümör ajanı olan ve Tc-99m ile işaretlenmiş Tc-99m MIBI kullanılmaktadır. Tc-99m MIBI'nin tutulum mekanizması, hücre ve mitokondri membranları arasındaki elektriksel potansiyel fark ile gerçekleşmektedir ve bu tutulum enerji bağımlı bir olaydır.

Bir diğer sık kullanılan ajan olan TI-201, sodyum-potasyum ATPaz ile hücre içine girer ve tümör canlılığını gösterir. Tc-99m'in fiziksel özelliklerinden dolayı MIBI ile görüntüleme talyumdan daha duyarlıdır (54).

Tc-99m tetrafosmin, Tc-99m MIBI ile benzer tutulum mekanizmasına sahiptir. Karaciğerden hızlı klirensi olması nedeniyle, sağ meme alt kadran tümörlerinin değerlendirilmesinde kolaylık sağlar (50).

Meme kanserinde planar sintimammografinin duyarlılığı %71-95, özgüllüğü %69-90 arasında değişmektedir (54-60).

Palpe edilen lezyonlarda duyarlılık %100'e ulaşırken, özgüllük %91'dir (55, 56). Pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla, %89 ve %84'tür (51).

Palpe edilemeyen (<1cm) lezyonlarda sintimammografinin duyarlılığı düşüktür (57). Yapılan bir çalışmada planar sintigrafide tespit edilen en küçük lezyon çapı 9mm olarak belirtilmektedir (56). Ayrıca, fibroadenom, mastit, abse gibi bazı benign durumlardaki yanlış pozitiflik nedeniyle özgüllüğü düşmektedir (54). Bu sebeplerle tarama testi olmaktan çok, non-diagnostik ve değerlendirme gücü olan mamografilerde tamamlayıcı tanı yöntemi olarak kullanılması önerilmektedir (54, 61).

SPECT görüntüleme, daha iyi kontrast çözünürlüğü, doğru lokalizasyon ve lezyon karakterizasyonu sağlamakla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda meme kanserinin tespitinde planar ve SPECT görüntüleme arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (54).

İnvaziv yöntemler:

Memedeki lezyonun malign olup olmadığının değerlendirilmesi ve malign lezyonlara uygun tedavi seçeneğinin uygulanabilmesi için histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle malignite şüpheli lezyonlara biyopsi yapılmaktadır. BI-RADS 1 ve BI-RADS 2 lezyonlarda malignite riski olmadığından dolayı biyopsi ya da ileri bir incelemeye gerek yoktur. BI-RADS 3 lezyonlarda kanser olasılığı %3' ün altındadır ve 6 ay aralıklarla yakın takip önerilir. Takiplerde boyut artışı olması durumunda lezyona biyopsi önerilir. BI-RADS 4 ve BI-RADS 5 lezyonların malignite açısından biyopsi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Bunlardan biri olan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), enjektör yardımı ile lezyonlardan hücre alma prensibine dayanır. Diğer yöntemlere göre daha az invazivdir. Duktus miyoepitelyal tabakasının aspirasyonda değerlendirilememesinden dolayı İİAB'da, in situ karsinom ve invaziv kanser ayrımı yapılamaz.

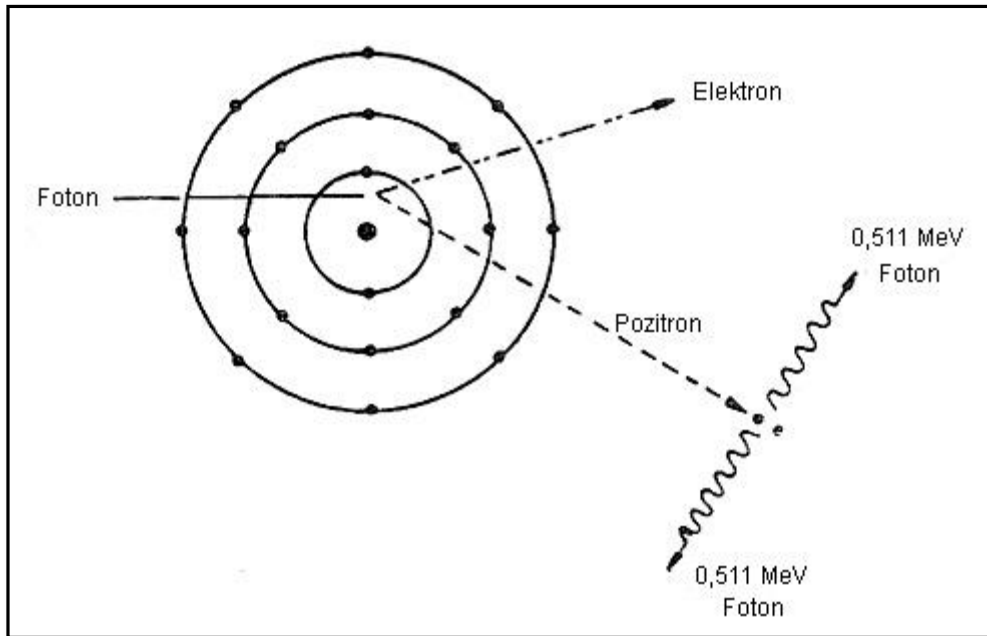
Diğer bir yöntem olan kesici iğne biyopsisi ("Tru-cut"), lezyondan ufak parçalar halinde doku örnekleri alınması ile yapılır. "Tru-cut" biyopsi ile in situ ve invaziv kanser ayrımı, kesin histolojik tiplendirme, tümör derecesinin tayini ve hormon reseptörlerinin analizi yapılabilmektedir. Sıklıkla palpe edilemeyen meme lezyonlarının (BI-RADS 4 ve bazı BI-RADS 5 lezyonlar) değerlendirilmesinde kullanılır (51). USG ve MRG, İİAB ve "Tru-cut" biyopside kılavuz olarak kullanılmaktadırlar.

Eksizyonel biyopsi ise, cerrahi olarak lezyonun çıkarılması ile olur. Bazı özel histolojik tanılarda diğer yöntemler ile eksik tanı söz konusu olabileceği için eksizyonel biyopsi ile kesin tanı yapılması gerektiği belirtilmektedir (52). BI-RADS 4 ve BI-RADS 5 lezyonlarda, iğne biyopsisi veya eksizyonel biyopsi yapılması konusunda merkezlerin farklı yaklaşımları vardır. Önerilen işaretlenerek eksizyonel biyopsi yönteminin sadece kategori 4 ve 5 lezyonlara yapılmasıdır.

2.4 PET-BT

Pozitron Emisyon Tomografisi'nin (PET) ilk kullanılmaya başlaması 40 yıl öncesine dayanmaktadır. O zamandan günümüze PET'in teknolojik özellikleri oldukça geliştirilmiş, PET bugün dünyada ve ülkemizde birçok hastalığın tanı, tedavi ve takibinde giderek yaygınlaşarak kullanılan fonksiyonel/metabolik/moleküler bir görüntüleme yöntemi durumuna gelmiştir.

PET, anihilasyon fotonu ışıması prensibine dayanan bir Nükleer Tıp görüntüleme yöntemidir. Anihilasyon fotonu ve çift oluşumu şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Çift oluşumu

Flor [18] Florodeoksiglukoz (FDG), nöroloji, kardiyooloji ve onkolojide rutinde en sık kullanılan ve deneyim edinilmiş PET radyofarmasötikidir. FDG hücrenin, dokuların glukoz metabolizmasını yansıtır.

FDG'nin glukozdan farkı glukozdaki ikinci karboksil grubundaki hidroksil iyonu yerine florun girmiş olmasıdır. Böylece 18-F FDG aynen glukoz gibi hücreye girerken hekzokinaz enzimi tarafından tanınır. Ancak, hücre içine girdikten sonra yapısındaki değişiklik nedeni ile 2-FDG-6-fosfat

olduktan sonra glikolizin ileri aşamalarına geçmez. Hücre içinde tutunmuş olur. Ayrıca, bir grup transport proteini glukozun hızlandırılmış diffüzyon ile hücreye girişini hızlandırırlar.

Onkolojide FDG PET pek çok tümör tipinde, çeşitli endikasyonlar dahilinde kullanılır. Tümör hücrelerindeki artmış glukoz metabolizması, glukoz 'transporter' ekspresyonunda artma, glukoz transport proteinlerinin glukozu affinitelerinde artma (özellikle glut-1, glut-3), hekzokinaz aktivitesindeki artış FDG'nin tümörde tutulum mekanizmalarıdır.

PET çalışmalarının değerlendirmesinde; görsel değerlendirmenin yanında, radyofarmasötik tutulumunun derecesini ifade eden ve FDG konsantrasyonunun semi-kantitatif, yaklaşık bir değeri olan standardize edilmiş tutulum değeri (SUV) kullanılmaktadır.

Matematiksel olarak ;

$$SUV = \frac{mCi/ml (\text{ilgi alanı aktivitesi})}{mCi(\text{enjekte edilen}) / \text{vücut ağırlığı (gr)}}$$

denklemleri ile ifade edilir (53-55).

SUV değeri hesaplaması beden kitle indeksi veya vücut yüzey alanı kullanılarak da yapılabilir. Obez ve pediyatrik hasta grubunda vücut ağırlığı kullanımı yerine bu parametrelerin kullanımı önerilmektedir. PET ile yapılan hasta takiplerinde aynı hastanın her PET çalışmasında aynı şekilde hesaplanan SUV değerlerinin kullanılması önemlidir.

Farklı tümör tiplerinde, endikasyonlara göre, farklı SUV değerleri önerilmekle birlikte genel olarak lezyondaki SUV değeri 2,5'un üzerinde ise malign lezyon, 2,5'un altında ise benign lezyon lehine yorumlama yapılmaktadır. Malign lezyonlarda SUV çok daha yüksek değerlere de çıkabilmektedir. Ancak, akılda bulundurulması gereken nokta enfeksiyonda aktif makrofajlarda da glukoz kullanımı arttığından SUV değeri yüksek olabilmektedir. Malign-benign lezyon ayırıcı tanısında hastanın hikayesi ve diğer klinik/laboratuvar bulguları yardımcıdır. Son yıllarda erken 1. saat 18F-FDG görüntülerinden sonra ilgili vücut bölgesinden ek bir geç görüntü (2.

saat) alınması önerilmekte ve 18-F FDG tutulumunun bu geç görüntüde lezyonda azalması patolojinin benign olduğuna işaret etmektedir. Geç görüntüde lezyonda 18F-FDG tutulumu aynı şekilde yüksek devam ediyor ise veya daha da yükseliyorsa bulgu malignite ile uyumludur (56).

Meme Kanserinde PET:

PET 0.8-1cm'nin üzerinde olan meme lezyonların saptanmasında duyarlı olmasına rağmen, meme kanserinde tarama yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Maliyeti yüksektir. PET/BT'nin kanser için pozitif öngörü değeri %96'nın üstünde olmakla birlikte, FDG tutan herhangi bir meme lezyonu malignite açısından oldukça şüpheli kabul edilip, biyopsi yapılması gerekir (57).

PET'in duyarlılığı meme tümörün boyutu ve derecesine ("grade") bağlıdır ve T-1a ve T-1b meme tümörlerinin 1 cm 'den daha küçük olması nedeniyle PET ile saptanma oranı düşüktür (58, 59). Tümör boyutu artışı ile birlikte T-2 ve T-3 lezyonlarda duyarlılık önemli ölçüde artmaktadır. Meme kitlelerinin saptanmasında PET %89 duyarlılığa, %80 özgüllüğe sahiptir. FDG PET'in meme kanserinde tanı ve tedavinin gecikmesine sebep olan yalancı negatiflik oranı %5,5'tir ve negatif öngörü değeri %88'dir (60).

Meme Kanserinde PET ile Evreleme:

Meme kanserinin en sık lokal metastaz alanı aksiller lenf nodlarıdır. Küçük lenf nodu metastazlarını (≤ 5 mm) PET saptayamasa da, özellikle üst mediastinal ve internal mammarian lenf nodu metastazlarının saptanmasında BT'den daha üstündür [duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla PET'te %85, %90, %88 iken BT'de %54, %85, %73'tür] (57, 61). Aksiller lenf nodu metastazı tespitinde FDG PET duyarlılığı %20-100 arasında, özgüllüğü %66-100 arasında değişmektedir (62).

Bu sebeple hastalara aksiller metastatik lenf nodu tespiti için, bir başka Nükleer Tıp görüntüleme yöntemi olan lenfosintigrafi ile sentinal lenf nodu disseksiyonu (SLND) yapılmaktadır. SLND meme kanseri tedavisinde önemli bir tanı aracıdır ve birçok klinikte T1 ve T2 meme tümörlerinde SLND yapılmaktadır (63). Bir meta-analiz çalışmasında (15000 hastayı kapsayan),

SLND yapılan hastaların 34 aylık takiplerinde, çok düşük oranda (%0,3) lokal nüks tespit edilmiştir (64). Aynı çalışmada SLND'nun duyarlılığı %100 olarak belirtilmiştir.

Hastada T3 veya T4 tümör varlığında, evre 4 hastalıkta, aksiller örnekleme yapılmadan neoadjuvan tedavi planlanacaksa, primer meme lezyonunun internal mammarian veya supraklavikuler lenf nodu metastazları açısından yüksek risk taşıyan iç ve/veya üst kadranda bulunması durumunda ve uzak metastaz açısından tarama gerekiyorsa (özellikle şüpheli bir görüntüleme yöntemi mevcutsa) hastanın PET ile evrlenmesi uygundur (57).

Meme Kanserinde PET ile Tedaviye Yanıtın ve Nüksün Değerlendirilmesi:

Lokal ileri ve metastatik meme tümörlerinde, 1-3 kür kemoterapi sonrası FDG tutulumundaki izlenecek değişiklikler, patolojik yanıtı ve sağ kalımı öngörmektedir (65, 66). Primer meme tümöründe SUV değerinin $\geq 3,0$ olması genellikle kötü sağ kalımı gösterir (55). Kemoterapi alan hastalarda SUV değerinin, başlangıçtaki değer %55'inden fazla azalması, ilk kemoterapi döngüsü sonrası %88, ikinci kemoterapi döngüsü sonrası %91 oranında tanısal doğrulukla tedaviye yanıt verenleri vermeyenlerden ayırt edebilmektedir (67). Hastalığın gidişatını öngörmede tedavi sonrası yapılan PET görüntülemenin tanısal doğruluğu konvansiyonel görüntülemeden üstündür (68).

Özellikle aksiller lenf nodları için geçerli olmakla birlikte tedavi sonrası PET'in lenf nodu malignitesi için duyarlılığı düşüktür. Lenf nodu tutulumu açısından negatif bir PET çalışma, tedaviye tam yanıt açısından düşük öngörü değeri taşımaktadır (69).

Hem lokal, hem de uzak tümör nükslerinde doğruluğu yüksek olan PET, tümör belirteçleri yükselmiş ve/veya klinik kuşkusu bulunan hastalarda fayda sağlamaktadır. Lokal nüks hastalarının %16-30'unda PET ile uzak metastaz saptanmıştır (70). Konvansiyonel görüntüleme sonuçları kuşkulu, tümör belirteçleri yüksek olan asemptomatik hastalarda PET görüntüleme

düşünülmelidir. Aide ve arkadaşları, kanser antijen 15-3 (CA 15-3) kan düzeyi >60U/mL olan hastalarda PET'in, meme kanseri nüksünün tespit etme olasılığını yüksek olarak bulmuşlardır (71).

Yapılan bir başka çalışmada ise, agresif tedavi uygulaması düşünülen lokal nüks hastaları ile tedaviye yanıtın değerlendirildiği metastazları bilinen hastalarda PET'in tedavi şemasını değiştirdiği vurgulanmaktadır (72).

18F-Fluoroestradiol (FES) PET:

Meme kanserlerinin çoğu büyümeleri için östrojen, progesteron veya her ikisine birden ihtiyaç duyarlar. Pozitron yayıcılar ile işaretlenen östrojen analoglarından biri de 18-F 16 α -17 β -Fluoroestradiol (FES)' tir. Bu radyofarmasötik östrojen reseptörü (ER) (+) olan uterus ve meme gibi hedef dokulara yüksek afinite gösterir. FES-PET ile yapılan ilk çalışmalarda, primer tümörde, aksiller lenf nodu ve uzak metastazlarda FES tutulumu tanımlanmıştır (73). Fakat primer tümörde ER (+)' liğinin olması, metastazlarında da olacağı anlamına gelmez. ER (+) tümörlerin %20'sinde ER (-) metastaz bulunmaktadır. ER(+) lezyonları tespit ederek hormonal tedaviyi öngörmede ve ER (+) olup, hormonal tedavi alan hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede FES-PET kullanılabilir (74).

PEM (Pozitron Emisyon Mamografisi):

Yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemi olan pozitron emisyon mamografisi (PEM), memenin hafif basınç altında PET görüntülemesi yapılması esasına dayanan bir yöntemdir. 18-F FDG kullanılarak lezyonun metabolik aktivitesi gösterilmektedir. Cerrahi planlama öncesi, hastalığın yayılımının değerlendirilmesinde, multifokal veya bilateral hastalığın tespitinde tedaviye yanıt görüntülemesinde kullanılabilir (75).

PEM'in meme karsinomunda duyarlılığı %90, özgüllüğü %86, doğruluğu, pozitif ve negatif öngörü değerleri ise %88 'dir (75). Bir çalışmada, duktal in-situ karsinomlu (DCİS) 11 olgunun 10'unu (%91), invaziv karsinomlu 37 hastanın 33'ünü (%92) saptayabilmiştir (75) . Yani duktal karsinoma in-situ (DCİS)'lu hastalar dahil meme kanseri tespitinde yüksek duyarlılık ve

doğruluk oranlarına sahiptir (75, 76). 18-F FDG PEM, yüksek uzaysal çözünürlüğü ile mamografi ve meme USG'de görülemeyen meme lezyonlarını yüksek pozitif öngörü değeri ile tespit etmektedir.

Primer meme kanserinin tespitinde PEM, yüksek doğruluk oranlarına sahiptir (75). PEM'i MRG ile karşılaştıran bazı çalışmalar mevcuttur (76-79). Berg ve ark. yaptığı bir çalışmada, lezyon düzeyinde PEM, meme MRG'den daha özgül bulunmuştur (77). Aynı taraf memedeki (ipsilateral) ek lezyon tespitinde, %60'lık tespit oranını %74'e çıkarmış, 388 hastanın 14'ünde (%3,6) meme MRG'de görülmeyen lezyonları tespit etmiştir.

Bu sonuçlara göre yeni meme kanseri tanısı almış preoperatif hastalarda, ipsilateral ve kontralateral memedeki yayılımı göstermede PEM, meme MRG'yi tamamlayıcı yöntem olarak kabul edilmektedir ve PEM ile gereksiz biyopsi sayısı azalabilmektedir (77, 78). Ayrıca PEM, cerrahi öncesi meme MRG'yi tolere edemeyen hastalarda, menstrüel siklusundan dolayı MRG görüntüleme için zaman kısıtlaması varsa MRG'ye iyi bir alternatif olabilir. PEM, meme dansitesinden de etkilenmemektedir (76). Yüksek uzaysal çözünürlük, düşük radyasyon dozu, kısa görüntüleme süresi ve azalmış yumuşak doku atenüasyonu PEM'in avantajları arasında sayılmaktadır (55, 80).

2.5 V-DMSA (Pentavalan-Dimerkaptosüksinik Asid) Sintigrafisi

Tc-99m (Teknesyum 99m), kısa yarı ömürlü (6 saat) olması, 99-Molibden jeneratöründen kolayca elde edilmesi, gerek tek başına radyonüklid olarak; gerekse de kimyasal ajanlarla bağlanmasıyla elde edilen radyofarmasötik olarak, Nükleer Tıp'ta en yaygın kullanım alanı olan radyoaktif maddedir. Gama enerjisi 140 KeV olup, günümüzde kullanılan gama kameralar için idealdir ve görüntü kalitesi iyidir.

Klinikte Tc-99m ile işaretlenerek kullanılan kitlerden biri olan Dimerkapto Süksinik Asid (DMSA) bir metal şelat olup, antimon, kurşun, civa gibi ağır metallerle oluşan zehirlenmelerde yüksek dozlarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır (81).

DMSA'nın iki farklı formu bulunmaktadır.

Bunlardan biri olan Tc-99m DMSA (III) radyofarmasötiği, asidik ortamda hazırlanır; böbreklerde konsantre edildiğinden böbrek korteksinin fonksiyonel görüntülemesinde kullanılır.

Tc-99m V-DMSA (Teknesyum 99m Pentavalan Dimerkaptosüksinik asid) ise onkofilik bir komplekstir, bazik (pH 8.0 - 8.5) ortamda hazırlanır (bakınız gereç ve yöntem bölümü). V-DMSA kanda plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır (82) ve idrarla intakt olarak atılır (83).

İlk defa Endo ve ark. tarafından medüller tiroid kanserinde tutulduğu bildirilmiştir (84). Yine Ohta ve ark. yaptığı başka bir çalışmada, renal hücreli kanserli bir hastada Tc-99m DMSA 'nın böbrekte hipoaktif alan olarak gösterdiği lezyonun, Tc-99m V-DMSA ile görüntülemesinde sıcak nokta olarak görüldüğünü belirlemişlerdir (83).

Tc-99m V-DMSA 'nın bazı ülkelerde medüller tiroid kanserinde geniş kullanım alanı mevcuttur (85). Özellikle cerrahi sonrasında rekürrens değerlendirilmesinde başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, baş-boyun bölgesinin yassı hücreli kanserlerinde, hipervasküler yumuşak doku tümörlerinin tespitinde, agresif fibramatozis, akciğer kanseri, kemik metastazları, renal hücreli karsinomun beyin metazstazları ve meme kanserinde de tutulum göstermektedir. Son yıllarda osteosarkom ve prostat kanserlerinde tümör dokusunun görüntülemesinde başarılı olduğu gösterilmiştir.

Tc-99m V-DMSA'nın tutulumu tam olarak bilinmemekle birlikte, tümördeki tutulumunun fosfat metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (85-87). Horiuchi ve ark. da, V-DMSA'nın pH duyarlı bir karakteri olduğunu göstermişlerdir. V-DMSA kanser hücrelerine tip-3 sodyum-inorganik fosfat (Na-Pi) "ko-transporter" aracılığı ile girerek birikir (88, 89).

Tümör hücreleri, Tip-3 Na-Pi ko-transporter'ını daha fazla eksprese ederler (90) ve ekstrasellüler alanda normal dokuya oranla daha fazla asidik pH oluştururlar (91-94).

Tip-3 Na-Pi reseptörler de asidik pH'da artmış transport özelliği gösterirler (95). Buna bağlı olarak glikoliz ile tümör dokusunda asidifikasyon oluştuğunda, normal dokuya oranla tümör dokusunda daha fazla Tc-99m V-

DMSA birikimi olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, Tc-99m V-DMSA'nın tümördeki tutulumunun lezyondaki kan hacmi, fosfat metabolizması ve tümör pH'sı ile ilgili olduğuna inanılmaktadır. Tc-99m V-DMSA metabolik olarak aktif tümör hücreleri tarafından alınmaktadır.

Tc-99m V-DMSA'nın avantajları şöyle sıralanabilir:

- 1-Sıcak laboratuvarında kolay hazırlanabilirlik
- 2-Hasta ön hazırlığı gerektirmemesi
- 3- Tüm vücut taranmasına olanak sağlaması
- 4- FDG PET/BT'ye göre ucuz bir yöntem olması
- 5-İnvaziv bir yöntem olmaması

6- Tc-99m V-DMSA ile tüm vücut görüntüleme planar yöntemine ek olarak SPECT görüntüleme yapılarak, lezyonun daha iyi lokalize edilebilirliği.

Meme kanserinde invitro olarak, MCF-7, MDA-MB-231 ve pII hücre dizilerindeki hücre yoğunluğu ile Tc-99m V-DMSA tutulumu iyi korelasyon göstermiştir (96). Yine meme kanserinde in-vivo hayvan çalışmalarında tümörde Tc-99m V-DMSA tutulumuna ilişkin başarılı sonuçlar alınmıştır (97). Son yıllardaki bir kaç çalışmada bir proliferasyon belirteci olan Ki-67 ile Tc-99m V-DMSA tutulumu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (98). Ayrıca bir başka çalışmaya göre, CGRP [kalsitonin gen ilişkili peptid] (+) olan hastalarda CGRP (-) olan meme kanserli hastalara oranla V-DMSA tutulumu daha fazladır ve CGRP ekspresyonunun meme dansitesiyle korele olduğu bulunmuştur (99).

Meme kanserinde Tc-99m V-DMSA görüntülemesi ilgili klinik çalışmalar nispeten kısıtlı olmakla birlikte, bu çalışmalar tüm vücut planar ve SPECT görüntüleme yöntemi ile yapılmıştır.

Ayrıca, meme kanserinde bir başka tümör görüntüleme radyofarmasötiği olan Tc-99m MIBI ile Tc-99m V-DMSA tutulumunu karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (89, 97, 100-103). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, Tc-99m MIBI ve Tc-99m V-DMSA tutulumlarının tümörün histolojik tipi ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Tc-99m MIBI tutulumunun düşük dereceli tümörlerde (grade2), yüksek dereceli olanlara (grade3) oranla daha az olması nedeniyle, düşük ve yüksek dereceli tümörleri tanımlamada

yardımcı olacağı vurgulanmıştır (103). Bir başka çalışmada, tümör hücrelerinde farklı tutulum mekanizmasına sahip olan Tc-99m V-DMSA ve Tc-99m MIBI gibi duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ ve epitelyal hiperplazi gibi preinvaziv lezyonların görüntülenmesi etkili olabileceği söylenmiştir (98).

Ancak, literatürde meme kanserinde Tc-99m V-DMSA görüntülemesinin yerini FDG PET/BT ile karşılaştırmalı olarak araştırmış klinik bir çalışma henüz mevcut değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve "GO 13/169-04" karar numarası ile uygun bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışma hakkında önceden bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Ayrıca bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından "013D07101003" numaralı araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

3.1. Hasta Grubu

Çalışma grubu hastaları Nisan 2013 – Kasım 2013 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle bölümümüzde PET/BT görüntülemesi yapılmış hastalar arasından seçildi. Hastalarla görüşülerek, çalışma protokolü anlatıldı. Hastalar V-DMSA çekimi için gönüllülük ilkesi ile çalışmaya davet edildi. V-DMSA görüntülemesi sırasında yapılacak işlemler konusunda hastalar bilgilendirildi. Hastalara rutinde çekilmiş olan PET/BT verilerinin çalışma protokolü çerçevesinde kullanılacağı ifade edildi. Hastalara çalışmaya dahil olmak istediklerini belirtir aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya daveti kabul eden 23 hasta katıldı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- a. Meme kanseri olmak
- b. 18-F FDG PET/BT ile değerlendirilmiş olmak
- c. PET/BT çekimi ile Tc-99m V-DMSA çekimi arasında herhangi bir tedavi (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi müdahale) almamış olmak
- d. PET/BT çekimi ile TC-99m V-DMSA çekimi arasındaki sürenin 10 günden fazla olmaması
- e. Hastanın koopere olması

3.2. Sintigrafik Çalışma

3.2.1 Tc-99m V-DMSA sintigrafisi

V-DMSA sintigrafisi için hastalarda ön hazırlık gerekmemektedir.

Tc-99m V-DMSA Hazırlanması: Ticari olarak hazırlanmış DMSA kitine (RENOCIS Böbrek Kiti, 5 vial) aseptik şartlarda 0,4ml %8,4 sodyum bikarbonat ve 1,2ml %10'luk dekstroz çözeltisi eklenip hafifçe çalkalandı. Daha sonra vial içine 2ml hacminde 20mCi Tc-99m Perteknetat ilave edilerek 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Hazırlanan Tc-99m V-DMSA'nın ince kağıt kromatografisi ile kalite kontrolü yapıldı. Radyokimyasal saflık çalışmalarının tümünde %95'in üzerinde idi.

Hasta dozu: Hastalara 15mCi Tc-99 m V-DMSA i.v. yoldan enjekte edildi.

Sintigrafik çekim: Radyofarmasötik enjeksiyonundan 2 saat sonra bütün hastalara çift başlı, yüksek rezolüsyon-paralel "hole" kolimatörlü gama kamera ile (GE İnfina Hawkeye 4 [SPECT/CT] / GE İnfina Hawkeye, Tirat HaCarmel, İsrail) anterior-posterior tüm vücut planar görüntüleme (TVP) [10cm/dk] yapıldı.

TVP'den sonra toraks ve abdomen bölgelerinden aynı gama kamera kullanılarak SPECT çekildi (128x128 matriks, 60 görüntü, 30 saniye/görüntü).

Meme lezyonu ve/veya aksiller patolojisi olan hastalara toraks bölgesinden meme yastığı ile desteklenmiş yüzüstü SPECT görüntüleme (aynı protokol ile) yapıldı.

Ek olarak, bilinen beyin metastazı olan hastalarda baş bölgesinden SPECT yapıldı.

3.2.2 PET/BT Görüntüleme

Hastaların rutin olarak H.Ü.T.F Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çekilmiş olan FDG PET/BT çalışmaları PACS sisteminden bulunarak Xeleris iş istasyonunda V-DMSA görüntüleri ile karşılaştırmalı değerlendirildi. Hastalara rutinde uygulanan FDG PET/BT çalışma protokolü kabul edilmiş olup, ek bir müdahale ya da görüntüleme yapılmamıştır.

Rutinde uygulanan FDG PET/BT çalışma protokolü aşağıda anlatılmıştır:

Hasta hazırlığı:

- En az 4 saat açlık süresi
- Optimum görüntü kalitesi için kan glukoz düzeyi $\leq 140 \text{mg/dL}$ olması. Diyabetik hastalarda insülin uygulaması gerekirse, insülin uygulaması nedeniyle kalp, karaciğer ve kaslarda FDG tutulumunun artması ve bu nedenle lezyon tespitinin azalmasını önlemek için, FDG enjeksiyonu öncesi en az bir saat beklenmesi. Sülfonil üre grubu ilaçların insülin salgılanmasını uyararak plazma glukozunu düşürdükleri için, FDG enjeksiyonu öncesi kesilmeleri. FDG enjeksiyonundan önce hastaların kan şekerlerinin glukometrik yolla ölçülmesi.
- Oral kontrast (gereklilik halinde)
- Vücut kaslarında FDG tutulumunu engellemek için uygulamanın yapılacağı gün hastanın yorucu egzersizden kaçınması, enjeksiyon sonrasında fazla hareket etmemesi
- Vokal kordlardaki fizyolojik tutulumu önlemek için hastanın enjeksiyondan 5 dakika önce ve enjeksiyon sonrası konuşmamasının söylenmesi

Hasta dozu: 8 mCi FDG'nin i.v enjeksiyonu. Hastalar enjekte edilen FDG'nin vücutta dağılımının sağlanması için 45 dakika-1 saat sakin ortamda bekledi.

PET/BT çekimi: Hastaların FDG enjeksiyonundan 1 saat sonra, 3D modda, 5-7 yatak pozisyonu ile, yatak başına 3 dakika görüntüleme şeklinde PET; 10 mA 120Kv "scout" tarama ve 120 Kv, maksimum 300 mA (doz modülasyonu uygulanarak) protokolü ile BT şeklinde PET/BT görüntüleme cihazında (GE Discovery ST, GE Medical Systems, Milwaukee) PET/BT çekimi yapılmıştır. PET görüntüleri, "2 iterasyon & 21 subsets post proces Standart filter" rekonstrüksiyon yöntemiyle oluşturulmuştur. BT görüntülerinden elde edilen doku dansiteleri esasında yapılan atenuasyon düzeltilmesi sonucu PET/BT füzyon görüntüleri elde edilmiştir.

3.3 Sintigrafik değerlendirme

Hem V-DMSA, hem de PET/BT görüntüleri PACS sisteminden bulunarak Xeleris iş istasyonunda biri 4. yıl asistanı, diğeri uzman olmak üzere iki Nükleer Tıp hekimi tarafından birebir karşılaştırılarak değerlendirildi.

Tc-99m V-DMSA ve FDG tutulumları 4 gruba ayrıldı:

- 1- Primer tümördeki tutulum
- 2-Kemik metastazındaki tutulum
- 3- a) Aksiller lenf nodu metastazındaki tutulum
b) Mediastinal-parasternal-abdominopelvik ve diğer lenf nodu metastazlarındaki tutulum
- 4- Uzak organ metastazındaki tutulum

Ayrıca; meme dokusundaki primer tümör odakları ve aksilladaki metastatik odakların toplamı üzerinden de değerlendirme yapıldı. Buna göre Tc-99m V-DMSA SPECT ve meme yastıklı-SPECT çalışmaları FDG PET/BT ile karşılaştırıldı.

Çalışmaların değerlendirilmesi esnasında saptanan ek bulgular sınıflandırıldı.

Değerlendirmeler görsel ve kantitatif olmak üzere iki şekilde yapıldı.

3.3.1. Görsel değerlendirme

Hem V-DMSA sintigrafisinde hem de FDG PET çalışmalarında tümoral bölgelerdeki radyoaktif madde tutulumları için “Görsel Tutulum Puanı (GTP)” verildi. Bu değerlendirmede referans olarak; V-DMSA sintigrafisinde Tc-99m V-DMSA tutulumu zemin aktiviteye göre kıyaslanırken, PET/BT’de toraksta mediasten, abdomende karaciğerdeki FDG tutulumu dikkate alındı. GTP aşağıdaki şekilde 0 ile 3 arasında sınıflandırıldı:

- 0: Tutulum yok
- 1: Hafif artmış tutulum
- 2: Orta derecede artmış tutulum
- 3: Belirgin artmış tutulum

3.3.2. Kantitatif değerlendirme

V-DMSA sintigrafisi: TVP’de planar görüntüler üzerinde çalışıldı. SPECT çalışmalarında, SPECT’teki ardışık 3 kısa aks kesitinin bilgisayar yazılımı kullanılarak toplam görüntüsü alındı. Tüm bu görüntülerde Tc-99m V DMSA tutan odaklara ilgi alanları çizildi. Aynı ilgi alanı hastaların aynı planar görüntüsünde; aynı toplam kısa aks görüntüsünde normal fizyolojik dağılım gösteren alanlarda da kullanıldı.

Zemin aktivite ilgi alanları şu şekilde belirlendi:

1. Primer tümörde Tc-99m V-DMSA tutulumu varsa, karşı taraf meme dokusu,
2. Kemiklerde anormal Tc-99m V-DMSA tutulumu varsa, torakal vertebra,
3. a) Aksiller lenf nodunda anormal Tc-99m V-DMSA tutulumu varsa, karşı taraf aksilla,
- b) Mediastende lenf nodunda anormal Tc-99m V-DMSA tutulumu varsa, akciğer parankimi ilgi alanı olarak seçildi.

Planar görüntüler ve SPECT’te toplam kısa aks görüntüleri üzerinden elde edilen ilgi alanlarındaki ortalama sayımlar (tümörde ilgi alanındaki sayım: $\dot{A}S_{\text{tümör}}$, zemin aktivitede ilgi alanındaki sayım: $\dot{A}S_{\text{zemin}}$) kullanılarak aşağıdaki eşitlik ile V-DMSA tutulum oranı (DTO) hesaplandı.

$$DTO = \dot{A}S_{\text{tümör}} / \dot{A}S_{\text{zemin}} \times 100$$

PET/BT: PET/BT ile elde edilmiş görüntüler AW4.4 iş istasyonunda uygun bilgisayar programları kullanılarak işlenerek anormal FDG tutulumu gösteren odaklardaki SUVmaks değerleri hesaplandı. SUVmaks giriş bölümünde de ayrıntılı olarak açıklandığı gibi lezyonda ya da dokuda tutulan 18-F FDG’nin miktarını yansıtan, hastaya enjekte edilen 18-F FDG dozuna ve vücut ağırlığına göre hesaplanmış semikantitatif bir parametredir.

$$SUV_{\text{maks}} = \text{Lezyondaki aktivite konsantrasyonu} \times \text{Vücut ağırlığı} / \text{Enjekte edilen doz}$$

Çalışmamızda BT bilgisinin değerlendirmesinde FDG PET/BT çalışmasının BT kısmından faydalandığından, Tc-99m V-DMSA ile yapılan görüntülemeler SPECT/BT şeklinde değil, Tc-99m V-DMSA SPECT olarak yapılmıştır.

3.4 İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 paket programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak belirlenmiştir. Toplam 23 meme kanseri hastası FDG ve DMSA tutulum ölçümleri (SUV, DMSA tutulum oranı) ve görsel skorlamaları arasındaki ilişkiler, Sınıf içi Korelasyon Katsayısı (SKK) kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar katsayı ve %95 güvenirlilik aralığı şeklinde verilmiştir. Araştırmada elde edilen sonuçlar ayrıca, saçılım grafikleri ile görsel olarak da ifade edilmiş, çalışma popülasyonuna ilişkin demografik özellikler özetlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 23 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 50 (yaş aralığı: 32-66yaş) olarak bulundu. Tetkike geldiklerinde hastaların 6'sı yeni tanı (ilk evreleme), 7'si tedaviye yanıtın değerlendirildiği, 10'u yeniden evreleme hastalarıydı. Hastaların 20'sinde infiltratif duktal karsinom, 1'inde infiltratif lobüler karsinom, 1'inde mikst (lobüler+duktal) infiltratif karsinom, 1'inde ise memenin Paget Hastalığı ve duktal karsinoma in-situ patolojik tanıları vardı. Hastaların demografik bilgileri ve tetkik öncesi hikayeleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta no.	Yaş	Patoloji	Hastanın değerlendirme nedeni
1	57	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
2	63	infiltratif duktal karsinom	ilk evreleme
3	65	infiltratif duktal karsinom	ilk evreleme
4	48	infiltratif duktal karsinom	tedaviye yanıt değerlendirme
5	32	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
6	59	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
7	46	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
8	41	infiltratif duktal karsinom	tedaviye yanıt değerlendirme
9	60	infiltratif duktal karsinom	ilk evreleme
10	66	infiltratif duktal karsinom	ilk evreleme
11	53	infiltratif duktal karsinom	tedaviye yanıt değerlendirme
12	37	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
13	38	infiltratif duktal karsinom	tedaviye yanıt değerlendirme
14	58	infiltratif duktal karsinom	ilk evreleme
15	36	infiltratif duktal karsinom	tedaviye yanıt değerlendirme
16	51	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
17	34	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
18	63	infiltratif lobüler karsinom	yeniden evreleme
19	45	infiltratif duktal karsinom	tedaviye yanıt değerlendirme
20	65	infiltratif duktal karsinom	yeniden evreleme
21	42	Mikst (lobüler+duktal) infiltratif karsinom	yeniden evreleme
22	53	infiltratif duktal karsinom	tedaviye yanıt değerlendirme
23	38	Memenin Paget Hastalığı	ilk evreleme

4.1 Memede primer tümör değerlendirilmesi

Bu kapsamda veri sayısı 8 olup, sayıca yetersizdi.

Tc-99m V-DMSA planar sintigrafi GTP verileri FDG PET/BT GTP verileri ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı [SKK (Sınıf içi korelasyon katsayısı)=-0.238; %95 CI güvenirlilik aralığı -0.509-0.780].

Tc-99m V-DMSA SPECT GTP verileri FDG PET/BT GTP verilerinin karşılaştırmasında; korelasyon bulunmadı (SKK=-0.153; %95 CI güvenirlilik aralığı -0.743-0.572).

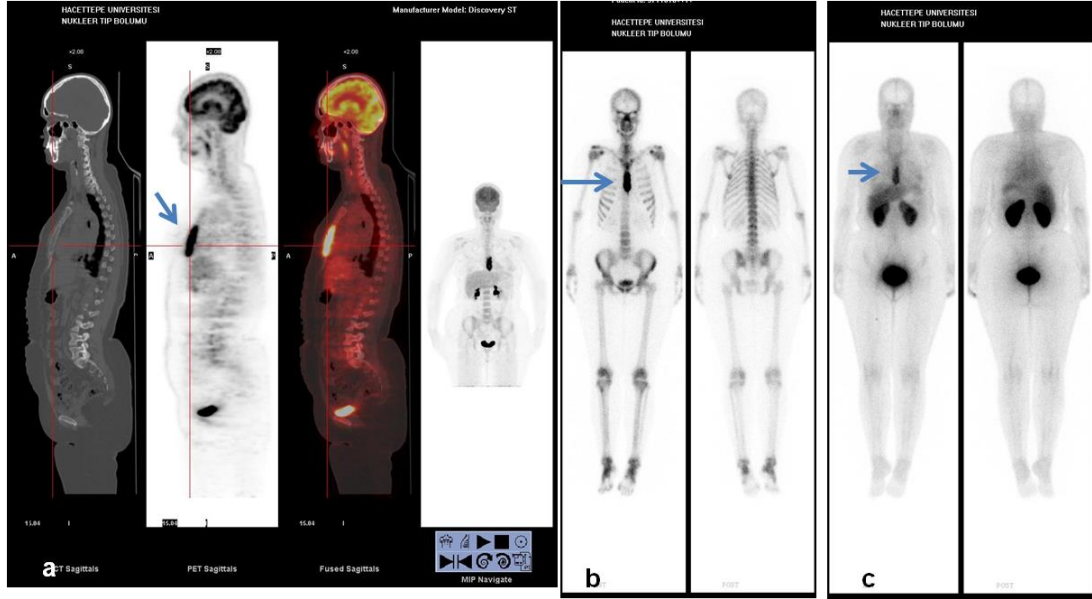
Tc-99m V-DMSA SPECT DTO verileri ile FDG PET/BT SUVmaks verilerinin kıyaslamasında; korelasyon bulunmadı (SKK=0.117; %95 CI güvenirlilik aralığı -0.596-0.726; SUVmaks: 1,1-14,4 (ort. 6,112); DTO 0-3,8 (ort.2,217)).

4.2 Kemik metastazlarının değerlendirilmesi

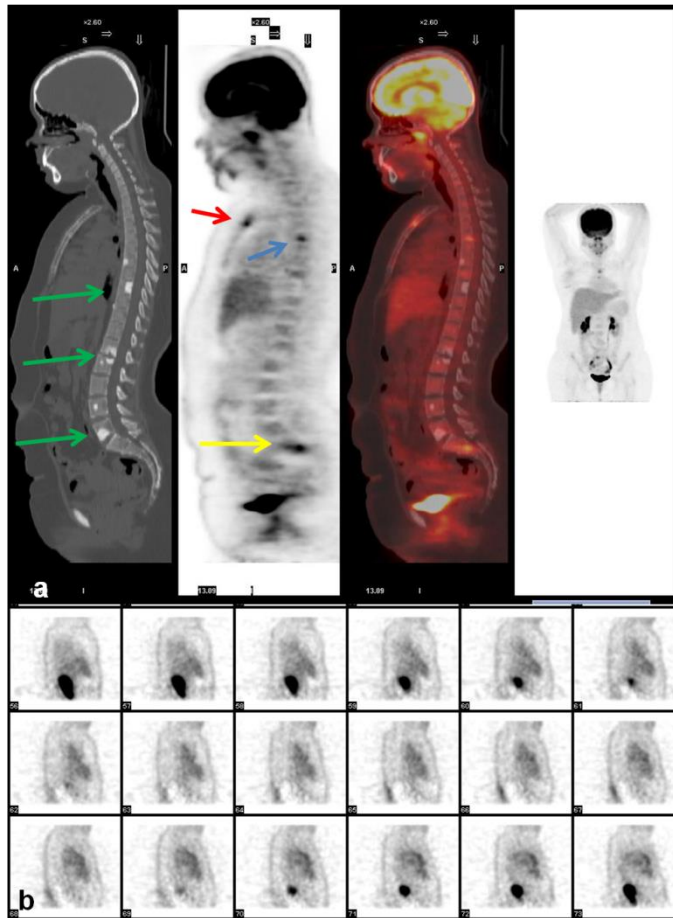
Tc-99m V-DMSA planar sintigrafisi GTP verileri FDG PET/BT GTP verileri ile karşılaştırıldığında; anlamlı olmakla birlikte düşük bir korelasyon katsayısı bulundu (SKK=0.176; %95 CI güvenirlilik aralığı: 0.043-0.303).

Tc-99m V-DMSA SPECT GTP verileri FDG PET/BT GTP verilerinin karşılaştırmasında; istatistiksel olarak anlamlı (SKK=0.365; %95 güvenirlilik aralığı: 0.235-0.482), ancak düşük bir korelasyon tespit edildi. Bu kapsamda 177 adet veri mevcuttu.

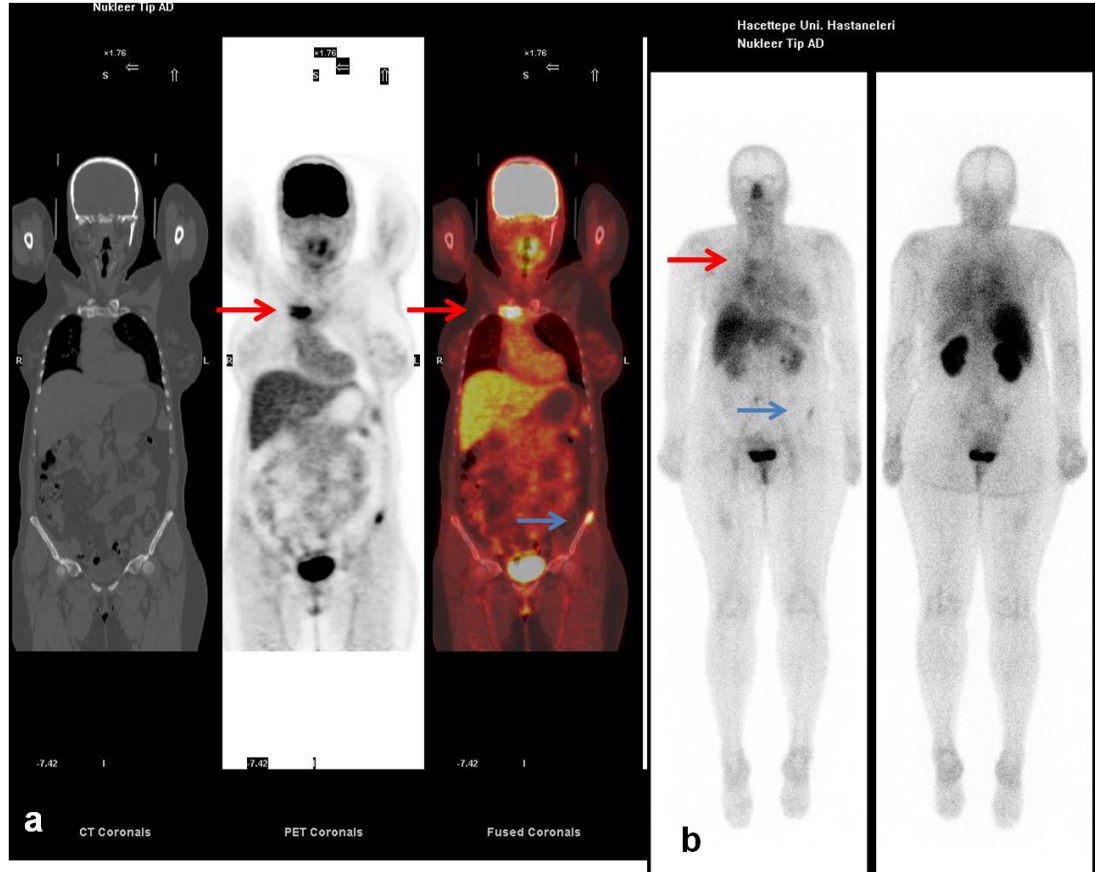
Kemik metastazlarında hem Tc-99m V-DMSA, hem de FDG tutulumu izlenen ve FDG tutup Tc-99m V-DMSA tutmayan vakalar şekil 4.1, şekil 4.2 ve şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.1. a- FDG PET/BT görüntüleme b- Tc-99m MDP kemik sintigrafisi c- Tc-99m V-DMSA tüm vücut görüntüleme. Sternumda kemik metastazı bulunan alanda her 3 görüntülemeye de radyoaktif madde tutulumu görülmektedir (hasta no:5).

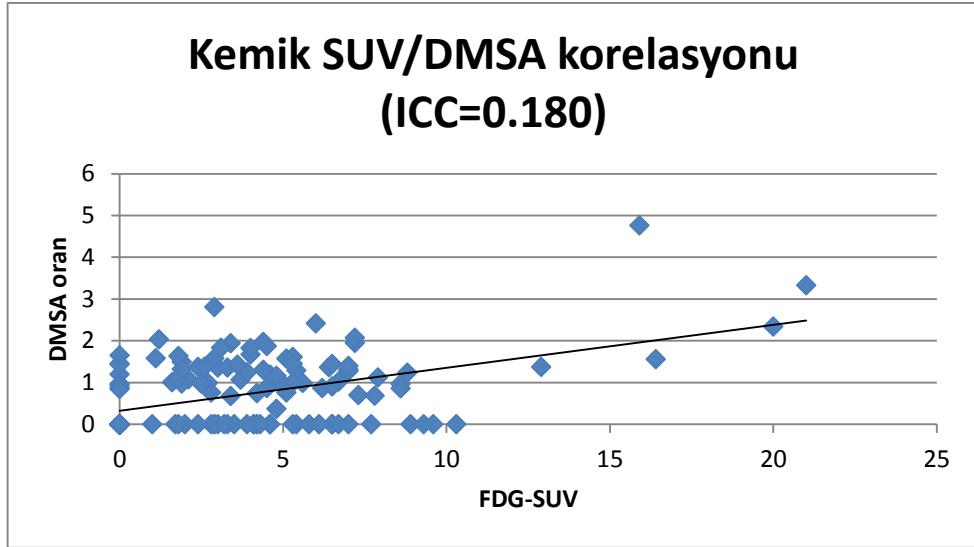


Şekil 4.2. a- FDG PET/BT görüntülerinde sternumda (kırmızı ok), T5 vertebrada (mavi ok) ve sakrumda (sarı ok) kemik meastazı ile uyumlu FDG tutulumları mevcuttur. Ayrıca çalışmanın BT komponentinde FDG tutulumu göstermeyen sklerotik metastatik odaklar (yeşil oklar) izlenmektedir. b- Tc-99m V-DMSA SPECT sintigrafisinde bu metastatik odaklarda radyoaktif madde tutulumu izlenmemiştir (hasta no:15).



Şekil 4.3. a- FDG PET/BT'de sternumda (kırmızı oklar) ve sol iliak kanatta (mavi ok) metastatik FDG tutulumu izlenen alanlar b- Tc-99m V-DMSA tüm vücut görüntülemesinde sternumda (kırmızı ok) ve sol iliak kanatta (mavi ok) V-DMSA tutulumları izleniyor (hasta no:16).

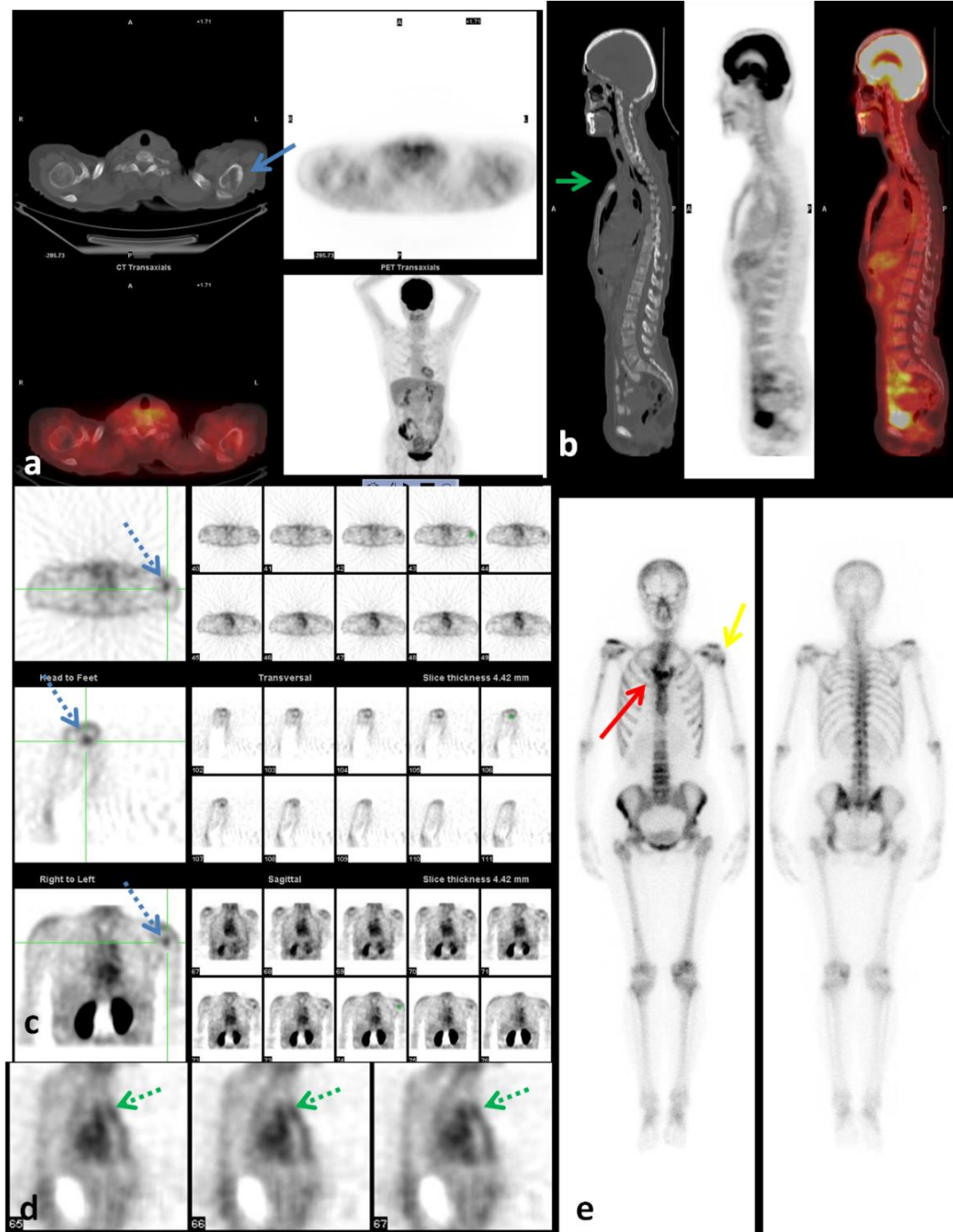
Tc-99m V-DMSA SPECT DTO verileri ile FDG PET/BT SUVmaks verilerinin kıyaslamasında; yukarıda belirtilen 177 odaktan 141 tanesine ait veriler kullanıldı. Çünkü geri kalan 36 odak için Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemesinde normal zemin aktivite alanı tespit edilemediğinden (metastaz nedeni ile) DTO oranı hesaplaması mümkün olmadı. Karşılaştırmada anlamlı, ancak düşük korelasyon katsayısı ($SKK=0.180$; %95 CI güvenirlilik aralığı: $0.034-0.319$; SUVmaks: $0-20$ (ort. $4,006$); DTO $0-4,76$ (ort. $0,625$)) bulundu. FDG SUVmaks değerlerine karşılık gelen DMSA DTO değerlerinin dağılımı Şekil 4.4' te verilmiştir.



Şekil 4.4. FDG SUVmaks değerlerine karşılık gelen DMSA DTO değerlerinin dağılımı

Bir hastada FDG PET/BT görüntülemesinde FDG tutmayan sklerotik kemik metastazları vardı (hasta no 18). Bu hastanın PET/BT’de sklerotik izlenen bazı metastatik odaklarında Tc-99m V-DMSA tutulumları olduğu görülmüştür. Bu hastaya aynı zamanda rutin tetkikleri esnasında Tc-99m MDP kemik görüntüleme yapılmış olup, kemik metastazları izlenen alanların, Tc-99m V-DMSA tutulumu gösteren alanlar ile uyuşmakta olduğu görülmüştür. Tc-99m MDP kemik görüntüleme ile Tc-99m V-DMSA görüntüleme birlikte değerlendirildiğinde kemik sintigrafisindeki lezyon sayısının daha çok olduğu görülmüştür.

FDG PET/BT’de tutulum izlenmeyen, kemik sintigrafisi ve Tc-99m V-DMSA görüntülemesinde tutulum gösteren metastatik odaklar Şekil 4.5’ te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. a ve b- FDG PET/CT görüntüleme: Sternumda ve sol humerus başında FDG tutulumu izlenmeyen sklerotik metastazlar (mavi ve yeşil oklar) c ve d- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemeler: PET/CT'de izlenen sklerotik alanlarda fokal Tc-99m V-DMSA tutulumları (kesikli mavi ve yeşil oklar) görülüyor. e- Tc-99m MDP kemik sintigrafisi: FDG tutmayan sklerotik odaklarda (kırmızı ve sarı ok) Tc-99m MDP tutulumları mevcut ve Tc-99m V-DMSA görüntülemeden daha fazla odak (vertebralar, sağ humerus, sağ femur, vs.) izleniyor (hasta no:18).

4.3. Lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi

4.3.1. Aksiller lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi:

FDG PET/BT bulgularına göre lenf nodu metastazı ile uyumlu olduğu kabul edilen lenf nodlarında değerlendirme yapıldı. Buna göre 8 hastadan 17 veri mevcut olup, veri sayısı azdı.

Tc-99m V-DMSA planar sintigrafisinde aksiller lenf nodu metastazı ile uyumlu bir odakta Tc-99m V-DMSA tutulumu mevcuttu.

Tc-99m V-DMSA SPECT GTP verileri ile FDG PET/BT GTP verileri karşılaştırılığında; istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (SKK=0.075; %95 CI güvenirlilik aralığı: -0.407-0.525).

Tc-99m V-DMSA SPECT DTO verileri ile FDG PET/BT SUVmaks verileri kıyaslandığında; korelasyon tespit edilmedi (SKK=0.316; %95 CI güvenirlilik aralığı: -0.179-0.683; SUVmaks:0-12,9 (ort. 4,37); DTO 0-2,54 (ort. 0,382)).

Tüm aksiller lenf nodlarının FDG tutulumlarının dağılımı ve metastazla uyumlu FDG tutan lenf nodlarının ne kadarının Tc-99m V-DMSA tutulumu gösterdiği tablo 4.2 ve tablo 4.3'te özetlenmiştir.

FDG tutulumu göstermeyen hiçbir lenf nodunda Tc-99m V-DMSA tutulumu görülmemiştir.

Tablo 4.2. Tüm aksiller lenf nodlarının FDG tutulumlarının dağılımı

	Aksiller lenf nodu sayısı	Yüzdesi
FDG(+)	12	%70,59
FDG (-)	5	%29,41
Toplam	17	%100

*FDG tutan lenf nodlarının biri hariç hepsi >1cm'di.

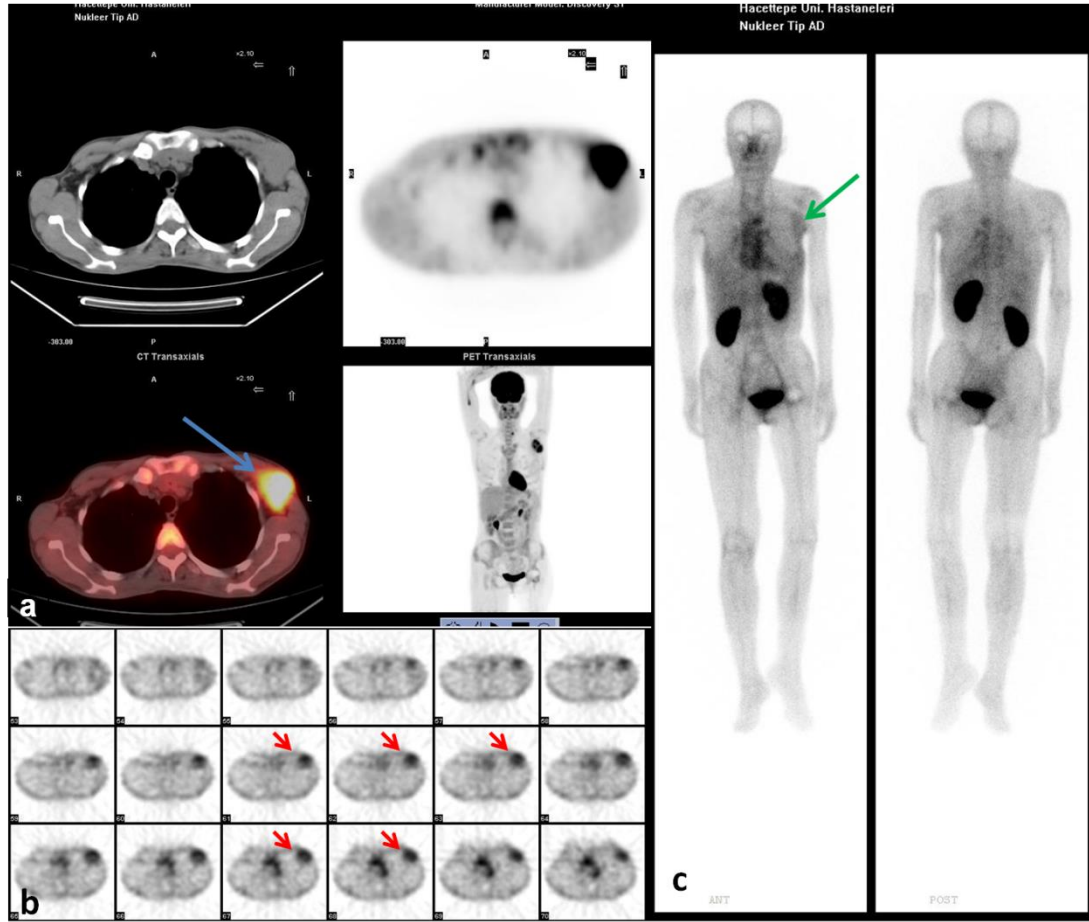
**FDG tutmayan lenf nodlarının biri hariç hepsi <1cm'di.

***FDG tutmayan lenf nodlarında V-DMSA tutulum izlenmedi.

Tablo 4.3. Sekiz hastaya ait FDG pozitif olan 12 aksiller lezyonun Tc-99m V-DMSA SPECT ve planar görüntüleme tutulum tablosu

	FDG (+) odak sayısı	Yüzdesi
Tc-99m V-DMSA SPECT (+)	4/12	%30,33
Tc-99m V-DMSA Planar (+)	1/12	%8,33

Hem FDG, hem Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenen aksiler lenf nodu örneği şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. a- FDG PET/BT'de sol aksiller bölgedeki metastatik lenf nodu (mavi ok) izlenmektedir. b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemeye transaksiyel kesitlerde sol aksilladaki lenf nodunda belirgin Tc-99m V-DMSA tutulumu (kırmızı oklar). c- Tc-99m V-DMSA planar görüntülemeye aksilladaki tutulum daha düşük düzeydedir (yeşil ok) (hasta no:4).

4.3.2. Mediastinal-parasternal-abdominopelvik ve diğer lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi

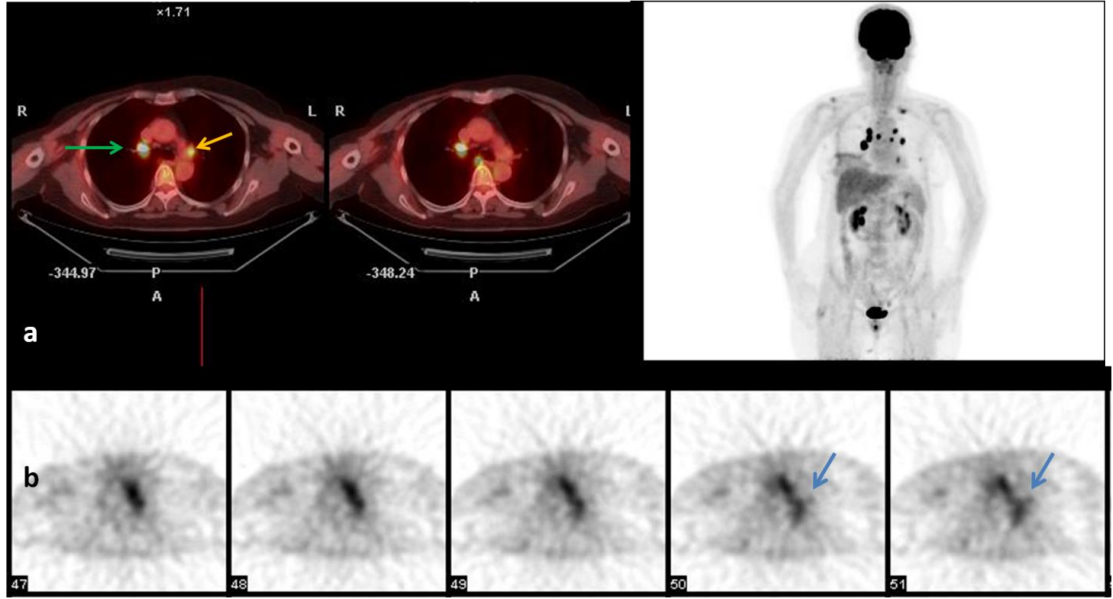
Tc-99m V-DMSA planar sintigrafisi GTP verileri ile FDG PET/BT GTP verileri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (SKK=0.056; %95 CI güvenirlilik aralığı: -0.195-0.300).

Tc-99m V-DMSA SPECT GTP verileri FDG PET/BT GTP verilerinin karşılaştırmasında; istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (SKK=0.146; %95 CI güvenirlilik aralığı: -0.106-0.380). Bu kapsamda 62 veri mevcuttu. Verilerin 41'si torakal bölgede (10 hiler bölge, 4 retropektoral, 21 mediastinal, 6 parasternal lenf nodu), 10'u abdominopelvik bölgede, 11'i baş-boyun bölgesindeydi.

Tc-99m V-DMSA SPECT DTO verileri ile FDG PET/BT SUVmaks verilerinin kıyaslamasında; korelasyon mevcut değildi (SKK=0.157; %95 CI güvenirlilik aralığı: -0.094-0.390; SUVmaks: 1,5-17,5 (ort. 5,317); DTO 0-2,78 (ort. 0,272)) bulundu.

Bizim çalışmamızda, 41 adet FDG tutulumu gösteren mediastinal lenf nodlarından 5'inde Tc-99m V-DMSA tutulumu saptanmıştır.

Sadece FDG tutulumu gösteren; hem Tc-99m V-DMSA, hem FDG tutan lenf noduna örnek şekil 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.7. a- FDG PET/BT'de aortikopulmoner pencerede (turuncu ok) ve sağ ana bronş süperior komşuluğunda (yeşil ok) FDG tutan lenf nodları b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemelerde aortikopulmoner pencerede düşük düzey fokal Tc-99m V-DMSA tutulumu (mavi oklar) izlenmektedir. Sağ ana bronş komşuluğunda Tc-99m V-DMSA tutulumu saptanmamıştır (hasta no:14).

4.4. Uzak organ metastazlarının değerlendirilmesi

4.4.1. Akciğer metastazlarının değerlendirilmesi

Bu kapsamda 66 veri mevcuttu. 43 tane metastazla uyumlu FDG tutulumu gösteren akciğer lezyonundan sadece 1 tanesi Tc-99m V-DMSA SPECT çalışmasında tespit edildi (hasta no:16). Tüm akciğer odaklarının FDG tutulumlarının dağılımı ve metastazla uyumlu FDG tutan akciğer odaklarının ne kadarının Tc-99m V-DMSA tutulumu gösterdiği tablo 4.4 ve tablo 4.5 özetlenmiştir.

Tc-99m V-DMSA SPECT DTO verileri ile FDG PET/BT SUVmaks verilerinin kıyaslamasında; korelasyon mevcut değildi (SKK=0.033; güvenilirlik aralığı: -0.209-0.271; SUVmaks: 0-8,4 (ort. 1,904); DTO 0-0,85 (ort.0,0128)).

Tablo 4.4. Akciğer nodüllerinin FDG tutulum dağılımları

	Akciğerdeki nodül sayısı	Yüzdesi
FDG(+)	43	%65,15
FDG (-)	23	%34,85
Toplam	66	100%

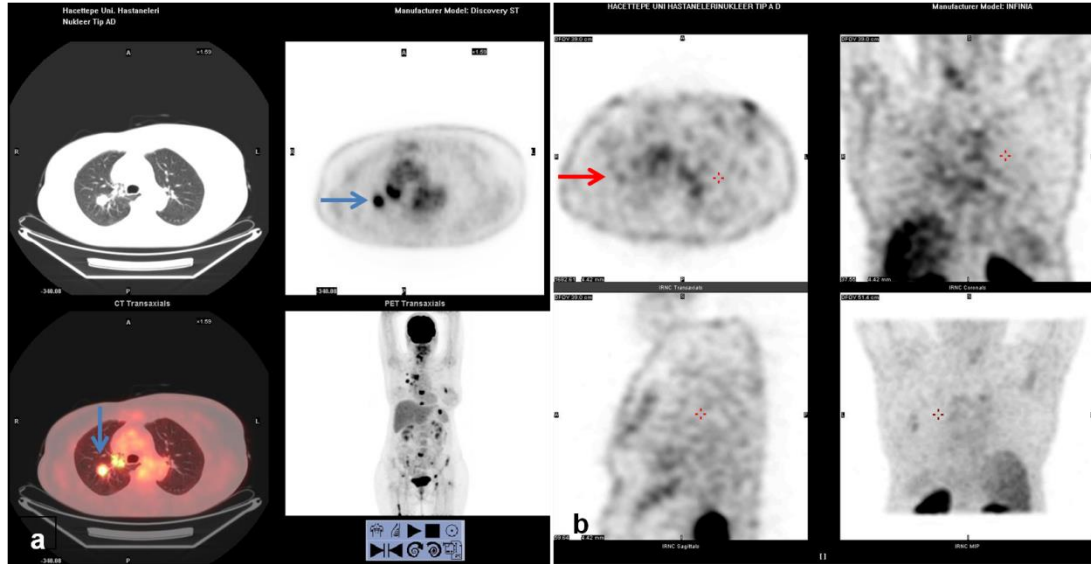
Tablo 4.5. 10 hastaya ait FDG pozitif olan 66 akciğer lezyonun Tc-99m V-DMSA SPECT ve planar görüntüleme tutulum tablosu

	FDG (+) odak sayısı	Yüzdesi
Tc-99m V-DMSA SPECT (+)	1/43	%2,32
Tc-99m V-DMSA Planar(+)	0/43	%0

* FDG pozitif nodüllerin tamamı 5mm'den büyüktür.

**FDG negatif 23 nodülün 4'ü 1cm'den büyüktür.

Şekil 4.8'de FDG ve Tc-99m V-DMSA tutan odak gösterilmiştir. Verilen örnekte Tc-99m V-DMSA ve FDG tutan odağın, FDG GTP puanı 3, Tc-99m V-DMSA planar GTP puanı 0; Tc-99m V-DMSA SPECT GTP puanı 1 idi.



Şekil 4.8. a- FDG PET/BT'de sağ akciğer üst lobda FDG tutan (SUVmaks:7,2) lezyon (mavi oklar) b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemelerde akciğerde minimal fokal Tc-99m V-DMSA tutulumu (kırmızı ok) (hasta no:16)

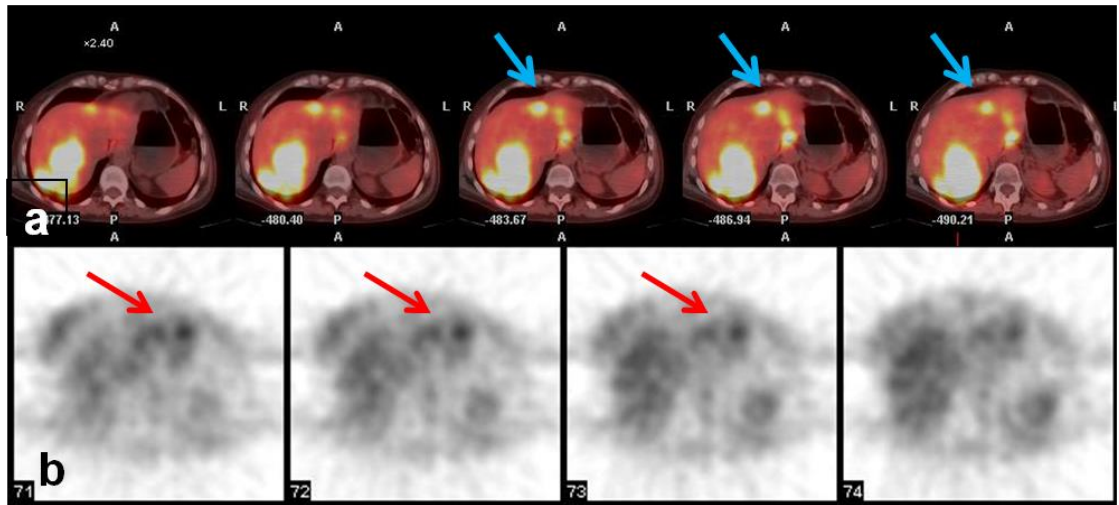
4.4.2. Karaciğer metastazlarının değerlendirilmesi

Tc-99m V-DMSA planar sintigrafisi, SPECT çalışması ile FDG PET/BT bulgularının görsel ve kantitatif karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

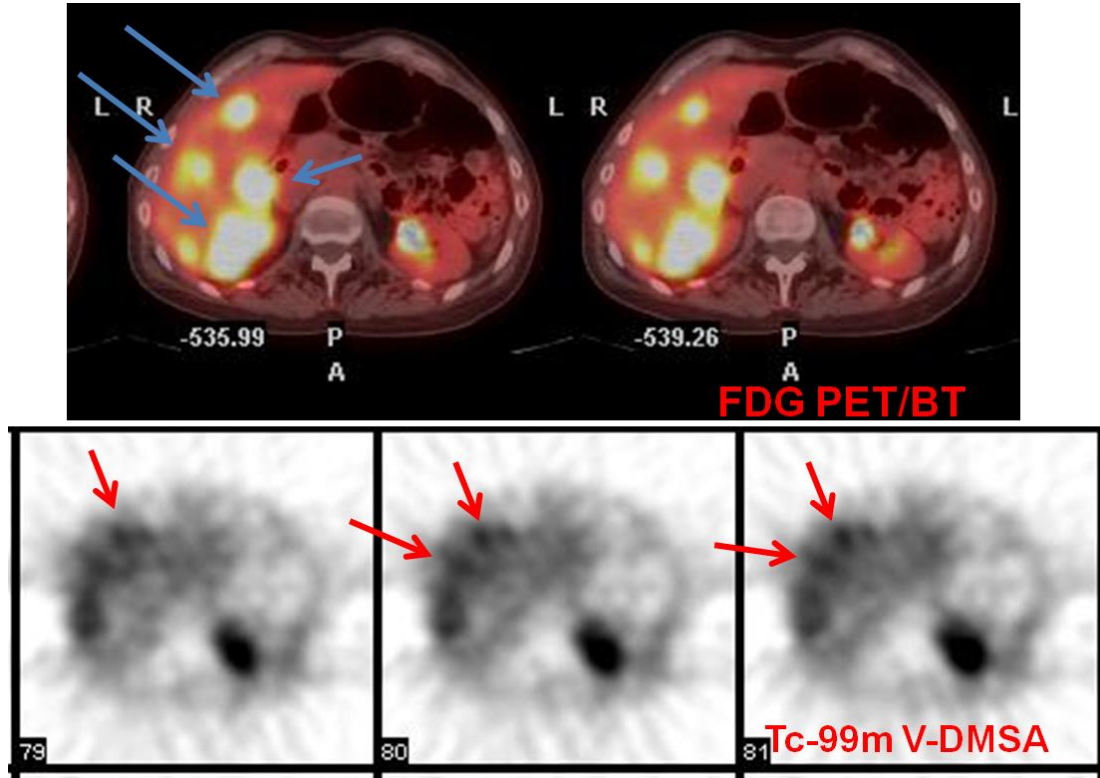
Tablo 4.6. Altı hastaya ait FDG (+) olan 32 karaciğer lezyonunun Tc-99m V-DMSA SPECT ve planar görüntülemelerde tutulumlarının dağılımı

	Metastatik FDG tutan odak sayısı	Tc-99m V-DMSA Planarda tutan odaklar	Tc-99m V-DMSA SPECT'te tutan odaklar
Sayı	32	0	12
Yüzde	%100	%0	%37,5

Karaciğer metastazlarında FDG ve Tc-99m V-DMSA tutulumlarına ilişkin örnek olgular şekil 4.9 ve şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.9. a- FDG PET/BT'de karaciğer sol lobda FDG tutan metastatik odaklar (mavi oklar) b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemelerde aynı lokalizasyonda fokal Tc-99m V-DMSA tutulumları (kırmızı oklar) (hasta no:23)



Şekil 4.10. FDG PET/BT’de karaciğer sağ lobda FDG tutan metastatik odaklar (mavi oklar) görülmektedir. PET/BT’de FDG tutulumu izlenen bazı odaklarda, Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemeye fokal Tc-99m V-DMSA tutulumları (kırmızı oklar) izlenmektedir (hasta no:23).

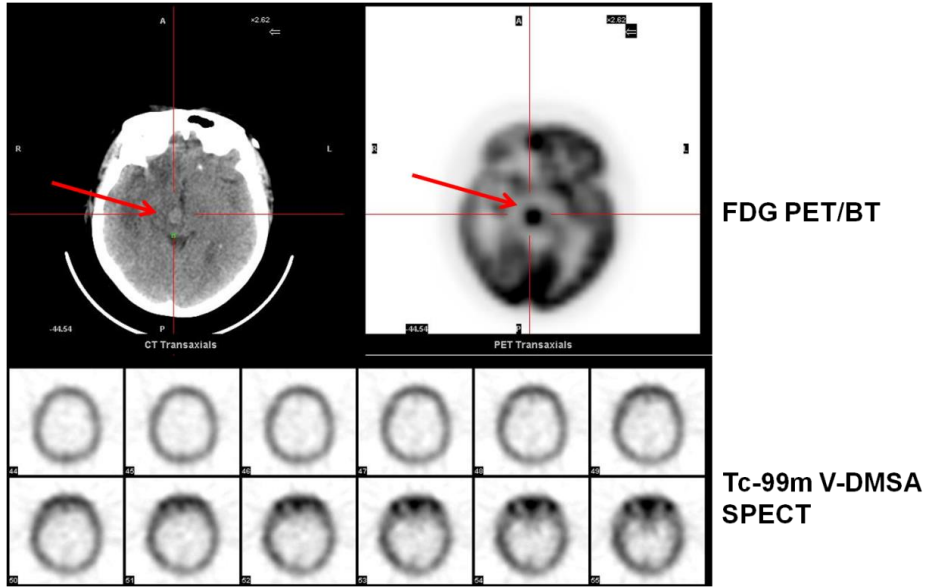
4.4.5 Beyin metastazlarının değerlendirilmesi

İki hastada FDG PET/BT görüntülerinde FDG tutan beyin metastazları mevcuttur (Hasta no: 7 ve 19).

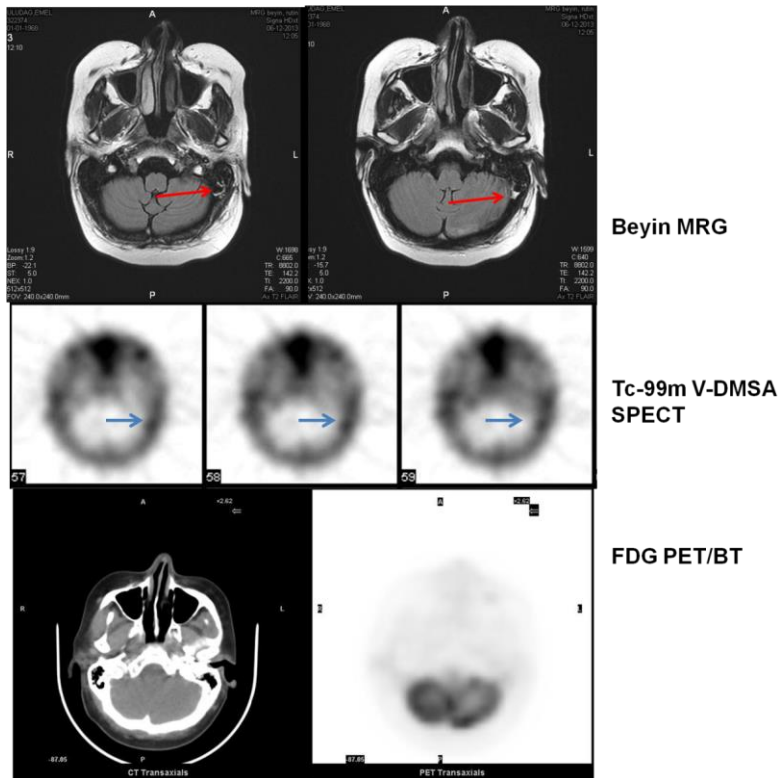
Bu hastalardan birindeki metastatik odakta düşük düzey Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenmektedir (Hasta no: 7).

Diğer hastada FDG tutan 4 adet metastatik odakta Tc-99m V-DMSA tutulumu saptanmamıştır (Hasta no: 19). Yine aynı hastada rutin tetkikleri sırasında çekilen beyin MRG’sinde FDG tutan lezyonlar dışında da metastatik odaklar tespit edilmiş olup, bunlardan sol serebellum komşuluğunda izlenen lezyonda Tc-99m V-DMSA tutulumu mevcuttur.

FDG ve Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenen beyin metastazlarının görüntüleri şekil 4.11 ve 4.12 verilmiştir.



Şekil 4.11. FDG PET/BT’de izlenen metastazda (kırmızı oklar), Tc-99m V-DMSA tutulumu saptanmamıştır (hasta no:19).



Şekil 4.12. Beyin MRG görüntülerinde serebellum komşuluğunda izlenen metastazda (kırmızı oklar), düşük düzey Tc-99m V-DMSA tutulumu (mavi oklar) görülmektedir. FDG PET/BT’de aynı alanda FDG tutulumu saptanmamıştır (hasta no: 19).

4.4.6. Meme yastıklı ve yastıksız Tc-99m V-DMSA SPECT çalışmalarının FDG PET/BT ile karşılaştırılması

Memede ve aksiller bölgedeki odakların toplamı üzerinden değerlendirme yapıldı.

Tc-99m V-DMSA SPECTGTP verileri FDG PET/BT GTP verilerinin karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (SKK= 0,212; %95 CI güvenirlilik aralığı: -0,192-0,554).

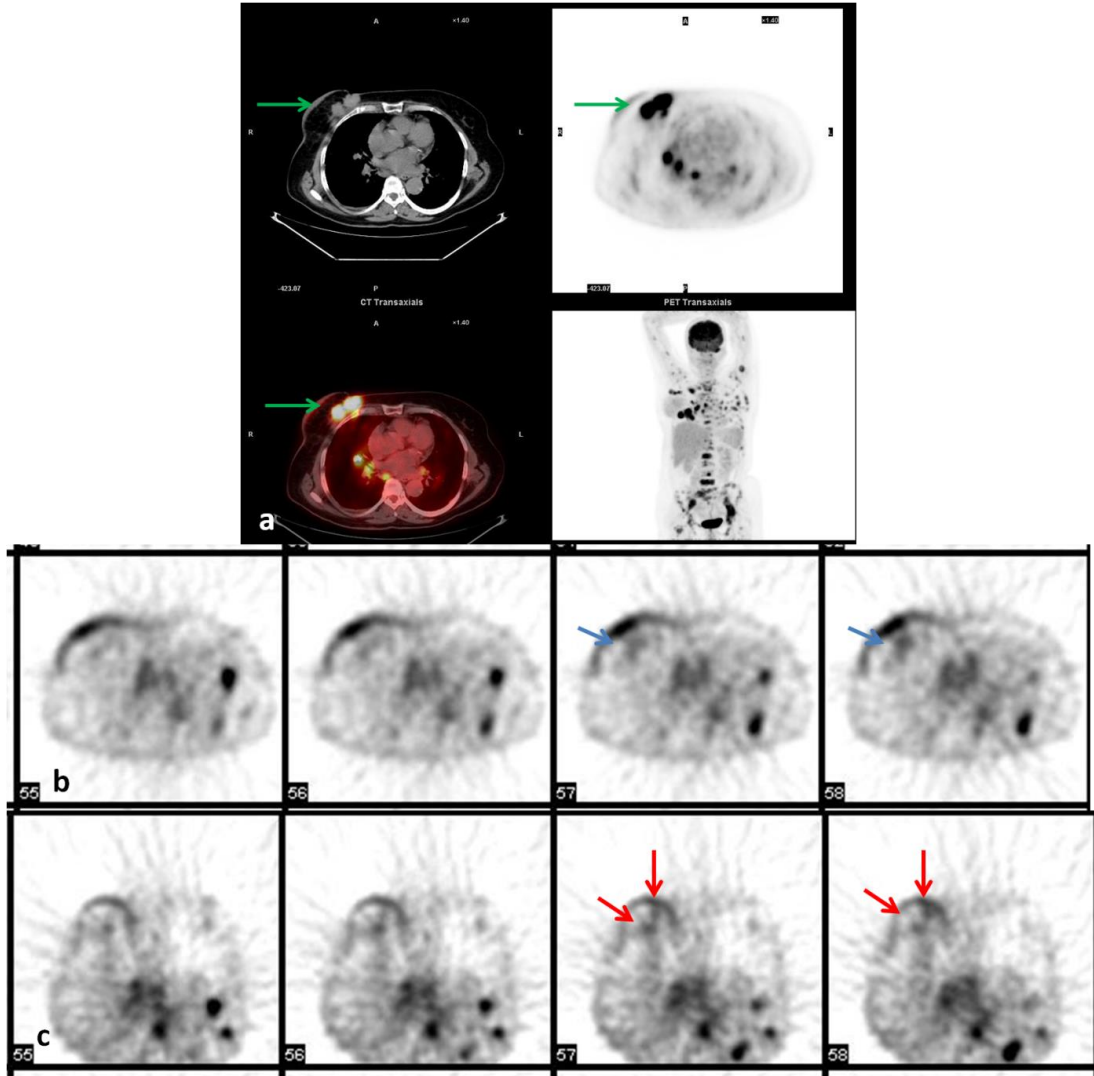
Tc-99m V-DMSA meme yastıklı SPECT GTP verileri ile FDG PET/BT GTP verilerinin karşılaştırmasında; korelasyon saptanmadı (SKK= 0,319 (%95 CI güvenirlilik aralığı: -0,079-0,630).

Tc-99m V-DMSA SPECT DTO verileri ile FDG PET/BT SUVmaks verilerinin karşılaştırıldığında; korelasyon bulunmadı (SKK= 0,149 (%95 CI güvenirlilik aralığı: -0,254-0,508).

Tc-99m V-DMSA meme yastıklı SPECT DTO verileri FDG PET/BT SUVmaks verilerinin karşılaştırmasında; korelasyon saptanmadı (SKK= 0,204 (%95 CI güvenirlilik aralığı: -0,201-0,548).

Ek olarak; memesinde iki adet lezyonu olan bir hastada (hasta no: 2) tüm vücut ve SPECT görüntülerde tek odak izlendi. Bu hastanın meme yastığı ile pozisyon verilerek alınan görüntülemesinde odakların iki adet olduğu görüldü. FDG PET çalışmasında da aynı 2 odak mevcuttu.

Meme yastıksız görüntülemelerde tek, meme yastıklı görüntülemelerde iki adet olarak izlenen odak şekil 4.13'te verilmiştir.



Şekil 4.13. a-FDG PET/BT'de sağ memede FDG tutan iki adet birbirine komşu odak (yeşil oklar) izleniyor. b- Meme yastıksız Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemelerde memedeki odak tek olarak izlenmektedir (mavi oklar). c- Meme yastıklı Tc-99m V-DMSA SPECT çalışmasında (mavi ok ile gösterilen) izlenen lezyonun, Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemelerde aslında iki adet olduğu görülüyor (kırmızı oklar) (hasta no:2).

4.5. Ek bulguların sınıflandırılması

Metastatik ek odaklar:

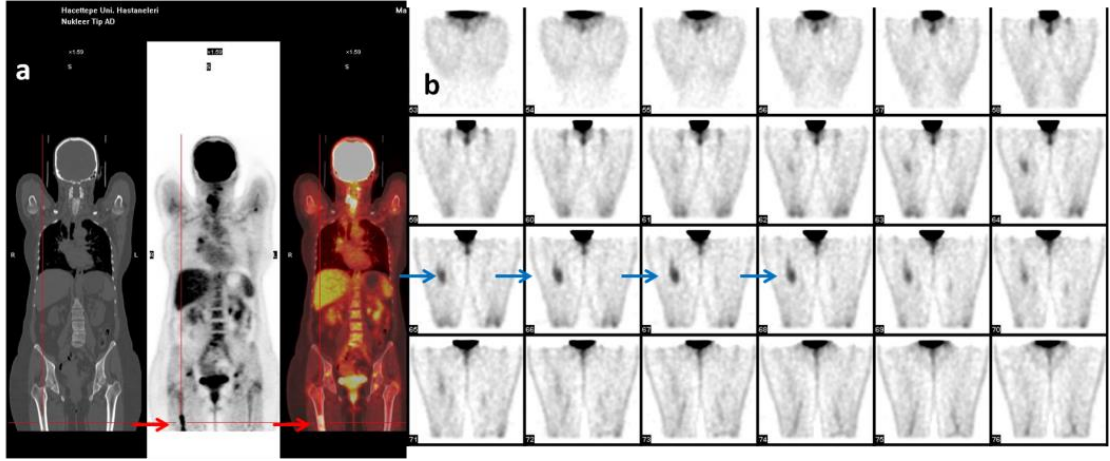
- 1- Bir hastada sağ femur diyafizinde intramedüller alanda izlenen FDG tutulumu, Tc-99m V-DMSA ile lineer tarzda izlendi.

- 2- Bir hastada sürrenal bezde FDG tutan lezyonda, Tc-99m V-DMSA tutulumu mevcuttu.
- 3- Bir hastada (hasta no:19) çıkan kolonda fokal yoğun FDG tutulumu izlenen alanda Tc-99m V-DMSA tutulumu izlendi.

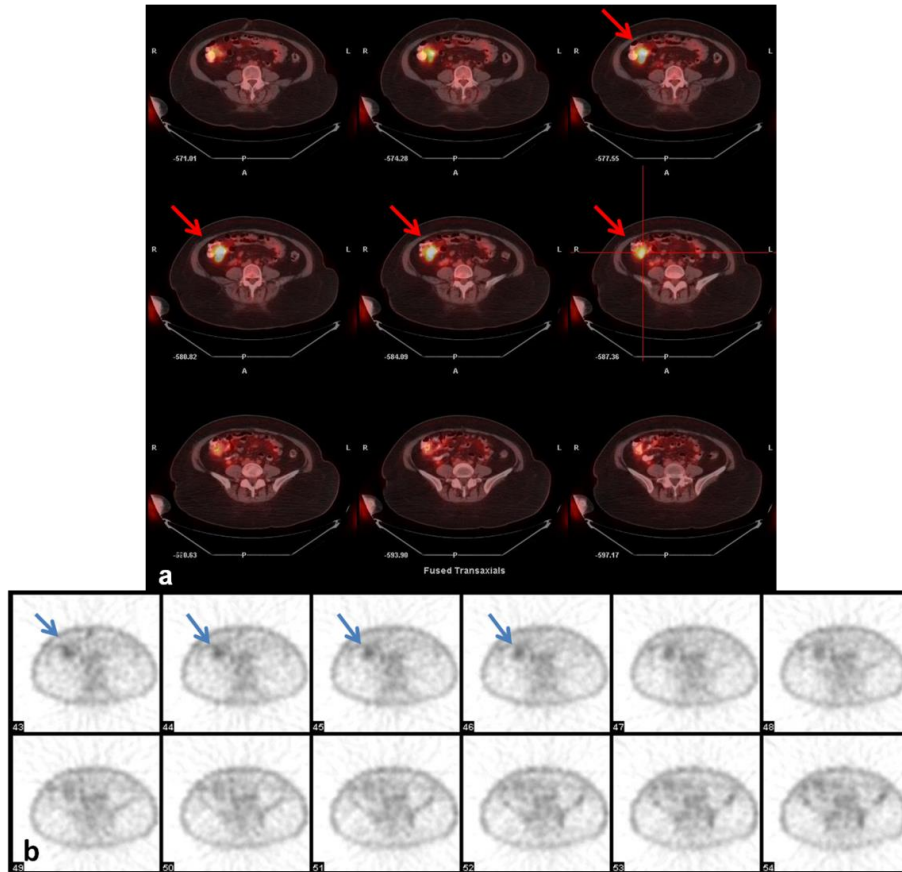
Benign bulguların sınıflandırılması:

- 1- Sekiz hastada Tc-99m V-DMSA görüntülerinde diffüz glandüler meme tutulumu mevcuttu.
- 2- PET/BT görüntülerinde meme cildinde FDG tutulumu izlenen kalınlaşma alanlarında V-DMSA tutulumu da izlendi.
- 3- Meme cerrahi lojunda düşük düzey FDG tutan bir hastada, aynı alanda Tc-99m V-DMSA tutulumu görüldü.
- 4- Bir hastada akromiyoklavikular eklemden dejeneratif değişikliklere ikincil düşük düzey FDG tutulumu mevcuttu. Aynı bölgede Tc-99m V-DMSA tutulumu da izlendi.
- 5- Bir hastanın üreterinde radyoaktif madde stazı mevcuttu.
- 6- Mesane ve böbrek komşuluğunda yerleşen lezyonlarda kantitatif değerlendirme yoğun fizyolojik tutulum nedeniyle yapılamadı.

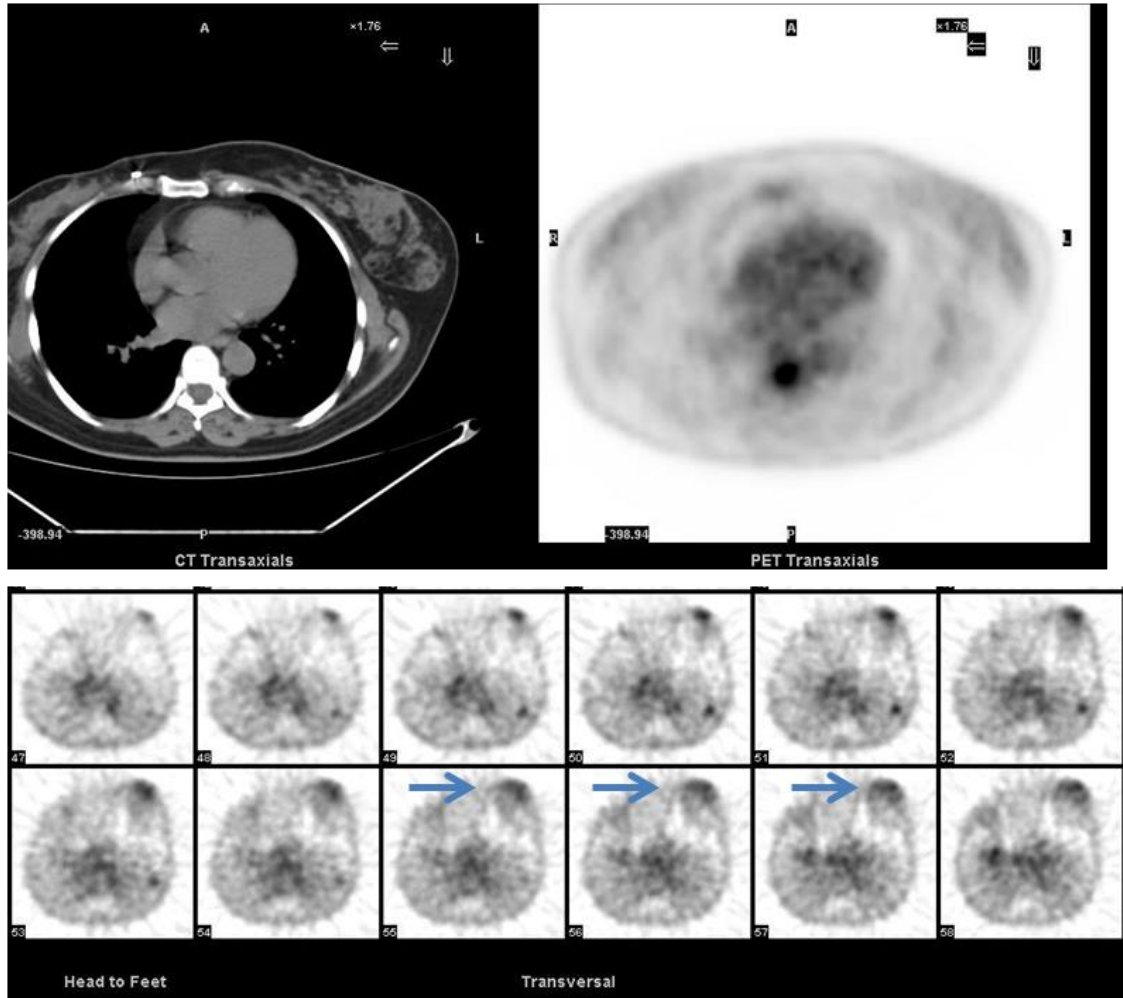
Femur diyafizinde, çıkan kolonda, glandüler meme dokusunda, akromiyoklavikular eklemden, üreterde izlenen Tc-99m V-DMSA tutulumları Şekil 4.14, şekil 4.15, şekil 4.16, şekil 4.17 ve şekil 4.18’de gösterilmiştir.



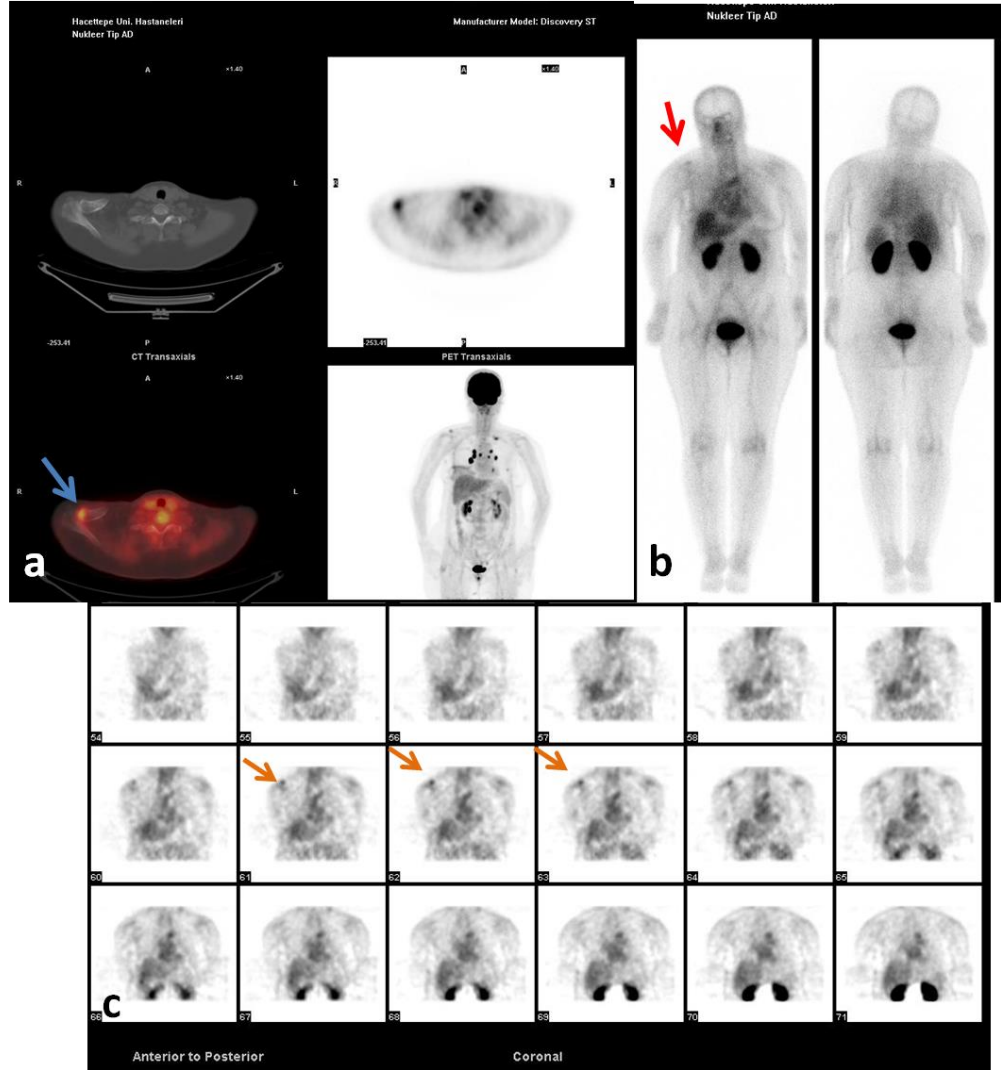
Şekil 4.14. a- FDG PET/BT'de sağ femur diyafizinde intramedüller tutulum (kırmızı oklar) b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemelerde koronal kesitlerde izlenen radyoaktivite tutulumu (mavi oklar) (hasta no:16).



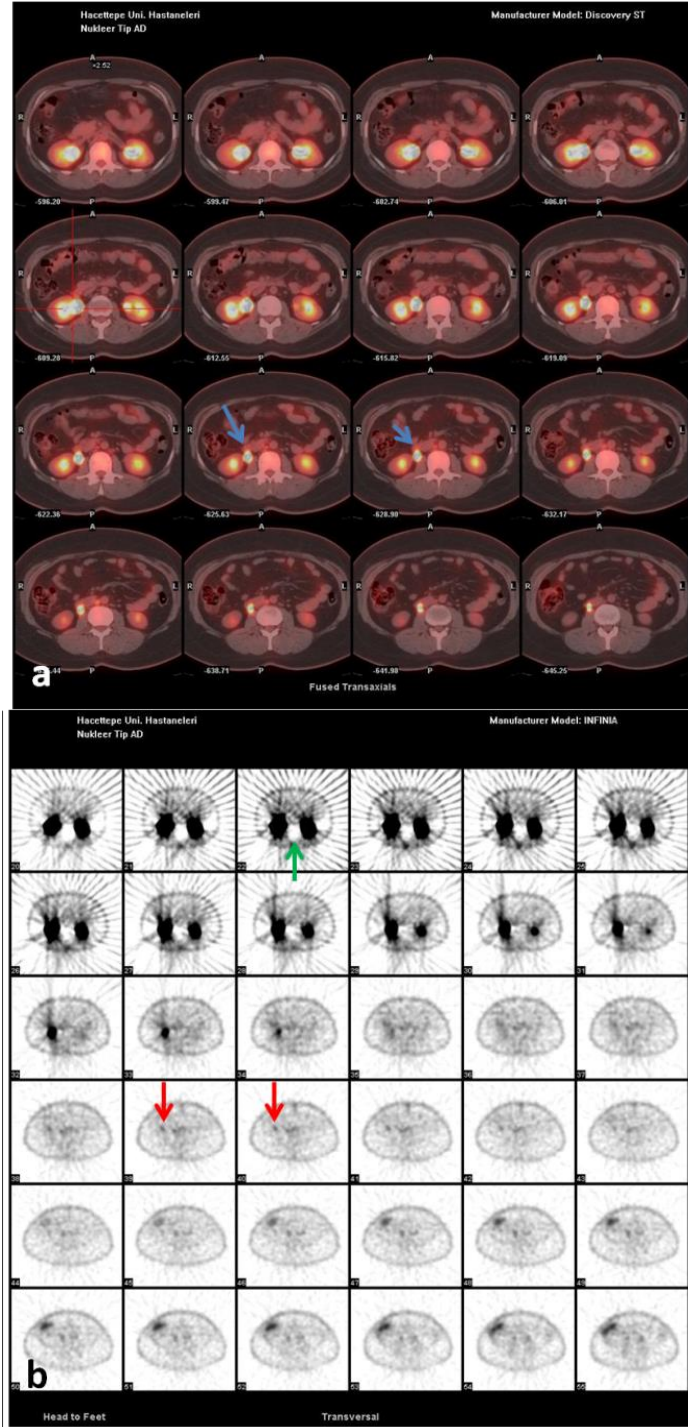
Şekil 4.15. a- FDG PET/BT'de çıkan kolon kolonda SUVmaks değeri 15,7 olan yoğun fokal FDG tutulumu mevcuttur (kırmızı oklar). b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemelerde aynı odakta tutulumu izlenmektedir (mavi oklar) (hasta no:19).



Şekil 4.16. a- FDG PET/BT'de fizyolojik glandüler FDG meme tutulumu b- Tc-99m V-DMSA SPECT meme yastıklı görüntülemeye glandüler meme tutulumu (Mavi oklar) (hasta no:9).



Şekil 4.17. a- FDG PET/BT'de sağ omuz ekleminde dejeneratif değişikliklere ikincil FDG tutulumu (mavi ok). b- Tc-99m V-DMSA tüm vücut taramada sağ omuzdaki tutulum (kırmızı ok). c- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemeye sağ omuzdaki tutulum (turuncu oklar).



Şekil 4.18. a- FDG PET/BT'de sağ üreterde radyoaktif madde stazı izlenmektedir (mavi oklar). b- Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülemeye transvers kesitlerde aynı bölgede radyoaktif madde stazı ile uyumlu Tc-99m V DMSA tutulumu görülmektedir (kırmızı oklar). (hasta no:12) Yeşil ok: Fizyolojik-yoğun böbrek aktivitesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada klinik olarak meme kanserinde Tc-99m V-DMSA sintigrafisi FDG PET/BT ile karşılaştırılmıştır.

Daha önce meme tümöründe FDG, Tc-99m V-DMSA, Tc-99m MIBI tutulumunu karşılaştıran bir *in vivo* hayvan çalışmasında tümördeki tutulumlar F-18 FDG > Tc-99m V-DMSA > Tc-99m MIBI şeklinde bulunmuştur (104). Bu bir hayvan çalışması olup, sadece primer tümördeki tutulum oranları karşılaştırılmış ve metastazlardaki tutulum oranlarına bakılmamıştır.

Meme kanserinde Tc-99m V-DMSA tutulumunun gösterildiği klinik çalışmalar da mevcuttur (89, 98, 100-102). Meme kanserinde Tc-99m V-DMSA ve Tc-99m MIBI tutulumunu araştıran bir kaç çalışmada; her iki tetkikin de primer tümörü gösterdiği, Tc-99m V-DMSA'nın duyarlılığının Tc-99m MIBI'ye nazaran biraz yüksek olduğu, Tc-99m V-DMSA'nın epitelyal hiperplazilerde de pozitif sonuç verdiği, buna bağlı olarak meme kanseri tespitinde mamografinin şüpheli olduğu durumlarda biyopsiye yön vermede bu sintigrafik yöntemlerin faydalı olduğu rapor edilmiştir (102).

Bir proliferasyon belirteci olan Ki-67'nin meme kanserinde Tc-99m V-DMSA alımını etkileyen önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (89, 96, 98, 99, 105). Ki-67 ile Tc-99m V-DMSA tutulumu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, bir çalışmada, mikst invazif ve preinvazif meme lezyonlarında, CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid) ekspresyonu ve neoanjiogenezin arttığı; preinvazif meme lezyonlarında Tc-99m V-DMSA tutulumu ile CGRP'nin ilişkili olduğu söylenmektedir (106).

Bizim çalışmamız meme kanserinde hem primer tümörde hem de çeşitli organ metastazlarında Tc-99m V-DMSA'yı PET/BT karşılaştıran ilk klinik çalışmadır.

Çalışmamızda Tc-99m V-DMSA planar görüntülemeye; FDG tutulumu gösteren primer tümör, kemik metastazı, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazlarında düşük düzeyde tutulum izlenmiş veya tutulum görülmemiştir. Bu odakların bir kısmı Tc-99m V-DMSA SPECT ile görülebilmektedir. Bu bulgular, istatistiksel analiz sonuçları ile de teyit edilmiştir. Daha önce akciğer kanserinde yapılan bir çalışmada da, benzer şekilde, planar

çalışmanın özellikle vücudun iç kesimlerinde yerleşmiş olan odakların tespitinde yetersiz kaldığı bu odakların SPECT ile tespit edildiği rapor edilmiştir (95). Çalışmamızda BT bilgisinin değerlendirmesinde FDG PET/BT çalışmasının BT kısmından faydalanıldığından SPECT/BT çekmeye gerek kalmamış, sadece SPECT çalışma uygulanmıştır. Optimum düzeyde değerlendirme yapılabilmesi için Tc 99m V-DMSA SPECT/BT çalışması yapılmasının yararlı olduğu açıktır.

Primer meme tümörü tespiti açısından değerlendirme yapıldığında; gerek görsel, gerekse semikantitatif değerlendirmede Tc-99m V-DMSA SPECT ve FDG PET/BT karşılaştırmasında; korelasyon tespit edilmedi. Ayrıca, literatürde primer meme tümörlerinde Tc-99m V-DMSA tutulumu olduğunu çeşitli yönlerle araştırmış çalışmalar mevcuttur. Primer meme tümöründe Tc-99m V-DMSA'nın FDG PET/BT ile karşılaştırmalı değerlendirmesinin yapılabilmesi için veri sayısının artırılması gerekmektedir.

Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde; Tc-99m V-DMSA SPECT DTO verileri ile FDG PET/BT SUVmaks verilerinin kıyaslamasında; anlamlı olmakla birlikte düşük korelasyon katsayısı ($SKK=0.180$) tespit edilmiştir. Bu analizde 177 odaktan 141 tanesine ait veriler kullanılmıştır. Geri kalan 36 odak yaygın metastaz mevcut olduğundan DTO oranı hesaplamak mümkün olmamıştır. Ancak, 177 verinin tümünün kullanıldığı Tc-99m V-DMSA SPECT GTP ve FDG PET/BT GTP karşılaştırmasında korelasyon katsayısında yükselme görülmüştür ($SKK=0.365$). Ancak, bu değer de düşük bir korelasyona işaret etmektedir. Dolayısıyla kemik metastazlarını göstermede Tc-99m V-DMSA SPECT çalışması FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında yetersiz kalmaktadır. Ancak, yine de çalışmadaki kemik ve kemik dışı tüm sonuçlar gözönüne alındığında Tc-99m V-DMSA sintigrafisi ile FDG PET/BT çalışması arasındaki en iyi korelasyon kemik metastazlarında bulunmuştur. Ek olarak, bir hastada da FDG PET/BT'de tutulum izlenmeyen ve sklerotik görünen kemik metastazlarının Tc-99m V-DMSA tuttuğu dikkati çekmiştir.

Bu durumun tümörde Tc-99m V-DMSA tutulum mekanizması ile uyumlu ile olabileceğini düşünmekteyiz. Tc-99m V-DMSA tümörde kan hacmine, fosfat metabolizmasına, tümör PH'sına bağlı olarak tutulmaktadır.

Kanser hücrelerine Tc-99m V-DMSA ve fosfat girişinin analog olduğu bildirilmiştir (86-88). Fosfatın hücreye Na-Pi taşıyıcılarını kullanarak girdiği gösterilmiştir. Tc-99m V-DMSA da kanser hücrelerine tip-3 Na-Pi “ko-transporter” aracılığı ile girerek birikir (88, 89). Tümör hücreleri, Tip-3 Na-Pi ko-transporter’ı daha fazla eksprese ederler (90) ve ekstrasellüler alanda normal dokuya oranla daha fazla asidik pH oluşturlar (91-94). Tip-3 Na-Pi reseptörler de asidik pH’da artmış transport özelliği gösterirler (95).

Farelerde yapılan bir otoradyografi çalışmasında Tc-99m V-DMSA’nın kortikal kemiğe yüksek affinite gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada bir kemik ajanı olan Tc-99m HDP’nin kalsiyum fosfatlara her durumda güçlü bağlanmasına karşı, Tc-99m V-DMSA’nın kemiklerde pH’nın 6 olduğu durumda pH’nın 7,4 olduğu duruma nazaran daha güçlü bir bağlanma gösterdiği; pH’nın 4-7,4 olduğu aralıklarda yüksek bağlaması olduğu rapor edilmiştir (107). Tc-99m V-DMSA’nın kemiğe Tc-99m HDP’den daha güçlü bağlandığı, Tc-99m V-DMSA’nın kemikteki çeşitli tiplerdeki kalsiyum fosfat depositlerine daha selektif olduğu; bazı kemik metastazlarında her iki ajanın tutulumundaki farklılıkların bundan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (108).

Literatürde, primer kemik tümörü olan osteosarkomun tespitinde Tc-99m V-DMSA duyarlılığının, Tc-99m MDP ve BT’den üstün olduğu belirtilmiştir (109). Primer kemik tümörlerinde olduğu gibi, diğer kanserlerin kemik metastazlarında da Tc-99m V-DMSA tutulumu olduğu gösterilmiştir (95, 108, 110-112).

Bizim çalışmamız ve tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde Tc-99m V-DMSA’nın kemik tümörü ve kemik metastazlarında tutulum gösterebildiği görülmektedir.

Aksiller lenf nodu metastazlarının değerlendirmesinde; FDG tutan metastazla uyumlu odakların sadece %30’u Tc-99m V-DMSA ile görüntülenmiştir.

Çalışmamızda FDG tutan lenf nodlarının biri hariç hepsi 1cm’den büyüktü. FDG tutmayan lenf nodlarının biri hariç hepsi 1cm’den küçüktü. Ayrıca, çalışmamızda milimetrik düzeyde sayılması mümkün olmayan, hem FDG hem de Tc-99m V-DMSA tutulumu göstermeyen lenf nodları da

saptanmıştır. Bu lenf nodlarında metastaz olup olmadığı hakkında yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Bu durumda her 2 görüntüleme yöntemi için de, görüntü rezolüsyon sınırının altında olduğu durumlarda, aktivite tutmayan aksiller lenf nodunda özellikle mikrometastazların ekarte edilemeyeceğini düşünmekteyiz.

Mediastinal, abdominal ve diğer lenf nodu metastazları ile ilişkili değerlendirmede görsel ve semikantitatif sonuçlara göre; Tc-99m V-DMSA SPECT ve FDG PET/BT karşılaştırmasında; korelasyon tespit edilmedi. Mediastinal bölgede Tc-99m V-DMSA'nın fizyolojik olarak yüksek kan havuzu aktivitesi mevcuttur ve mediastinal bölgede Tc-99m V-DMSA'nın kanser lezyonlarını saptamada yetersiz olduğu raporlanmıştır (95). Önceki çalışmalarda, yüksek kan havuzu ve kardiyovasküler yapılarıdaki yavaş kan klirensi nedeniyle mediastinal tümöral yayılımında ve mediastinel lenf nodu metastazlarında Tc-99m V-DMSA ile değerlendirme yapmanın güç olduğu belirtilmiştir (111, 113). Biz de çalışmamızda mediastindeki kan havuzuna ait yüksek zemin aktivite nedeni ile metastazla uyumlu FDG tutulumu gösteren lenf nodlarının çoğunu Tc-99m V-DMSA sintigrafisinde saptayamadık.

Çalışmamızda buna ek olarak, abdominal bölgede de özellikle böbreklerdeki fizyolojik aktivite nedeni ile Tc-99m V-DMSA'nın tümör odaklarını saptamada yetersiz kaldığı görüldü.

Dolayısıyla mediastinal ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirmesinde FDG PET/BT'nin Tc-99m V-DMSA'dan daha iyi bir değerlendirme yöntemi olduğunu düşünüyoruz.

Ayrıca, mediastinal, parasternal, retropektorel, abdominal ve diğer bölgelerdeki Tc-99m V-DMSA tutulumu olmayan milimetrik düzeydeki, sayılması mümkün olmamış lenf nodlarında FDG tutulumlarının da olmadığı görülmüştür. Bunun sebebinin lezyonun küçük boyutlarda olması ve görüntü rezolüsyon sınırının altında kalması olduğu düşünülmektedir. Bu lenf nodlarında metastaz olup olmadığını tespit etmek mümkün değildir. Ancak, bazı durumlarda çalışmanın BT komponentindeki yapısal paterne göre bazı yorumlar yapmak mümkün olabilir.

Bizim çalışmamızda, akciğerlerde 43 odağın sadece birinde akciğer metastazı ile uyumlu Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenmiştir. Literatürde primer akciğer kanserinde Tc-99m V-DMSA tutulumları gösterilmiştir (95, 110, 114). Bir çalışmada, Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülerinin primer akciğer kanserlerinin yaklaşık % 90'ını gösterdiği belirtilmiştir (111). Başka bir çalışmada, akciğerde izlenen 10 benign lezyonun 3'ünde Tc-99m V-DMSA tutulumu olması nedeniyle, solid akciğer kitlelerinde akciğer karsinomu ayırıcı tanısı için Tc-99m V-DMSA kullanımı önerilmemiştir (115).

Bu çalışmada Tc-99m V-DMSA tutulumu gösteren sadece tek bir odak olmasının nedeni hastalardaki lezyon boyutlarının küçük olması olabilir. Bir çalışmada primer akciğer kanseri olan hastalardaki akciğer lezyonların ortalama çapı 53mm (16–100 mm) olarak belirtilmiştir (95). Bizim çalışmamızda en büyük lezyon çapı 22x34mm boyutlarında olup, mevcut olan nodüllerin büyük çoğunluğu 1,5cm'den küçük olarak ölçülmüştür.

Osteosarkomun akciğer metastazının Tc-99m V-DMSA ile değerlendirildiği bir çalışmada, Tc-99m V-DMSA tutmayan lezyonların <1cm olması ve kamera rezolüsyonu altında kalması nedeniyle, metastaz tespitindeki duyarlılığının FDG PET/BT'den düşük olduğu ifade edilmiştir (116). Aynı çalışmada solunum artefaktı nedeniyle FDG tutulumunun daha az izlendiği bazale yakın nodüllerde, Tc-99m V-DMSA görüntülemenin SPECT/BT ile yapılmasının verimliliği arttırabileceği vurgulanmıştır.

Literatür bigisi bizim çalışmamızla birlikte değerlendirildiğinde, özellikle küçük boyutlu akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde Tc-99m V-DMSA görüntülemenin rolü olmadığını düşünüyoruz.

Karaciğer metastazlarında Tc-99m V-DMSA tutulumlarını değişken olarak izledik. Altı hastamızda FDG tutulumu izlenen 32 karaciğer metastazı tespit ettik. Bu metastatik lezyonlardan 12'sinde Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenmektedir. Tc-99m V-DMSA tutan bu odaklardaki tutulumların düşük olduğunu gördük. Karaciğerde metastatik lezyonları olan hasta sayımız az olmakla birlikte, vasküler bir organ olan karaciğerde mevcut olan bazal zemin aktivitenin lezyon tespitini güçleştirdiğini düşünmekteyiz. Literatürde karaciğer metastazlarında Tc-99m V-DMSA tutulumunu araştıran geniş

kapsamlı bir çalışma mevcut olmayıp; baş boyun tümörü, meme kanseri ve medüller tiroid kanseri için vaka bazında saptanan tutulumlar bildirilmiştir (117-119).

İki hastada (hasta no: 7,19) beyin metastazı ile uyumlu FDG tutulumu gösteren toplam 5 adet odak izlenmiş olup, bu odakların birinde Tc-99m V-DMSA tutulumu mevcuttur. Bu hastalardan birinin (hasta no:19) beyin MRG'sinde, PET/BT görüntülemesinde FDG tutmayan ek metastatik odaklar tarif edilmiş ve serebellum komşuluğunda 11x9mm boyutlarında izlenen lezyonunda Tc-99m V-DMSA tutulumu görülmüştür. Çeşitli tümörlerin beyin metastazlarında Tc-99m V-DMSA tutulumu olduğunu söyleyen yayınlar bulunmaktadır (118). Fizyolojik zemin aktivitenin yüksek olması ve bazı tümörlerin hipometabolik yapıda bulunması nedeniyle, FDG PET/BT'nin beyin metastazlarını göstermede kısıtlılıkları vardır (120). Tc-99m V-DMSA görüntülemesinde beyinde, FDG PET gibi yüksek zemin aktivite mevcut değildir. Ancak, buna rağmen çalışmamızda beyindeki metastazlarında Tc-99m V-DMSA tutulumu değişti. Gerek FDG PET-BT'nin gerekse de Tc-99m V-DMSA sintigrafisinin beyin metastazlarının değerlendirilmesinde kısıtlılıkları olduğunu düşünmekteyiz.

Bir hastamızın (hasta no:7) FDG tutan sürrenal metastazında, Tc-99m V-DMSA tutulumu da izlenmiştir. Bu hastamızda tutulum olmakla birlikte fizyolojik atılım yeri olan böbrekte yoğun aktivite bulunması bu tutulumları maskeleyebilir. Bu sebeple, büyük lezyon boyutlarında Tc-99m V-DMSA tutulumunun daha iyi olacağını düşünmekteyiz. Daha önce yapılan bir çalışmada, akciğer kanserinin sürrenal metastazında Tc-99m V-DMSA tutulumu olduğu belirtilmiştir (95).

Ayrıca bir hastanın (hasta no:16) femur diyafizinde, SPECT görüntülemesinde daha da belirginleşen intramedüller metastazında ve bir hastanın da (hasta no:19) çıkan kolonunda Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenmektedir. Kolona metastazı olan hastaya daha önceden metastaz nedeniyle apendektomi yapıldığı öğrenildi. Kolonda izlenen olası patolojik tutulumu fizyolojik tutuludan ayırt etmede SPECT/BT yardımcı olabilir.

Çalışmamızdaki hasta grubunun çoğunu olası ya da bilinen çoklu sistem metastazları olan hastalar oluşturduğundan doku örnekleme yapılması ve bu nedenle bu tümörlerde Ki-67, CGRP çalışmalarını planlamak mümkün olmamıştır. Zaten evreleme, tedavi planlama, tedavi yanıtı değerlendirme için sintigrafik çalışma istenen hastaların çoğunda bu bilgiler bilinmemektedir. Ayrıca, hastalarımızın çoğunun patolojik tanısı infiltratif duktal karsinom olduğundan, meme kanserindeki alt tiplerin Tc-99m V-DMSA ve FDG PET/BT bulgularının tutulumlarını karşılaştırılmasıyla ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

Sonuçlarımıza göre meme kanseri metastazlarını göstermede Tc-99m V-DMSA sintigrafisi FDG PET/BT'ye göre yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla, Tc-99m V-DMSA sintigrafisi invaziv olmayan, ucuz, tüm vücut tarama tekniği olmasına rağmen, meme kanserinde FDG PET/BT ile tarama tercih edilmelidir. Çalışma sonuçlarımız, meme kanserinde tümör dokusunun glukoz metabolizmasındaki artışın, Tc-99m V-DMSA'nın tutulum mekanizmalarına göre daha aktif ve belki de daha erken dönemde rol almış olabileceği hipotezini düşündürmektedir.

Meme ve aksiller lenf nodu odaklarının gösterilmesinde; Tc-99m V-DMSA meme yastığı ile pozisyonlanmış ve pozisyonlanmamış SPECT çalışmalarının FDG PET/BT ile karşılaştırmalı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak, değerlere bakıldığında meme yastıklı Tc-99m V-DMSA çalışmasının FDG ile karşılaştırmasında korelasyon katsayısında artış trendi olduğu görüldü. Bunun örneklem sayısındaki azlıktan dolayı anlam kazanmadığı düşünüldü.

Ayrıca; memesinde 2 adet FDG tutulumu gösteren odak olan bir hastada meme yastıklı Tc-99m V-DMSA SPECT bu 2 odağı gösterirken, meme yastıksız Tc-99m V-DMSA SPECT'te odaklardan biri tespit edilememiştir. Meme yastığı ile pozisyon verilerek alınan görüntülerde aksiller lenf nodlarındaki Tc-99m V-DMSA tutulumunun ve özellikle meme dış kadrandaki lezyonlardaki tutulumun daha iyi lokalize edildiği görülmüştür.

Literatürde Tc-99m V-DMSA'nın memede fizyolojik tutulumu olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (113, 116, 121). Memedeki

fizyolojik tutulumun sebebinin kan havuzu, inflamatuvar değişiklikler ya da hormonal durum ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (113). Diğer bir çalışmada, inflamatuvar değişikliklerin Tc-99m V-DMSA ile yalancı pozitif değişikliklere neden olabileceği vurgulanmıştır (116). Bizim çalışmamızda da 8 hastada (hasta no: 2, 6, 9, 15, 16,17, 21, 23) fizyolojik glandüler meme tutulumu, bir hastada ise (hasta no: 14) cerrahi lojunda inflamatuvar süreç ile uyumu Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenmektedir. Yine bir hastanın (hasta no: 14) dejeneratif akromiyoklaviküler ekleminde Tc-99m V-DMSA tutulumu izlenmiş olup, bu tutulumun inflamasyon ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Hayvan deneyini içeren bir çalışmada ise, inflamatuvar lezyonlarda Tc-99m V-DMSA görüntülemenin uygulanabileceği söylenmiştir (122). Başka bir çalışmada böbreklerde ekskresyona ikincil fizyolojik tutulum olduğu ve hastalarda izlenen radyoaktif madde retansiyonunun derecesinin farklı farklı olduğu söylenmiştir (116). Biz de bir hastamızın (hasta no:12) Tc-99m V-DMSA görüntülerinde üreterde aktivite takıntısı izledik.

Çalışmamızda Tc-99m V-DMSA görüntülerini değerlendirirken, FDG PET/BT'nin BT komponentinden faydalandık. Tc-99m V-DMSA sintigrafisinde fizyolojik ve fizyolojik varyasyon dahilindeki tutulum yerlerini tanımlamak, olası patolojik tutulumdan ayırt etmek ve yanlış yorumlamayı önlemek için görüntülemenin SPECT/BT ile yapılmasının tanıya katkısı büyük olacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1- Çalışmamız klinik olarak meme kanserinde Tc-99m V-DMSA sintigrafisi FDG PET/BT'yi karşılaştıran ilk klinik çalışmadır. Sonuçlarımıza göre meme kanseri metastazlarını göstermede Tc-99m V-DMSA sintigrafisi FDG PET/BT'ye göre yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle meme kanserinde FDG PET/BT ile tarama tercih edilmesini öneriyoruz.

2- Çalışmamızın bir limitasyonu olarak belirtmek isteriz ki, bu değerlendirmede kullanılan veri sayısı düşüktür ve bu sayı ile bu konuda sağlıklı yorum yapmak mümkün değildir. Bu konuda sağlıklı yorumlama yapabilmek için veri sayısının yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

3- Kemik metastazlarını göstermede Tc-99m V-DMSA sintigrafisi ve FDG PET/BT karşılaştırıldığında düşük bir korelasyon tespit edilmiştir. Kemik metastazlarını göstermede Tc-99m V-DMSA SPECT çalışması FDG PET/BT'ye göre yetersiz kalmaktadır.

4- Aksiller lenf nodu metastazlarını göstermede FDG PET/BT, Tc-99m V-DMSA sintigrafisine göre daha başarılıdır. Ancak, her iki modalitede de hem aksilladaki lenf nodlarında, hem de vücudun diğer bölgelerindeki küçük lezyonlarda radyoaktif madde tutulumu olmayabilir. Bu, orada patoloji olmadığı anlamına gelmez.

5- Tc-99m V-DMSA sintigrafisinin FDG PET/BT çalışmasına göre majör limitasyonu; mediastendeki yüksek kan havuzu aktivitesi olan, abdomende karaciğer gibi vasküler aktivitenin yüksek olduğu ve böbrekler gibi fizyolojik tutulum gösteren bölgelerde tümör odaklarını saptamadaki duyarlılığının düşük olmasıdır.

6- Tc-99m V-DMSA sintigrafisinde derin yerleşimli lezyonları tespit edebilmek ve yerlerinin lokalizasyonlarını yapabilmek; fizyolojik ya da fizyolojik varyasyon dahilindeki tutulumları patolojik odaklardan ayırt edebilmek için mutlaka SPECT/BT ile çalışılması gerektiğini düşünüyoruz.

7- Meme yastığı ile pozisyonlanmış Tc-99m V-DMSA SPECT görüntülerinde; memedeki odaklar sayı açısından daha iyi değerlendirilebilmektedir. Meme yastıklı Tc-99m V-DMSA çalışmasının FDG PET/BT çalışması ile karşılaştırılmasında; istatistiksel olarak anlamlı

olmamakla birlikte korelasyon katsayısında artış trendi görüldü. Bunun örneklem sayısının az olmasından dolayı anlam kazanmadığı düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN. The developing human : clinically oriented embryology. 6th ed. / Keith L. Moore, T.V.N. Persaud. ed. Philadelphia ; London: Saunders; 1998.
2. Yıldırım M. Topografik Anatomi: Nobel Tıp; 2004.
3. Ganong WF. Review of medical physiology. 21st ed. ed. New York ; London: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.
4. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. ed. Edinburgh: Elsevier Saunders ; Oxford : Elsevier Science [distributor]; 2006.
5. Snell RS. Clinical anatomy for medical students. 5th ed. ed. Boston ; London: Little, Brown; 1995.
6. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology. 7th ed. ed: Prentice-Hall International; 1992.
7. Breast cancer: prevention and control [database on the Internet]2013.
8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013;63(1):11-30.
9. WHO. The global burden of disease: 2004 update2004.
10. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol. 2008 Aug;9(8):730-56.
11. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı Türkiye'de Kanser İnsidansları [database on the Internet]2013.
12. Sayek İ. Temel Cerrahi, 3.baskı: Güneş Kitabevi; 2009.
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL, Cotran RSRpbod. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. / [edited by] Vinay

- Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto ; with illustrations by James A. Perkins. ed. Philadelphia, Pa. ; [London]: Elsevier Saunders; 2005.
14. Peter Boyle BL, Ketayun Dinshaw, Miklòs Kasler, Twalib Ngoma, Luis Pinillos Ashton, Murat Tuncer, Ping Zhao Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu Dünya Kanser Raporu-2008 2008.
 15. Breast Cancer Overview: Risk Factors, Screening, Genetic Testing, and Prevention [database on the Internet]2013.
 16. Lakhani SR, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.
 17. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer*. 1997;80(11):2091-9.
 18. Tabár L, Vitak B, Chen H-HT, Yen M-F, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials. *Cancer*. 2001;91(9):1724-31.
 19. Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, Lazzari B, et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Oct;189(4):860-6.
 20. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol*. 2005 May;15(5):1027-36.
 21. The American College of Radiology. BI-RADS ATLAS and MQSA: Frequently Asked Questions. 2012.
 22. Türk Radyoloji Derneği Yeterlilik Kurulu Rehberler ve Standartlar Komitesi. MAMOGRAFİ. 2007.
 23. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):165-75.

24. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):355-65.
25. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology*. 2000 Jan;214(1):59-66.
26. Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Dec;179(6):1493-501.
27. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology*. 2002 Aug;224(2):569-76.
28. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):830-49.
29. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999 Dec;213(3):889-94.
30. Türk Radyoloji Derneği Yeterlilik Kurulu Rehber ve Standartlar Komitesi. MEME US. 2007.
31. Mendelson EB, Berg WA, Merritt CR. Toward a standardized breast ultrasound lexicon, BI-RADS: ultrasound. *Semin Roentgenol*. 2001 Jul;36(3):217-25.
32. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995 Jul;196(1):123-34.
33. Hasan Yerli TY, Banu Ural, Hüseyin Gülay. Solid meme kitlelerinin sonoelastografi ile değerlendirilmesinin tanısal önemi. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2013;29(2):67-71.

34. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2735-42.
35. Heywang-Kobrunner SH, Bick U, Bradley WG, Jr., Bone B, Casselman J, Coulthard A, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol*. 2001;11(4):531-46.
36. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001 Jul;220(1):13-30.
37. Morris EA. Review of breast MRI: indications and limitations. *Semin Roentgenol*. 2001 Jul;36(3):226-37.
38. Schnall M, Orel S. Breast MR imaging in the diagnostic setting. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2006 Aug;14(3):329-37, vi.
39. Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, Barclay J, Schwerin EH, Sickles EA, et al. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Jul;175(1):35-43.
40. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, et al. Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology*. 1997 Mar;202(3):833-41.
41. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D, et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Aug;169(2):409-15.
42. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics*. 1999 Jan-Feb;19(1):79-92.

43. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology*. 2001 May;219(2):484-94.
44. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008 Jul;18(7):1307-18.
45. Türk Radyoloji Derneği Yeterlilik Kurulu Rehber ve Standartlar Komitesi. Meme MR. 2007.
46. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):145-9.
47. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol*. 2000 Aug;73(872):806-18.
48. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):137-44.
49. Goscin CP, Berman CG, Clark RA. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control*. 2001 Sep-Oct;8(5):399-406.
50. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Nuclear medicine : the requisites. 3rd ed. ed. St. Louis, Mo. ; London: Mosby; 2006.
51. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000 Jul;38(4):791-807.
52. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *J Am Coll Surg*. 2005 Jul;201(1):14-7.
53. Bor D. Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri: Bilim Yayınevi; 2009.

54. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları 2008.
55. Lin E, Alavi A, Lin EPET, Pet/Ct. PET and PET/CT : a clinical guide. 2nd ed. ed. New York: Thieme; 2009.
56. Ergün EL. Nükleer Tıp: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2007.
57. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. Semin Roentgenol. 2001 Jul;36(3):250-60.
58. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. J Clin Oncol. 2000 Oct 15;18(20):3495-502.
59. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006 Aug;98(3):267-74.
60. Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? Acad Radiol. 2002 Jul;9(7):773-83.
61. Quon A, Gambhir SS. FDG-PET and beyond: molecular breast cancer imaging. J Clin Oncol. 2005 Mar 10;23(8):1664-73.
62. Wahl RL, Wagner HN. Principles and practice of PET and PET/CT. 2nd ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
63. Kuhn T. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2011;6(3):185-91.
64. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. Eur J Surg Oncol. 2008 Dec;34(12):1277-84.

65. Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Nov 1;12(21):6437-43.
66. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5366-72.
67. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1689-95.
68. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med*. 2002 Mar;43(3):325-9.
69. Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Measuring response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: methodological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jun;31 Suppl 1:S103-11.
70. Tafral L. Positron Emission Tomography (PET) and Mammography (PEM) for breast cancer: importance to surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan;14(1):3-13.
71. Aide N, Huchet V, Switsers O, Heutte N, Delozier T, Hardouin A, et al. Influence of CA 15-3 blood level and doubling time on diagnostic performances of 18F-FDG PET in breast cancer patients with occult recurrence. *Nucl Med Commun*. 2007 Apr;28(4):267-72.
72. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the

- treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Aug;183(2):479-86.
73. Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA, Mathias CJ, Brodack JW, McGuire AH, et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology*. 1988 Oct;169(1):45-8.
 74. Sundararajan L, Linden HM, Link JM, Krohn KA, Mankoff DA. 18F-Fluoroestradiol. *Semin Nucl Med*. 2007 Nov;37(6):470-6.
 75. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("positron emission mammography") is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J*. 2006 Jul-Aug;12(4):309-23.
 76. Schilling K, Narayanan D, Kalinyak JE, The J, Velasquez MV, Kahn S, et al. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):23-36.
 77. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, Tartar M, Pisano ED, Larsen LH, et al. Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):59-72.
 78. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, Tartar M, Pisano ED, Larsen LH, et al. Comparative effectiveness of positron emission mammography and MRI in the contralateral breast of women with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jan;198(1):219-32.
 79. Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, Berg WA. Interpretation of positron emission mammography: feature analysis and rates of malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Apr;196(4):956-70.
 80. Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, Loutfi A, Lisbona R, Gagnon JH. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system

producing glucose metabolic images using FDG. J Nucl Med. 2000 Nov;41(11):1851-8.

81. Enlander D, Weber PM, dos Remedios LV. Renal cortical imaging in 35 patients: superior quality with 99mTc-DMSA. J Nucl Med. 1974 Sep;15(9):743-9.
82. Jeghers O, Puttemans N, Urbain D, Ham HR. Technetium-99m DMSA uptake by metastatic carcinoma of the prostate. J Nucl Med. 1986 Jul;27(7):1223-4.
83. Ohta H, Ishii M, Yoshizumi M, Endo K, Sakahara H, Nakajima T, et al. A comparison of the tumor-seeking agent Tc-99m(V) dimercaptosuccinic acid and the renal imaging agent Tc-99m dimercaptosuccinic acid in humans. Clin Nucl Med. 1985 Mar;10(3):167-70.
84. Endo K, Ohta H, Hamanaka D, Shimazu A, Ikekubo K, Makimoto K, et al. Accumulation of Tc(V)-99m Dimercaptosuccinic Acid in the Medullary-Thyroid Carcinoma. Journal of Nuclear Medicine. 1983;24(5):P66-P.
85. Bozkurt MF, Ugur O, Banti E, Grassetto G, Rubello D. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. Nucl Med Commun. 2008 Nov;29(11):934-42.
86. Blower PJ, Singh J, Clarke SE. The chemical identity of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid. J Nucl Med. 1991 May;32(5):845-9.
87. Yokoyama A, Hata N, Horiuchi K, Masuda H, Saji H, Ohta H, et al. The design of a pentavalent 99mTc-dimercaptosuccinate complex as a tumor imaging agent. Int J Nucl Med Biol. 1985;12(4):273-9.
88. Denoyer D, Perek N, Le Jeune N, Frere D, Dubois F. Evidence that 99mTc-(V)-DMSA uptake is mediated by NaPi cotransporter type III in tumour cell lines. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Jan;31(1):77-84.
89. Papantoniou V, Tsiouris S, Mainta E, Valotassiou V, Souvatzoglou M, Sotiropoulou M, et al. Imaging in situ breast carcinoma (with or without

- an invasive component) with technetium-99m pentavalent dimercaptosuccinic acid and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile scintimammography. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):R33-45.
90. Uckert W, Willimsky G, Pedersen FS, Blankenstein T, Pedersen L. RNA levels of human retrovirus receptors Pit1 and Pit2 do not correlate with infectibility by three retroviral vector pseudotypes. *Hum Gene Ther.* 1998 Nov 20;9(17):2619-27.
 91. Tannock IF, Rotin D. Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation. *Cancer Res.* 1989 Aug 15;49(16):4373-84.
 92. Wike-Hooley JL, Haveman J, Reinhold HS. The relevance of tumour pH to the treatment of malignant disease. *Radiother Oncol.* 1984 Dec;2(4):343-66.
 93. Raghunand N, Mahoney B, van Sluis R, Baggett B, Gillies RJ. Acute metabolic alkalosis enhances response of C3H mouse mammary tumors to the weak base mitoxantrone. *Neoplasia.* 2001 May-Jun;3(3):227-35.
 94. Fischer B, Muller B, Fischer KG, Baur N, Kreutz W. Acidic pH inhibits non-MHC-restricted killer cell functions. *Clin Immunol.* 2000 Sep;96(3):252-63.
 95. Ergun EL, Kara PO, Gedik GK, Kars A, Turker A, Caner B. The role of Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the diagnosis and follow-up of lung cancer lesions. *Ann Nucl Med.* 2007 Jul;21(5):275-83.
 96. Al-Saeedi FJ, Mathew PM, Luqmani YA. Assessment of tracer ^{99m}Tc(V)-DMSA uptake as a measure of tumor cell proliferation in vitro. *PLoS One.* 2013;8(1):e54361.
 97. van Leeuwen FW, Buckle T, Batteau L, Pool B, Sinaasappel M, Jonkers J, et al. Potential value of color-coded dynamic breast-specific gamma-imaging; comparing (99m)Tc-(V)-DMSA, (99m)Tc-MIBI, and (99m)Tc-HDP in a mouse mammary tumor model. *Appl Radiat Isot.* 2010 Dec;68(12):2117-24.

98. Papantoniou VJ, Souvatzoglou MA, Valotassiou VJ, Louvrou AN, Ambela C, Koutsikos J, et al. Relationship of cell proliferation (Ki-67) to ^{99m}Tc-(V)DMSA uptake in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004;6(2):R56-62.
99. Papantoniou V, Sotiropoulou E, Valsamaki P, Tsaroucha A, Sotiropoulou M, Ptohis N, et al. Breast density, scintimammographic (^{99m}Tc(V)DMSA uptake, and calcitonin gene related peptide (CGRP) expression in mixed invasive ductal associated with extensive in situ ductal carcinoma (IDC + DCIS) and pure invasive ductal carcinoma (IDC): correlation with estrogen receptor (ER) status, proliferation index Ki-67, and histological grade. *Breast Cancer.* 2011 Oct;18(4):286-91.
100. Papantoniou V, Sotiropoulou M, Stipsaneli E, Louvrou A, Feda H, Christodoulidou J, et al. Scintimammographic findings of in situ ductal breast carcinoma in a double-phase study with Tc-99m(V) DMSA and Tc-99m MIBI value of Tc-99m(V) DMSA. *Clin Nucl Med.* 2000 Jun;25(6):434-9.
101. Papantoniou V, Koutsikos J, Sotiropoulou M, Mainta E, Lazaris D, Tsiouris S, et al. Scintimammographic findings of phyllodes tumor of the breast in a double-phase study with Tc-99m (V)DMSA and Tc-99m MIBI: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2004 Jul;34(7):429-31.
102. Papantoniou V, Christodoulidou J, Papadaki E, Valotassiou V, Stipsanelli A, Louvrou A, et al. ^{99m}Tc-(V)DMSA scintimammography in the assessment of breast lesions: comparative study with ^{99m}Tc-MIBI. *Eur J Nucl Med.* 2001 Jul;28(7):923-8.
103. Papantoniou V, Christodoulidou J, Papadaki E, Valotassiou V, Souvatzoglou M, Louvrou A, et al. Uptake and washout of ^{99m}TcV-dimercaptosuccinic acid and ^{99m}Tc-sestamibi in the assessment of histological type and grade in breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2002 May;23(5):461-7.

104. Palmedo H, Hensel J, Reinhardt M, Von Mallek D, Matthies A, Biersack HJ. Breast cancer imaging with PET and SPECT agents: an in vivo comparison. *Nucl Med Biol.* 2002 Nov;29(8):809-15.
105. Papantoniou V, Tsiouris S, Koutsikos J, Sotiropoulou M, Mainta E, Lazaris D, et al. Scintimammographic detection of usual ductal breast hyperplasia with increased proliferation rate at risk for malignancy. *Nucl Med Commun.* 2006 Nov;27(11):911-7.
106. Papantoniou V, Tsiouris S, Sotiropoulou M, Valsamaki P, Koutsikos J, Ptohis N, et al. The potential role of Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) in breast carcinogenesis and its correlation with 99mTc-(V)DMSA scintimammography. *Am J Clin Oncol.* 2007 Aug;30(4):420-7.
107. Lam AS, Puncher MR, Blower PJ. In vitro and in vivo studies with pentavalent technetium-99m dimercaptosuccinic acid. *Eur J Nucl Med.* 1996 Dec;23(12):1575-82.
108. Sahin M, Basoglu T, Bernay I, Yapici O, Canbaz F, Yalin T. Evaluation of metastatic bone disease with pentavalent 99Tc(m)-dimercaptosuccinic acid: a comparison with whole-body scanning and 4/24 hour quantitation of vertebral lesions. *Nucl Med Commun.* 2000 Mar;21(3):251-8.
109. Zissimopoulos A, Zanglis A, Andreopoulos D, Baziotis N. The role of 99mTc(V)-DMSA scan as compared to 99mTc-MDP and CT scans in imaging the primary tumor and metastases of osteosarcoma. *Hell J Nucl Med.* 2005 Sep-Dec;8(3):162-4.
110. Lam AS, Kettle AG, O'Doherty MJ, Coakley AJ, Barrington SF, Blower PJ. Pentavalent 99Tcm-DMSA imaging in patients with bone metastases. *Nucl Med Commun.* 1997 Oct;18(10):907-14.
111. Hirano T, Otake H, Yoshida I, Endo K. Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent technetium-99m-DMSA. *J Nucl Med.* 1995 Feb;36(2):202-7.

112. Adalet I, Kocak M, Oguz H, Alagol F, Cantez S. Determination of medullary thyroid carcinoma metastases by ²⁰¹Tl, ⁹⁹Tcm(V)DMSA, ⁹⁹Tcm-MIBI and ⁹⁹Tcm-tetrofosmin. Nucl Med Commun. 1999 Apr;20(4):353-9.
113. Nakamoto Y, Sakahara H, Kobayashi H, Saga T, Tsuboyama N, Nakamura T, et al. Technetium-99m (V)-dimercaptosuccinic acid: normal accumulation in the breasts. Eur J Nucl Med. 1997 Sep;24(9):1146-8.
114. Atasever T, Gundogdu C, Vural G, Kapucu LO, Karalezli A, Unlu M. Evaluation of pentavalent Tc-99m DMSA scintigraphy in small cell and nonsmall cell lung cancers. Nuklearmedizin. 1997 Oct;36(7):223-7.
115. Kao CH, Wang SJ, Wey SP, Shen LH, Ting G, Yeh SH. Using technetium-99m (V) dimercaptosuccinic acid to detect malignancies from single solid masses in the lungs. Eur J Nucl Med. 1992;19(10):890-3.
116. Bandopadhyaya GP, Gupta P, Singh A, Shukla J, Rastogi S, Kumar R, et al. (99m)Tc-DMSA (V) in Evaluation of Osteosarcoma: Comparative Studies with (18)F-FDG PET/CT in Detection of Primary and Malignant Lesions. ISRN Oncol. 2012;2012:371830.
117. An R, Bender H, Gohlke S, Biersack HJ. [Diagnostic value of pentavalent ^{99m}Tc-dimercaptosuccinicacid ([V]-DMSA) in head and neck tumors]. J Tongji Med Univ. 2000;20(4):303-7.
118. Kashyap R, Babbar A, Sahai I, Prakash R, Soni NL, Chauhan UP. Tc-99m(V) DMSA imaging. A new approach to studying metastases from breast carcinoma. Clin Nucl Med. 1992 Feb;17(2):119-22.
119. Shikare S, Bashir K, Menon PS, Bapat RD, Tilve GH. Detection of medullary carcinoma of thyroid, with liver metastasis, using ^{99m}Tc DMSA(V) scintigraphy. J Postgrad Med. 1995 Jan-Mar;41(1):12-3.

120. Abdelmalik AG, Alenezi S, Muzaffar R, Osman MM. The Incremental Added Value of Including the Head in (18)F-FDG PET/CT Imaging for Cancer Patients. *Front Oncol.* 2013;3:71.
121. Udelsman R, Ball D, Baylin SB, Wong CY, Osterman FA, Jr., Sostre S. Preoperative localization of occult medullary carcinoma of the thyroid gland with single-photon emission tomography dimercaptosuccinic acid. *Surgery.* 1993 Dec;114(6):1083-9.
122. Ercan MT, Gulaldi NC, Unsal IS, Aydin M, Peksoy I, Hascelik Z. Evaluation of Tc-99m(V) DMSA for imaging inflammatory lesions: an experimental study. *Ann Nucl Med.* 1996 Nov;10(4):419-23.