

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**Meme Kanserinin İnisyel Evrelemesinde FDG
PET/BT'nin Uzak Metastaz Saptamasındaki Yeri**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Anar Aliyev

Danışman öğretim üyesi:

Doç. Dr. Metin HALAÇ

İSTANBUL – 2011

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Bedii Kanmaz olmak üzere; tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Çetin Önsel'e, Sn. Prof. Dr. İlhami Uslu'ya, Sn. Prof. Dr. Haluk Sayman'a, Sn. Prof. Dr. Levent Kabasakal'a, Sn. Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na, Sn. Prof. Dr. Mustafa Demir'e, Sn. Doç. Dr. Metin Halaç'a ve Sn. Yard. Doç. Dr. Sait Sağer'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçilmesinde, hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, hoşgörüsünü, vaktini ve her konudaki yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli tez hocam Sn. Doç. Dr. Metin Halaç'a ayrıca teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın istatistik değerlendirmesindeki yardımları için Sn. Yard. Doç. Dr. Melih Engin Erkana,

Asistanlığım süresince yardımlarını ve sevgilerini esirgemeyen tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarıma,

Daima sevgisi, hoşgörüsü ve sonsuz desteğiyle yanımda olan aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Anar Aliyev

İstanbul-2011

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Kanseri	4
2.1.1. Epidemiyoloji	
2.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma	
2.1.2.1. İn situ karsinom	
2.1.2.2. İnvaziv karsinom	
2.1.2.3. Meme başının paget karsinomu	
2.1.3. Meme kanserinde prognostik faktörler	
2.1.4. Meme Kanserinde Evreleme	
2.1.4.1. Primer Tümör (T) Evreleme	
2.1.4.2. Bölgesel Lenf Nodu (N) Evreleme	
2.1.4.3. Uzak Metastaz (M) Evreleme	
2.2. Meme Kanseri Tanısı	13
2.2.1. Radyolojik yöntemler	
2.2.2. Meme Kanseri Tanısında Konvansiyonel Nükleer Tıp Yöntemleri	
2.3. PET ve PET/BT.....	15
2.3.1. Meme tümörü değerlendirmesinde PET	
2.3.2. Lenf nodu evrelemesi	
2.3.3. Uzak metastaz değerlendirmesi	
2.3.4. Tedavi cevabının değerlendirilmesi	
2.3.5. Nüks hastalık saptanması	
2.3.6. Reseptör görüntüleme	
3. MATERYAL ve METOT	21
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	45
7. ÖZET	46
8. SUMMARY	48
9. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

FDG	Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
US	Ultrasonografi
AD	Aksiller Diseksiyon
RT	RT
KT	Kemoterapi
İSDK	İn situ duktal karsinom
İSLK	İn situ lobuler karsinom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kanser ölümlerinin ikinci en sık sebebinin oluşturmaktadır.¹ Lokal meme kanserinde 5 yıllık sağkalım %80'lerde iken metastatik olgularda bu oran %25'ler civarında olup, uzak metastaz varlığı meme kanserinde en önemli prognostik faktördür.² Bu nedenle inisyal evrelemenin doğruluğu meme kanserinde tedavi yöntemi seçiminde en önemli belirleyicidir.

Kadınlarda tüm yaşamları boyunca meme kanseri gelişme riski (0-110 yaş) %7-10 arasında olup yaklaşık her 10 ile 14 kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Erkek meme kanserleri ise tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır.³ Meme kanseri 25 yaşın altında nadir olarak izlenir. Meme kanserinin görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artmakta olup en sık 45-75 yaşları arasında görülmektedir.⁴

Erken invaziv meme kanserinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) kombinasyonunu içeren multidisipliner yaklaşım tercih edilmektedir. Cerrahi tedavisindeki temel amaç meme ve aksillada tümörün optimal şekilde kontrolü iken sistemik KT ve hormonoterapideki temel amaç ise belirlenememiş olası mikrometastazların tedavisidir. Meme ve bölgesel lenf nodlarına sınırlı hastalığın tedavisinde genellikle cerrahi, adjuvan KT ve endokrin tedavi seçilirken, metastatik olgularda daha az agresif olan palyatif tedaviler tercih edilmektedir. Metastatik hastalıkta primer tedavi KT ve bazı durumlarda RT'dir. Bu tür hastalarda nadiren cerrahi (basit mastektomi, metastazektomi vb) gerekebilir.

Ultrasonografi (US), mamografi ve MR meme kanserinin inisyal tanısında kullanılan standart görüntüleme yöntemleridir. Bununla birlikte bu yöntemler daha çok yapısal değişiklikler hakkında bilgi verirken, tümörün metabolik aktivitesi dolayısıyla prognozu hakkında bilgi vermezler. Bunun yanı sıra bu yöntemler aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazlarını ve uzak metastazları göstermezler. Özellikle lokal ileri meme kanseri takiplerinde yüksek oranlarda uzak metastaz görülmesi nedeniyle prognoz kötüdür.⁵ Uzak metastazların saptanması için bir çok merkezde standart yöntem olarak fizik muayene, akciğer grafisi, batin US, kemik sintigrafisi ve gerekirse ilave olarak kemik grafisinden yararlanılır. Şüpheli durumları aydınlatmada BT ve MR da

kullanılmaktadır. Bununla birlikte konvansiyonel görüntüleme yöntemleri hastalığın yaygınlığını göstermede sıklıkla yetersiz kalmaktadır.⁶ Tanımlanan görüntüleme yöntemlerindeki negatif sonuçlara rağmen hastaların bazılarında kısa süre içerisinde uzak metastazlarla karşılaşılabilindiğinden bu grup hastalarda agresif lokal girişimlerin yeri tartışmalıdır. Bu nedenle özellikle efektif olmayan agresif lokal tedaviler öncesinde olası uzak metastazların belirlenebilmesi için daha gelişmiş görüntüleme modalitelerine ihtiyaç vardır. Uzak metastazların saptanması ve sonrasında uygun tedavi yaklaşımı ile prognozda belirgin bir iyileşmenin elde edilebileceği gibi gereksiz girişimler de azaltılabilir.

Malign tümörlerde glikoz metabolizması genel olarak artmış olup, Florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) bu lezyonları etkin bir şekilde gösterebilmektedir.⁷ Anatmik ve fonksiyonel görüntülemenin aynı anda yapılabildiği FDG PET/BT bir çok kanserin inisyal tanısında, evrelemesinde, tedavi takibinde ve nüks araştırmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.^{7,8} FDG PET inisyal meme kanserinde primer tümörün saptanması, lenf nodu metastazlarının belirlenmesi ve uzak metastazların araştırılması amacıyla kullanılmakta olup, uzak metastazların saptanmasında konvansiyonel yöntemlerden daha üstündür.⁹⁻¹¹ FDG PET'in meme kanserinde uzak metastaz saptamasındaki duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %87, %83 ve %87 olarak bildirilmiştir. Konvansiyonel yöntemler olan akciğer grafisi, batın US ve kemik sintigrafisi için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %43 ve %98'dir. BT'nin meme kanserinde uzak metastaz saptamasındaki duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri ise sırasıyla %83, %85 ve %84 olarak bildirilmiştir.¹²⁻¹⁷

FDG PET/BT'nin meme kanserini evrelemesindeki yeri ile ilgili çalışmalar konvansiyonel yöntemler ve BT ile yapılan çalışmalara göre daha sınırlı sayıda ve yetersizdir. Bununla birlikte meme kanserinde okkült metastazların saptanmasında PET/BT'nin etkin bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Sınırlı sayıda hasta grubunda yapılan bir çalışmada evre II-III meme kanseri olgularının %10'unda PET/BT ile okkült metastaz saptanmıştır.¹⁸ FDG PET/BT'nin primer meme kanserinde uzak metastaz saptamasının araştırıldığı güncel bir çalışmada ise duyarlılık %97.4, özgüllük %91.2 olarak bildirilmiştir. Konvansiyonel yöntemlerde bu oranlar sırasıyla %85.9 ve %67.3 olarak belirtilmiştir.¹⁹ Bu bilgiler eşliğinde değerlendirildiğinde meme kanserinin

inisyal evrelemesinde PET'in hangi evrede devreye gireceği ve rutin kullanımı tartıřmalđ olmakla birlikte kostefektif olabileceği dışınılmektedir.

Biz bu retrospektif çalışmada meme kanseri tanısıyla bölümümüze müracaat etmiş ve evreleme amacıyla FDG PET/BT yapılmış olan hastalarda FDG PET/BT'nin aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde ve uzak metastazların saptanmasındaki yerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri günümüzde kadınlarda kanser ölümlerinin en önde gelen nedenlerinden birisi olup, kansere bağlı ölümlerin %14,5'inden sorumludur.¹

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı 2007 yılı kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı doğu bölgelerimizde 20/100000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100000 olup ülkemizde tüm kanserler arasında en sık karşılaşılan kanser türüdür.

2.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Prognoz ve tedavi belirlemede primer tümör ile ilgili en önemli verilerden bir tanesi tümörün histopatolojik tipidir. Meme kanserlerinin histopatolojik tipleri için bir çok sınıflama yöntemi tanımlanmış olmakla birlikte Azzopardi JG. tarafından yeniden düzenlenen “Dünya Sağlık Örgütü Meme Tümörleri Sınıflaması” en sık kullanılan sınıflama sistemidir (Tablo 1).²⁰

Tablo 1. Meme kanserlerinin histopatolojik sınıflaması

1. İn situ karsinom (Noninvaziv) - İn situ duktal karsinom - İn situ lobuler karsinom
2. İnvaziv karsinom - İnvaziv duktal karsinom - İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom - İnvaziv lobuler karsinom - Müsinöz karsinom - Medüller karsinom - İnvaziv papiller karsinom -Tubuler karsinom -Adenoid kistik karsinom - Sekretuar (juvenil) karsinom - Apokrin karsinom - Metaplastik karsinom - Diğerleri
3. Meme başının Paget karsinomu

Histolojik olarak meme kansinimleri in situ ve invaziv kansinimler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ kansinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv (infiltratif) kansinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv kansinimler, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir. İnvaziv meme kansinimleri morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterebilen tümörler olup bunlardan bazıları klinik ve prognostik açıdan karakteristik özellikler taşır. Histopatolojik sınıflamada tümör hücrelerinin sitolojik özelliklerinin yanı sıra oluşturdıkları yapısal paternler de göz önüne alınmaktadır.²¹

2.1.2.1. İn situ kansinom

İn situ duktal kansinom (İSDK) ve in situ lobuler kansinom (İSLK) olmak üzere iki gruba ayrılır. İSDK deyimi heterojen bir lezyon grubunu ifade etmekte olup, bunların ortak özelliği malign karakterdeki hücrelerin ön planda duktuslar olmak üzere, membranla çevrili boşluklar içerisinde sınırlı proliferasyonudur.²² Değişik morfolojik türler arasında komedokansinom, solid, kribriform ve mikropapiller tip İSDK'lar en sık görülenlerdendir. Bu türlerden en az ikisi sıklıkla bir arada görülebilir. İSLK genellikle premenopozik kadınlarda görülür ve başka nedenlerden dolayı yapılan biyopsilerde insidental olarak ortaya çıkar. Yaklaşık %30-40 oranında bilateral, %70 oranında ise multisentrikdir.²³ Fibroadenom zemininde en sık görülen malignite olup, genellikle subareolar ve periareolar yerleşim gösterir.²⁴

2.1.2.2. İnvaziv kansinom

İnvaziv kansinomun bir çok alt tipi vardır. İnvaziv duktal kansinom en sık görülen tipi (%70-80) olup, diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır. Makroskopik olarak olguların çoğu sert kıvamlı ve düzensiz sınırlıdır. İnvaziv duktal kansinomların %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu pozitifdir.²⁵ İnvaziv kansinimlerdeki intraduktal kansinom komponenti oldukça değişkendir ve olguların çoğunda intraduktal ve invaziv komponentin grade'leri birbiri ile paralellik göstermektedir. Eğer tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25'inden fazlasını oluşturan intraduktal kansinom var ise "intraduktal komponent baskın invaziv

duktal karsinom” olarak isimlendirilmektedir. Bu durum özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda lokal nüksler açısından önem taşımaktadır.²³

İnvaziv lobuler karsinom, tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15’ini oluşturmakta olup, hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Bilateral ve multifokal izlenme sıklığı diğer invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek orandadır. Histolojik alt tipler invaziv lobuler karsinomun prognozunu belirlemektedir. Klasik tip ile karşılaştırıldığında tubulolobuler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir. Diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında ise, invaziv lobuler karsinom farklı bir metastaz paterni gösterir. Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, over ve uterus metastazı daha sık olarak izlenirken, akciğer ve plevra metastazı daha az görülmektedir.²⁶ İnvaziv lobuler karsinomların %70-95’inde östrojen reseptörü, %60-70’inde progesteron reseptörü pozitifdir. HER-2/neu ise pleomorfik tip dışında genellikle negatiftir.²⁵

Müsinöz (kolloid) karsinom, az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6’sını oluşturur.²⁷ Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve prognozu iyidir. Makroskopik olarak yumuşak kıvamlı ve iyi sınırlı olup kesit yüzeyi parlak ve jelatinöz görünümündedir. İyi sınırlı olmaları nedeni ile klinik, radyolojik ve makroskopik olarak benign meme lezyonlarını taklit edebilirler. Histopatolojik incelemede geniş ekstrasellüler müsin gölleri içinde yüzen uniform hücrelerden oluşan küçük hücre adaları ve glandüler yapılar görülür. Hormon reseptörleri genellikle pozitif olmakla birlikte, HER-2/neu negatiftir.²⁷

Medüller karsinom, meme karsinomlarının %1-5’ini oluşturur.²⁴ Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA1 genini taşıyanlarda görülür. İyi sınırlı, yumuşak kıvamlı kitle oluşturmaları nedeniyle klinik ve radyolojik olarak fibroadenom gibi benign meme lezyonu olarak yorumlanabilir. Medüller karsinom tanısının konulabilmesi için iri, veziküler ve pleomorfik nukleuslu, belirgin nukleollü tümör hücrelerinin oluşturduğu sinsisyal büyüme paterninin tümörün %75’inden fazlasını oluşturması gereklidir. Yüksek nükleer grade, artmış mitotik aktivite ve hormon reseptör ekspresyonunun yokluğuna karşın medüller karsinom invaziv duktal karsinoma göre prognozu kısmen daha iyidir. HER-2/neu overekspresyonu genellikle yoktur.²⁴

İnvaziv papiller karsinom, invaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlıdır. Fibrovasküler papiller yapıların varlığı karakteristik mikroskopik özelliğidir. Daha çok postmenopozal kadınlarda görülmekte olup prognozu genellikle iyidir.²⁵

Tubuler karsinom, meme karsinomlarının %0.4-8'ni oluşturmaktadır. Ancak günümüzde mamografinin tarama amaçlı kullanımı ve yeni tekniklere bağlı olarak, 1 cm'den küçük tümörlerin %10'unun tubuler karsinom olduğu gösterilmiştir. %10-56'sı aynı memede multifokal, %9-38'i ise bilateralidir. Makroskopik olarak düzensiz sınırlı, çevreye doğru yıldızlı uzantıları olan sert kıvamlı kitle oluşturur ve çoğunun çapı 1 cm'nin altındadır. Histopatolojik incelemede sellüler stroma içinde küçük, uniform hücrelerin oluşturduğu tubul yapıları görülür ve bu nedenle sklerozan adenozis ve radial skar gibi benign lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilir. Ancak tubuler karsinomdaki bu tubuler yapılar myoepitelyal hücre içermediğinden ayırıcı tanı güçlü çekilen olgularda myoepitelyal belirleyiciler (smooth muscle actin gibi) ile yapılacak immunhistokimyasal boyama ile benign sklerozan lezyonlardan ayırd edilmeleri mümkündür.²⁸ Bu tümörlerin %90'ında östrojen reseptörü, %75'inde progesteron reseptörü pozitif, %95'inden fazlasında ise HER-2/neu negatiftir. Tubuler karsinomda prognoz çok iyidir. Multifokal olgular dışında aksiller metastaz genellikle %10'dan azdır ve genellikle 1-2 lenf nodu ile sınırlıdır.

Adenoid kistik karsinom, seyrek görülen bir tümördür. Sıklıkla subareolar bölgede bir kitle tarzında ortaya çıkar. Histolojik olarak tükrük bezlerinin adenoid kistik karsinomu ile idantik bir tümördür.²⁹

Sekretuar (juvenil) karsinom, özellikle ilk üç dekatta ve seyrek olarak görülen bir tümördür. Genellikle iyi sınırlı kitle oluştururlar. Mikroskopik olarak, sitoplazmasında PAS pozitif eozinofilik materyal bulunan vakuollü sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu tubuloalveoler, papiller ve solid yapılardan oluşmaktadır. Prognozu oldukça iyidir.³⁰

Apokrin karsinom, nadir görülen tümör grubudur. Tümüyle apokrin tipte epitelden oluşur veya bu epitel baskın komponenttir. Olguların çoğunda “gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFFP-15)” pozitifdir. Ancak apokrin karsinom dışındaki diğer malign meme tümörlerinde de GCDFFP-15 pozitifliği görülebilir. Prognozu aynı grade ve evredeki invaziv duktal karsinomlar ile aynıdır. Östrojen ve progesteron

reseptörleri genellikle negatif, buna karşın androjen reseptörleri pozitifdir. Olguların yarısında HER-2/neu overekspresyonu vardır.²⁵

Metaplastik karsinom, adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer işi hücreli alanlar, skuamöz diferansiasyon, kondroid ve osseöz diferansiasyon alanları içeren tümör grubudur. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir. Bu tümörler içerdikleri komponentlere göre başlıca skuamöz tip, skuamöz karsinom ve işi hücreli tip şeklinde sınıflandırılabilir. Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür.³⁰

2.1.2.3. Meme başının Paget karsinomu

Özel bir morfolojik tip olmayıp, karakteristik klinik özelliğe sahip bir tümördür. Meme karsinomlu hastaların %12'sinde görülür. Genellikle İSDK ile ilişkilidir. Tedavi ve prognoz zemindeki tümörün invaze olup olmadığına, boyutuna ve lenf nodlarının durumuna bağlıdır.³⁰

2.1.3 Meme kanserinde prognostik faktörler

Lenf nodu durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik grade meme karsinomu için bilinen en önemli prognostik parametrelerdir. Bunların dışında steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (HER-2/neu), tümör supresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), angiogenez ve proteazların da meme karsinomu prognozu üzerine etkili olduğu bilinmektedir.

Lenf nodu metastazı: En önemli prognostik parametredir. Aksiller lenf nodu negatif hastalarda 10 yıllık yaşam %75 iken, nod-pozitif hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu da prognoz açısından önemlidir.³¹

Tümör boyutu: Meme kanserlerinde nüks riski ve özellikle nod-negatif hastalarda adjuvan tedavi, tedavi seçimi için önemli güvenilir prognostik faktördür.³² Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir. Evrelemede patolog tarafından ölçülen tümör çapı dikkate alınmalıdır.²⁷

Tümörün histolojik tipi: Tubuler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulolobuler varyantının prognozu iyidir. Buna karşılık metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tipleri, invaziv mikropapiller karsinom ve inflamatuvar karsinom daha kötü

prognoza sahiptir. Medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi olduğu düşünülmektedir.²⁶

Histolojik grade: Morfolojik tipe bakılmaksızın invaziv karsinomlarda grade önemli olup, sıklıkla modifiye Bloom-Richardson gradeleme sistemi kullanılmaktadır. Bu grade'leme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak toplam skora göre grade belirlenmektedir. 10 yıllık sağkalım oranı grade I tümörlerde %85, grade II tümörlerde %60, grade III tümörlerde ise %15'dir.³³

Lenfovasküler invazyon: Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülmese de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir.³⁴

Östrojen ve progesteron reseptörleri: Meme karsinomlarında immunhistokimyasal yöntemle hormon reseptörlerinin araştırılması tedavinin belirlenebilmesi için yapılan rutin bir uygulamadır. Primer ve metastatik meme karsinomlarında %45-65 oranında östrojen reseptörü pozitifliği vardır. Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Tümörde östrojen reseptörü yanısıra progesteron reseptörünün de pozitif olması hormonal tedaviye cevabı arttırmaktadır. Östrojen reseptörü ekspresyonu ile meme karsinomunun histolojik tipi ve grade arasında anlamlı bir ilişkili gösterilmiş olup grade arttıkça ekspresyon azalmaktadır.³⁵

2.1.4. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri tanısı konulması sonrasında opere edilebilirliğin netleştirilmesi, en iyi tedavi seçeneğinin belirlenebilmesi ve prognozun değerlendirilebilmesi için evrelemenin en doğru şekilde yapılması önemlidir. Meme kanseri evrelemesinde AJCC (Amerikan Bileşik Kanser Komitesi) tarafından önerilen tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) sistemi (TNM) kullanılmaktadır.³⁶

2.1.4.1. Primer Tümör (T) Evreleme

T evre, tümörün çapı veya komşu yapılara yayılımı ile tanımlanır (Tablo 2a). Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod-negatif hastalarda adjuvan tedavi seçiminde güvenilir prognostik faktördür.³⁷ Tümör çapının klinik ve patolojik

ölçümleri arasında farklılıklar saptanabilmekte olup, patolojik ölçümler gerçek tümör çapını daha iyi gösterdiğinden patolojik çapın kriter alınması gerekmektedir.³⁸

Tablo 2a. Meme kanseri evrelemesinde TNM sınıflaması, primer tümör (T) evrelemesi.³⁶

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
To: Primer tümör bulgusu yok
Tis: Karsinoma in situ; intraduktal karsinoma, lobuler karsinoma in situ veya beraberinde tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı
T1: Tümörün en büyük çapı 20 mm'den küçük T1mic: Mikroinvazyon 1 mm'den daha küçük T1a: Tümörün en büyük çapı 1 mm'den büyük, 5 mm'den küçük
T1b: Tümörün en büyük çapı 5 mm'den büyük, 10 mm'den küçük T1c: Tümörün en büyük çapı 10 mm'den büyük, 20 mm'den küçük
T2: Tümörün en büyük çapı 20 mm'den büyük, 50 mm'den küçük
T3: Tümörün en büyük çapı 50 mm'den büyük
T4: Tümörün çapı ne olursa olsun deri veya göğüs duvarına invaze Not: Klinik bulgu olmadan dermis invazyonu varsa T4 tümör olarak sınıflandırılmaz T4a: Göğüs duvarına invaze Not: Kaburgalar, interkostal kaslar, veya serratus anterior kası göğüs duvarına aittir, fakat pektoral kas göğüs duvarına ait değildir. T4b: Meme derisinde ödem (Peau d'orange dahil), ülserasyon, tümörlü memede satellit deri lezyonları T4c: T4a+T4b T4d: İnflamatuvar karsinoma: Klinikopatolojik bir bulgudur, deride yaygın endurasyon ile erizipeloid görünüm vardır. Genellikle ele kitle gelmez.

2.1.4.2. Bölgesel Lenf Nodu (N) Evreleme

Meme kanserinin en sık lokal metastaz alanı aksiller lenf nodlarıdır. N evre bölgesel lenf nodlarında kanserin yokluk, varlık ve lokalizasyonuna göre tanımlanır (Tablo 2b). Ayrıca tutulan lenf nodu sayısına göre de alt gruplara ayrılabilir. Meme kanseri inisyal evrelemesinde aksiller lenf nodlarının durumu en önemli prognostik faktör olup, tedavi seçeneğinin ve adjuvan tedavi gerekliliğinin en önemli belirleyicisidir. Aksilla negatif olan olguların yaşam süresi pozitif olgulara göre önemli ölçüde daha uzun olup, lenf nodu pozitif hastalarda yaşam süresi aynı zamanda tutulan lenf nodu sayısına da bağlıdır.^{39,40}

Tablo 2b. Meme kanseri evrelemesinde TNM sınıflaması, bölgesel lenf nodu (N) evrelemesi.³⁶

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örn. daha önce çıkarılmıştır)
N0: Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
N1: İpsilateral seviye I ve II aksiller lenf noduna (larına) mobil metastaz varlığı
N2: İpsilateral seviye I ve II’de klinik olarak fiske aksiller lenf nodları veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında metastaz N2a: Fikse veya komşu dokulara yapışık seviye I ve II aksiller lenf nodu metastazları N2b: Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı
N3: İpsilateral infraklavikular (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı ve/veya seviye I ve II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak görülebilen internal mamarian lenf nodu metastazı ve seviye I ve II aksiler lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı N3b: İpsilateral internal mamarian lenf nodu ve aksilla lenf nodu metastazı N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

2.1.4.3. Uzak Metastaz (M) Evreleme

Uzak metastazın yokluğu ve varlığına göre tanımlanır (Tablo 2c). Uzak metastaz kanserin vasküler veya lenfatik yolla bölgesel dışı ‘ekstra regional’ yayılımına bağlıdır. Meme kanseri olgularında uzak metastaz varlığı majör prognostik faktör olup, metastaz varlığı hastayı evre IV’e yükseltmekte ve kür amaçlı tedaviler yerine genellikle cerrahi dışı palyatif tedavilere yönlendirmektedir.

Tablo 2c. Meme kanseri evrelemesinde TNM sınıflaması, uzak metastaz (M) evrelemesi.³⁶

M0: Uzak metastaz varlığı ile ilgili klinik veya radyolojik bulgu yok
cM0(i+): Uzak metastaz varlığı ile ilgili klinik veya radyolojik bulgu yok, ancak kanda, kemik iliğinde, veya diğer nonbölgesel nodal dokularda 0.2 mm’den küçük semptom veya bulgu vermeyen mikroskopik veya moleküler düzeyde tümör hücrelerinin tespiti.
M1: Klinik veya radyolojik metastaz bulgusu veya histolojik olarak 0,2 mm’den büyük metastaz tespiti

TNM sistemine göre geliştirilmiş evreleme pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3). Hastaların yaşam süreleri en fazla TNM sistemi ile uyum göstermektedir. 5 yıllık yaşama süreleri sırasıyla evre I’de %83, evre II’de %74, evre III’de %57 ve evre IV’de %27 olarak bildirilmiştir.³⁶

Tablo 3. AJCC’nin (Amerikan Bileşik Kanser Komitesi) meme kanseri TNM evrelemesi

Evre 0		Tis	No	M0
Evre I	Evre IA	T1*	N0	M0
	Evre IB	T0	N1mi	MO
		T1	N1mi	
Evre II	Evre IIA	T0	N1**	M0
		T1*	N1**	M0
		T2	N0	M0
	Evre IIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	Evre IIIA	T0	N2	M0
		T1*	N2	M0
		T2	N2	MO
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	Evre IIIB	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
	Evre IIIC	Her hangi T	N3	M0
	Evre IV		Her hangi T	Her hangi N

*T1mi (tümör≤ 1 mm) dahil, **N1mi (mikrometastaz> 0.2 mm veya >200 hücre, ancak<2 mm

2.2 Meme Kanseri Tanısı

Meme hastalıklarında en uygun tedavi yönteminin seçilmesi hastalığa doğru ve kesin bir tanı konulması ile mümkündür. Meme kanseri tanısı hasta tarafından meme muayenesi, doktor tarafından meme muayenesi ve rutin taramalara dayanır. Meme muayenesi palpe edilebilen lezyonların saptanmasında faydalı olabilir. Bununla birlikte özgülüğü düşüktür ve küçük lezyonlar için duyarlı değildir.

2.2.1 Radyolojik yöntemler:

Mamografi: rutin tarama için tercih edilen radyoloji yöntemidir. Mamografi taramaları ile meme kanseri tanısının erken konulması ve erken dönemdeki tedaviler sayesinde meme kanseri ölümlerinde önemli oranda azalma sağlandığı gösterilmiştir.⁴¹ Bununla birlikte mamografi yaş, meme dokusunun dansitesi ve menapoz durumuna göre değişen %54-81 arasında duyarlılığa sahiptir.⁴² Palpabl meme kanserlerinde mamografinin pozitif prediktif değeri (%10-35) düşük olup, mamografinin patolojik olduğu olgularda yapılan biyopside pozitiflik oranı %10-50 arasında değişmektedir.⁴³⁻⁴⁵ Mamografinin özgülüğünün düşük olması nedeniyle meme lezyonlarının çoğunluğuna biyopsi yapılmaktadır. Son yıllarda dijital mamografi daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmış olup, günümüzde meme kanseri tanısında primer görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte konvansiyonel mamografiye göre daha fazla sayıda meme kanseri saptandığı gösterilmemiştir.⁴⁶

US: mamografide görülen şüpheli lezyonların aydınlatılmasında sıklıkla faydalıdır. Sonografik inceleme ile lezyonun sadece solid veya kistik ayrımı yapılmamaktadır. Bunun yanı sıra kitlenin morfolojik görüntü özelliğine göre malign-benign ayrımında yardımcı olmaktadır. Deneşimli radyolog tarafından kullanıldığında, mamografik tanıya önemli katkıda bulunur ve eksizyonel biopsi oranını azaltır. Ayrıca memeden kist aspirasyonu, kitle biyopsisi ve cerrahi biyopsi öncesi lezyonu işaretleme amaçlı kullanılır.⁴⁷

Meme MR: mamografi yoğun memelerde, silikon implantlarında ve geniş skar dokusu varlığında yeterli bir inceleme yöntemi değildir. US'nin ise özellikle 1 cm'den küçük lezyonların gösterilmesinde ve skar dokusu varlığında yetersizlikleri mevcuttur. Meme MR'ı son yıllarda büyük ilgi görmüş ve mamografi-US ile zor değerlendirilen meme lezyonlarında kanseri görüntülemesinde MR'da kullanılmaya başlanmıştır. Doppler US gibi kontrastlı MR da kanserdeki patolojik kanlanmayı gösterebilir. Meme

MR'ı, konvansiyonel meme görüntüleme yöntemleri ile malignite açısından şüpheli bulunan veya koruyucu cerrahi ve RT sonrası skar gelişmiş olgularda ayırıcı tanıya yardımcı bir yöntem olarak rol oynar. Lezyonun morfolojik ve fonksiyonel (kontrast ile boyanma kinetiği gibi) özelliklerini gösterebilmesi nedeniyle mamografide şüpheli bulunan lezyonların ayırıcı tanısında önemli yer tutar.⁴⁸ Ayrıca invaziv meme kanserinin cerrahi öncesi lokal evrelemesinde ve özellikle tümörün yayılımını, göğüs duvarına invazyon durumunu ve multisentrik veya multifokal tümör varlığını gösterir. Lezyonu saptamada duyarlılığı yüksek (%94-100) ama özgüllüğü değişkendir (%37-97).^{49,50}

Tomosentez Dijital Mamografi: 3D görüntüleme yöntemi olarak, temelde 2D olan normal dijital mamografiden farklı olarak görüntüleri hacimsel olarak elde eder. Bu yöntemle meme dokusunun içini ince kesitler halinde görmek mümkündür. Dijital mamografide tek görüntü elde edilirken, Tomosentez Dijital Mamografide meme büyüklüğüne göre değişmek üzere yaklaşık 60-80 adet görüntü elde edilir. Böylece meme kanserinin tanısı kolaylaşır ve doğabilecek hatalı ve yanlış tanıyı da engeller.⁵¹

2.2.2 Meme Kanseri Tanısında Klasik Nükleer Tıp Yöntemleri

Meme sintigrafisi için değişik radyofarmasötikler kullanılmış olmakla birlikte Tl-201, Tc-99m MDP ve Tc-99m MIBI üzerinde en çok çalışılmış ajanlardır. İlk defa Cox PH. ve ark'ları 1976 yılında insandaki kanserde (akciğer kanseri) Tl-201 tutulumunu göstermişlerdir.⁵² Tl-201 gibi esas olarak myokard perfüzyon sintigrafisi amacıyla kullanılmakta olan Tc-99m MIBI'nin de tümör görüntülemesi amacıyla kullanılabileceği ilk defa 1987 yılında bildirilmiştir. Tc-99m MIBI meme sintigrafisinde en başarılı bulunan ajandır. Lipofilik katyonik özellikte bir moleküldür. Lipofilik özelliği sayesinde hızla hücre içerisine girebilmekte, katyonik özelliği sayesinde ise mitokondri membranı iç yüzeyinde birikmektedir. Tc-99m MIBI'nin hücre retansiyonu tümörlere spesifik olmayıp tüm hücrelerde birikebilir. Bununla birlikte birikim miktarı mitokondriyal metabolik aktiviteye bağlıdır. Tümörlerde artmış metabolik aktiviteye bağlı olarak diğer dokulardan daha fazla birikim gösterir. Tc-99m MIBI meme sintigrafisinin duyarlılığı %80-%95, özgüllüğü ise %70-95 arasında bulunmuştur.⁵³⁻⁵⁶ Karşılaştırmalı yapılan bu çalışmalarda meme sintigrafisinin tanısallığı mamografiden ve MR'dan üstün bulunmuştur. Ancak non-palpable, 1 cm'den küçük lezyonlarda ise meme sintigrafisinin tanısallığı önemli ölçüde

düşmektedir. Bununla birlikte meme sintigrafisinin tanısal doğruluğu meme dokusunun yapısından etkilenmemektedir. Yoğun memeli ve geçirilmiş operasyon vb. nedenlere bağlı meme dokusunun yapısının bozulduğu olgularda değeri yükselmektedir.

2.3 PET ve PET/BT

Pozitron emisyon tomografisi (PET) insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal-metabolik olayların (glikoz metabolizması, aminoasit metabolizması, DNA sentezi vb.) invivo olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir Nükleer Tıp yöntemidir. Fonksiyonel ve metabolik aktiviteleri göstermeye yönelik olması ve birçok patolojik durumda henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı erken dönemlerdeki fonksiyonel ve metabolik değişimleri gösterebilmesi PET görüntülemesinin radyolojik görüntüleme yöntemlerinden farkını oluşturmaktadır. PET görüntülemesi diğer nükleer tıp yöntemlerinde ve MR’da olduğu gibi “emisyon” prensibine dayanmaktadır. Nükleer Tıp’taki emisyon görüntüleme prensibinde hastaya verilen bir radyonüklid veya radyofarmasötikten yayılan gamma ışınları detektörler tarafından (gama kameralar veya PET kameraları) algılanarak vücut içindeki dağılımları belirlenir ve görüntüye çevrilir. PET görüntülemesinde Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13, Oksijen (O)-15, Ga-68 vb. pozitron (β^+) yayılımı yapan radyonüklidler kullanılır. Vücut içerisine verilen bu radyonüklidlerden ortama yayılan pozitronlar karşılına çıkan bir elektron ile çarpışırlar. Bu çarpışma neticesinde her iki parçacık da enerjiye dönüşerek yok olur (pozitronun yok olması) ve birbirine zıt doğrultularda hareket eden 511 keV sabit enerjide iki gama (γ) ışını meydana gelir. Oluşan yüksek enerjili bu foton çiftleri eş zamanlı “koincidans” deteksiyon yapabilen PET kameraları tarafından tespit edilip görüntüye çevrilirler.

PET tarayıcılarında hasta vücudundan gelen sinyallerin oluşturduğu emisyon görüntüleme yanında transmisyon görüntüleme de yapılabilmektedir. Transmisyon görüntülemenin amacı, atenüasyon olarak tanımlanan hasta vücudundan gelen ışınların değişik doku katmanlarından geçerken oluşan kaybın hesaplanmasıdır. Eski sistem PET kameralarında transmisyon görüntüleme detektör içerisine yerleştirilmiş olan ve gama ışınımı yapan radyoaktif kaynaklar vasıtasıyla yapıldı. Normalde özel tungsten zırhlar içerisinde gizlenen bu radyoaktif kaynaklar transmisyon görüntüleme esnasında zırhlarından çıkar ve bunlardan yayılan ışınların görüntü alanındaki her bir kesite denk

gelen vücut bölümlerinden geçerken uğradığı kayıplar ölçülerek sisteme kaydedilir. Emisyon görüntülerinin işlenmesi aşamasında aynı pozisyonadaki transmisyon özelliklerine göre atenüasyon düzeltme işlemi yapılır. Böylece PET görüntülerinde birim piksel başına düşen radyoaktivite konsantrasyonunun daha doğru ve mutlak ölçümü mümkün olur.

PET/BT kameralarında ise transmisyon görüntüleme yapmak için radyoaktif kaynak yerine X-ışın tüpü kullanılmaktadır. Böylece çok daha kısa zamanda daha etkin atenüasyon düzeltme işlemi yapılabilirken aynı anda X-ışın transmisyon tomografi (Bilgisayarlı Tomografi) görüntülemesi yapılmış olmaktadır. Kombine PET/BT olarak da adlandırılan bu sistemlerde emisyon görüntülerindeki atenüasyon düzeltme işleminin doğruluğu artarken, aynı zamanda ve aynı pozisyonda yüksek rezolüsyonlu morfolojik (BT) görüntüleme de yapılmış olur. Aynı bilgisayar ekranında emisyon ve transmisyon görüntülerinin üst üste çakıştırılması “füzyon” ile PET teknolojisindeki anatomik bilgi eksikliği giderilebilmekte ve böylece PET görüntülerinde izlenen lezyonların lokalizasyonu çok daha etkin bir biçimde yapılabilmektedir. Bu sistemlerde ayrıca transmisyon süresi çok kısaldığı için toplam görüntüleme süresi konvansiyonel PET kameralara göre belirgin olarak azalmaktadır. Netice olarak gelişmiş entegre PET/BT sistemleri sayesinde anatomik görüntülerle fonksiyonel görüntüler birleştirilerek değerlendirilebilmektedir. Böylelikle daha iyi anatomik lokalizasyon yapılabilmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır.

Rutin klinik uygulamalarda en sık kullanılan PET radyofarmasötiki F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bileşiği olup beyin glikoz metabolizmasının izlenmesi amacıyla geliştirilmiştir.⁵⁷ FDG 1982’de insanlarda beyin tümörlerinin ve kolorektal kanserlerin görüntülenmesi amacıyla kullanılmıştır.⁵⁸⁻⁵⁹ Malign hücrelerde artmış FDG tutulumu, artan hipoksi sonucu glikolizin artması ve glikoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT-1) ile heksokinaz miktarının artmasına bağlıdır. FDG glikoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içerisine girdikten sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-fosfat’a dönüştürülür. FDG-6-fosfat daha sonraki aşama olan izomeraz enzimi için substrat olmadığından dolayı daha fazla metabolize olamaz. Ayrıca malign hücrelerde glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesinin düşük olması nedeniyle FDG-6-fosfat defosforile edilerek yıkılamaz ve neticede tümör hücresi içerisinde birikir. Hücre içerisinde biriken FDG-6-fosfattan ortama yayılan pozitronların

oluşturduğu anihilasyon fotonları aracılığıyla da artan glikoz metabolizması izlenebilir. Bununla birlikte hücrelerdeki glikoz metabolizmasının artması maligniteye özgül olmayıp enflamatuvar lezyonlarda da glikoz metabolizmasında artış dolayısıyla FDG birikimi izlenebilir.⁶⁰

Onkolojik uygulamalar güncel FDG-PET incelemelerinin çok büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Onkolojik amaçlı yapılan bir PET/BT görüntülemesinde önce bir topogram, ardında BT ve hemen sonrasında da PET görüntüleri alınır. Daha sonra elde edilen BT ve PET görüntüleri bilgisayarda birleştirilerek lezyonların kesin lokalizasyonu sağlanmış olur. Onkolojik endikasyonlarla yapılan PET uygulamalarında verteks/kafa tabanından uyluk üst kısma kadar olan alan tarama için genellikle yeterli kabul edilmekte olup tüm vücut görüntüleme olarak geçmektedir. Malign melanom gibi bazı tümörlerde ve klinik şüphe varlığında ise alt ekstremiteler de taramaya alanına dahil edilmekte ve gerçek tüm vücut görüntüleme olarak tanımlanmaktadır.

PET görüntülerinin yorumlanması genellikle görsel olarak yapılmaktadır. Normal anatomi ya da fizyoloji ile uyumlu olmayan “artmış” FDG tutulumları patolojik olarak kabul edilmektedir. Hastanın öyküsü ve morfolojik görüntüleme bulguları eşliğinde şüpheli alanlar daha dikkatli bir şekilde gözden geçirilir. PET görüntülerinde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmeler yapmak da mümkündür. Bu amaçla en sık kullanılan parametre maksimum standart uptake değeri (SUDmax) olup birim dokudaki FDG tutulum yoğunluğunun vücut içerisindeki ortalama FDG yoğunluğuna oranlayan semi kantitatif bir ölçüttür. Bu indeks birim alandaki radyoaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına normalize edilmesi ile hesaplanır.

$$\text{SUDmax} = \frac{\text{Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$$

Bununla birlikte plazma glikoz seviyesi, uygulamadan sonra geçen zaman, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, tarayıcının rezolüsyonu vb birtakım faktörler

SUDmax değerini etkileyebilmektedir.⁶¹

2.3.1 Meme tümörü değerlendirmesinde PET: Primer meme kanserinin saptanmasında ve meme kanserinin benign lezyonlardan ayırıcı tanısında FDG-PET

yüksek duyarlılık (%64-96) ve özgüllüğe (%80-100) sahiptir.⁶²⁻⁷³ Bununla birlikte PET'in tanısasal doğruluğu tümör büyüklüğü ile ilişkilidir. Milimetrik veya subsantimetrik boyutlu lezyonlar rezolüsyon sınırı-parsiyal volüm efekti nedeniyle PET imajlarında vizualize olmayabilirler. FDG PET görüntülemesindeki yalancı negatiflik sadece lezyon boyutunun küçüklüğü ile ilişkili olmayıp, yavaş büyüyen veya iyi diferansiye tümörlerde (tubuler karsinom, lobuler karsinom ve in situ duktal karsinom) de izlenebilir.^{63,68} Bu nedenlerle FDG PET'in meme kanseri taramasında yeri yoktur. PET ile meme tümörü görüntülemesindeki yeni bir modalite ise PEM (pozitron emisyon mamografi) olup bu cihaz ile sabitlenmiş meme dokusunun görüntüsünü daha iyi uzaysal rezolüsyonda (FWHM 1.5 mm) almak mümkündür. PEM'in meme tümörü tanısında duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %91, %93, %88 ve %92 olarak bulunmuştur.⁷⁴ Bu cihazlar PET görüntüleri ile x-ray mamografi görüntülerini karşılaştırma özelliğine sahip olup vermiş olduğu ilave fonksiyonel bilgiler nedeniyle tamamlayıcı tarama aracı olabilir.

Tedavi edilmemiş primer meme kanserinde lezyonun FDG tutulum yoğunluğu bilinen diğer prognostik faktörler ile korelasyon göstermektedir. Tümörün grade'i hücre proliferasyon indeksi, histolojik tipi, mikrovasküler yapı yoğunluğu, tümör hücre sayısı/hacim vb faktörler ile FDG tutulum yoğunluğu arasında kuvvetli pozitif ilişki tanımlanmıştır.⁷⁵⁻⁷⁹ Bu veriler tümörün FDG tutulum yoğunluğunun tümör davranışını ve prognozu öngörmede değerli bilgiler verebileceğini düşündürmektedir.

2.3.2 Lenf nodu evrelemesi: FDG-PET'in meme kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarının non-invaziv değerlendirmesinde yararlı olabileceği ve lenf nodu örneklemesi-diseksiyonu gerekecek hasta sayısında azalma sağlanabileceği düşünülmüştür. FDG-PET'in aksiller lenf nodu metastazı değerlendirmesinde %20-100 arasında duyarlılık, %66-100 arasında özgüllük bildirilmiştir.^{72,80-82} Özgüllüğünün nisbeten yüksek olması nedeniyle PET pozitif olgularda sentinel lenf nodu örneklemesi yapılmaksızın aksiller diseksiyon uygulanabilir. Buna karşılık PET rezolüsyonunun kısmen düşük olması nedeniyle küçük tümör odaklarının tespit edilmesi veya tutulan aksiller lenf nodlarının kesin sayısı ve ektranodal yayılım gibi patolojik özelliklerin değerlendirmesi mümkün değildir. Bu nedenle PET sentinel lenf nodu örneklemesinin yerini alamaz. Aksiller lenf nodu metastazı açısından PET negatifliği sentinel lenf nodu biyopsisi gerekliliğini ekarte ettirmez.

FDG-PET, aksiller lenf nodu tutulumunun tespiti yanı sıra intenal mamarian ve supraklaviküler nodlar da dahil diğer lenf nodu gruplarındaki metastazları da saptama potansiyeline sahiptir. Lokal ileri meme kanserli hastalarda FDG-PET'in intenal mamarian lenf nodlarının non-invaziv değerlendirmesinde yeri olabileceği gösterilmiş olup, olguların %25'inde intenal mamarian lenf nodlarında patolojik FDG tutulumu görülmüştür.⁸³

2.3.3 Uzak metastaz değerlendirmesi: PET bir tüm vücut görüntüleme modalitesi olması nedeniyle sadece primer tümör ve nodal yayılımı değil, aynı zamanda kemik ve organ metastazlarının da göstermede etkin rol oynama potansiyeli olan bir yöntemdir. FDG-PET metastatik hastalığın gösterilmesinde diğer non-invaziv yöntemlerden daha etkin olup tahmin edilmeyen metastazları da saptayabilir.^{63,71,73,84} Meme kanseri sık olarak kemiğe metastaz yapar. Kemik metastazı varlığı tedaviyi ve prognozu değiştirir. Meme kanserlerinde FDG-PET kemik sintigrafisine göre toplamda daha çok sayıda metastaz saptarken, osteoblastik metastazlar açısından bakıldığında daha az sayıda metastaz gösterebilmiştir.⁸⁵⁻⁸⁸

2.3.4 Tedavi cevabının değerlendirilmesi: Tedavi başladıktan sonra henüz tümör boyutunda anlamlı bir değişiklik olmaksızın tümör metabolizmasında değişimin varlığı FDG-PET ile gösterilebilir ve böylelikle tedavi cevabı öngörülebilir. Böylelikle uygulanan tedaviye yanıtız hastalarda alternatif tedavi planları denenebilir. Bu sayede hastalar inefektif bir tedavinin gerek maliyeti, gerekse de morbiditesinden kaçınmış olur. FDG-PET meme kanserinde tedavi etkinliğinin değerlendirmesinde kullanılmış ve tedaviye yanıt veren olgularda tipik olarak lezyonun FDG tutulumunda hızlı bir düşüş gözlenmiştir.⁸⁹

2.3.5 Nüks hastalık saptanması: Nüks meme kanserinin erken dönemde saptanması ve doğru olarak yeniden evrenmesi, tedavi planlaması ve küratif tedavi uygulanabilecek hastaların belirlenmesi açısından önemlidir. FDG-PET'in meme kanserinde nüks-metastaz saptanmasında yerinin araştırıldığı bir meta-analizde ortalca duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %92.7 ve %81.6 olarak bulunmuş olup bu sonuçlar FDG-PET'in meme kanserinde nüks-metastatik hastalığın saptanmasında değerli bir yöntem olduğunu doğrulamaktadır.⁹⁰ Meme kanseri tanısıyla tedavi görmüş hastaların takiplerinde CA 15-3 ve CEA gibi serum tümör belirteçlerindeki yükselmeler nüks hastalığı işaret eder. Bununla birlikte bu belirteçlerin özgüllüğü düşüktür ve

yüksek düzeyler her zaman nüks hastalığı göstermediği gibi hastalığın lokalizasyonu ve yaygınlığı hakkında da bilgi vermezler. Tümör belirteçleri yükselmiş, asemptomatik ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri negatif – sınırda olan olgularda FDG-PET'in duyarlılığı %96, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur.⁹¹

2.3.6 Reseptör görüntüleme: Meme kanserlerinin çoğu büyümeleri için östrojen, progesteron veya her ikisine birden bağımlı olup uyarıcı etki östrojen ve progesteron reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Tümör dokusunda östrojen ve progesteron reseptörü varlığı meme kanseri prognozunda önemli bir faktör olup, tümör dokusunda östrojen ve/veya progesteron reseptörü içeriklerinde artış ile ortaya çıkan hormon bağımlı tümörler östrojen ve/veya progesteron reseptörü içermeyen tümörlerden daha az agresiftirler. Bu önemli ayrıntıdan dolayı biyopsi veya cerrahi materyal üzerinden invitro olarak östrojen ve progesteron reseptör ölçümü yapılır. Bununla birlikte uygulanan ölçüm yöntemleri reseptörün fonksiyonel durumu ve tümörün hormonal tedaviye duyarlılığı konusunda yeterli bilgi vermezler. Östrojen reseptör görüntülemesinde üzerinde en fazla çalışılan ajan 16-[18F]-fluoro-17-estradiol (FES) olup, östrojen reseptörü pozitif meme tümörlerinin görüntülenmesinde ve bu tümörlerin östrojen reseptör durumunun belirlenmesinde başarı ile kullanılmıştır.⁹² Tamoksifen ve aromataz inhibitörü tedavisine cevabın öngörülmesinde FES-PET'in in vitro östrojen reseptörü ölçümlerine üstün olduğu gösterilmiştir.⁹³

3. MATERİYAL VE METOT

Hasta grubu

Mayıs 2005 ile Haziran 2011 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış olup inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan 248'i kadın, 6'sı erkek toplam 254 hasta (ortalama yaş= 54.3 ± 13.8) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar dört ayrı gruptan oluşmakta idi (Tablo 4a-d). Grup I'de tru-cut/core veya FNA biyopsi ile meme kanseri tanısı almış 154 hasta, Grup II'de eksizyonel biyopsi ile meme kanseri tanısı almış 32 hasta, Grup III'de meme kanseri tanısı ile mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmış 62 hasta, Grup IV'de ise aksilladaki LAP'ın eksizyonel biopsi histopatolojik inceleme sonucunda meme kanseri metastazı tanısı almış 6 hastadan oluşmakta idi. Bu hastalardan 203'ü invaziv duktal kanser, 13'ü invaziv lobuler kanser, 6'sı invaziv musinöz kanser, 15'i invaziv duktal+lobuler kanser, 2'si farklı patolojide bilateral meme kanseri, 15'i ise diğer patolojik tanılardan oluşmakta idi. Olgulardan 129 tanesi sağ, 119 tanesi sol, 6 tanesi ise bilateral meme kanseri tanılı idi. Hastaların 66'sı T1, 129'u T2, 20'si T3, 39'u ise T4 evrede idi.

Çalışmadaki 6 erkek hastanın (ortalama yaş = $63,3 \pm 14,0$) 5 tanesi tru-cut/core veya FNA biyopsi ile meme kanseri tanısı almış, 1 tanesi ise meme kanseri tanısı ile mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmıştı. Tamamının patolojisi invaziv duktal kanser olan bu olgulardan 2'si sağ meme kanseri, 4'ü ise sol meme kanseri olup 1'i T1, 3'ü T2, 2'si ise T4 evredeydi.

Grup I, tru-cut/core veya FNA biyopsi ile meme kanseri tanısı almış 154 hastanın 127'si invaziv duktal kanser, 7'si invaziv lobuler kanser, 5'i invaziv musinöz kanser, 7'si invaziv duktal+lobuler kanser, 1'i farklı patolojide bilateral meme kanseri, 7'si ise diğer patolojik tanılardan oluşmakta idi. Olgulardan 74 tanesi sağ, 76 tanesi sol, 4 tanesi ise bilateral meme kanseri tanılı idi. Hastaların 29'u T1, 81'i T2, 14'ü T3, 30'u ise T4 evrede idi.

Grup II, eksizyonel biyopsi ile meme kanser tanısı almış 32 hastanın 23'ü invaziv duktal kanser, 2'si invaziv lobuler kanser, 1'i invaziv musinöz kanser, 1'i invaziv duktal+lobuler kanser, 5'i ise diğer patolojik tanılardan oluşmakta idi. Olgulardan 17 tanesi sağ, 15 tanesi ise sol meme kanseri tanılı idi. Hastaların 12'si T1, 13'ü T2, 3'ü T3, 4'ü ise T4 evrede idi.

Grup III, meme kanseri tanısı ile mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmış 62 hastanın lardan 49'i invaziv duktal kanser, 3'ü invaziv lobuler kanser, 7'si invaziv duktal+lobuler kanser, 1'i farklı patolojide bilateral meme kanser, 2'si ise diğer patolojik tanılardan oluşmakta idi. Olgulardan 35 tanesi sağ, 25 tanesi sol, 2 tanesi ise bilateral meme ca tanılı idi. Hastaların 22'i T1, 34'ü T2, 2'si T3, 4'ü ise T4 evrede idi.

Grup IV, aksilladaki LAP'ın eksizyonel biopsi histopatolojik inceleme sonucunda meme kanseri metastazı tanısı almış 6 hastanın 4'ü invaziv duktal kanser, 1'i invaziv lobuler kanser, 1'i ise diğer patolojik tanılardan oluşmakta idi. Olgulardan 3'ü tanesi sağ, diğer 3 tanesi de sol meme kanser tanılı idi. Hastaların 3'ü T1, 1'i T2, 1'i T3, diğer 1'i de T4 evrede idi.

Tablo 4a. Meme kanseri tanısı ile inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT hasta grupları ve metastazların dağılımı.

Grup I (n=154)	T1 (n=29)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=5)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=5)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=1)
		Uzak metastaz (n=8)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=2)
			Kemik-kemik iliği (n=7)
			Akciğer (n=1)
			Mediastinal lenf nodu (n=3)
			Karaciğer (n=3)
			Diğer (n=2)
	T2 (n=81)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=18)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=15)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=7)
		Uzak metastaz (n=37)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=5)
			Kemik-kemik iliği (n=25)
			Akciğer (n=11)
			Mediastinal lenf nodu (n=13)
			Karaciğer (n=5)
			Diğer (n=10)
	T3 (n=14)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=7)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=4)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=4)
		Uzak metastaz (n=7)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=1)
			Kemik-kemik iliği (n=5)
			Akciğer (n=2)
			Mediastinal lenf nodu (n=3)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=1)
	T4 (n=30)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=16)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=11)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=12)
		Uzak metastaz (n=12)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=6)
			Kemik-kemik iliği (n=9)
			Akciğer (n=3)
			Mediastinal lenf nodu (n=10)
			Karaciğer (n=1)
			Diğer (n=6)

Tablo 4b. Meme kanseri tanısı ile inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan hasta grupları ve metastazların dağılımı.

Grup II (n=32)	T1 (n=12)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=1)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=1)
	T2 (n=13)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=2)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=2)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=1)
		Uzak metastaz (n=5)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=4)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=2)
			Karaciğer (n=1)
			Diğer (n=2)
	T3 (n=3)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=2)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=2)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=1)
		Uzak metastaz (n=1)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=1)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)
	T4 (n=4)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=1)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=1)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=1)
		Uzak metastaz (n=1)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=1)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=1)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=1)

Tablo 4c. Meme kanseri tanısı ile inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan hasta grupları ve metastazların dağılımı.

Grup III (n=62)	T1 (n=22)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=0)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)
	T2 (n=34)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=5)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=4)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=5)
		Uzak metastaz (n=4)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=1)
			Kemik-kemik iliği (n=4)
			Akciğer (n=2)
			Mediastinal lenf nodu (n=1)
			Karaciğer (n=2)
			Diğer (n=1)
	T3 (n=2)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=0)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)
	T4 (n=4)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=0)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)

Tablo 4d. Meme kanseri tanısı ile inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan hasta grupları ve metastazların dağılımı.

Grup IV (n=6)	T1 (n=3)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=0)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)
	T2 (n=1)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=0)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)
	T3 (n=1)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=0)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)
	T4 (n=1)	Aksilla dışı bölgesel lenf nodu (n=0)	Supra-infraklavikuler lenf nodu (n=0)
			İnternal mamarian lenf nodu (n=0)
		Uzak metastaz (n=0)	Karşı aksilla-supraklavikuler-internal mamarian (n=0)
			Kemik-kemik iliği (n=0)
			Akciğer (n=0)
			Mediastinal lenf nodu (n=0)
			Karaciğer (n=0)
			Diğer (n=0)

PET/BT görüntüleme

PET/BT çalışmaları 6 kesitli BT ile entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcı (Siemens Biograph LSO HI-REZ PET/BT Illionis, ABD) kullanılarak yapıldı. Asgari 4 saat açlıkta kan glikoz seviyesi 150 mg/dl'nin altında olan hastalara iv yoldan FDG enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası radyofarmasötüğün biyodağılımının tamamlanması amacıyla 1-1,5 saat kadar süreyle sakin bir odada istirahat eden hastalar mesane boşaltıldıktan sonra PET/BT tarayıcı yatağına yatırıldı. Önce topogram, ardından verteks-uyuk proksimaligni içeren bölgenin iv kontrastsız düşük doz BT ve en son olarak da aynı bölgenin PET görüntüleri alındı. Görüntüler genellikle 7-8 yatak pozisyonunda ve 3 dk/yatak modunda alındı.

PET/BT görüntülerinin değerlendirilmesi

Değerlendirmede standart olarak atenüasyon düzeltme işlemi uygulanmış PET görüntüleri incelendi. Gerekli olduğu durumlarda atenüasyon düzeltme işlemi uygulanmamış görüntülere de bakıldı. Ayrıca kontrastsız BT görüntüleri de kabaca gözden geçirildi. Fizyolojik arka plan (background) aktivitesinin üzerinde FDG tutulumunun izlendiği odaklar PET açısından anlamlı kabul edildi. FDG tutulum odakları uptake derecelerine göre vizüel olarak minimal artmış, hafifçe artmış, artmış, yoğun ve çok yoğun olmak üzere 5 kategoriye ayrıldı. Ayrıca FDG pozitif olan lezyonlardan en aktif gözükten kesit üzerinden "region of interest, ROI" alınarak maksimum standart uptake (SUDmax) değeri hesaplandı. Lezyonları yorumlamada FDG tutulum yoğunlukları yanı sıra BT görüntüleri de kısmen dikkate alındı.

FDG PET/BT görüntülerinde FDG pozitif lezyonlar aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazları (aynı taraf supra-infraklaviküler ve internal mamarian LAP ve karşı taraf) ile uzak metastazlar olarak gruplandı. Uzak metastaz lezyonları ise karşı taraf aksilla-supraklaviküler-internal mamarian LAP'lar ile, kemik lezyonları, akciğer lezyonları, mediastinal LAP'lar, karaciğer lezyonları ve diğer lezyonlar olmak üzere sınıflandırıldı. Lezyonların yorumlanmasında FDG tutulum yoğunluklarının vizüel olarak değerlendirmesi ve SUVmax değerlerinin hesaplanmasının yanı sıra kısmen BT görüntülerine de dikkat edildi. Primer meme tümörünün çıkartılmamış olduğu Grup I ve Grup IV hastalarda memedeki lezyonun FDG tutulum yoğunluğu (SUVmax) da hesaplandı.

FDG-PET/BT bulgularının doğrulaması hastaların bir kısmında histopatolojik verifikasyon, bir kısmında radyolojik korelasyon, bir kısmında klinik takip ve diğer bir kısmında follow-up PET görüntülemeleri ile yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler yapılırken SPSS® 12 bilgisayar programı (ver. 12.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri kullanılarak analiz edildi. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma(SD), (minimum-maksimum) değerleri ile ifade edildi ve iki grup arasında karşılaştırılırken Independent Samples T test kullanıldı. Nitelik ifade eden kategorik veriler gruplar arasında karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı ve sonuçları sıklık (%) olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Meme kanseri tanısı almış olup inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan 254 hastadan 44'ünde (%17,3) aynı taraf supra-infraklaviküler lenf nodu metastazı ve 32'sinde (%12,6) aynı taraf parasternal lenf nodu metastazı saptandı (Tablo 4). Ayrıca 1 hastada aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastaz düşündüren, ancak histopatolojik inceleme sonucunda enflamatuvar lezyon olarak değerlendirilen yalancı pozitif artmış FDG tutulum odağı izlendi.

Meme kanseri tanısıyla inisyal evreleme amaçlı FDG-PET/BT yapılan toplam 254 hastanın 76'sinde (%29,9) uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz saptanan bu 76 hastada lezyonların dağılımı 55 olguda (%21.7) kemik/kemik iliği metastazı (17 soliter, 38 multipl), 18 olguda (%7.1) akciğer metastazı (4 soliter, 14 multipl), 33 olguda (%13) mediastinal lenf nodu metastazı, 12 olguda (%4.8) karaciğer metastazı (4 soliter, 8 multipl), 25 olguda (%9.8) diğer organ/sistem metastazı (12 soliter, 13 multipl) ile 15 olguda (%6) karşı karşı taraf aksilla-supraklaviküler-internal mamarian LAP'lar (5'inde karşı aksiller, 5'inde karşı supraklavikuler, 5'inde de karşı aksiller ve karşı supraklavikuler) şeklinde idi.

T evresine göre uzak metastaz saptanma oranlarına bakıldığında T1 evredeki 66 hastadan 9'unda (%13,6), T2 evredeki 129 hastadan 46'sında (%35,7), T3 evredeki 20 hastadan 8'inde (%40) ve T4 evredeki 39 hastadan 13'ünde (%33,3) uzak metastaz saptandı (p=0,015). T3 evreye kadar T evre arttıkça uzak metastaz görülme oranlarının da arttığı dikkati çekmektedir.

Tablo 5. Meme kanseri tanısıyla inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan toplam 254 hastada T evresine göre metastaz görülme sıklıkları.

			Primer evreleme		Total
			Metastaz yok	Metastaz var	
T evresi	I	n	57	9	66
		%	86,4	13,6	100,0
	II	n	83	46	129
		%	64,3	35,7	100,0
	III	n	12	8	20
		%	60,0	40,0	100,0
	IV	n	26	13	39
		%	66,7	33,3	100,0%
	Total	n	177	77	254
		%	69,7	30,3	100,0

Tru-cut/core veya FNA biyopsi ile meme kanseri tanısı almış ve inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan (Grup I) toplam 154 hastadan 64 tanesinde (%41,6) uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz saptanan bu 64 hastada lezyonların dağılımı 46 olguda (%29.9) kemik/kemik iliği metastazı (12 soliter, 34 multipl), 17 olguda (%11) akciğer metastazı (4 soliter, 13 multipl), 29 olguda (%18.8) mediastinal lenf nodu metastazı, 9 olguda (%5.8) karaciğer metastazı (2 soliter, 7 multipl), 21 olguda (%13.6) diğer organ/sistem metastazı (10 soliter, 11 multipl) ile 14 olguda (%9)

karşı taraf aksilla-supraklaviküler-internal mamarian LAP'lar (5'inde karşı aksiller, 4'ünde karşı supraklavikuler, 5'inde karşı aksiller ve karşı supraklavikuler) şeklinde idi.

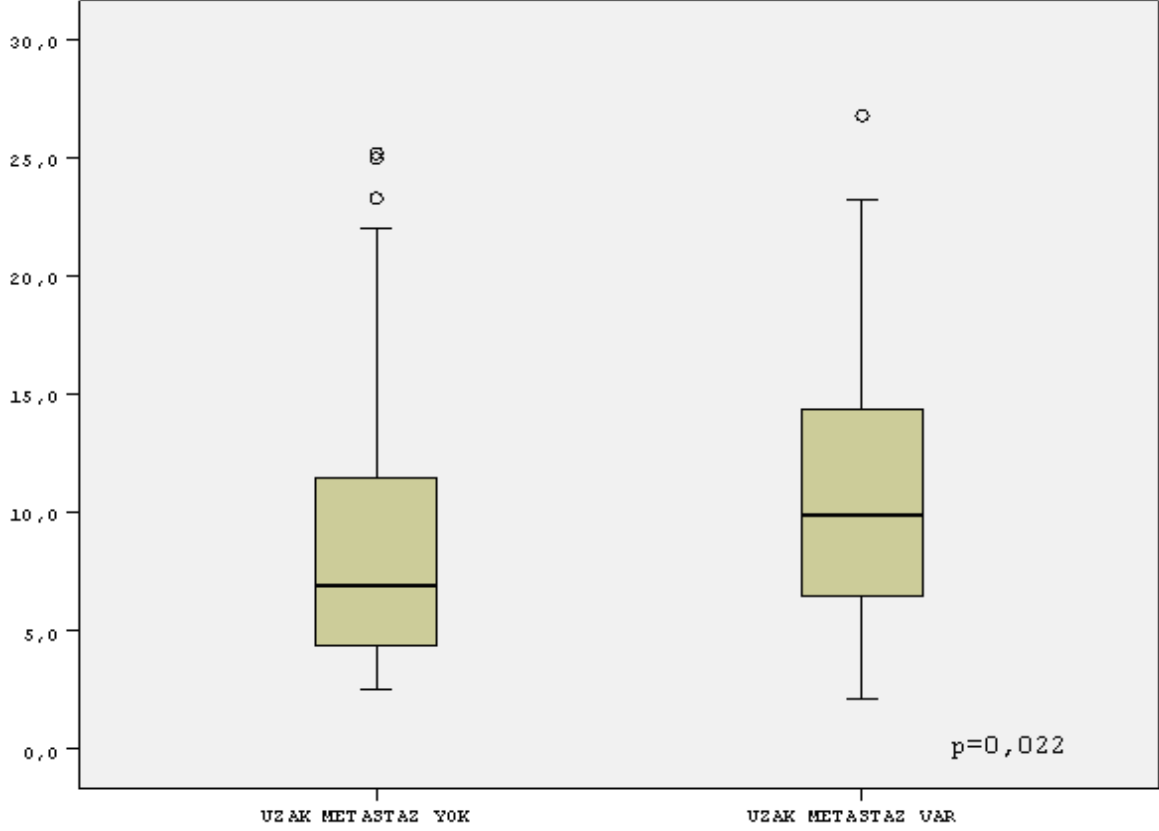
Grup I'deki hastalarda T evresine göre uzak metastaz saptanma oranlarına bakıldığında T1 evredeki 29 hastadan 8'inde (%27,5), T2 evredeki 81 hastadan 37'sinde (%45,6), T3 evredeki 14 hastadan 7'sinde (%50) ve T4 evredeki 30 hastadan 12'sinde (%40) uzak metastaz saptandı (Tablo 6.). İstatistiksel fark tespit edilmese de ($p=0,471$) T3 evreye kadar uzak metastaz sıklığının arttığı dikkati çekmiştir.

Tablo 6. Grup I'deki toplam 154 hastada T evresine göre metastaz görülme sıklıkları.

			Primer evreleme		Total
			Metastaz yok	Metastaz var	
T evresi	I	N	21	8	29
		%	72,5	27,5	100,0
	II	N	44	37	81
		%	54,4	45,6	100,0
	III	N	7	7	14
		%	50,0	50,0	100,0
	IV	N	18	12	30
		%	60,0	40,0	100,0%
	Total	N	90	64	154
		%	58,5	41,5	100,0

Grup I'de FDG-PET/BT görüntülerinde uzak metastaz saptanan 64 hastanın, primer lezyondaki ortalama SUDmax değeri $10,9 \pm 5,6$ (2,1 - 26,8) iken; uzak metastaz saptanmayan 90 hastanın primer lezyondaki ortalama SUDmax değeri $8,7 \pm 5,6$ (2,5 - 25,2) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,022$).

GRAFİK 1. Grup I hastalarda uzak metastaz saptanan ve saptanmayan iki gurubun primer lezyonlarının SUDmax değerlerinin boksör torbası grafiği ile karşılaştırılması



Eksizyonel biyopsi ile meme kanseri tanısı almış ve inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan (Grup II) toplam 32 hastadan 8 tanesinde (%25) uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz saptanan bu 8 hastada lezyonların dağılımı 5 olguda (%15.6) kemik/kemik iliği metastazı (4 soliter, 1 multipl), 3 olguda (%9.4) mediastinal lenf nodu metastazı, 1 olguda (%3.1) karaciğer metastazı (soliter), 3 olguda (%9.3) diğer organ/sistem metastazı (1 soliter, 2 multipl) şeklinde idi.

Grup II'deki hastalarda T evresine göre uzak metastaz saptanma oranlarına bakıldığında T1 evredeki 12 hastadan 1'inde (%8,3), T2 evredeki 13 hastadan 5'inde (%38,5), T3 evredeki 3 hastadan 1'inde (%33,3) ve T4 evredeki 4 hastadan 1'inde (%25) uzak metastaz saptandı.

Meme kanseri tanısı ile mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmış ve inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan (Grup III) toplam 62 hastadan 4 tanesinde (%6,5) uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz saptanan bu 4 hastada lezyonların

dağılımı 4 olguda (%6.4) kemik/kemik iliği metastazı (1 soliter, 3 multipl), 1 olguda (%1,6) akciğer metastazı (multipl), 1 olguda (%1.6) mediastinal lenf nodu metastazı, 2 olguda (%3.2) karaciğer metastazı (1 soliter, 1 multipl), 1 olguda (%1.6) diğer organ/sistem metastazı (soliter) ile 1 olguda (%1.6) karşı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı şeklinde idi.

Grup III'deki hastalarda T evresine göre uzak metastaz saptanma oranlarına bakıldığında sadece T2 evredeki 22 hastanın 4'ünde uzak metastaz saptandı.

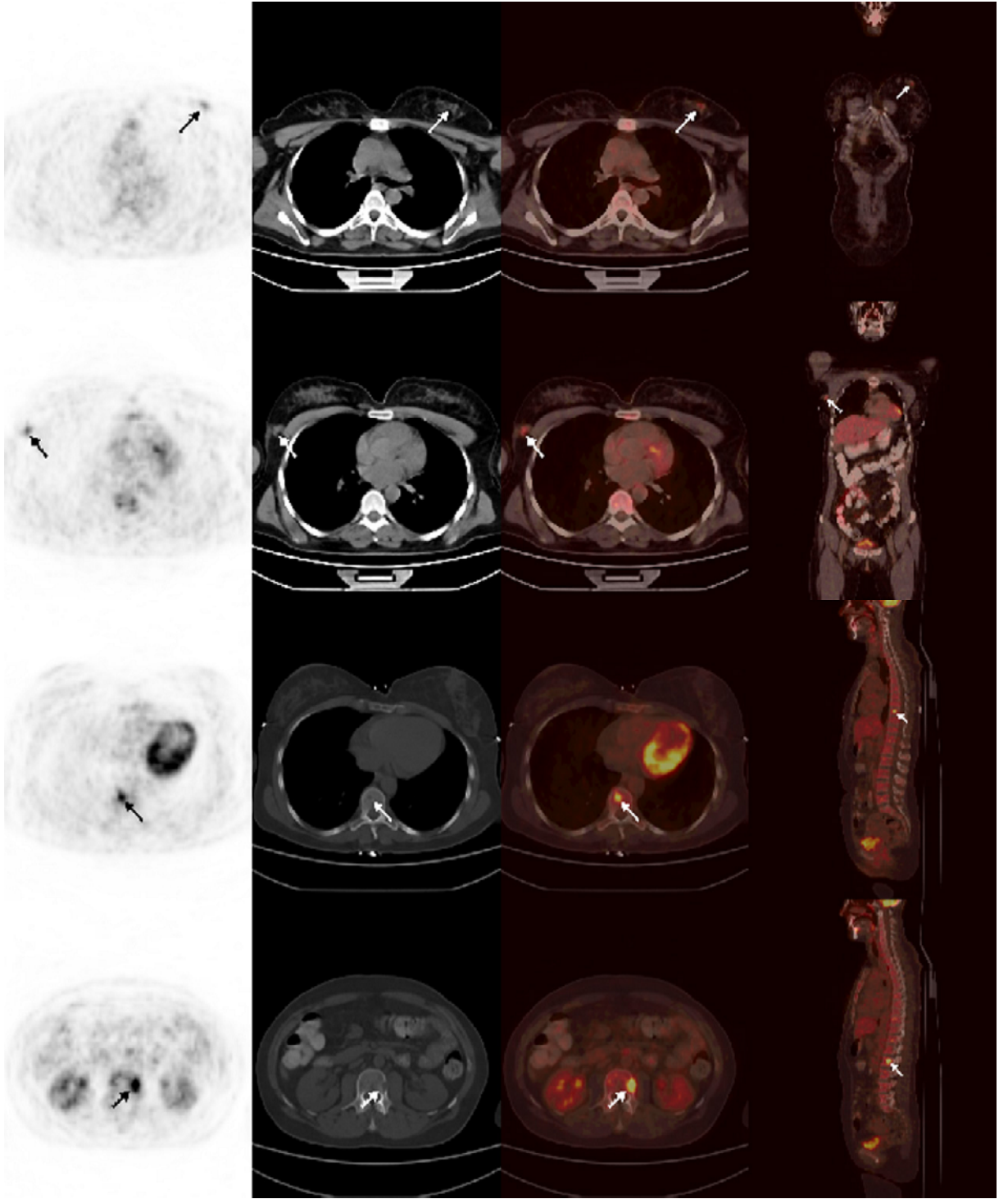
Aksilladaki LAP'ın eksizyonel biopsi histopatolojik inceleme sonucunda meme kanseri metastazı tanısı almış ancak primer tümörün çıkartılmadığı Grup IV'de 3'ü T1, 1'i T2, 1'i T3, 1'i de T4 evre olmak üzere toplam 6 hasta mevcuttu. Bu gruptaki toplam 6 hastanın tamamında primer lezyonda değişik yoğunluklarda artmış FDG tutulumu (ortalama SUDmax=5,3±2,1) gözlemlendi. Bu gruptaki olguların hiçbirisinde aksilla dışı bölgesel lenf nodu veya uzak metastaz bulgusu saptanmadı.

Çalışmadaki 6 erkek hastanın (ortalama yaş= 63.3±14.0) 5 tanesi tru-cut/core veya FNA biyopsi ile meme kanseri tanısı almış (ortalama SUVmax= 10.2±3.4), 1 tanesi ise meme kanseri tanısı ile mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmıştı. Tamamının patolojisi invaziv duktal kanser olan bu olgulardan 2'si sağ meme kanseri, 4'ü ise sol meme kanseri olup 1'i T1, 3'ü T2, 2'si ise T4 evredeydi.

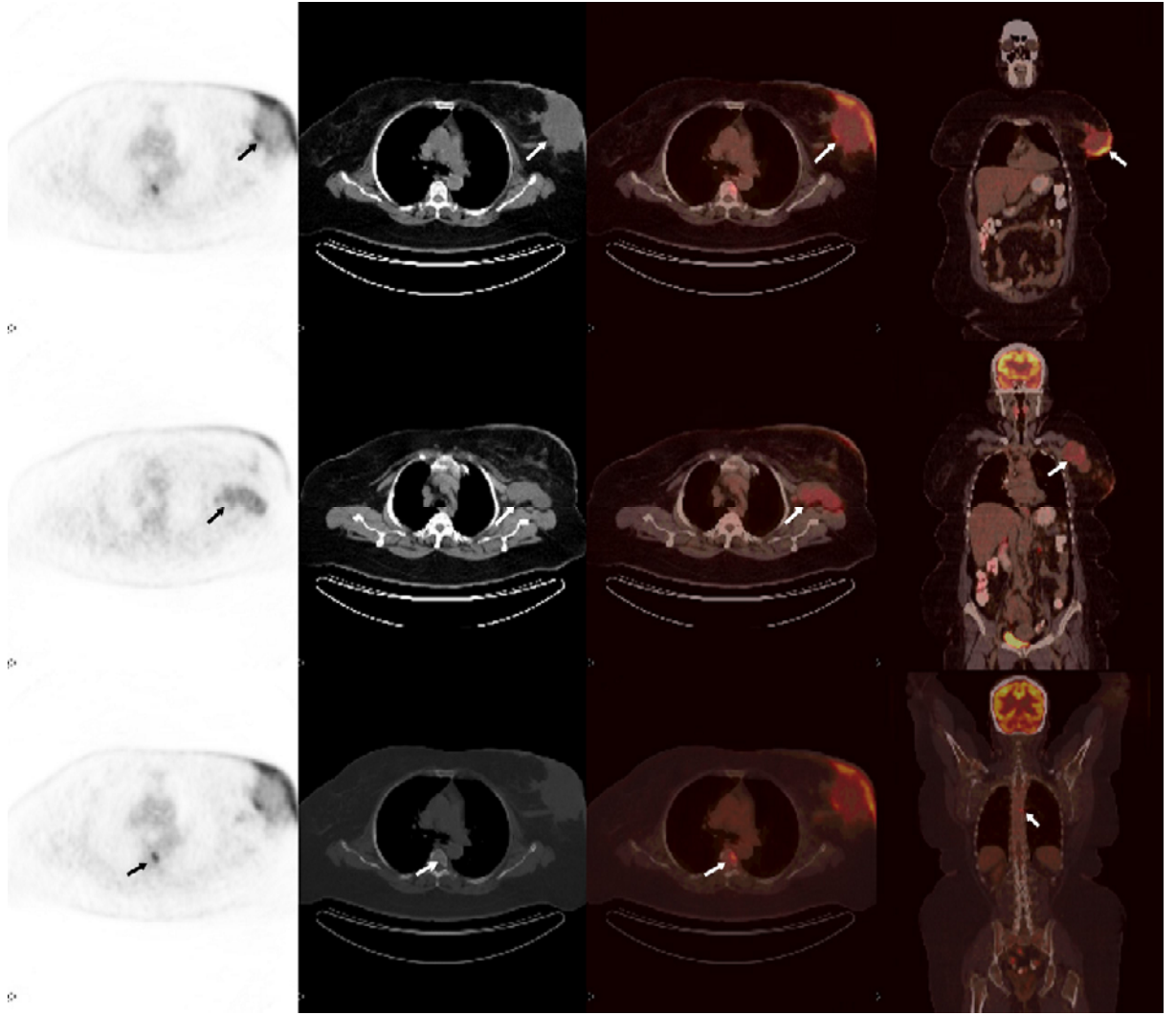
Sol memeden kitle eksizyonu sonucu meme kanseri tanısı almış 1 olguda bölgesel lenf nodu istasyonlarında ve visseral organlarda-iskelet sisteminde patolojik sayılabilecek FDG tutulum odağı saptanmamasına rağmen batında artmış FDG tutulumu gösteren multipl LAP'lar saptanması üzerine ikinci primer hastalık düşünüldü. Histopatolojik inceleme sonucunda olgu foliküler lenfoma tanısı aldı. Sağ memeden yapılan biyopsi sonucunda meme kanseri tanısı almış 1 olguda sağ memedeki lezyonda artmış FDG tutulumu ile sağ aksillada metastaz lehine değerlendirilen artmış FDG tutulumu gösteren LAP'lar dışında sigmoid kolon trasesinde çok yoğun FDG tutulumu gösteren tümöral lezyon saptanması üzerine ikinci primer tümör düşünüldü. Histopatolojik inceleme sonucunda yüksek grade'li tübülovilloz adenom tanısı aldı

İki olguda uzak metastaz düşündüren yalancı pozitif artmış FDG tutulum odakları izlendi. Bu olgulardan 1 tanesinde en belirginini prevasküler alanda yerleşimli olmak üzere bilateral mediastinal lenfatik istasyonlarda yoğun FDG tutulumu gösteren LAP'lar, diğer 1 hastada ise sağ akciğer üst lop apikal segmentte artmış FDG tutulumu

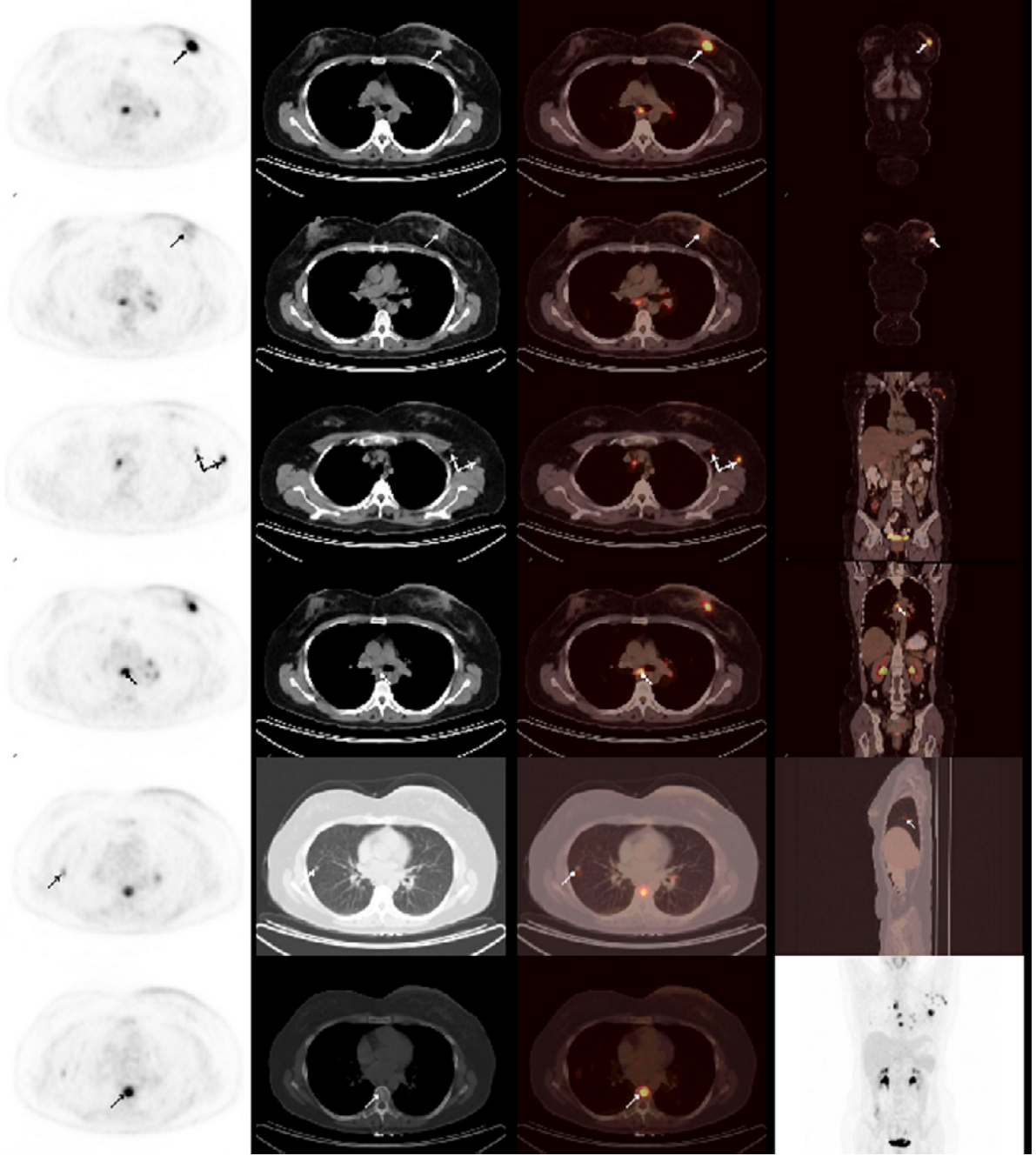
gösteren nodüler lezyon ile sol inguinal fossada yoğun FDG tutulumu gösteren kitlesel lezyon mevcut olup tanımlanan lezyonların histopatolojik inceleme sonuçları enflamatuvar prosesler olarak gelmişti. Ayrıca sağ meme kanseri tanılı 1 hastada her iki akciğer parankiminde BT kesitlerinde izlenen milimetrik boyutlu çok sayıdaki nodüller rezolüsyon sınırı ve-veya FDG afinitesi nedeniyle PET imajlarında vizüalize olmamış olup yalancı negatif olarak kabul edildi. Bununla birlikte bu olguda sağ internal mamarian alanda metastaz olarak değerlendirilen artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodu saptanmıştı.



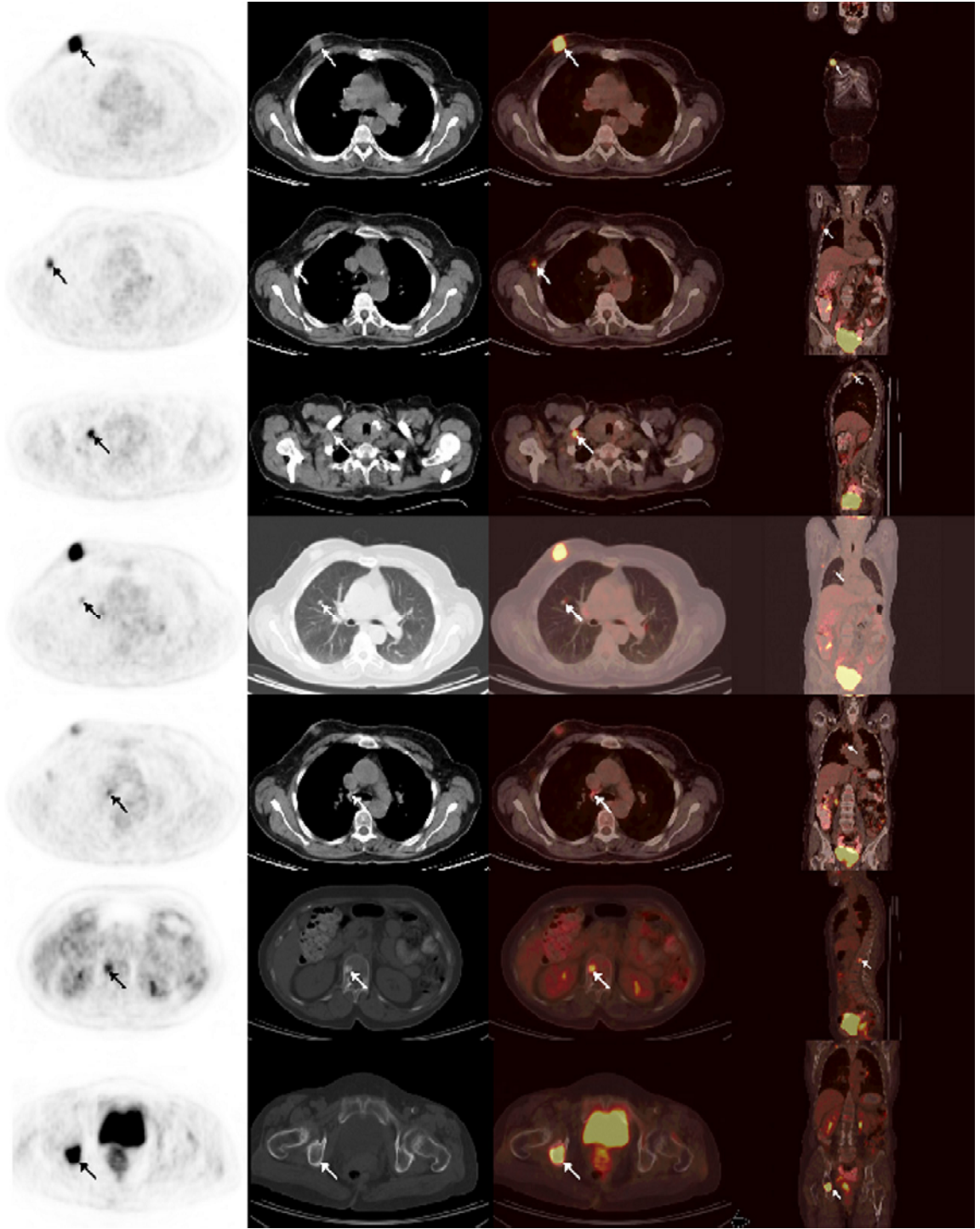
Şekil 1. Z.İ. 51 yaşında kadın hasta. Her iki meme lezyonlarından yapılan biyopsi sonucu invaziv duktal karsinom gelmiş. Tedavi öncesi evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sağ meme üst dış kadranda yerleşimli (A) ve sol meme üst santral kesimde (B) izlenen hipermetabolik lezyonlar. Her iki aksillada patolojik sayılabilecek bulgu saptanmayan olguda D9 vertebra korpusu sağ tarafında (C) ve L2 vertebra korpusu sol tarafında metastaz şüphesi uyandıran hipermetabolik lezyonlar dikkati çekmektedir. Bu lezyonların histopatolojik incelemesinde metastaz doğrulandı.



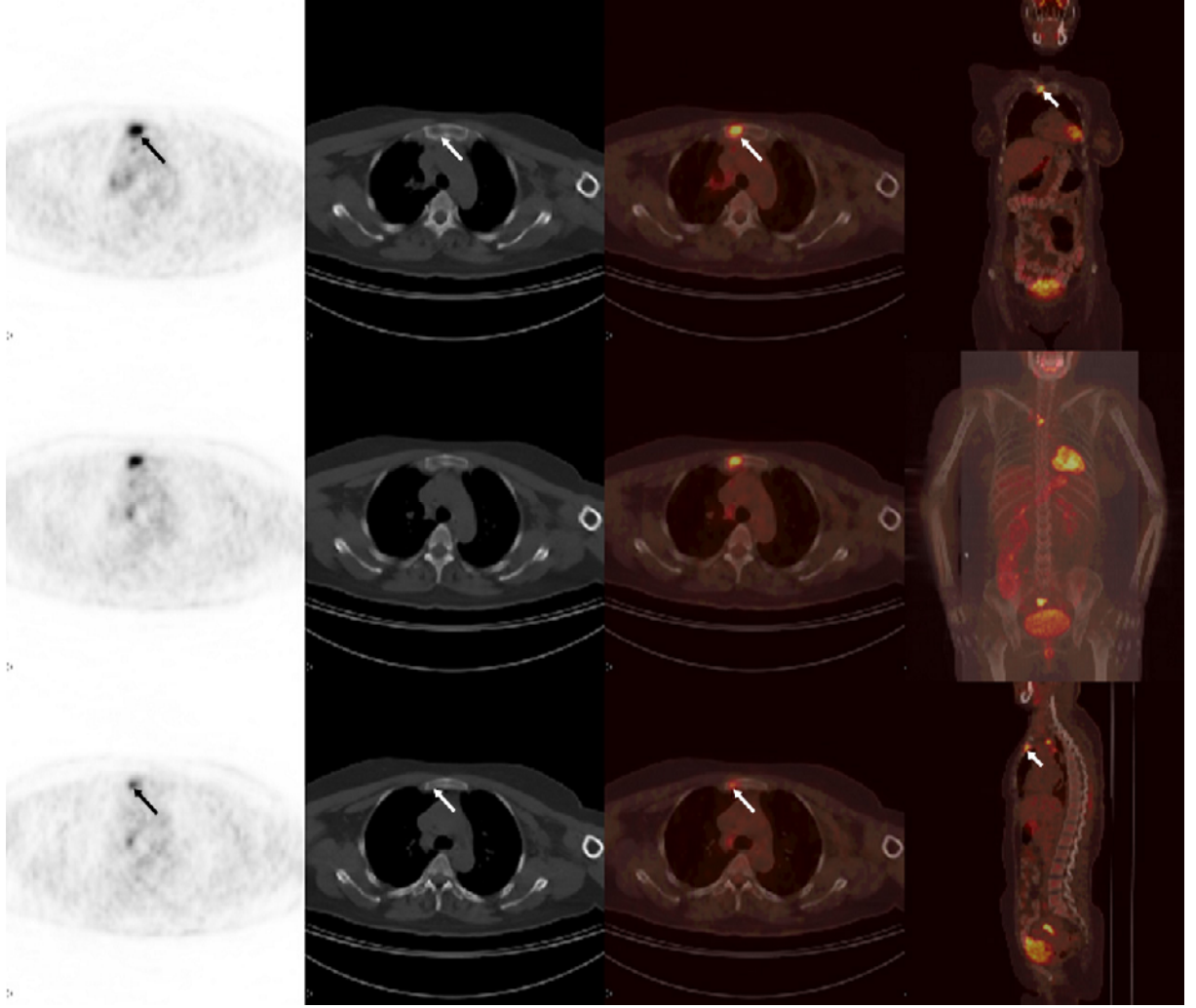
Şekil 2. M.D. 68 yaşında kadın hasta. Sol meme cildinde gelişen ülsere lezyondan yapılan biyopsi sonucu invaziv musinöz karsinom gelmiş. Tedavi öncesi evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntülerinde sol meme orta-alt dış zonda yerleşimli cilt yüzeyleriyle devamlılık gösteren heterojen karakterde yoğun hipermetabolizma gösteren lezyon (A) ile sol aksillada metastazla uyumlu hipermetabolik LAP'lar (B) izlenmektedir. Diğer lenfatik istasyonlarda patolojik sayılabilecek bulgu saptanmayan olguda D5 vertebra korpusu sol tarafında metastaz şüphesi uyandıran hipermetabolik lezyon (C) dikkati çekmektedir. Korelatif MR görüntüleri ile de izlenen bu lezyonun histopatolojik incelemesinde metastaz doğrulandı



Şekil 3. N.Ü. 50 yaşında kadın hasta. Sol memede 23 mm çapında lezyondan yapılan biyopsi sonucu invaziv duktal karsinom gelmiş. Tedavi öncesi evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sol meme subareolar alanda yerleşimli yoğun hipermetabolizma gösteren lezyon (A) ile bu lezyonun superior medial komşuluğunda heterojen karakterde hipermetabolizma gösteren diğer bir kitlesel lezyon (B) izlenmektedir. PET/BT görüntülerinde sol aksillada (C) ve mediastinal lenfatik istasyonlarda (D) yoğun hipermetabolizma gösteren multipl LAP'lar görülmektedir. Ayrıca her iki akciğerde değişik yoğunlukta hipermetabolizma gösteren subsantimetrik-milimetrik boyutlu multipl nodüler lezyonlar (E) ile D7 vertebra korpusunda metastatik hipermetabolik lezyon (F) izlenmiştir.



Şekil 4. M.D. 71 yaşında kadın hasta. Sağ meme lezyonundan yapılan biyopsi sonucu invaziv duktal karsinom gelmiş. Tedavi öncesi evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sağ meme üst iç kadranda yerleşimli yoğun hipermetabolizma gösteren lezyon (A) izlenmektedir. PET/BT görüntülerinde sağ aksillada (B) ve sağ retroklaviküler alanda (C) yerleşimli hipermetabolik lenf nodları görülmektedir. Ayrıca her iki akciğerde hafifçe-minimal hipermetabolizma gösteren milimetrik boyutlu multipl nodüler lezyonlar (D) ile mediastende sağ alt paratrakeal alanda ve her iki akciğer hiler bölgede hafifçe hipermetabolizma gösteren metastatik lezyonlar (E) izlenmiştir. Bunların dışında L1 vertebra korpusu sağ tarafında (F) ve sağ asetabulum posteriorunda (G) metastatik hipermetabolik lezyonlar dikkati çekmektedir.



Şekil 5. C.P. 51 yaşında kadın hasta. 1 ay önce mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulanan, ancak klinik kuşku sonucu KT öncesi evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Manubrium sterni sağ tarafında BT kesitlerinde belirgin kortikal destrüksiyon oluşturmayan malign karakterde hipermetabolizma gösteren, metastazla uyumlu lezyon (A ve B) ile sternum korpusu proksimalinde hafifçe hipermetabolizma gösteren metastaz düşündüren subsantimetrik lezyon (C) izlenmiştir.

Tartışma:

FDG-PET meme kanseri inisyal evrelemesinde uzak metastazların saptanması açısından üstünlüğü gösterilmiş bir görüntüleme yöntemidir.^{11,73,94,95} Schirrmeister H. ve ark.larının 93 olguyu içeren çalışmasında FDG-PET ile 12 (%12,9) hastada internal mamarian lenf nodu metastazı ve 6 (%6,5) hastada uzak metastaz saptamışlardır.⁷³ Bir diğer çalışmada ise 84 hastanın 4'ünde (%5) FDG-PET ile uzak metastaz, 1 hastada ise ikinci primer akciğer tümörü tespit etmişlerdir. Çermik F. ve ark.larının meme kanseri tanısı almış ve inisyal evreleme amacıyla FDG-PET yapılan 240 hastayı içeren çalışmalarında olguların 22'sinde (%9.2) aksilla dışı lenf nodu-uzak organ metastazı saptanarak, 18'inde ise (%7.5) soliter-multip l uzak organ metastazı saptanarak hastalığın TNM evresinin değiştiği gösterilmiştir.⁹⁵ (8). Mahner S. ve ark.larının çalışmasında lokal ileri evre meme kanseri tanıyla inisyal evreleme amacıyla FGD-PET yapılan 69 hastadan 18'inde (%26) uzak metastaz (10 olguda kemik-kemik iliği, 7 olguda akciğer, 4 olguda karaciğer) saptamışlardır. Bu çalışmada uzak metastaz saptanma oranının Çermik F.ve ark.larının çalışmasına göre daha yüksek olması muhtemelen hasta grubunun lokal ileri meme kanserlerini içermesinden kaynaklanmaktadır.¹¹

Meme kanserinin inisyal evrelemesinde FDG-PET/BT'nin katkısının araştırıldığı çalışmalar ise son yıllarda ön plana çıkmaya başlamıştır.⁹⁶⁻⁹⁸ Fuster D. ve ark.larının primer tümör çapının 3cm'den büyük olduğu 60 olguda preoperatif evreleme amacıyla FDG-PET/BT yaptıkları prospektif çalışmada olguların 8'inde (%13.3) uzak metastaz (6 olguda kemik-kemik iliği, 2 olguda akciğer, 2 olguda karaciğer) saptamışlardır. PET/BT konvansiyonel yöntemlerle belirlenmiş tüm uzak metastazları tespit etmiştir. PET/BT eklenmesi konvansiyonel yöntemlerle metastaz şüphesi bildirilen 60 olgudan 7'sinde kanserin evresini düşürürken (downstage), 18 olguda ise (10 olguda aksiller lenf nodu metastazı, 3 olguda aksilla dışı bölgesel lenf nodu ve 5 olguda uzak metastaz) evreyi yükseltmiştir. Netice olarak FDG PET/BT ile hastaların %42'sinde evre değişmiştir.(30).⁹⁶

Lokal ileri evre meme kanseri tanısıyla inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan 16 hastayı içeren diğer bir çalışmada primer lezyonların tamamında artmış FDG tutulumları izlenmiş olup primer tümörün ortalama SUVmax değeri = 12.2 ve ortalama boyutu = 3.8 cm olarak bildirilmiştir. Olguların 7'sinde (%43.7) uzak metastaz (3

hastada karşı supraklaviküler, 2 hastada karşı internal mamarian, 3 hastada servikal ve 2 hastada mediastinal lenf nodu ile 5 hastada kemik-kemik iliği, 2 hastada akciğer ve 3 hastada karaciğer) saptanmış olup sonuçta 3 hastada evre yükselmiştir.⁹⁸ Bir başka çalışmada ise meme kanseri tanılı 40 hastanın 10'unda (%25) FDG-PET/BT ile uzak metastaz gösterilmiştir.⁹⁹ Evre II ve III meme kanseri tanılı 39 hastada inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan bir başka çalışmada ise 4 olguda (%10.2) uzak metastaz (3 olguda kemik-kemik iliği, 1 olguda plevra) ile 2 olguda infraklavikuler lenf bezi metastazı saptanmıştır.¹⁸

Meme kanseri evrelemesinde tüm vücut FDG-PET/BT ile difüzyon ağırlıklı (diffusion-weighted imaging, DWI) tüm vücut MR'ın karşılaştırıldığı 20 hastayı içeren (12 hasta inisyal evreleme, 8 hasta ise yeniden evreleme) dikkat çekici bir çalışmada hasta bazlı yapılan değerlendirmede FDG-PET/BT'nin diagnostik performansı gösteren duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri DWI'dan üstün veya en azından eşit bulunmuştur. Bu üstünlük özellikle M1 lenf nodları (karşı supraklaviküler-internal mamarian-aksiller lenf nodu, %100'e karşılık %0) ve kemik metastazlarında (%100'e karşılık %8) dikkat çekici olarak bulunmuştur. Sonuç olarak ise FDG-PET/BT ile DWI karşılaştırıldığında memedeki 1 adet primer lezyon dışında DWI ile daha fazla sayıda lezyon saptanmamıştır. Buna karşılık FDG-PET/BT ile ilave 1 hastada kemik ve yine ilave 1 hastada plevral metastaz tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yapılan lezyon bazlı değerlendirme de dikkate alındığında tüm vücut DWI'in meme kanseri inisyal evrelemesinde ve yeniden evrelemesinde yalnız başına yeterli olmadığı bildirilmiştir.¹⁰⁰

Tamamı inflamatuvar meme kanseri tanılı 41 hastada inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan çalışmada 20 hastada (%49) uzak metastaz (9 olguda kemik-kemik iliği, 4 olguda akciğer, 10 olguda mediastinal lenf nodu, 6 olguda karaciğer ve 6 olguda diğer organ ile 7 olguda karşı supraklaviküler-internal mamarian-aksiller lenf nodu) saptanmıştır. Bunların dışında 3 olguda aynı tarafta supraklavikuler ve 2 olguda aynı tarafta internal mamarian lenf nodu metastazı bildirilmiştir.¹⁰¹ İnflamatuvar meme kanserinde yapılan benzer diğer bir çalışmada ise 59 olgunun 18'inde (%31) uzak metastaz saptanmış olup bu hastalardaki prognoz, uzak metastaz saptanmayanlara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir.¹⁰²

Meme tümörünün inisyal evrelemesinde uzak metastaz araştırmasında FDG-PET/BT'nin katkısının araştırıldığı ve diğer çalışmalara göre daha yüksek sayıda hastayı içeren güncel bir çalışmada 225 olgunun 78'inde (%35) uzak metastaz (55 hastada kemik-kemik iliği, 14 hastada akciğer, 24 hastada mediastinal lenf nodu, 20 hastada ise karaciğer) saptanmıştır. Bu çalışmada FDG-PET/BT'de 13 hastada yalancı pozitif bulgu (7 olguda kemik-kemik iliği, 3 olguda over, 2 olguda akciğer, 1 olguda mediastinal lenf nodu, 1 olguda ise karaciğer) izlenmiş olup özgüllük %91.2 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 2 olguda ise yalancı negatif bulgu (1 hastada kemik sintigrafisinde izlenen ve MR'la da doğrulanan ancak 26 aylık takipte progresyonun gözlenmediği lezyon ile 1 olguda BT'de izlenen, biyopsiyle verifiye edilen ve 11 ay sonra progresyonun gözlendiği lezyon) izlenmiş olup duyarlılık %97.4 olarak bildirilmiştir.⁹⁷

Bizim çalışmamızda ise meme kanseri tanısıyla inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan toplam 254 hastanın 76'sinde (%29,9) uzak metastaz saptanmış olup bu sonuç yukarıda verilen PET/BT çalışmaları ile genel olarak uyumludur. Uzak metastazların dağılımına bakıldığında kemik-kemik iliği metastazı en sık karşılaşılan uzak metastaz (254 hastanın 55'inde, %21.7) olarak dikkati çekmekte olup bu oran literatürde en geniş hasta grubuna sahip Niikura N. ve ark.larının çalışmasında ise %24.4 olarak bildirilmiştir. Kemik iliği mikrometastazları yeni tanılı meme kanserlerinde sık olarak (tüm hastaların %30.6'sında ve aksilla metastazı olmayan hastaların %26.4'ünde) izlenebilmektedir(17).¹⁰³ Litik veya mikst kemik metastazları ile kemik iliği metastazlarının saptanmasında PET genel olarak BT ve kemik sintigrafisinden üstün olarak kabul edilmekle birlikte sklerotik kemik metastazlarının saptanmasında bazen düşük duyarlılık gösterebilmesi nedeniyle kemik metastazlarının araştırılmasında multimodaliter yaklaşım önerilmektedir.⁸⁶ Bununla birlikte PET/BT görüntülemelerinde patolojik sayılabilecek FDG tutulumu göstermeyen sklerotik lezyonlar eşdeğer BT kesitlerindeki görünümleri dikkate alınarak ayırt edilebilirler.¹⁰⁴

Çalışmamızdaki kemik-kemik iliği dışındaki uzak metastazların dağılımına bakıldığında ise 18 olguda (%7.1) akciğer metastazı, 33 olguda (%13) mediastinal lenf nodu metastazı, 12 olguda (%4.8) karaciğer metastazı ve 25 olguda (%9.8) diğer organ/sistem metastazı ile 15 olguda (%6) karşı taraf aksilla-supraklaviküler-internal mamarian lenf nodu metastazı (5 olguda karşı aksiller, 5 olguda karşı supraklaviküler, 5

olguda ise karşı aksiller ve karşı supraklavikuler) şeklinde idi. Fuster D. ve ark.ları 60 hastanın 1'inde karşı aksillada, Mittal BR. ve ark.ları ise 16 hastanın 3'ünde karşı supraklaviküler, 2'sinde ise karşı internal mamarian lenf nodu metastaz saptamışlardır.^{96,98} Bunların dışında FDG-PET/BT'de aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazı ve/veya uzak metastaz bulgusu saptanmayan 1 olgumuzda batında ikinci primer lenfoma tutulumlarını düşündüren hipermetabolik konglomere LAP'lar izlenmiş olup histopatolojik inceleme sonucu foliküler lenfoma olarak tanımlandı. Aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazı ve/veya uzak metastaz bulgusu saptanmayan diğer 1 olgumuzda ise sigmoid kolon trasesinde ikinci primer tümör düşündüren çok yoğun hipermetabolik lezyon izlenmiş olup histopatolojik inceleme yüksek grade tubulovilloz adenom olarak tanımlandı. Weir L. ve ark.larının çalışmasında ise 84 hastanın 1'inde akciğerde ikinci primer tümör saptanmıştır.⁹⁵

Çalışmamızda FDG-PET/BT'de T evresine göre uzak metastaz saptanma oranlarına bakıldığında T1 evredeki 66 hastadan 9'unda (%13,6), T2 evredeki 129 hastadan 46'sında (%35,7), T3 evredeki 20 hastadan 8'inde (%40) ve T4 evredeki 39 hastadan 13'ünde (%33,3) uzak metastaz saptanmış olup T evresi arttıkça metastaz görülme sıklığının arttığı dikkati çekmektedir ($p= 0.015$). Görüldüğü gibi evre II ve III'de uzak metastaz en yüksek oranda izlenmiş olup bu oran Heusner TA. ve arkadaşlarının sınırlı sayıdaki hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur.⁹⁹ Buna karşılık lokal ileri meme kanseri tanılı (evre II ve üstü) sınırlı hasta grubundaki çalışmalarında uzak metastaz saptanma oranı %43.7 olarak bildirilmiştir.⁹⁸ Bununla birlikte bizim çalışmamızda T4 evredeki metastaz görülme oranı T2 ve T3'e göre daha düşük olarak bulunmuş olup bu durum muhtemelen inflamatuvar meme kanserlerinin tümör çapına bakılmaksızın T4 olarak kabul edilmesinden ve/veya hasta sayılarının dengesiz dağılımından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızdaki tru-cut/core veya FNA biyopsi ile meme kanseri tanısı almış ve inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan (Grup I) toplam 154 hastadan 64 tanesinde (%41,6) uzak metastaz saptanmıştı. Bu gruptaki hastalarda FDG-PET/BT görüntülerinde uzak metastaz saptanan 64 hastayla, uzak metastaz saptanmayan 90 hastadaki primer lezyonun SUDmax değeri ile uzak metastaz saptanıp saptanmaması durumları karşılaştırıldığında metastaz saptanan olgularda primer lezyondaki ortalama SUDmax: $10,9 \pm 5,6$ (2,1-26,8) metastaz saptanmayan olgularda primer lezyondaki

ortalama SUDmax: $8,7 \pm 5,6$ (2,5-25,2) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,022$) bulunmuştur. Sandip B, ve ark.larının meme kanseri tanısıyla inisyal evreleme amaçlı FDG-PET/BT yaptıkları ve 174 hastanın 18'inde (%10.3) uzak metastaz saptadıkları çalışmalarında primer lezyonun SUVmax değeri ile uzak metastaz izlenmesi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.¹⁰⁵ Primer lezyonun ortalama SUVmax değerini aksiler ve/veya uzak metastaz saptanmayan grupta 2.9 ± 2.7 , aksiller metastaz saptanan grupta 4.8 ± 3.9 , uzak metastaz saptanan grupta ise 7.7 ± 6.2 olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada 174 hastanın tamamında primer lezyonda değişik yoğunluklarda artmış FDG tutulumu izlendi. Benzer şekilde aksilladaki LAP'ın eksizyonel biopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi sonucunda meme kanseri metastazı tanısı almış ancak primer tümörün çıkartılmadığı Grup IV'deki toplam 6 olgunun da tamamında primer lezyonda değişik yoğunluklarda artmış FDG tutulumu (ortalama SUDmax= 5.3 ± 2.1) gözlemlendi.

Çalışmamızda 254 hastadan 44'ünde (%17,3) aynı taraf supra-infraklaviküler lenf nodu metastazı ve 32'sinde (%12,6) aynı taraf parasternal lenf nodu metastazı saptandı. Ayrıca 1 hastada aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastaz düşündüren, ancak histopatolojik inceleme sonucunda enflamatuvar lezyon olarak değerlendirilen yalancı pozitif artmış FDG tutulum odağı izlendi. Bellon JR.ve ark.larının lokal ileri meme kanseri tanılı 28 hastayı içeren çalışmalarında 7 hastada (%25) internal mamarian lenf nodu metastazı bildirmişlerdir.⁸³ Bizim çalışmamızda T1 evredeki 66 hastanın 1'inde (%1.5), T2 evredeki 129 hastanın 12'sinde (%9.3), T3 evredeki 20 hastanın 2'sinde (%10) ve T4 evredeki 39 hastanın 13'ünde (33.3%) internal mamarian lenf nodu metastazı saptandı. Bu veriler supra-infraklaviküler grup lenf nodları için sırasıyla T1 evredeki 66 hastanın 5'inde (7.5%), T2 evredeki 129 hastanın 21'inde (16.2%), T3 evredeki 20 hastanın 6'sında (30%) ve T4 evredeki 39 hastanın 12'sinde (30.7%) şeklinde idi.

Çalışmamızda sadece iki olguda uzak metastaz düşündüren yalancı pozitif FDG tutulum odakları (1 olguda mediastende yoğun FDG tutulumu gösteren LAP'lar, 1 olguda ise sağ akciğer üst lobda artmış FDG tutulumu gösteren nodüler lezyon ile sol inguinal fossada yoğun FDG tutulumu gösteren kitlesel lezyon) izlenmiş olup histopatolojik inceleme sonuçları enflamatuvar prosesler olarak gelmişti. Bu oranların literatürdeki benzer diğer çalışmalara göre çok daha düşük olması muhtemelen

lezyonların PET bulguları yorumlanırken kısmen BT görünümlerine de dikkat edilmiş olması ve fizyolojik varyantların lezyon olarak tanımlanmaması nedeniyledir. Çalışmamızda 1 olguda FDG-PET/BT’de yalancı negatiflik izlenmiş olup bu olguda her iki akciğer parankiminde BT kesitlerinde izlenen milimetrik boyutlu çok sayıdaki nodüler lezyonlar muhtemelen rezolüsyon sınırı nedeniyle PET imajlarında vizüalize olmamış olup takiplerinde hastalıkta progresyon gözlenmiştir.

SONUÇ:

Bizim bu retrospektif çalışmamızın bir kısıtlılığı tüm lezyonların histopatolojik olarak doğrulanmaması olmakla birlikte konuyla ilgili literatürdeki çalışmalarda da benzer durum söz konusudur. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise kemik sintigrafisi ve PET/BT’de taranılan vücut bölgelerinin BT-MR ile de incelenip sonuçların karşılaştırmalı olarak değerlendirilmemiş olmasıdır. Bununla birlikte FDG-PET/BT gerek aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazlarını gerekse uzak metastazları göstermedeki üstünlüğü nedeniyle yeni tanı almış meme kanserlerinde hastalığın evresini ve tedavi yaklaşımını değiştirebildiği görülmektedir. Bu nedenle gerek meme kanserinin inisyal evrelemesinde FDG-PET/BT’nin yerinin tartışıldığı literatür bilgileri gerekse kısıtlılıklarına rağmen bizim çalışmamızın verileri dikkate alındığında yeni tanıli meme kanserlerinin evrelemesinde özellikle uzak metastaz araştırması açısından FDG-PET/BT’nin konvansiyonel yöntemlerin yerini alabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda daha geniş serilerde prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Meme Kanserinin İnisyel Evrelemesinde FDG PET/BT'nin Uzak Metastaz Saptamasındaki Yeri

FDG PET inisyel meme kanserinde primer tümörün saptanması, lenf nodu metastazlarının belirlenmesi ve uzak metastazların araştırılması amacıyla kullanılmakta olup, uzak metastazların saptanmasında konvansiyonel yöntemlerden daha üstündür. Meme kanserinin inisyel evrelemesinde FDG-PET/BT'nin uzak metastaz saptamasının araştırıldığı güncel bir çalışmada duyarlılık %97.4, özgüllük %91.2 olarak bildirilmiştir. Konvansiyonel yöntemlerde bu oranlar sırasıyla %85.9 ve %67.3 olarak belirtilmiştir.

Mayıs 2005 ile Haziran 2011 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış olup inisyel evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan 248'i kadın, 6'sı erkek toplam 254 hasta (ortalama yaş= 54.3 ± 13.8) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar dört ayrı gruptan oluşmakta idi. Grup I'de tru-cut/core veya FNA biyopsi ile meme kanseri tanısı almış 154 hasta, Grup II'de eksizyonel biyopsi ile meme kanseri tanısı almış 32 hasta, Grup III'de meme kanseri tanısı ile mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmış 62 hasta, Grup IV'de ise aksilladaki LAP'ın eksizyonel biopsi histopatolojik inceleme sonucunda meme kanseri metastazı tanısı almış 6 hastadan oluşmakta idi. Bu hastalardan 203'ü invaziv duktal kanser, 13'ü invaziv lobuler kanser, 6'sı invaziv musinöz kanser, 15'i invaziv duktal+lobuler kanser, 2'si farklı patolojide bilateral meme kanser, 15'i ise diğer patolojik tanılardan oluşmakta idi. Olgulardan 129 tanesi sağ, 119 tanesi sol, 6 tanesi ise bilateral meme kanseri tanılı idi. Hastaların 66'sı T1, 129'u T2, 20'si T3, 39'u ise T4 evrede idi.

Meme kanseri tanısıyla inisyel evreleme amaçlı FDG-PET/BT yapılan toplam 254 hastanın 76'sinde (%29,9) uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz saptanan bu 76 hastada lezyonların dağılımı 55 olguda (%21.7) kemik/kemik iliği metastazı (17 soliter, 38 multipl), 18 olguda (%7.1) akciğer metastazı (4 soliter, 14 multipl), 33 olguda (%13) mediastinal lenf nodu metastazı, 12 olguda (%4.8) karaciğer metastazı (4 soliter, 8 multipl), 25 olguda (%9.8) diğer organ/sistem metastazı (12 soliter, 13 multipl) ile 15 olguda (%6) karşı taraf aksilla-supraklaviküler-internal mamarian LAP'lar (5'inde karşı aksiller, 5'inde karşı supraklavikuler, 5'inde de karşı aksiller ve karşı supraklavikuler) şeklinde idi.

T evresine göre uzak metastaz saptanma oranlarına bakıldığında T1 evredeki 66 hastadan 9'unda (%13,6), T2 evredeki 129 hastadan 46'sında (%35,7), T3 evredeki 20 hastadan 8'inde (%40) ve T4 evredeki 39 hastadan 13'ünde (%33,3) uzak metastaz saptandı ($p=0,015$).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi, FDG-PET/BT aksilla dışı bölgesel lenf nodu metastazlarını ve uzak metastazları göstermedeki yüksek duyarlılığı nedeniyle yeni tanı almış meme kanserlerinde konvansiyonel yöntemlerin yerini alabileceği düşünülmektedir.

SUMMARY

Role of FDG PET/CT in Detection of Distant Metastasis in the Initial Staging of Breast Cancer

FDG PET can be used in the breast cancer for detection of primary tumor, lymph node metastasis and distant metastasis and it's superior to other conventional imaging methods. Recent study concerning detection of distant metastasis in the initial staging of breast cancer report that sensitivity and specificity of FDG PET/CT and conventional imaging methods were 97.4%, 91.2%, 85.9% and 67.3% respectively.

In between 2005 May and 2011 June, a total of 254 patients with breast cancer (248 female, 6 male, mean age: 54.3 ± 13.8) who underwent FDG PET/CT for primary staging were enrolled in this study. Patients composed of four separate groups: 154 patients with breast cancer diagnosed by tru-cut/core or FNAB (Group 1), 32 patients diagnosed by excisional biopsy (group 2), 62 patients who performed mastectomy and axillary lymph node dissection (group 3) and 6 patients with axillary lymph node metastasis diagnosed by excisional biopsy. 203 of 254 patients had invasive ductal cancer, 13 invasive lobular cancer, 6 invasive musinous cancer, 15 invasive ductal+lobular cancer, 2 bilateral breast cancer with different histopathology and 15 had other histopathologic diagnosis. 129 of them had right breast cancer, 119 left and 6 bilateral breast cancer. 66 of the patients was T1 stage, 129 T2, 20 T3 and 39 was T4 stage.

Distant metastasis were seen in 76 (29,9%) of 254 patients with breast cancer who underwent FDG PET/CT for primary staging. Of these 76 patients, 55 (21.7%) had bone/bone marrow metastasis (17 solitary, 38 multiple), 18 (7,1%) lung metastasis (4 solitary, 14 multiple), 33 (13%) mediastinal lymph node metastasis, 12 (4,8%) liver metastasis (4 solitary, 8 multiple), 25 (9.8%) other organ/system metastasis (12 solitary, 13 multiple) and 15 (6%) contra-lateral axillary-supraclavicular-internal mammarian lymphadenopathies (5 contra-lateral axillary, 5 supraclavicular, 5 contra-lateral axillary and supraclavicular).

When considering T stage and distant metastasis, 9 (13.6%) of 66 T1 stage patients, 46 (35.7%) of 129 T2 stage patients, 8 (40%) of 20 T3 stage patients and 13 (33,3%) of 39 T4 stage patients had distant metastasis ($p=0,015$).

In summary, our study demonstrates that, FDG PET/CT was able to identify extra-axillary bölgesel nodal and distant lesions in the newly diagnosed breast cancer patients with higher sensitivity than achievable with conventional imaging techniques.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O et al. Cancer statistics, 2011 A Cancer Journal for Clinician; 61;212-236.
2. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2006 (June 2007, date last accessed).
3. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton&Lange, Connecticut 1994, pp 417-434.
4. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manuel of Clinical Oncology. (5th ed). UICC, Genova 1990, pp 236-248.
5. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 6;97(13):966-75.
6. Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B et al. Prevalence of overt metastases in locally advanced breast cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008 Jun;20(5):340-4.
7. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. Lancet Oncol. 2001 Mar;2:157-64. Review.
8. Hustinx R, Benard F, Alavi A. Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer. Semin Nucl Med 2002;32:35–46.
9. Avril N, Rose CA, Schelling M et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. J Clin Oncol 2000; 18: 3495–3502
10. Quon A, Gambhir SS. FDG-PET and beyond: molecular breast cancer imaging. J Clin Oncol 2005; 23: 1664–1673

11. S. Mahner, S. Schirrmacher, W. Brenner et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Annals of Oncology* 19: 1249–1254, 2008
12. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC et al. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res* 2000; 20: 2189–2192.
13. Lin WY, Tsai SC, Cheng KY et al. Fluorine-18 FDG-PET in detecting local recurrence and distant metastases in breast cancer—Taiwanese experiences. *Cancer Invest* 2002; 20: 725–729.
14. Lonneux M, Borbath II, Berliere M et al. The place of whole-body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 45–49.
15. Port ER, Yeung H, Gonen M et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning affects surgical management in selected patients with high-risk, operable breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 677–684.
16. Santiago JF, Gonen M, Yeung H et al. A retrospective analysis of the impact of 18F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50: 61–67.
17. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M 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; 183: 479–486.
18. Groheux D, Moretti JL, Baillet G et al. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 1;71(3):695-704.

19. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(8):1111-9.
20. Azzopardi JG, Chepick OF, Hastmann WH et al. The World Health Organization histological typing of the breast tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 78: 806-816, 1982
21. Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS, Elston CW. Tumors of the breast. In: *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Fletcher CDM (ed). Second edition. London: Churchill Livingstone, 2000:865-930.
22. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* Volume: 63 Issue: 4 Pages: 731-741 Published: FEB 15 1989
23. Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. Ninth edition. Edinburg: Mosby, 2004:1764-1876.
24. Page DL, Anderson TS: *Diagnostic Histopatology of the Breast Cancer*. Churchill, Livingstone, 1987
25. Rosen PP. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:275-293.
26. Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. Second edition. Stamford: Appleton-Lange, 1999:481-570.
27. Schnitt SJ, Milis RR, Hanby AM, Oberman HA. The Breast. In: *Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Mills SE (ed). Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:323-395.
28. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88:860-864.
29. Haris GC, Pinder SE, O'Malley FP. Invasive carcinoma: special types. In: *Breast Pathology*. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:201-223.

30. Lester SC. The Breast. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Sixth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1119-1154.
31. Gonzales MA, Pinder SE. Invasive carcinoma: other histologic prognostic factors-size, vascular invasion and prognostic index. In: Breast Pathology. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:235-240.
32. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, et. al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983; 7:525-536
33. İlvan Ş. Meme karsinomu patolojisi. Meme kanseri sempozyum dizisi No:54 Aralık 2006; S. 65-71
34. Schoppmann S, Bayer G, Aumayr K, et. al. Prognostic Value of Lymphangiogenesis and Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer *Ann Surg.* 2004 August; 240(2): 306–312
35. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, et. al. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment breast cancer *Cancer* 46:2884-2888, 1980
36. S.B Edge; D.R. Byrd; C.C. Compton; A.G. Fritz; F.L. Grene; A. Trotti (Eds) *AJCC Cancer Staging Manual* 6th Printing, Springer 2010, 347-376
37. Joensuu H, Toikkanen S, Klemi PJ. DNA index and S-phase fraction and their combination as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer.* 1990 Jul 15;66(2):331-40.
38. Crowe JP Jr, Gordon NH, Shenk RR et al. Primary tumor size. Relevance to breast cancer survival. *Arch Surg.* 1992 Aug;127(8):910-5.
39. Hellman S, Harris JR: Natural history of breast cancer. In *Disease of the Breast.* Edited by Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000:407-423.
40. Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Sep 1;20(17):3628-36.
41. Dershaw DD, Borgen PI, Deutch BM et al. Mammographic findings in men with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Feb;160(2):267-70.

42. Whitman GJ. The role of mammography in breast cancer prevention. *Curr Opin Oncol.* 1999 Sep;11(5):414-8.
43. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 1992 Mar;158(3):521-6.
44. Franceschi D, Crowe J, Zollinger R et al. Biopsy of the breast for mammographically detected lesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1990 Dec;171(6):449-55.
45. Skinner MA, Swain M, Simmons R et al. Nonpalpable breast lesions at biopsy. A detailed analysis of radiographic features. *Ann Surg.* 1988 Aug; 208(2):203-8
46. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG et al. Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology.* 1997 Mar;202(3):833-41.
47. Smith D. Breast Ultrasound. *Rad Clin of N America* 2001;39(3):485-97
48. Heywang SH, Hilbertz T, Beck R et al. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicon implants. *J Comput Assist Tomogr.* 1990 May-Jun;14(3):348-56.
49. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial og genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427
50. Van Goethem M, Tjalma W, Schelfout K et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Nov;32(9):901-10. Epub 2006 Aug 22.
51. Hebecker A, Mertelmeier T, Orman J; Digital Breast Tomosynthesis. USA Medical Solutions 2006
52. Cox PH, Belfer AJ, van der Pompe WB. Thallium 201 chloride uptake in tumours, a possible complication in heart scintigraphy. *Br J Radiol.* 1976 Sep;49(585):767-8.
53. Imbriaco M, Del Vecchio S, Riccardi A et al. Scintimammography with 99mTc-MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses. *Eur J Nucl Med.* 2001 Jan;28(1):56-63.
54. Cutrone JA, Khalkhali I, Yosur LS et al. 8.Tc-99m Sestamibi Scintimammography for the Evaluation of Breast Masses in Patients with Radiographically Dense Breasts. *Breast J.* 1999 Nov;5(6):383-38

55. Prats E, Aisa F, Abós MD et al. Mammography and ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med.* 1999 Feb;40(2):296-301.
56. Scopinaro F, Mezi S, Ierardi M et al. ^{99m}Tc MIBI prone scintimammography in patients with suspicious breast cancer: relationship with mammography and tumor size. *Int J Oncol.* 1998 Mar;12(3):661-4.
57. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol.* 1979 Nov;6:371-88.
58. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, et al. Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology.* 1982 Sep;144:885-9.
59. Yonekura Y, Benua RS, Brill AB, et al. Increased accumulation of 2-deoxy-2-[18F]Fluoro-D-glucose in liver metastases from colon carcinoma. *J Nucl Med* 1982; 23:1133-1137.
60. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2002 Jan;32:47-59. Review.
61. Schöder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW. Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med.* 2004 Apr;45:559-66.
62. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg.* 1992 Jul;216(1):27-34.
63. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer.* 1993 Jun 15;71(12):3920-5
64. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U et al. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med.* 1996 Jun;23(6):618-23.

65. Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK et al. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*. 1993 Jun;187(3):743-50.
66. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J et al. Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[1-11C]tyrosine PET. *J Nucl Med*. 1997 May;38(5):692-6
67. Palmedo H, Bender H, Grünwald F et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med*. 1997 Sep;24(9):1138-45.
68. . Avril N, Rosé CA, Schelling M 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
69. Noh DY, Yun IJ, Kim JS et al. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. *World J Surg*. 1998 Mar;22(3):223-7; discussion 227-8.
70. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med*. 1995 Oct;36(10):1766-74.
71. Avril N, Dose J, Jänicke F et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Sep 4;88(17):1204-9
72. Utech CI, Young CS, Winter PF et al. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyclucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med*. 1996 Dec;23(12):1588-93.
73. Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med*. 2001 Mar;28(3):351-8.

74. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D 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
75. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):379-87
76. Crippa F, Seregini E, Agresti R et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med.* 1998 Oct;25(10):1429-34.
77. Oshida M, Uno K, Suzuki M et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer.* 1998 Jun 1;82(11):2227-34.
78. Avril N, Menzel M, Dose J et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med.* 2001 Jan;42(1):9-16.
79. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA et al.. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr.* 1993 Jul-Aug;17(4):582-9
80. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC et al. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology.* 1997 May;203(2):323-7.
81. Barranger E, Grahek D, Antoine M et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003 Jul;10(6):622-7.
82. Fehr MK, Hornung R, Varga Z et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2004 Mar-Apr;10(2):89-93

83. Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol*. 2004 Aug;27(4):407-10.
84. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD et al. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1991 Jun;179(3):765-70.
85. Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y et al. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2005 Oct;19(7):573-9.
86. Nakai T, Okuyama C, Kubota T et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Nov;32(11):1253-8. Epub 2005 Aug 20.
87. Yang SN, Liang JA, Lin FJ et al. Comparing whole body (18)F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Jun;128(6):325-8. Epub 2002 Apr 19.
88. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2001 Aug;22(8):875-9.
89. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M et al. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11(11):2101-11.
90. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD et al. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Mar;90(2):105-12.
91. Liu CS, Shen YY, Lin CC et al. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 Jul;32(7):244-7.
92. Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology*. 1988 Oct;169(1):45-8.

93. Linden HM, Stekhova SA, Link JM et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2793-9. Epub 2006 May 8.
94. Cermik TF, Mavi A, Basu S et al. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Mar;35(3):475-83. Epub 2007 Oct 24.
95. Weir L, Worsley D, Bernstein V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J*. 2005 May-Jun;11(3):204-9.
96. Fuster D, Duch J, Paredes P et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10;26(29):4746-51. Epub 2008 Aug 11.
97. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(8):1111-9. Epub 2011 Jul 17.
98. Mittal BR, Manohar K, Kashyap R et al. The role of (18)F-FDG PET/CT in initial staging of patients with locally advanced breast carcinoma with an emphasis on M staging. *Hell J Nucl Med*. 2011 May-Aug;14(2):135-9.
99. Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L et al. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med*. 2008 Aug;49(8):1215-22. Epub 2008 Jul 16.
100. Heusner TA, Kuemmel S, Koeninger A et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1077-86. Epub 2010 Mar 4.
101. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M et al Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med*. 2009 Feb;50(2):231-8. Epub 2009 Jan 21.

102. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2009 Nov 1;115(21):5038-47.
103. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:793–802.
104. Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2500-7.
105. Basu S, Mavi A, Cermik T et al. Implications of standardized uptake value measurements of the primary lesions in proven cases of breast carcinoma with different degree of disease burden at diagnosis: does 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography predict tumor biology? *Mol Imaging Biol*. 2008 Jan-Feb;10(1):62-6. Epub 2007 Nov 14.