

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERİ TİPLERİNİN VE SUBTİPLERİNİN
METABOLİK KARAKTERİNİN F-18 FDG PET/BT İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan ÖNNER

**Nükleer Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MEME KANSERİ TİPLERİNİN VE SUBTİPLERİNİN
METABOLİK KARAKTERİNİN F-18 FDG PET/BT İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan ÖNNER

Nükleer Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Emre ENTOK

ESKİŞEHİR
2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hasan ÖNNER'e ait ‘‘Meme kanseri tipleri ve subtiplerinin metabolik karakterinin F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmesi yeri’’ adlı çalışma jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 22.03.2017

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Emre ENTOK Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. İlknur AK SİVRİKOZ Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Özgür KARAÇALIOğLU Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanmasında çok bŸyŸk emeği olan, mesleki bilgi ve deneyimleri ile bana yol gŸsteren, Ÿęrenmeyi ve Ÿęretmeyi çok seven, dŸrŸst, alıŐkan, tanımaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Emre ENTOK'a, Prof. Dr. İlknur AK SİVRİKOZ'a ve katkılarından dolayı Prof. Dr. ÖzgŸr KARAçALIOğLU'na, istatistiksel çalıŐmamda yardımcı olan ArŐ. GŸr. Ahmet MUSMUL'a teŐekkŸr ederim.

ÖZET

Önner, H. Meme Kanseri Tiplerinin ve Subtiplerinin Metabolik Karakterinin F-18 FDG PET/BT ile Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017.

Çalışmamızın amacı, preoperatif dönemde ve neoadjuvan tedavi öncesi meme CA tanısı almış ve klinik tarafından uygun görülerek bölümümüzde F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda histopatolojik ve immunohistokimyasal prognostik faktörler ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Serimiz, 94 kadın hastadan oluşmakta idi. Tümörün SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerlerinin tümü ile T evresi, M evresi ve grade'i arasında anlamlı ilişki saptanırken histopatolojik tipler ve menapoz durumu ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Lenf nodu metastaz durumu ile tümörün MTV, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerleri arasında anlamlı fark bulunurken diğer metabolik parametreler ile ilişki anlamsız düzeyde idi. Tümörün ER, HER-2 reseptör durumları, Kİ-67 düzeyleri ve moleküler alt tipleri ile MTV dışındaki metabolik parametreler arasında anlamlı ilişki saptandı. PR durumu ile MTV ve TLG değerleri dışındaki parametreler ile anlamlı ilişki saptandı. Tümör proliferasyonun göstergesi olan Ki-67 değeri ile en korele metabolik parametre tümörün SUVmax değeri bulundu. Meme kanseri moleküler sınıflama ile 5 alt gruba ayrıldı. MTV dışındaki metabolik parametrelerin anlamlı olarak Luminal A tipte en düşük, üçlü negatif grupta en yüksek değerlerde olduğu görüldü. Sonuç olarak çalışmamızda, tümörün SUVmax değerinin prognostik faktörler ile ilişkisinin diğer metabolik parametrelerden daha iyi düzeyde olduğu bulundu. Ancak tümörün hem hacimsel hem de glikolitik aktivitesini birlikte yansıtan TLG değerinin, aksiller lenf nodu tutulumunu ve uzak metastaz durumunu ön görmesi, tümör biyolojisi ve davranışını yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG, meme kanseri, MTV, TLG

ABSTRACT

Önner, H. Evaluation of Metabolic Character of Breast Cancer Types and Subtypes with F-18 FDG PET / CT. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine. Eskişehir, 2017. The aim of our study was to investigate the relationship between histopathological and immunohistochemical prognostic factors and metabolic parameters in patients undergoing F-18 FDG PET / CT imaging for preoperative and neoadjuvant pre-treatment breast cancer diagnosis and appropriate for clinical use. Our series consisted of 94 female patients. There was a significant relationship between T-stage, M-stage and grade of tumor with SUVmax, SUVmean, MTV, TLG and SUVmax / kc SUVmean values in the tumor, but no significant correlation was found between histopathologic types and menopausal status. There was a significant difference between lymph node metastasis status and tumor's MTV, TLG and SUVmax / kc SUVmean values, but the relation with other metabolic parameters was insignificant. Significant correlations were found between tumor ER, HER-2 receptor status, Ki-67 levels, and molecular subtypes and metabolic parameters other than MTV. Significant correlations were found between PR status and metabolic parameters other than MTV and TLG values. The Ki-67 value, which is the indicator of tumor proliferation, was the SUVmax value of the most correlated metabolic parameter's of tumor. In conclusion, our study showed that SUVmax value in relation to prognostic factors of tumor was better than other metabolic parameters. However, the association of TLG, which reflects both volumetric and glycolytic activity of the tumor, is significant in relation to axillary lymph node involvement, meaning that it is meaningless with other metabolic parameters and that the significance value in the case of distant metastasis is better than other metabolic parameters suggests that it may reflect tumor biology and behavior.

Key Words: F-18 FDG, meme kanseri, MTV, TLG

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	vx
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Etyoloji	3
2.1.2. Histopatolojik Sınıflama	5
2.2. TNM Evreleme Sistemi	10
2.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler	12
2.3.1. Tümör Çapı	13
2.3.2. Aksiller Lenf Nodu Metastazı	13
2.3.4. Lenfovasküler İnvazyon	13
2.3.5. Multisentrisite	14
2.3.6. Grade	14
2.3.7. Hormonal Reseptörler	15
2.3.8. Tümör Profilerasyon Hızı	16
2.3.9. Büyüme Faktörleri ve Moleküler Prognostik Faktörler	16

2.3.10. İmmünohistokimyasal Sınıflandırma	16
2.3.11. Tümör Markırları	18
2.3.12. Reprodüktif Faktörler ve Yaş	18
2.3.13. Sosyoekonomik Durum ve Etnik Özellikler	18
2.4. Tanı Yöntemleri	18
2.4.1 Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	19
2.5. İnvaziv Tanı Yöntemleri	22
2.6. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri	23
2.6.1. Sintimamografi	23
2.6.2. Kemik Sintigrafisi	24
2.6.3. Pozitron Emisyon Mamografi	25
2.6.4. Pozitron Emisyon Tomografisi ve F-18 FDG	26
2.7. Meme Kanseri Tanısı	36
2.7.1. Evreleme	36
2.7.2. Tekrarlayan Tümör Saptanması	37
2.7.3. Tedavi Yanıtının Belirlenmesi	38
2.7.4. Prognoz Tahmini	40
2.7.5. Meme Kanserinde Diğer PET Ajanlarıyla Yapılan Uygulamalar	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACS	American Cancer Society
BI-RADS	Breast imaging reporting and data system
BT	Bilgisayarlı tomografi
CEA	Karsinoembriyjenik antijen
DKIS	Duktal karsinoma in situ
EGF	Epidermal growth faktör
EGFR	Epidermal growth faktör reseptörü
ER	Östrojen reseptörü
FGF	Fibroblast growth faktör
FDG	Flor 18-2-floro-2-deoksi-D-glukoz
IGF-I	İnsülin like Growth faktör-I
IGF-II	İnsülin like Growth faktör-II
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KS	Kemik sintigrafisi
LKIS	Lobüler karsinoma in situ
LOR	Line of response
MDR	Multi drug rezistans
MG	Mamografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTV	Metabolik tümör volümü
NPI	Nottingham prognostik indeksi
PCNA	Proliferating cell nükleer antijen
PEM	Pozitron emisyon mamografisi
PET	Pozitron emisyon tomografisi

PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
PET/MRG	Pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme
PGFR	Platelet Derived Growth faktör
PR	Progesteron reseptörü
PVE	Parsiyel volüm etkisi
ROI	Region of interest
SM	Sintimamografi
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SULpeak	Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş standart tutulum değeri
SUV	Standart tutulum değeri
SUVmax	Maksimum standart tutulum değeri
SUVmean	Ortalama standart tutulum değeri
Tc-99m HMDP	Teknesyum 99m hidroksi metilen difosfonat
Tc-99m MDP	Teknesyum 99m metilen difosfonat
Tc-99m MİBİ	Teknesyum 99m metoksiizobütil izonitril
TGF	Transforming growth faktör
TLG	Total lezyon glikolizi
TNM	Tümör-lenf nodu-metastaz
TPA	Doku polipeptid antijeni
USG	Ultrasonografi
VOI	Hacimsel ilgi alanı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Anhilasyon olayı	26
2.2. F-18 FDG'nin kimyasal yapısı	27
2.3. FDG Uptake'inin kompartman modeli	27

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Meme kanserinin histolojik alt tipleri	6
2.2. Meme kanserinin histolojik alt tiplerinin prognoz ile ilişkisi	7
2.3. İlk ameliyatta çıkarılan tümör boyutu (T)	10
2.4. Koltuk altı lenf nodları (N)	11
2.5. Uzak metastaz (M)	11
2.6. Evre grupları	12
2.7. Histolojik grade'lemede Modifiye Bloom-Richardson sistemi	14
2.8. BI-RADS raporlama sistemi	20
4.1. Genel hasta analizi	44
4.2. Histopatolojik tipler ile metabolik parametrelerin ilişkisi	45
4.3. Menapoz durumu ile tümörün metabolik parametrelerinin ilişkisi	46
4.4. Tümörün T evresi ile metabolik parametrelerin ilişkisi	44
4.5. Aksiller lenfatik tutulum durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi	47
4.6. Metastaz durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi	48
4.7. Primer tümörün grade'i ile metabolik parametrelerinin ilişkisi	49
4.8. Tümörün ER durumu ile metabolik parametrelerinin ilişkisi	49
4.9. Tümörün PR durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi	50
4.10. Tümörün HER-2 durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi	51
4.11. Primer tümörün Ki-67 düzeyi ile metabolik parametrelerin ilişkisi	51
4.12. Moleküler alt tipler ile metabolik parametrelerin ilişkisi	52

1. GİRİŞ

Meme CA ülkemizde ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olup ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Son yıllarda tanı yöntemlerinde yaşanan gelişmeler, erken tanı ve etkin tedavi protokollerinin kullanılması ile ölüm oranı azalmaktadır (2, 3).

Meme CA'da doğru evreleme tedavinin en önemli basamağıdır (4). Hastalığın prognozunun tayininde, tedavi yanıtının ve sağ kalım süresinin belirlenmesinde; tümörün tipi, boyutu, lenfatik invazyon durumu, aksiller nodal tutulumu, proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Ki-67 indeksi), ER, PR durumu, p53 tümör supresör geni ile c-erbB2 protoonkogeninin ekspresyonu gibi çeşitli faktörler etkilidir (5). Bu yol gösterici faktörler sayesinde tedaviye yanıt ve sağ kalımda daha iyi sonuçlar elde edilmekle birlikte daha güvenilir prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır (6).

F-18 FDG PET/BT görüntüleme yöntemi, primer tümör ve metastazlarının araştırılmasında, prognozun belirlenmesinde, tedavi planlaması ve takibi ile nüks hastalığın saptanmasında birçok kanser grubunda kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Tümörün glikolitik aktivitesini gösteren bu yöntem tümör biyolojisinin önemli bir göstergesi olup malignitelerin davranışı hakkında hastalığın farklı aşamalarında önemli bilgiler vermektedir (7).

F-18 FDG PET/BT, meme CA tanısı alan hastalarda da evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve yeniden evreleme amacıyla kullanılmaktadır. Lezyonun FDG tutulum yoğunluğu, hastalığın prognozu için önemli bilgiler vermekle birlikte tedavi sonrası FDG tutulum yoğunluğundaki göreceli değişimin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde güçlü bir gösterge olduğu bildirilmiştir (8). Bu nedenle neoadjuvan kemoterapi uygulanmış hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve uygun tedaviye devam edilmesi açısından F-18 FDG PET/BT'nin yararlı olduğu belirtilmiştir (9, 10).

Tümör hücresindeki GLUT I-III ekspresyonu, heksokinaz aktivitesi, tümör damarlanması, tümördeki nekroz oranı, lenfosit sayısı, tümör hücrelerinin yoğunluğu ve mitotik aktivite indeksi gibi mekanizmaların FDG tutulum oranını etkilediği gösterilmiştir (11). Hastaliksız sağ kalım süresi, tümörün FDG tutulum yoğunluğunu

ifade eden SUV değeri ile ters orantılı olup tümörün SUV değeri arttıkça hastaliksız sağ kalım süresinin azaldığı görülmüştür (12).

SUV değerine ilave olarak tümörün MTV ve TLG değerlerinin de prognostik göstergeler olabileceği bildirilmektedir (13, 14). Primer tümörün MTV ve TLG değerlerinin, metabolik ve hacimsel bilgiyi bir araya getirmeleri nedeniyle, tek başına tümör metabolizması hakkında bilgi veren SUV değerlerine göre prognozu öngörmede daha başarılı olduğu bildiren çalışmalar da mevcuttur (15, 16).

Çalışmamızın amacı; histopatolojik olarak meme CA tanısı almış ve operasyon öncesi F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılan hastalarda, F-18 FDG PET/BT parametreleri (SUVmax, SUVmean, SUVmax/kc SUVmean, MTV ve TLG) ile histopatolojik tiplerin ve immünohistokimyasal prognostik faktörlerin ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme CA, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (17). Meme CA'ya bağlı ölüm olasılığı %3,4 civarındadır. Meme CA insidansı 1973'den itibaren ABD'de yılda %1,8 oranında artış göstermekte ve dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni meme CA tanısı konulmaktadır. Ülkemizde de meme CA tüm yaş gruplarındaki kadınlarda, en sık görülen kanser türü olup gelişme riski tüm yaşamları boyunca %7-10 arasındadır (18).

Meme CA erkeklerde nadir görülmekle birlikte tüm meme kanser vakalarının %0,6'sını, erkeklerde görülen tüm malignitelerinin ise %1'lik kısmını oluşturur (19). Meme CA'nın kadın ve erkeklerde benzer prognoz gösterdiği bildirilmiştir (20).

Meme tümörünün yerleşim yeri, lenf nodu metastazlarının ortaya çıkma şeklini etkileyen en önemli faktördür. Olgularının %50'sinde tümör üst-dış kadranda olup diğer kadrانların her birinde tümör %10 oranında görülür. Meme CA'nın %20'si santral veya subareolar bölgede görülür (21).

Meme CA'nın mamografik olarak saptanabilmesi için (yaklaşık 3-5 mm) tümörün 28-29 eksponensiyel bölünmesi gerekmektedir. Meme CA'nın 1 mm³'lük hacime ulaşması ile tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılmaya başladığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (22). En sık metastazları kemik, akciğer ve karaciğere olmaktadır (23). Memeye metastaz yapan meme dışı tümörler; malign melanom, lenfoma, akciğer kanseri, yumuşak doku sarkomları, renal tümörler, over tümörleri ve gastrointestinal sistem tümörleridir (24, 25). Memeye metastaz genellikle yaygın hastalık ve kötü prognozün göstergesidir (25, 26).

2.1.1. Etyoloji

Meme CA'nın nedeni net olarak bilinmemekle beraber kanser gelişiminde reproduktif yaşam tarzı, erken menarş, geç menapoz, endojen ve doğum kontrol hapları gibi ekzojen hormonal faktörler ile birlikte genetik, çevresel faktörler, yaş, diyet, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite ve alkol kullanımı gibi birçok faktör rol

oyunmaktadır (27). Temel olarak bu faktörleri genetik ve edinsel faktörler olarak iki başlık altında toplayabiliriz.

Genetik Faktörler

Genetik yatkınlık, meme CA gelişiminde önemli risk faktörlerindedir. Tümör gelişimini baskılayan genlerin azlığı veya tümör gelişimini teşvik eden genlerin fazlalığı tüm kanser türlerinde olduğu gibi meme CA'da önemli rol oynamaktadır (28). Aşağıda meme CA riskinin artış gösterdiği sendromlar ve genetik faktörler sıralanmıştır.

1. Ailede meme CA öyküsü olması
2. Herediter Meme-Over Kanseri Sendromu
3. Li-Fraumeni Sendromu; Herediter kanser yatkınlık sendromu, bu sendromlu ailelerde bulunan en yaygın kanser türleri arasında; osteosarkom, yumuşak doku sarkomu, akut lösemi, meme, beyin ve adrenal kortikal tümörler yer alır. Bu sendroma sahip hastalarda, melanom, Wilms tümörü, böbrek, mide, kolon, pankreas, özefagus, akciğer ve gonadal germ hücreli kanserler için de artmış risk bildirilmiştir (29),
4. Cowden Sendromu; Bu sendroma sahip hastalar; meme, tiroid, endometriyum, kolorektal, böbrek kanserleri ve melanom açısından yüksek risk altındadır (30),
5. Muir-Torre Sendromu; Lynch sendrom tiplerindedir. Bu sendromlu hastalarda; kolorektal, endometrial, mide, over, ince bağırsak, üriner sistem, prostat ve hepatobiliyer sistem kanserlerinde risk artışı bildirilmiştir (31).
6. BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonları
7. C-myc, C-erb-2 (Her-2/neu) onkogenleri
8. Beyaz ırk ve Museviler

Edinsel Faktörler

Meme CA gelişiminde rol oynayan edinsel faktörler aşağıda sıralanmıştır.

1. Erken menarş, geç menapoz: Menarşın geciktiği her yıl için %20, erken yaşta menopoza girenlerde %25 oranında meme CA gelişim riski azalmaktadır. Bu etki,

hipofiz ve over fonksiyonlarının uzun süre devam etmesine bağlı uzun süre östrojen hormonuna maruz kalma ile açıklanmaktadır (32).

2. İlk doğum yaşının geç olması veya nulliparite: Meme CA gelişiminde; hiç doğum yapmamış kadınlar, doğum yapan kadınlardan daha yüksek riske sahiptir. Doğum sayısı arttıkça meme CA gelişme riski azalmaktadır. Ayrıca ikinci doğumun 25 yaşın altında yapılmış olması ek bir koruyucu etki yapmaktadır. İlk doğumunu 35 yaş üzerinde yapan kadınlarda risk artmaktadır (33).

3. Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı: Özellikle östrojenin meme CA üzerindeki etkisi çok araştırılmıştır. Birçok çalışmada uzun süre oral kontraseptif kullananlarda meme CA gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Oral kontraseptifleri, 10 yıldan fazla kullananlarda risk 4 kat fazla olmaktadır. Menopoz sonrası, 10-20 yıl östrojen tedavisi görenlerde ise risk 1,5-2 kat artmaktadır (34).

4. Beslenme alışkanlıkları ve egzersiz: Yağdan zengin diyet, alkol kullanımı ve egzersizden uzak yaşam meme CA gelişme riskini artırmaktadır. Meme CA, obez hastalarda normal kilolulardan daha fazla görülmektedir. Bu duruma neden olarak obezlerde, yağ dokusunda üretilen östrojen gösterilmektedir (35).

5. Bazı benign meme hastalıkları: Fibrokistik hastalık tek başına bir risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir. Eğer biyopsiyle hiperplazi, displazi gibi oluşumlar gösterilirse riskin 1,5-3,5 kat arttığı bildirilmektedir (35).

6. Radyasyon maruziyeti: Yüksek doz radyasyon maruziyeti meme CA gelişme riskini artırmaktadır (35).

Histopatolojik Sınıflama

Meme CA, memenin terminal duktal ve lobüler ünitelerinden gelişmekte olup çoğunluğunu adenokarsinom oluşturmaktadır. Squamoz hücreli karsinom, phylloides tümör, sarkom ve lenfomalar meme CA'nın nadir görülen tipleri olup %5'inden azını oluşturmaktadırlar (36).

Meme CA, mikroskobik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre karsinoma in situ ve invaziv karsinom olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlı olup ışık mikroskobunda stromaya invazyon görülmez. İnvaziv karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal

membranı aşır stromal invazyon yaparlar. Bu durum invaziv meme kansinolarının, lenfovasküler invazyonla bölgesel lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz yapmasına olanak sağlamaktadır (37).

İnvaziv kansinolar kendi içinde morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterebilen tümörler olup bu tümörlerin klinik ve prognostik açıdan karakteristik özellikleri vardır (36). Dünya Sağlık Örgütü meme CA histolojik alt tiplerini tablo 2.1'deki gibi tanımlamıştır (38).

Tablo 2.1. Meme kanserinin histolojik alt tipleri

Kanser tipi	
Non invaziv	İntraduktal kansinom Lobüler kansinoma in situ
İnvaziv	1- İnvaziv duktal kansinom a) Klasik invaziv duktal kansinom b) Tubüler kansinom c) Kribriform kansinom d) Müsinöz kansinom e) Medüller kansinom f) İnvaziv papiller kansinom g) Apokrin kansinom h) Jüvenil (Sekretuar) kansinom j) Nöroendokrin özellikte kansinom (kansinoid tümör) k) Metaplastik kansinom l) Lipidden zengin kansinom m) Skuamöz hücreli kansinom n) Varyantlar: İnflamatuar kansinom, Paget hastalığı 2- İnvaziv lobüler kansinom a) Klasik tip b) Histiositoid tip c) Taşlı yüzük hücreli kansinom d) Diğer tipler 3- Mikst duktal ve lobüler kansinom 4- Sınıflandırılmayan kansinom

Meme kanserlerinde histolojik alt tipler arasında farklı prognozlar izlenmektedir (39). Tablo 2.2'de meme CA alt tiplerinin prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Meme kanserinin histolojik alt tiplerinin prognoz ile ilişkisi

İyi prognoza sahip tipler	Kötü prognoza sahip tipler
Tübüler karsinom	İnvaziv duktal karsinom
Kribriform karsinom	İnflamatuvar meme karsinomu
Müsinöz karsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom
Papiller karsinom	Karsinosarkom
Adenoid kistik karsinom	Metaplastik karsinom
Düşük dereceli adeno-skvamöz karsinom	Lipidden zengin karsinom
Sekretuar karsinom	Medüller karsinom
Tübülolobüler karsinom	
Klasik lobüler karsinom	

Karsinoma in Situ

Karsinoma in situ, memedeki süt kanallarını döşeyen epitel hücrelerinden gelişen ve bazal membranı aşmayan malign lezyonlardır. Bu lezyon zaman içinde bazal membran harabiyeti yaparak invaziv kanser haline dönüşür. Memedeki karsinoma in situnun iki önemli histolojik formu DKIS ve LKIS'dır (40). DKIS, duktusun en iç tabakası olan epitelde başlamış ancak duktusun dışına (bazal membran) çıkmamıştır. LKIS, lobülün en iç tabakası olan epitelde başlamış ancak lobülün dışına (bazal membran) çıkmamıştır (41).

İnvaziv Duktal Karsinom (spesifik olmayan tip)

İnvaziv duktal karsinom, heterojen bir grup olup invaziv meme CA'ların en sık görülen tipidir (%40-75). Diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturur (42). Meme CA'nın diğer tipleri gibi 40 yaş altı daha az görülmektedir (43). Yaklaşık %70-80'inde östrojen reseptörü ve %15-30'unda HER-2/neu pozitifdir. Pleomorfik, osteoklastik dev hücreli ve koryokarsinomatöz özellik taşıyan varyantları vardır (44). Sıklıkla yüksek gradeli duktal karsinoma in situ ile ilişkilidir. Tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25'inden fazlasını oluşturan in situ duktal karsinom var ise "yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom" olarak isimlendirilir (41).

İnvaziv Lobüler Karsinom

Tüm invaziv meme CA'ların %5-15'ini oluşturmakta olup genellikle multifokal ve bilateral olma eğilimindedir (45). Klasik, solid, alveolar, pleomorfik ve mikst tipleri mevcuttur (41). Diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında, farklı bir metastaz şekli olup peritona, retroperitoneal alana, kemiğe, leptomeninkse, gastrointestinal sisteme, overlere ve uterusu metastazı siktir. Buna karşın akciğer ve plevra metastazı daha az görülmektedir (46). İnvaziv lobüler karsinomların %70-95'i ER, %60-70'i PR pozitif olup HER-2/neu ekspresyonu invaziv duktal karsinomlara göre düşüktür (46, 47).

Tübüler Karsinom

Meme CA'ların %2'sinden azını oluşturmaktadır (41). Histopatolojik incelemede hücrel 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 (36). ER ve PR daima pozitif iken HER-2/neu ekspresyonu negatif olmaktadır (48).

İnvaziv Kribriform Karsinom

Çok iyi prognoza sahip olup meme CA'ların %0,8-3,5'ini oluşturmaktadır (49). Tümör hücreleri küçük olup orta düzeyde nükleer pleomorfizm göstermektedirler. Olguların %80'inde kribriform yapıda in situ duktal karsinom tümöre eşlik etmektedir. ER %100, PR %69 oranlarında pozitif olmaktadır (49).

Müsinöz (kolloidal) Karsinom

Meme CA'ların %1-6'sını oluşturmakta olup 60 yaş üstündeki kadınlarda görülmekte ve prognozları iyi olmaktadır (50). Sellüler ve hiposellüler olarak ikiye ayrılmaktadır (41). ER genellikle pozitifdir (51).

Medüller Karsinom

Meme CA'ların %1-7'sini oluşturmakta olup iyi prognozludur (41). BRCA 1 gen mutasyonuna sahip olanlarda sıklığı artmaktadır (52). ER ekspresyonu negatif olmaktadır (53).

İnvaziv Papiller Karsinom

Meme CA'ların %1-2'si oranında görülmekte olup prognozu göreceli olarak iyidir (54).

İnvaziv Mikropapiller Karsinom

Meme CA'ların %1-2'sini oluşturur. Bu tümörlerde vasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastazı ve multifokalite sık olduğundan prognozları kötüdür (55).

Sekretuar (juvenil) Karsinom

Genellikle 30 yaş altındaki kadınlarda görülür. İyi sınırlı kitle oluşturur. Mikroskopik olarak, sitoplazmasında PAS pozitif eozinofilik materyal bulunan vakuollü sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu tubüloalveoler, papiller ve solid yapılardan oluşmaktadır. Prognozu oldukça iyidir (41).

Metaplastik Karsinom

Meme CA'ların %1'inden azını oluşturur. Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer içsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiasyon, kondroid ve osseöz diferansiasyon alanları içeren tümör grubudur. Pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir. Prognozu kötüdür (56).

Nöroendokrin Karsinom

Meme CA'ların oldukça nadir görülen bir alt tipidir. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası nöroendokrin belirleyicileri eksprese etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılında yaptığı sınıflamaya göre iyi diferansiye nöroendokrin tümör, az diferansiye/ küçük hücreli nöroendokrin tümör ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren invaziv meme karsinomu olarak 3 gruba ayrılmıştır (57).

Apokrin Karsinom

Oldukça nadir görülen bir tümör grubu olup tüm meme CA'ların %0,3-4'ünü oluşturmaktadır (58). ER ve PR genellikle negatif, buna karşın androjen reseptörleri pozitifdir. Olguların yarısında HER-2/neu overekspresyonu vardır (47).

Glikojenden Zengin Şeffaf Hücreli Karsinom

Hücrenin sitoplazmasında %90'dan fazla glikojen bulunmaktadır (41).

Lipidden Zengin Karsinom

Hücrenin sitoplazmasında %90'dan fazla nötral lipid bulunmaktadır (41).

İnflamatuvar Karsinom

İleri evre invaziv meme CA formudur. Dermal lenfatik invazyon sonucunda lenfatik drenaj bozulur ve deride ödemin yanısıra eritem, şişlik, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü vardır. İnflamatuvar bir durumu taklit etmesi nedeniyle bu isim verilmiştir. Mikroskopik olarak herhangi bir inflamatuvar tablo yoktur (36, 59).

Meme Başının Paget Karsinomu

Bu kanser tipi meme başındaki skuamöz epitelde malign glandüler hücrelerin görülmesi nedeni ile bu ismi almıştır. Genellikle altta yatan intraduktal veya infiltratif karsinom ile ilişkili olup altta yatan karsinom ile aynı immünofenotipe sahiptir (60, 61).

2.2. TNM Evreleme Sistemi

TNM evreleme sistemi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UIAC) tarafından tavsiye edilen sistemdir (62).

T: İlk ameliyatta çıkarılan tümör boyutunu (Tablo 2.3),

N: Koltuk altı lenf nodlarını (Tablo 2.4),

M: Uzak organ metastazı olup olmadığını tanımlar (Tablo 2.5)

TNM evreleme sistemine göre tanımlanan evre grupları tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Tümör boyutu (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör saptanmadı.
Tis	İn situ karsinoma: İntraduktal karsinoma, lobüler karsinoma in situ veya Paget hastalığı
T1	Tümör 2 cm ve altı

Tablo 2.3."Devam" Tümör boyutu (T)

T1mic	Mikroinvazyon tümörün en büyük çapı 1 mm'den küçük veya eşit
T1a	Tümör en büyük çapı 1 mm'den büyük 5 mm'den küçük
T1b	Tümör en büyük çapı 5 mm'den büyük fakat 10 mm'den küçük veya eşit
T1c	Tümör en büyük çapı 10 mm'den büyük fakat 20 mm'den küçük veya eşit
T2	Tümör 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük
T3	Tümör 5 cm'den büyük
T4	Tümör herhangi bir çapta ancak göğüs duvarı veya deriye direkt invazyon gösteriyor.
T4a	Tümör göğüs duvarına uzanıyor pektoralis kası tutmuyor.
T4b	Ödem/ meme cildinin ülserasyonu veya aynı meme ile sınırlı cilt nodülleri
T4c	T4a+T4b
T4d	İnflamatuvar meme karsinomu

Tablo 2.4. Koltuk altı lenf nodları (N)

Nx	Koltuk altı lenf nodları değerlendirilemedi.
N0	Metastaz yok.
N1	Aynı taraf koltuk altında, hareket ettirilebilir lenf nodlarında metastaz var.
N2	Aynı taraf koltuk altında fikse veya konglomere seviye I ve II'de metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı yok iken, klinik olarak belirgin aynı taraf internal mammarian lenf nodu metastazı olması
N2a	Aynı taraf koltuk altında fikse veya konglomere seviye I ve II lenf nodlarında metastaz olması.
N2b	Sadece klinik olarak belirgin aynı taraf internal mammarian nodlarda metastaz olması ancak klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu tutulumu olmaması.
N3	Klinik olarak belirgin koltuk altı lenf nodu metastazına ek olarak aynı taraf infraklavikular/ klinik olarak belirgin aynı taraf internal mammarian/ supraklavikular lenf nodlarında metastaz olması.
N3a	Aynı taraf infraklavikular lenf nodlarında metastaz olması.
N3b	Aynı taraf internal mammarian ve koltuk altı lenf nodlarında metastaz olması.
N3c	Aynı taraf supraklavikular lenf nodlarında metastaz olması.

Tablo 2.5. Uzak metastaz (M)

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

Tablo 2.6. Evre grupları

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

2.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme CA'da klinik seyir her hastada farklılık gösterebilir. Kanserin klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını, hastalığın prognozunu ön görmek ve risk gruplarını belirlemek için prognostik ve prediktif faktörler kullanılır.

Prognostik faktör, hastanın o anda var olan ve tedaviden bağımsız olarak hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalımı etkileyebilecek her türlü parametreyi ifade etmektedir. Tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tip, multisentrisite, nükleer ve histolojik grade, tümör proliferasyon hızı, ER, PR durumu v.b. gibi birçok parametre kullanılmaktadır. Hastanın yaşı, menapoz durumu, ırk, onkojenler, tümör supresör genler, büyüme faktörleri vb. parametreler de muhtemel diğer prognostik faktörler olarak kullanılmaktadır (5).

Prediktif faktör, hastanın tedaviye yanıt durumu hakkında tahminde bulunulmasını sağlayan göstergelerdir. Kemoterapi veya hormonal tedavi gibi

sistemik tedavi planlanan hastalarda seçim yapılırken yaş ve hormon reseptör durumu gibi prediktif parametreler dikkate alınmaktadır (5, 63).

2.3.1. Tümör Çapı

Meme CA'da tümör çapı, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli bir bağımsız prognostik parametredir. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastaz oranı artmakta ve sağ kalım oranı düşmektedir (36, 42, 64). Ayrıca aksiller lenf nodu negatif olgularda sağ kalım için en iyi prognostik faktör tümör çapıdır (65). Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında bazen büyük çelişkiler olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (36, 64).

2.3.2. Aksiller Lenf Nodu Metastazı

Meme CA'da lenf nodu tutulumu en güçlü prognostik faktördür. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu prognoz açısından önemlidir. Aksiller lenf nodu negatif hastalarda 10 yıllık hastaliksız sağ kalım %70-80 civarında iken aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran yaklaşık %30'dur (36, 66).

Metastatik lenf nodu sayısı ile sistemik metastaz riski ve hastanın klinik seyri arasında pozitif ilişki vardır (36, 67). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olgularda nüks oranı %71'dir. Metastatik lenf nodu sayısı arttıkça nüks görülme oranı artmaktadır (68).

2.3.4. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler yapıların lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi önemli prognostik faktörlerdendir. Lenf nodu metastazı görülme de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir. Tümörün vaskülaritesinin artışı da kötü prognostik faktörlerdendir (36).

2.3.5. Multisentrisite

Memede çok sayıda primer tümör olması, koruyucu cerrahi düşünülen hastalarda kötü prognostik faktördür (69). Ayrıca multisentrisite saptanan hastaların

diğer memesinde de meme CA riski artmaktadır (70). Bilateral meme CA'lı hastaların %20'sinde multisentrisite saptanmıştır (71).

2.3.6. Grade

Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün gradelenmesi önerilmektedir. En çok kullanılan gradeleme sistemi Scarff-Bloom-Richardson sistemidir. Bu gradeleme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tübülüs yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Histolojik grade'lemede Modifiye Bloom-Richardson sistemi

Tümör hücresinin özellikleri	Skor
Tübülüs yapımı	
Tümörün büyük kısmında(>%75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Minimal veya hiç yok (<%10)	3
Nükleus özellikleri	
Küçük, uniform hücreler	1
Orta derecede boyutta ve şekilde nükleol	2
Belirgin boyutta ve çok sayıda nükleol	3
Mitoz sayısı(x25 alan çapı 0,59 mm-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
>20	3

- Grade I (Toplam skor: 3-5): İyi diferansiye tümörlerdir ve yavaş büyümeye eğilimlidirler.
- Grade II (Toplam skor: 6-7): 1 ve 3 arasında yer alır ve prognozu değişkendir.
- Grade III (Toplam skor: 8-9): Tümör hücreleri normal hücrelerden belirgin şekilde farklı olup hızlı gelişir (36).

Evrelemeden bağımsız olarak histolojik grade ile prognoz arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (39).

Nottingham Prognostik İndeksi

Tümör boyutu, lenf nodu durumu ve histolojik grade gibi önemli parametreler bir arada değerlendirilerek prognostik bir indeks oluşturulmuştur. NPİ; tedaviye karar verme sürecinde, sağ kalım ve metastatik hastalığın gelişim öngörüsünde kullanılmaktadır (72). İndeks aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$NPİ = [\text{tümör çapı (cm)} \times 0.2] + [\text{lenf nodu evresi (1-3)}] + [\text{grade (1-3)}]$$

Hesaplama sonucunda elde edilen skora göre 3 prognostik grup oluşturulmuştur (skor; <3,4: iyi prognostik grup, 3,4-5,4: orta prognostik grup, >5,4: kötü prognostik grup). Bu gruplardaki 10 yıllık sağ kalım oranı sırası ile %80, %42 ve %13 olarak bulunmuştur (36, 39, 73).

2.3.7. Hormonal Reseptörler

Meme CA'nın başlangıç tedavisinde ve tedavi idamesinde immünohistokimyasal yöntemlerle saptanan hormon reseptörleri önemli rol oynamaktadır. Hormon reseptörleri, bir hormona ait özel noktalara bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturur. Hormonun fizyolojik etkilerinden sorumlu olan intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki moleküllerdir (74, 75). ER ve PR intrasellüler proteinler olup mutajenik ve promotor etki oluşturmaktadır (76). ER ve PR pozitif tümörlerin prognozları negatif olanlara oranla daha iyidir. ER pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %55-60 iken, ER negatiflerde %8 civarındadır (77). Primer ve metastatik meme CA'larda alt tiplere bağlı değişimle birlikte yaklaşık %45-60'ında ER ve/veya PR pozitifliği bulunmaktadır (78). Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (79). Tanı sonrası ilk 3 yılda nüks, ER pozitif tümörlere oranla ER negatif tümörlerde daha fazla görülmüştür. ER pozitif tümörlerin kemik ve yumuşak dokuda, ER negatif olanların ise karaciğer ve beyinde daha sık metastaz yaptığı bilinmektedir. PR, hastalık nüksünde ER'ye göre daha belirleyici role sahiptir (80).

2.3.8. Tümör Profilerasyon Hızı

Meme CA'lı hastalarda yüksek tümör proliferasyon oranları kötü prognoz ile ilişkilidir. Mitoz sayımı, timidin işaretleme indeksi, immun histokimyasal olarak Ki-67, katepsin D, p53, bcl-2, CerbB-2, EGFR ekspresyonu analizi ve flow sitometri ile S faz reaksiyon ölçümü ile saptanabilir (81).

2.3.9. Büyüme Faktörleri ve Moleküler Prognostik Faktörler

Kanser oluşumunda, hücrede büyüme faktörü sentezindeki artışın ya da büyümeyi inhibe eden faktörlerin sayısındaki azalmanın rol oynadığı düşünülmektedir (82). EGF, TGF, IGF-I, IGF-II, PDGF ve FGF başlıca büyüme faktörleridir. Bu büyüme faktörleri EGFR ailesi olarak bilinen reseptörlere bağlanırlar.

EGFR ailesi hücre membranında monomer olarak bulunan 4 adet reseptörden meydana gelmiştir. Bu reseptörler; HER-1, HER-2/neu, HER-3, HER-4 olarak adlandırılırlar. HER-3 hariç hepsinin tirozin kinaz (TK) aktivitesi vardır. Bu reseptörlerden sadece HER-2'nin spesifik ligandı bulunamamıştır. Ligandsız HER-2 gen amplifikasyonuna bağlı olarak hücre membranında aşırı eksprese edilirse kendiliğinden dimerize olarak tirozin kinaz aktivasyonu nedeniyle nukleustaki transkripsiyon faktörlerine ulaşan sinyal ileti yolunun uyarılmasına neden olurlar (83).

Meme CA'ların %20-35'inde HER-2 (c-erbB2) aşırı ekspresyon gösteren en önemli EGFR'dir. HER-2 (c-erbB2) onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunda etkin rol oynadığı anlaşılmıştır (84). HER-2 (c-erbB2) pozitifliğine olan olguların sağ kalımında azalma öngörülmüş olup bu ilişki spesifik hasta grupları ile yapılan çalışmalarda saptanmasada c-erb B2'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme CA'larda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (85).

2.3.10. İmmünohistokimyasal Sınıflandırma

Geleneksel sınıflamada tümör morfolojisi kullanılarak tümörler prognoz ve davranışına göre ayrılmaktadır. Ancak bu durum prognozu göstermede yeterli değildir. Dolayısıyla yeni moleküler metotların, sınıflama sistemlerini iyileştireceği umudunu taşır (86). Bu kapsamda, ER, PR, HER-2 ve Ki-67' nin ekspresyonel

durumları ile yapılan immünohistokimyasal sınıflandırma meme CA'nın moleküler sınıflaması olarak kabul edilir (87, 88).

2011 yılında meme CA için uluslararası uzman birliğin (St.Gallen International Expert Consensus for Breast Cancer) kararıyla moleküler sınıflama yapılmıştır (89). Bu uzman birliği tarafından 5 farklı immünohistokimyasal tanım yapılmıştır.

- Luminal A (ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif ve Ki-67 \leq 14%),
- Luminal B HER-2(-) (ER pozitif ve/veya PR pozitif HER-2 negatif ve Ki-67 $>$ 14 ya da ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif, Ki-67 ekspresyonuna bakılmaz),
- Luminal B HER-2(+) (ER pozitif ve/veya PR pozitif HER-2 pozitif ve Ki-67 $>$ 14 ya da ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER-2 pozitif, Ki-67 ekspresyonuna bakılmaz),
- HER-2 pozitif (ER negatif, PR negatif, HER-2 pozitif),
- Üçlü negatif (ER negatif, PR negatif, HER-2 negatif) (89).

Luminal A tip ER ilişkili genlerde yüksek ekspresyonla seyrederken PR pozitif olabilir. Orta veya düşük gradeli olup Ki-67 düzeyleri düşüktür. Hormonoterapi uygulandığından en iyi prognozlu grup olarak kabul edilmektedirler.

Luminal B tümörlerde ER pozitif olmakla birlikte ilişkili genlerin ekspresyonu düşük seviyededir. HER-2 pozitif ve negatif tipi vardır. Hormon reseptörü pozitif kanserler içinde kötü prognozlu olan tipidir. Luminal A ve B tipi kanserler yaklaşık meme kanserlerinin dörtte üçünü oluşturmaktadır (90).

HER-2 pozitif tümör grubunda hormon reseptörleri negatif olup (91) tümör büyümesini ve progresyonunu sağlayan HER-2 genin yüksek derecede ekspresyonu ile ilişkilidir ve agresif olma eğilimindedir (92).

Üçlü negatif tip meme CA'larda ER, PR ve HER-2 negatifliği mevcuttur. Üçlü negatif meme CA tipinin diğerlerine göre daha erken yaşta görüldüğü, yüksek gradeli olduğu, tümör boyutunun daha büyük saptandığı ve lenf nodu tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir. Lokal nüks oranları diğer tümörlere benzer iken, uzak

nükslerin bu tümörlerde daha sık olduğu gözlenmiştir. Ölüm oranındaki 3 kat fazlalık ise bu tümörün kötü prognozuna işaret etmektedir (93).

2.3.11. Tümör Markırları

Meme CA'da en sık kullanılan tümör belirteçleri, CA 15-3 ve CEA'dir. CA 27-29 (94), TPA, TPS ve Cyfra 21-2 (41) kullanılan diğer tümör markırlarındandır. Meme CA'da CA 15-3 tedavi sonrası asemptomatik rekürrensi belirlemede, kemik ve karaciğer metastazlarının erken dönemde belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (95).

2.3.12. Reprodüktif Faktörler ve Yaş

Erken menarş, geç menapoz ve ilk çocuğa sahip olma yaşının 40 yaş üstünde olması meme CA gelişim riskini artırmaktadır. Meme CA'nın yaşa özel hızlarının dağılımı incelendiğinde, meme CA görülme olasılığının 35 yaşından itibaren artmaya başladığı, 65 yaşından sonra da azalmaya başladığı tespit edilmiştir. En fazla görüldüğü yaş aralığının 45-49 olduğu bulunmuştur (1). 50 yaş altı tanı alan kadınlarda prognoz daha iyi olup 35 yaşından daha küçük tanı alanların daha yüksek nüks ve uzak metastaz yaptığı belirtilmektedir (96).

2.3.13. Sosyoekonomik Durum ve Etnik Özellikler

Sosyoekonomik durum genellikle ekonomik gelir, çevresel faktörler, beslenme, kültür, davranış, eğitim, erişim ve tedavi sorunları gibi faktörler ile tanımlanabilir. Bu faktörler kanserin farklı etnik gruplarda etkisini değiştirebilmektedir. Bu faktörler ile ilişkili olarak siyah ırk ve sosyoekonomik durum iyi olmayan hastalarda kanser prognozu daha kötü olarak gözlemlenmiştir (97-99).

2.4. Tanı Yöntemleri

Meme CA taramasında, tanısında, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde MG, USG, MRG gibi radyolojik yöntemler ile beraber SM, KS, PEM ve PET gibi Nükleer Tıp yöntemleri kullanılabilir.

2.4.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Meme CA'da mortalite oranlarının azaltılabilmesinde en etkili yol meme CA'nın erken dönemde tespit edilmesidir. Bu amaçla çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Mamografi

Meme CA için çok değerli bir tarama ve teşhis aracı olarak başarı ile kullanılmakta olup meme CA tanısında standart tarama yöntemidir (100). Ayrıca tedavinin planlanması (tanısal MG) için de kullanılabilir (101).

MG özellikle genç kadınlarda yoğun glandüler meme dokusunda, geçirilmiş meme cerrahisine bağlı oluşmuş skar dokusunda, radyoterapiye bağlı doku yoğunluğunun artması durumunda, meme implantları, altta yatan fibrokistik hastalık, multifokal ve multisentrik lezyonlar varlığında yetersiz kalmaktadır (102).

ACS, 40 yaş ve üzeri kadınlara yıllık tarama MG'si önermektedir (103). Kırk yaşın altındaki kadınlarda kanser riskinin düşük olması, meme dokusunun radyasyona duyarlı olması ve gençlerde daha yoğun meme dokusundan dolayı MG rutin olarak önerilmemektedir (104-106).

Asimetrik dansite, parankimal kontur değişikliği, yapısal distorsiyon ve mikrokalsifikasyonlar MG'de malignite açısından şüphe uyandıran bulgulardandır (107, 108).

BI-RADS, MG'de saptanan lezyonun şüphe derecesini tanımlamak ve ortak bir dil kullanmak için oluşturulmuş bir grup sınıflamayı tanımlamaktadır (109). Buna göre mamografik görüntüleme dansite alanları ve kitleler, mikro ve makrokalsifikasyonlar, yapısal bozukluklar, duktal ektazi, meme içi lenf düğümü, fokal asimetrik dansite, deri ve meme başı çekilmeleri, deri kalınlaşması, deriye ait lezyonlar ve aksiller lenf düğümleri değerlendirilmektedir. Saptanan bulgular BI-RADS kriterlerine göre 0'dan 6'ya kadar derecelendirilmektedir.

BI-RADS 0-2 genellikle benign lezyonları düşündürmekte olup normal takip periyotlarında izlenmelidir.

BIRADS 3 kategorisindeki lezyonlar muhtemelen benign olarak kabul edilirler.

BI-RADS 4-5 lezyonları ise histopatolojik örnekleme gerektirmekte olup muhtemelen malign lezyon düşündürmektedir.

BI-RADS 6 histopatolojik olarak malignite saptanan lezyonları temsil etmekte olup bu olgularda MG, mamografik evreleme ve kemoterapi sonrası tedavi yanıtı değerlendirme amacı ile uygulanmaktadır (110) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. BI-RADS raporlama sistemi

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

Ultrasonografi

USG, seçilmiş vakalarda MG'ye ilave olarak kullanıldığında yararlı bir görüntüleme yöntemidir ancak tarama amacıyla etkinliği gösterilememiştir. USG başlıca semptomatik hastaların değerlendirilmesinde, MG'de saptanan kitlelerin detaylı incelenmesinde ve solid-kistik ayrımı ile bazı kitlelerde benign-malign ayrımının yapılmasında kullanılmaktadır (111, 112). Ayrıca dens, gebelaktasyondaki meme dokusunda, erkek hastada, mammografi bölgesinin dışında kalan alanları değerlendirmede ve meme implantı olan kadınlarda meme lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (113). Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kılavuz olarak da kullanılmaktadır (114). Meme koruyucu cerrahisi geçirenler, primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan vakalar, yoğun postoperatif skar dokusu olanlar ve çok dens meme parankimine sahip kadınlarda USG yetersiz kalabilmektedir (113).

Malign lezyonların sonografik özellikleri, spikülasyon, angular kenar, belirgin hipoekojenite, gölgelenme, kalsifikasyon, duktal uzanım, dallanma paterni, vertikal oryantasyon ve mikrolobulasyondur (106).

Benign lezyonların sonografik özellikleri, yoğun hiperekojenite, elipsoid konfigürasyon, hafif bilobülasyon veya trilobulasyon, ince ekojenik psödokapsül olarak tariflenebilir (112). USG'de malignite kuşkusu taşıyan lezyonların histopatolojik olarak incelenmesi gerekmektedir. USG, histopatolojik olarak örneklenmesi gereken lezyonların ince iğne biyopsisinin yapılmasına ve eksizyonel biyopsi için cerraha yol gösteren tel işaretleme ve radyoaktif işaretli lezyon lokalizasyonu için rehberlik etmektedir. USG'de izlenemeyen lezyonlarda ise MRG önerilmektedir (40).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, non invaziv ve iyonizan radyasyon kullanılmayan bir görüntüleme yöntemidir (115). Meme CA tanısı, evrelemesi ve diğer meme patolojilerin saptanmasında MG ve USG ile birlikte kullanılabilir (116). Meme görüntüleme yöntemleri arasında en yüksek sensitiviteye sahiptir. Duyarlılığı %85-100 arasında değişkenlik göstermektedir. Ancak in situ karsinomlarda ve 3 mm'den küçük lezyonların saptanmasında yetersiz kaldığı bildirilmektedir (117).

Meme MRG'nin endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (118, 119):

- Histolojik olarak kanıtlanmış Meme CA olgularında cerrahi öncesi dönemde aynı ve karşı taraf memenin değerlendirmesinde
- MG ve USG gibi modaliteler ile kesin tanısı konulamayan olgularda tanıya yardımcı olmak amacıyla
- Metastazlı olgularda primer kanser odağı aranırken memenin değerlendirilmesinde
- Operasyon sonrası dönemde lokal rekürrens ve cerrahi sınırın değerlendirilmesinde
- Neoadjuvan kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde
- Meme CA gelişme riski tüm yaşam süresince %20'den daha fazla olan yüksek riskli kadınlarda tarama amacıyla
- Meme protez implantların değerlendirilmesinde

- Sadece meme MRG’de vizüalize edilen lezyonlara biyopsi alanının belirlenmesinde

Ayrıca aşağıda tanımlanan olgularda yıllık MRG ile meme CA taraması önerilmektedir (118).

- BRCA mutasyonu taşıyanlar
- Birinci derece akrabalarda BRCA taşıyıcılığı, ama test edilmemiş kişiler
- Meme CA gelişme riski tüm yaşam süresince %20-25’den daha fazla olanlar.

2.5. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Memede malignite şüphesi oluşmuşsa, malignite ekartasyonu ve malign lezyonlara uygun tedavi seçeneğinin uygulanabilmesi için lezyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (120). BI-RADS 1 ve BI-RADS 2 lezyonlarda malignite riski olmadığından dolayı biyopsi ya da ileri bir incelemeye gerek yoktur (121). BI-RADS 3 lezyonlarda kanser olasılığı %3’ün altındadır ve 6 ay aralıklarla yakın takip önerilir. Takiplerde lezyonun boyutunda artış olması durumunda lezyona biyopsi önerilir. BI-RADS 4 ve BI-RADS 5 lezyonların malignite açısından biyopsi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir (110).

Meme lezyonunun örneklenmesinde kullanılan İİAB, enjektör yardımı ile lezyonlardan hücre alma; tru-cut biyopsi, lezyondan ufak parçalar halinde doku örnekleri alma prensibine dayanır (122). Tru-cut biyopsi ile in situ ve invaziv kanser ayrımı, kesin histolojik tiplendirme, tümör derecesinin tayini ve hormon reseptörlerinin analizi yapılabilmektedir. Sıklıkla palpe edilemeyen meme lezyonlarının (BI-RADS 4 ve bazı BI-RADS 5 lezyonlar) değerlendirilmesinde kullanılır (123). USG ve MRG, İİAB ve tru-cut biyopside kılavuz olarak kullanılmaktadırlar.

Eksizyonel biyopsi, cerrahi olarak lezyonun çıkarılması ile olur. Bazı özel histolojik tanılarda diğer yöntemler ile eksik tanı söz konusu olabileceği için eksizyonel biyopsi ile kesin tanı yapılması gerektiği belirtilmektedir (124). Eksizyonel biyopsi yöntemi BI-RADS 4 ve 5 lezyonlara yapılmaktadır (121).

Bu kapsamda histopatolojik örnekleme adına birçok yöntemin kullanılmasına, tanıya ve prognostik faktörlere katkısı, invaziflik derecesi ve uygulayıcının kişisel tecrübesi ile karar verilmektedir.

2.6. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Meme CA'da doğru evreleme tedavi planını oluşturmada en önemli basamaktır. Hastalığın yaygınlığının bilinmesi, prognozun belirlenmesi ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önemlidir (125).

Günümüzde meme CA için geleneksel olarak ve metastaz izlenen alanlar dikkate alındığında non invaziv tetkikler, rutin başlangıç evrelemesinde kullanılmaktadır. Kemik sintigrafisi, sentinel lenf nodu sintigrafisi ve F-18 FDG PET/BT hastalığın evreleme, tedavi yanıtı ve takibinde oldukça faydalı olmaktadır.

2.6.1. Sintimamografi

SM, meme CA tanısında çeşitli radyonüklidler kullanılarak uygulanan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (126). Tc-99m MİBİ'nin tümör hücreesindeki tutulumunda transmembran potansiyeli, hücre içindeki mitokondri sayısı ve MDR mekanizmasında rol oynayan P-glikoproteininin varlığı önemlidir (127, 128). Tc-99m MİBİ SM yöntemi, mamografinin meme CA tanısında özgünlüğünü artırmakta, memenin benign ve malign lezyonlarının ayırıcı tanısına yardımcı olmakta ve sonucu negatif gelen meme biyopsisi sayısının azaltılmasını sağlamaktadır (103,104). Ayrıca Tc-99m MİBİ SM yöntemi; aksiller lenf nodu metastazlarının belirlenmesi, kemoterapiye dirençli ya da duyarlı hastaların saptanması, kitlenin kemoterapiye cevabını değerlendirmesinde ve nüksün skar dokusundan ayırt edilmesinde non invaziv, güvenilir bir tanı metodu olarak kullanılmaktadır (129-132). Meme CA'lı MDR pozitif hastalar, kemoterapiye dirençli ya da düşük düzeyde yanıt vermektedir. SM, MDR pozitif hastaları non invaziv olarak belirleyebilmekte ve hastaların tedavi seçimine yardımcı olmaktadır (133, 134).

SM endikasyonları (135, 136):

- Şüpheli MG bulgularında,
- Yoğun meme dokusu ve parankimal meme bozukluğu olan hastalarda,
- Memede palpe edilen kitlesi olan ancak MG ile tanı konulamayan hastalarda,

- Meme implantlarında,
- Memenin iatrojenik yapısal bozukluklarında,
- Primeri bilinmeyen bir adenokarsinomun aksiller lenf nodu metastazında,
- Meme CA'nın yaygınlığını saptamada,
- Serum tümör belirteçleri yüksek olan palpe edilen kitlesi olmayan hastalarda,
- Bilateral meme CA ya da multisentrisite şüphesinde,
- Biyopsi alanlarının belirlenmesinde kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda, SM'nin non palpabl veya 1 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılığı belirgin şekilde düşüktür. Fibroadenom, apse gibi benign patolojilerde yanlış pozitiflikten dolayı özgüllük düşüktür. Son yıllarda genel kabul gören görüş, SM'nin bu sınırlamaları nedeniyle bir tarama testi olarak kullanılamayacağıdır. Fakat tanısız olmayan ya da değerlendirmede problemlerle karşılaşılan MG olgularında yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabilmesi görüşü de ağırlık kazanmıştır (137, 138).

2.6.2. Kemik Sintigrafisi

KS, Tc-99m ile bağlanmış fosfat bileşikler (Tc-99m MDP, Tc-99m-HMDP gibi) kullanılarak, planar ve/veya tomografik görüntüleme yapılabilen çok duyarlı bir nükleer tıp yöntemidir. Tüm vücut kemiklerinin metastaz yönünden non-invaziv bir şekilde aynı anda taranmasına olanak sağlayan tek görüntüleme yöntemidir. Yetişkin bir hastaya verilen aktivite dozu 740–1110 MBq (20–30 mCi) arasındadır. Kullanılan bu radyofarmasötikler kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından kemorezorpsiyon yoluyla tutulurlar. Kemik dokudaki artmış aktivite tutulumunun nedeni öncelikle artmış osteoblastik aktivite ve o bölgedeki artmış kan akımına bağlıdır (139-142). Kemik metastazları trabeküler kemikteki lezyon 1,5 cm'ye ulaşıncaya ve kemik mineral dokunun %40-50'si kaybedilinceye kadar anatomik yöntemlerle görüntülenemezler. KS metabolik değişiklikleri anatomik değişiklikler başlamadan önce görüntüleyebildiğinden radyografiye üstündür (143, 144).

Meme CA tanısı alan hastaların yaklaşık %70'inde hastalığın herhangi bir döneminde kemik metastazı gelişmektedir (145). Evre I meme CA'da pozitif sintigrafi sıklığı %2,5 iken evre III'de %16 olarak bildirilmiştir (125, 146, 147).

Meme CA hastalarında ortalama 4 yıllık izlem sonrası %36 oranında rekürrens görülmüş ve ilk rekürrens odağı ise iskelet sistemi olmuştur (125). Evre I, II ve iyi diferansiye tümörlerde rekürrens hızı düşük olmasına rağmen kötü prognostik faktörlere sahip meme CA'lı hastaların takibinde KS önerilmektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılacaksa tedavi sonrası ilk 3 ay içinde kemiklerdeki osteoblastik aktivite artışına dikkat edilmesi gerekir. Bu dönemde kemik sintigrafisinde lezyonların aktivite tutulumunda artış izlenir ve bu duruma alevlenme (flare) fenomeni denir (148-151).

2.6.3. Pozitron Emisyon Mamografi

PEM ile memede çok küçük boyutlardaki lezyonlar henüz anatomik olarak görüntülenebilecek düzeye gelmeden gösterilebilmektedir. Dünyada az sayıda merkezde bulunmaktadır. İntravenöz yolla verilen radyofarmasötüğün vücutta 60-90 dk içerisinde dağılması beklendikten sonra yüksek rezolüsyonlu PEM görüntüleme ile memede bulunan anormal dokuya ait tutulumlar 1,6 mm'ye varan duyarlılıkla detaylı bir şekilde ortaya konabilmektedir. PEM'in meme lezyonlarını göstermede duyarlılığı %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ancak görüntüleme alanına girmeyen derin, posterior lezyonlar ile küçük ve önceki biyopsilere bağlı yanlış tutulum PEM'in başlıca yetersiz kaldığı durumlardır (152). Konvansiyonel yöntemler ile birlikte kullanıldığında evreleme ve cerrahi planlamanın daha doğru olarak yapılmasını sağlayarak gereksiz meme biyopsilerin ve reeksizyonların önlenmesine ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilmektedir. Bunun yanında hastanın medikal tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde ve lokal nükslerin saptanmasında da anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (153).

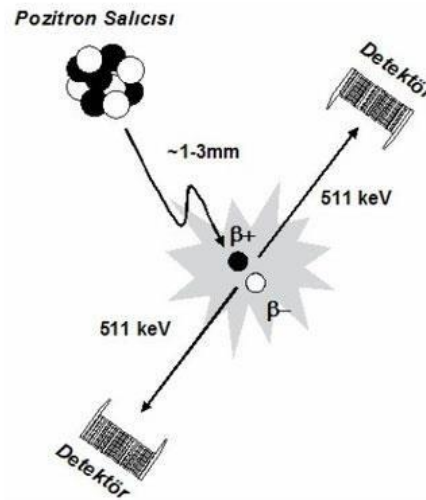
PEM endikasyonları (153);

- MRG veya MG'de şüpheli lezyon görülen hastalarda tanı amaçlı,
- Cerrahi öncesi planlama ve evreleme,
- Multisentrik/Multifokal tümörlerde diğer memede malignite araştırması,
- Aksiller lenf nodu metastazı değerlendirilmesi,
- Lokorejyonel nükste yeniden evreleme,
- Tedaviye yanıtının takibinde şeklinde sıralanabilir.

PEM, meme CA şüphesinde, MRG'nin duyarlılığının düştüğü (menstrüasyon proliferasyon fazı gibi) durumlarda, obez, kifotik, metal implantlı, klostrifobik hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (154).

2.6.4. Pozitron Emisyon Tomografisi ve F-18 FDG

PET, pozitron bozunumuna uğrayan radyonüklidlerin, 511 kilo elektron volt (keV) enerjili anihilasyon fotonlarını (Şekil 2.1) dedekte ederek farklı uzaysal düzlemlerde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntüler elde edilebilen modern bir görüntüleme yöntemidir.



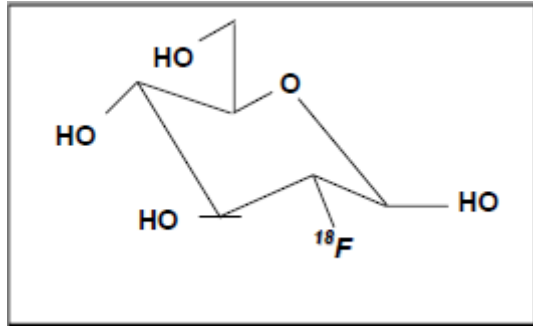
Şekil 2.1. Anihilasyon Olayı

PET, anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerine ek olarak fonksiyonel ve metabolik görüntüleme yapmaktadır. Onkolojik hastalıkların temelinde yatan moleküler ve biyokimyasal değişimlerin hastalığın erken aşamasında, anatomik değişiklikler meydana gelmeden tanınması, tedavi yaklaşımlarının değişmesine neden olur ve PET bu konuda oldukça faydalı bilgi vermektedir (11).

Günümüzde anatomik görüntülemeye yaygın olarak BT (PET/BT) kullanılmakla birlikte ülkemizde de birkaç merkezde kullanılmaya başlanılan

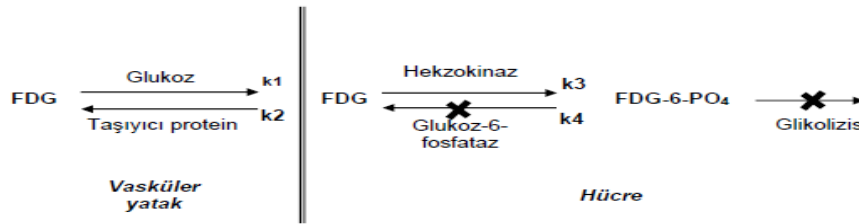
manyetik rezonans görüntüleme (PET/MRG) ile entegre cihazlar halinde kullanılmaktadır.

Birçok metabolik süreci anlamamıza neden olan PET’te rutin klinik uygulamalarda en sık kullanılan PET radyofarmasötiği F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bileşiğidir (11) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. F-18 FDG’nin Kimyasal Yapısı

Malign hücrelerin artmış glukoz kullanımını ve F-18 FDG hücre içinde birikmesi ve bu durumun PET ile görüntülemesi lezyonların glikolitik metabolizmasını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Malign hücrelerde artmış FDG tutulumu, artan hipoksi sonucu glikolizin artması ve glukoz taşıyıcı proteinler ile hegzokinaz miktarının artmasına bağlıdır. Günümüzde glukoz taşıyıcılarını kodlayan yedi gen bilinmektedir (GLUT I-VII). Fakat malign hücrelerin artmış glukoz alımından GLUT-I ve III’ün aşırı ekspresyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (70). GLUT-I iskemi veya hipoksi gibi glikolize daha fazla ihtiyaç duyulan durumlarda aşırı eksprese olur.



Şekil 2.3. FDG Uptake’inin Kompartman Modeli.

FDG glikoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içerisine girdikten sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür. Bu aşamada glukoz metabolizmasının aksine FDG-6-P, Glukoz-6-P izomeraz ile reaksiyona giremez. FDG-6-P düşük membran permeabilitesine bağlı olarak hücreden çok yavaş temizlenir. Ayrıca malign hücrelerde glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesinin düşük olması nedeniyle FDG-6-fosfat defosforile edilerek yıkılamaz ve hücre içerisinde birikir ve dedekte edilebilir hale gelir (155) (Şekil 2.3). Ancak hücrelerdeki glikoz metabolizması sadece tümör hücrelerinde artmadığı için FDG tümör için spesifik bir ajan olmayıp inflamatuvar lezyonlarda da artmış glikoliz hızı FDG tutulumuna neden olmaktadır (11).

F-18 FDG Dışı PET Radyofarmasötikleri

Hücre proliferasyon testlerinde DNA sentez hızı ölçülmektedir. Timidin DNA sentezine katılıp RNA sentezine katılmayan tek nükleotiddir. F-18 FLT, DNA sentezinde timidin gibi hücre içine alınır, fosforilize edilir ve hücreden dışarı çıkmazlar. Hücre içinde biriken F-18 FLT'nin dedeksiyonu ile DNA sentezinin ve hücre proliferasyonunun hızının ölçülmesi mümkün olur (156).

Tümörün yetersiz neovaskülarizasyonu hipoksiye yol açmaktadır. Hipoksik tümöral hücreler iyonizan radyasyonun sitotoksik etkilerine daha duyarlıdır. Tümördeki hipoksik durum varlığı kemoterapi ve radyoterapiye verilecek cevabın belirteci olmaktadır. En yaygın kullanılan hipoksi ajanı F-18 FMISO olup hipoksik hücreler pasif diffüzyon ile girer. Birçok çalışmada F-18 FDG ile F-18 FMISO tutulumunun korele olmadığı saptanmış olup bu durum tümörün farklı karakteristik özelliklerini göstermelerine bağlanmaktadır (157).

F-18 etil kolin ve F-18 metil kolin malignitelerde artmış hücre sentezini yansıtmaktadır (158).

Apopitoz görüntülemesinin özellikle onkolojide; hastalığın tanısı, prognoz seyri, tedavi yanıtının değerlendirilmesi gibi alanlarda büyük etkisi olacağı öngörülmektedir. F-18 Anneksin V ve F-18 ML10 apopitoz ajanlarıdır(159).

Son yıllarda kullanılmaya başlanılan F-18 NaF, kemik PET ajanıdır. Tutulum mekanizması Tc-99m MDP'ye benzemekle beraber daha iyi farmakokinetik özellikleri ve PET'in yüksek rezolüsyon avantajından dolayı osteoblastik kemik metastazlarını saptamada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (160).

Peptid reseptörleri ile yapılan görüntülemeler, spesifik ve yüksek affinite de peptid reseptörü taşıyan tümörlerde giderek önem kazanmaktadır. Nöroendokrin tümörler yüksek oranda somatostatin ve prostat kanserlerinde PSMA reseptör ekspresyonu son yıllarda en sık kullanılan peptid görüntüleme yöntemlerinin hedefi olmaktadır. Ayrıca literatürde gastrin salgılayan/bombesin, vazoaaktif intestinal peptid, nörotensin, kolesistokinin/gastrin, ekzedin ve RGD peptid analogları gibi peptid-reseptör görüntülemeye dayanan birçok çalışmaya rastlanmaktadır (161).

F-18 FDG PET/BT Görüntüleme Hazırlığı

Hastanın uygun şekilde hazırlanmasında temel amaç; myokard, iskelet kası, böbrekler, mesane, kahverengi yağ dokusu gibi normal dokularda radyofarmasötik tutulumunu azaltmak ve hedef dokuda (neoplastik hastalık) görüntüleme için uygun tutulumu sağlamaktır (162).

Hamilelik döneminde PET/BT görüntülemesi yapılmamalıdır. Uygulanan F-18 FDG düşük miktarlarda süte geçmektedir. Sütün daha sonra bebeğin beslenmesi için kullanılmak üzere enjeksiyon öncesi sağılması tavsiye edilir. Görüntülemeden 24 saat sonrasına kadar süt sağılmalı ve atılmalıdır. Daha sonra emzirmeye devam edilebilir (163).

Fizyolojik glukoz tutulumunu azaltmak ve serum insülin düzeyini bazale yakın tutmak amacıyla F-18 FDG uygulamasından önce, hastalar en az 6 saat aç olmalı ve su dışında başka bir içecek tüketmemelidirler. Özellikle su ile oral hidrasyon tavsiye edilmelidir. Dekstroz içeren intravenöz sıvılar veya parenteral beslenmenin 4-6 saat önce kesilmesi önerilir. Diyabetik hastalarda metformin kullanımı sorgulanmalıdır. Tüm vücut görüntülemede, F-18 FDG enjeksiyonu öncesinde ve tutulum fazında kahverengi yağ dokusu tutulumundan kaçınmak için, hasta soğuk olmayan bir odada uzanmış olmalıdır. İhtiyaç halinde battaniye kullanılabilir. Tüm hastalar, en az 6 saat öncesinden aşırı egzersizden kaçınmalı, görüntülemeden 5 dakika önce tuvalete gönderilmelidir (162).

F-18 FDG verilmeden önce kan glukoz seviyesi kontrol edilmelidir. Tümör tutulumu hiperglisemik durumlarda azalmaktadır. Kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'den yüksek ise randevu başka bir tarihe ertelenebilir. Kan şekerini azaltmak için insülin enjeksiyonu önerilebilir, fakat F-18 FDG enjeksiyonu insülin sonrasına ertelenmelidir. Oral antidiyabetikler ile kontrollü Tip II diyabet hastalarında, mümkünse 4-6 saatlik açlık sonrası enjeksiyon yapılmalı ve hasta kan şekeri regülasyonu için oral antidiyabetik alınımına devam etmelidir. Tip I diyabet ve insülinle kontrollü Tip II diyabet hastalarında ideal olarak normoglisemik durumda görüntüleme yapılmalıdır. Bu hastalarda PET çalışması sabahın geç saatlerinde yapılmalıdır. Hasta sabah 07.00'de normal bir kahvaltı sonrası kullandığı insülin dozunu enjekte etmeli, ardından herhangi bir yiyecek ve su dışında sıvı tüketmemelidir. Bu hastaların çekim öncesi kan şekeri kontrolü yapılmalı ve gereksiz beklemler önlenmelidir. Bir hasta sürekli insülin infüzyonu alıyorsa, PET mümkünse sabah erken saatte yapılmalıdır. İnsülin pompası, "gece ayarı" ile PET çalışması sonuna dek kullanılmalı, hasta çalışma sonrası kahvaltı yapmalıdır. Bazı merkezler, kan şekeri düşürülmesi amaçlı insülin verilmesini uygun bulmayıp, eğer verilirse de en az 4 saat beklenmesini önermektedirler (163). Bir çalışmada kısa etkili insülin uygulamasından 30 dakika sonra FDG enjeksiyonunun yapılmasının glukozun dağılımında ve görüntülemenin doğruluğunda önemli değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (164).

Transüretal kateter gerekli ise, enjeksiyon öncesi takılmalıdır. Küçük pelvik tümör varlığında, gerekli görülürse furosemid enjeksiyonu yapılabilir. Görüntülemeye geçmeden önce renal toplayıcı sistem ve mesanedeki radyasyon dozunu azaltmak için hasta tuvalete gönderilmelidir (162).

Çoğu tümör tipinde anormal F-18 FDG akümülyasyon alanlarını araştırmak için genellikle kafa tabanı–proksimal uyluk görüntüleme tavsiye edilir. Bu uygulamada, dış kulak yolundan uyluk ortasına 5 kadar tarama çekimi yapılır. Ancak, kafa derisi, kafatası, beyin veya alt ekstremitte tutulumu yüksek olasılıklı olan hastalarda tüm vücut tümör görüntüleme yapılması önerilir (162).

F-18 FDG PET/BT Emisyon Görüntüleme Protokolü

PET görüntüleme, 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 (162).

Konvansiyonel PET tarayıcılarda transmisyon görüntüleme için Germanyum-68 veya Sezyum-137 radyoaktif kaynakları kullanılmakta olup bu radyoaktif kaynaklardan yayılan ışınların görüntü alanındaki her bir kesite denk gelen vücut bölümlerinden geçerken uğradığı kayıplar ölçülerek sisteme kaydedilir. Emisyon görüntülerinin işlenmesi aşamasında aynı pozisyondaki transmisyon özelliklerine göre atenüasyon düzeltme işlemi yapılır (162). PET görüntülerinde birim piksel başına düşen radyoaktivite konsantrasyonunun bu şekilde daha doğru ve mutlak ölçümü mümkün olur. PET/BT kameralarında transmisyon görüntüleme yapmak için radyoaktif kaynak yerine X-ışın tüpü kullanılmaktadır. Bu durum kısa zamanda daha etkin atenüasyon düzeltme işlemi yapılmasına olanak sağlamakla birlikte aynı anda X-ışın transmisyon tomografi görüntülemesi yapılmış olmaktadır. Kombine PET/BT olarak da adlandırılan bu sistemlerde emisyon görüntülerindeki atenüasyon düzeltme işleminin doğruluğu artarken, aynı zamanda ve pozisyonda yüksek rezolüsyonlu morfolojik 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 (162).

Emisyon görüntüsünde, her bir yatak pozisyonu için görüntüleme zamanı 2 ile 5 dakika veya daha uzun olabilir. Yatak pozisyonu verilen aktivite, hastanın ağırlığı, PET cihazının duyarlılığına göre belirlenir. Kafatası ile uyluk ortasına kadar çekimde, toplam görüntüleme zamanı 15-45 dakika arasında değişir (162, 163).

Değerlendirme

PET görüntüleri, görsel ve kantitatif olarak değerlendirmektedir. Kantitatif değerlendirmede standart uptake değeri (SUV) en sık kullanılan parametre olup birim dokudaki radyofarmasötik tutulum yoğunluğunun vücut içerisindeki ortalama FDG yoğunluğuna oranlanan semikantitatif bir değerdir. SUV, birim alandaki

radioaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına normalize edilmesi ile hesaplanmakta olup matematiksel olarak aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi(MBq)/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi/MBq)/Vücut ağırlığı (g)}}$$

SUV değerleri içerisinde rutin klinik pratikte en çok kullanılan SUVmax hesaplanmasında tümör lezyonuna çizilen VOI içinde yer alan ve maksimum aktivite taşıyan voksel ölçülür (165). SUVmax değeri kolay klinik kullanımı nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Ancak SUVmax değeri çizilen ilgi alanındaki en yüksek pikselde ölçülen maksimum glikoz metabolizmasını yansıtmakta olup tümöral kitlenin toplam F-18 FDG tutulumunu göstermemektedir (147, 166). Bu nedenle farklı SUV parametrelerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu parametrelerden biri SUVpeak değeridir. SUVpeak, VOI içerisindeki voksel değerlerinin ve maksimum aktiviteye sahip vokselin ortalamalarının alınması ile hesaplanır. Ancak SUVpeak değeri de SUVmax değeri gibi çizilen ilgi alanına duyarlılık göstermektedir.

Kullanılan bir diğer ölçüm parametresi SUVmean değeridir. SUVmean değeri üç boyutlu olarak çizilen fonksiyonel tümör volümü içerisindeki ortalama aktivite konsantrasyonunu vermektedir. Metabolik olarak aktif tümör hacminin değişimi, tedavi öncesi ve sonrası ölçülen SUVmean değerlerinin standardizasyonunu kısıtlamaktadır

SUV değerleri dokuda gram başına düşen metabolik aktiviteyi gösterirken tümörün genel metabolik aktivitesini tam olarak yansıtmamaktadır. Bir tümörün dokuda gram başına düşen metabolik aktivite değişmeden boyutları artıp azalabilmektedir (167). TLG parametresi ile fonksiyonel tümör karakterizasyonun daha iyi yapılabileceği düşünülmektedir. Total lezyon glikolizi hem metabolik tümör hacmi hem de tümörün ortalama aktivite konsantrasyonu dikkate alınarak hesaplanmakta olup formül aşağıda gösterilmiştir (147).

$$TLG (g) = MTV (\text{metabolik tümör hacmi}) (ml) \times SUV_{\text{mean}} (g/ml)$$

MTV, belirli bir eşik değere göre çizilen total tümör hacmini göstermektedir. Yüksek glikolitik aktiviteye sahip tümör hücrelerinin volümetrik olarak ölçümü olarak ifade edilmektedir (15). Teorik olarak MTV ve SUV_{mean} ölçümlerinden elde edilen TLG parametresi, tümörün volümetrik ve metabolik durumunu birlikte gösterdiği için tümör biyolojisini yansıtan değerli bir parametre olarak kabul edilmektedir (15). MTV ve TLG ölçümü, tümörün en yüksek FDG tutulum değerinin %40-50 arasındaki değerleri eşik değer kabul edilerek belirlenmektedir (168). Tümörün toplam metabolik aktivitesi hakkında bilgi veren bu parametrelerin, SUV_{max} ya da SUV_{peak} değerlerine göre klinik üstünlükleri yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Baş-boyun, özefagus ve meme CA'lı hastalar ile yapılan serilerde tedavi öncesi PET görüntülemelerinde TLG düzeylerinin tedaviye yanıt düzeyini ve prognozu öngörmede daha iyi olduğu ifade edilmiştir (169-171).

F-18 FDG'nin Fizyolojik Biyodağılımı

F-18 FDG'nin fizyolojik tutulumu değişebilen derecelerde beyin, miyokard (bazı hastalarda uzun süreli açlığa rağmen tutulum belirgin olabilmektedir), meme, karaciğer, dalak, mide, barsaklar, böbrekler ve idrarda, kas ve lenfoid doku (tonsiller gibi), kemik iliği, tükrük bezleri, timus, uterus, overler, testisler ve kahverengi yağ dokusunda izlenebilmektedir. Tüm vücut çalışmalarında, F-18 FDG'nin gri cevherde fizyolojik tutulumu yüksek olduğu için serebral metastazların gösterilmesinde duyarlılık rölatif olarak düşmektedir (162).

Neoplasmlarda, granülasyon dokusunda (örn: iyileşen yaralar), enfeksiyonlar ve enflamatuar proseslerde F-18 FDG'nin artmış tutulumu görülmektedir (11).

Tümör ve çevresel tutulum arasındaki kontrastın derecesi pek çok parametreye bağlı olarak değişebilmektedir;

- Tümör histolojisi (tümörün FDG tutulum paterni),
- Canlı tümör hücrelerinin volümü,

- Görüntüleme sırasındaki hareket (solunum artefaktına bağlı bulanık sinyal gibi),
- Komşu dokulardaki fizyolojik FDG tutulumu gibi.

Hastalara FDG PET görüntülemesi öncesi uygulanmış her türlü girişimin (operasyon, biyopsi örnekleme) zamanı ve lokalizasyonu bilgisi detaylı olarak alınmalı ve bu girişimlere bağlı yara iyileşme süreçlerinin hastaya ve işleme bağlı olarak değişebileceği akılda tutularak yorumlamanın yapılması gerekmektedir.

Kesin veriler olmamakla birlikte,

- Son kemoterapi ile PET arasında tümör metabolizması ve sistemik etkilerinin en aza indirilmesi amaçlı en az 10 gün süre geçmelidir (163).
- Growth faktörlerin (Gm-CSF) etkisi ya da artmış kemik iliği tutulumu 2 haftadan fazla sürmemektedir, görüntüleme zamanı tedavi süresine göre belirlenmelidir (163).
- Radyoterapi sonrası radyoterapinin inflamatuvar etkilerinin en aza indirilmesi amaçlı PET çalışmasının radyoterapinin bitiminden 2-3 ay sonra planlanması gerekmektedir (163).

Neoadjuvan tedaviler sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinin mümkün olan en erken dönemde yapılması gerekliliğinden kemoradyoterapi sonrası 1. ayda PET/BT çalışması yapılabilmektedir (162, 163).

Yalancı Pozitif Bulgular

- Fizyolojik tutulumlar; baş ve boyunda tükrük bezleri ve lenfoid doku tutulumu, tiroid bezi, kahverengi yağ dokusu, timus (çocuklarda), laktasyonda meme dokusu, areola, çizgili ve düz kaslar (hiperinsülinemi), gastrointestinal (özefagus, mide, barsak gibi), genitoüriner (menstrüel siklus döneminde uterusu ya da overde korpus luteum kisti)
- Enflamatuvar prosesler; cerrahi işlem sonrası enflamasyon, enfeksiyon veya hematoma, biyopsi veya amputasyon yeri, radyoterapi sonrası, bölgesel granümatöz-enflamatuvar hastalıklar (sarkoidoz, mantar enfeksiyonu veya mikobakterial hastalıklar gibi), stoma bölgesi (trakea veya kolon) ve drenaj tüpleri, enjeksiyon alanı, tiroidit, özefajit, gastrit veya inflamatuvar barsak

hastalıkları, akut ve nadiren kronik pankreatit, akut kolanjit ve kolesistit, osteomyelit, yeni kırık bölgesi veya eklem protezi, lenfadenit.

- Benign neoplaziler; hipofiz adenomu, böbreküstü bezi adenomu, tiroid foliküler adenomu, tükrük bezi tümörleri (Whartin tümörü, onkositoma veya pleomorfik adenom gibi)
- Kolonun adenomatöz polipleri ve villöz adenom, overde tekoma ve kistadenom, dev hücreli tümör, anevrizmal kemik kisti, leiomyom
- Hiperplazi veya displazi, Graves hastalığı, Cushing hastalığı, kemik iliği hiperplazisi (anemi veya sitokin tedavisi gibi), kemoterapi sonrası timik hiperplazisi, Fibröz displazi, Paget hastalığı
- İskemi; Hiberne miyokard
- Artefaktlar; PET ve BT görüntülerinin uyumsuzluğuna bağlı attenüasyon düzeltme artefaktları, polikromatik BT enerjilerini anihilasyon fotonlarının 511 keV'lik enerjisine çevirirken yapılan hatalar metal veya yoğun baryum etrafında artefaktlara yol açabilmektedir. Ancak bu hatalar yeni dönüştürücü algoritmalar ile daha nadir görülmektedir (162).

Yalancı Negatif Bulgular

Lezyonun boyutunun küçük olması (Sistem rezolüsyonununun 2 katından daha az), tümör nekrozu, yakın tarihte uygulanan kemoterapi veya radyoterapi, yakın tarihte uygulanan yüksek doz steroid tedavisi, hiperglisemi ve hiperinsülinemi, düşük gradeli bazı tümörler (sarkom, lenfoma veya beyin tümörü gibi), geniş müsinöz komponentli tümörler, özellikle iyi differansiye hepatosellüler, genitoüriner ve prostat kanserleri gibi durumlar F-18 FDG PET/BT'nin yalancı negatifliklerini oluşturmaktadır (162).

F-18 FDG PET/BT Endikasyonları

- Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
- Şüpheli nodüler/kitlesele lezyonlarda benign/malign ayırıcı tanısı,
- Mevcut kitlede uygun biyopsi yerinin belirlenmesi,
- Kanserinin ilk bulgusu olarak primeri bilinmeyen tümör metastazı fark edildiğinde ya da paraneoplastik sendromlu hastada primer tümörde evreleme
- KT/RT cevabı değerlendirmede,

- Tedavi sonrası fizik muayenede ya da diğer görüntüleme çalışmalarında saptanan anormal bulguların tümöral yapıdan fibroz/nekroz ayrımının yapılması,
- Tümör belirteçlerinin yükseldiği durumlarda tümör rekürensini saptanması dolayısıyla nükslerin erken tanısı, tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
- Radyasyon tedavi planlamada rehberlik amaçlı,
- Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması F-18 FDG PET/BT'nin en sık endikasyonlarından (172).
- Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde; enfeksiyon/enflamasyon odağı araştırılmasında,
- Cerrahi tedavi düşünülen medikal tedaviye dirençli epileptojenik odak belirlenmesi,
- Alzheimer hastalığının erken tanısı ve diğer demans tiplerinden ayırıcı tanısı,
- Canlı myokard dokusunun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (162).

2.7. Meme Kanseri Tanısı

Primer tümör tanısında, F-18 FDG PET/BT meme parankim yoğunluğundan, önceden uygulanmış olan tedavilerden ve meme protezinden etkilenmemekte olup %68-100 duyarlılığa ve %83-100 özgüllüğe sahiptir (173). F-18 FDG uptake'i gösteren meme lezyonu malignite açısından şüpheli kabul edilip biyopsi yapılması gerekir (124). F-18 FDG PET/BT'de yalancı pozitiflik oranı %5 dolayında olup bazı benign durumlarda (enflamasyonda, fibroadenomlarda ve duktal adenomlarda) yalancı pozitif F-18 FDG tutulumu bildirilmektedir (174, 175). F-18 FDG PET/BT'in meme CA için yalancı negatiflik oranı %5,5 ve negatif öngörü değeri %88'dir (174).

Primer odağın F-18 FDG tutulum miktarı kanserin histolojik ve biyolojik özelliklerine bağlı değişmektedir. Bir cm'nin altındaki küçük lezyonlarda tanısal duyarlılık belirgin düşüktür. Tümör boyutu artışı ile birlikte özellikle 2 cm'den büyük lezyonlarda duyarlılık önemli ölçüde artmaktadır (176).

İnvaziv duktal karsinomların F-18 FDG tutulum miktarı invaziv lobüler karsinomlara göre daha fazladır. Lobüler karsinomlar SUVmax değerleri düşük

olduğundan F-18 FDG PET/BT ile tespit edilememektedirler. Düşük proliferasyon indeksine sahip kanser tipleri ile in situ karsinomlarda F-18 FDG tutulumu oldukça düşük olup yalancı negatifliklere neden olabilmektedir (176). MG ve MRG'nin yetersiz kaldığı yoğun meme yapısına sahip genç hastalarda, memede implant olanlarda, kalsifikasyon içermeyen duktal karsinoma in situ varlığında, memede lezyon yok iken (Tx) aksiller kitlesi olanlarda ve multifokal lezyonlarda F-18 FDG PET/BT önemli bilgiler sağlayabilmektedir (176).

2.7.1. Evreleme

Meme CA'da evreleme bölgesel ve sistemik hastalık olarak ayrımlanabilir. Pre-operatif dönemde lenf nodlarının durumu, evrelemede en önemli aşama olup bu basamakta klinik değerlendirme çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Bir çalışmada aksiller lenf nodu metastazını saptamakta F-18 FDG PET/BT'in duyarlılığı %61, özgüllüğü %80 olarak bulunmuştur (177). Ancak aksiller lenf nodu metastazını saptamakta F-18 FDG PET/BT'in duyarlılığı düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Klinik olarak lenf nodu negatif kabul edilen olguların %40'ında histopatolojik inceleme ile metastaz saptanırken, klinik olarak aksiller lenfatik invazyon düşünülen olguların sadece %60'ında metastaz saptanmaktadır (178). Genel olarak aksiller lenfatik invazyon, primer lezyon boyutu ilişkili olduğundan F-18 FDG PET/BT çalışması 2 cm ve üzerindeki lezyonlarda önerilmektedir (173). F-18 FDG PET/BT, aksiller lenf nodlarındaki mikrometastazları rezolüsyon sınırı nedeniyle gösteremediğinden ve reaktif lenf nodlarında yanlış pozitiflikleri nedeniyle aksiller nodal evrelemede kullanımını sınırlamaktadır.

Mediastinal ve internal mammarian lenf nodu tutulumlarını göstermekte F-18 FDG PET/BT'in duyarlılığı %85 iken BT'ninki %54 civarındadır (179). Meme CA hastalarında internal mammarian lenf nodu metastazı görülme olasılığı %8-25 arasındadır (180, 181). F-18 FDG PET/BT, olguların yaklaşık %36'sında evrelemeyi değiştirerek; yaklaşık %20'sinde ise daha önceden saptanmamış lenf nodu, uzak metastaz veya ikincil primer tümör saptayarak hastaların yaklaşık %58'inin klinik yönlenmesi değişmiştir. Aksiller lenf nodu cerrahisinde sıklıkla sentinel lenf nodu biyopsisi kullanılmaktadır (182, 183).

F-18 FDG PET/BT ile beklenmedik uzak metastaz saptanmasında konvansiyonel görüntüleme metotlarından daha üstün olduğu gösterilmiştir (184).

2.7.3. Tekrarlayan Tümör Saptanması

Standard tedavileri yapılmış takipte olan hastada serum tümör belirteçlerinde (Ca 15-3, CEA) yükselme ve yeni ortaya çıkan semptom / bulgu tekrarlayan tümörü akla getirmektedir. Tekrarlayan meme CA'nın daha morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan erken tespiti ve doğru olarak yeniden evrenmesi tedavi seçeneklerini etkileyebilir. Anatomik görüntüleme yöntemleri özellikle cerrahi ve radyoterapi gibi tedavi sonrası oluşan skar gibi değişiklikler ile nüks hastalığın ayırımında sınırlı kalmaktadır (185).

Bölgesel nükslerin saptanmasında F-18 FDG PET/BT'in duyarlılığı yaklaşık %100 olarak bildirilmiştir. Nüks hastalığın değerlendirilmesinde çeşitli çalışmalar F-18 FDG PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğunu göstermiştir. Bu konuda yapılan meta analiz raporlarında nüks ve metastatik hastalığın saptanmasında F-18 FDG PET/BT'nin %96 sensitivite ve %95 spesifite gösterdiği saptanmıştır (186, 187).

Meme CA'da lokal tekrarlayan tümör sıklıkla göğüs duvarı ve supraklaviküler lenf düğümlerinde görülmektedir. İnternal mammarian ve mediastinal lenf nodları başlıca intratorasik nüks alanları olup bu nükslerin saptanmasında da F-18 FDG PET/BT, BT'ye üstünlük göstermektedir (179).

En sık uzak metastaz ise kemik yapıya olmaktadır (188, 189). Kemik metastazları osteoblastik, osteolitik veya ikisinin de beraber görüldüğü mikst tipte olabilir (190). Meme CA genellikle mikst tipte metastaz oluşturmaktadır. Hastada kemik metastazı şüphesi olduğunda ilk tercih edilecek yöntem kolay ulaşılabilen, ucuz ve duyarlı bir görüntüleme olan KS'dir. Ancak KS osteolitik kemik metastazlarında düşük duyarlılığa sahiptir (191, 192). F-18 FDG PET/BT özellikle kemik iliğini tutan ve litik yapıdaki metastazları, kemik sintigrafisi ise osteoblastik metastatik lezyonları saptamakta daha duyarlıdır (193).

Son zamanlarda kullanıma giren F-18 NaF PET/BT ile KS'den daha fazla lezyon saptanabilmekte ve lezyonlar daha erken gösterilebilmektedir (194).

2.7.4. Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

Primer tümörün evresini küçülterek sonraki lokal tedavinin (cerrahi veya radyoterapi) etkinliğini arttırmak ve morbiditeyi azaltmak amacıyla bu hastalara pre-operatif kemoterapi tedavi uygulanmaktadır.

Lokal ileri evre meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılan ve tam patolojik yanıt alınan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %96 olarak bildirilmiştir (195). Neoadjuvant kemoterapiye yanıt alınması hastaliksız sağ kalım süresini de uzatmaktadır (196). Ancak tedaviye tümör yanıtı büyük değişkenlik göstermektedir (197).

Tedaviye tam yanıtın doğru değerlendirilmesi histopatolojik olarak hastalığın olmadığını tespit edilmesi şeklinde olmakla birlikte bu yaklaşım tedavinin erken döneminde pek mümkün değildir. Tedaviye yanıtın erken aşamada saptanması için tedavi başlamadan önce F-18 FDG PET/BT bazal çalışma olarak yapılır. PERCİST kriterlerine göre tedavi sonrası çalışmada metabolik olarak aktif tüm lezyonların kaybolması tedaviye tam yanıt ve tedaviden önce en yoğun lezyon ile tedaviden sonraki en yoğun lezyon arasında SULpeak değerinde %30 üzerinde azalma tedaviye kısmi yanıt olarak kabul edilir (198, 199). Morfolojik görüntüleme yöntemlerinin aksine, F-18 FDG PET/BT ile tedavi başlangıcından sonra 8. günden itibaren, henüz anatomik değişiklikler oluşmadan önce metabolik değişiklikler saptanabilmektedir (200). F-18 FDG PET/BT'nin tek kısıtlaması tam yanıt veren olgular ile rezidüel mikroskobik hastalığı olan olguların ayırt edilememesidir (198, 200). Tek doz kemoterapiden sonra yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinin tam patolojik yanıt oranını ön görmedeki duyarlılığı %90-100, özgüllüğü %74-85 olarak saptanmıştır (200). Başka bir çalışmada ise F-18 FDG PET/BT'nin iki kür kemoterapiden sonra tedavi yanıtı ön görme duyarlılığı %89, özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur (201).

Meme CA'da RT, meme cerrahisi sonrası adjuvan, cerrahi sonrası izole rekürrens durumunda ve metastatik hastalık tedavisinde uygulanabilir (202) Meme CA'da F-18 FDG PET/BT'nin adjuvan RT planlamada gerçek tümör yatağının belirlenmesinde ve boost doz verilecek alanın çizilmesinde belirgin katkısı mevcuttur (202). Mastektomi ve aksiller diseksiyon geçiren hastalarda bölgesel nüks en sık

göğüs duvarında ve supraklaviküler lenf nodlarında olmaktadır. F-18 FDG PET/BT bölgesel nüksü saptamada anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha duyarlıdır. Ayrıca F-18 FDG PET/BT soliter/metastatik hastalığın tespitinde de oldukça önemli olup bu iki grupta lokal RT ile kür sağlanabilmektedir (203). RT sonrası tedavi sonrası oluşan skar vb. değişiklikler bölgesel nüksü tümörden ayırt etmede anatomik görüntüleme yöntemleri yeterli olamamaktadırlar. F-18 FDG PET/BT, canlı tümör dokusunu diğer görüntüleme yöntemlerinden erken tespit edip sağ kalıma olumlu katkı yapmaktadır (204).

ER pozitif meme CA'da hormonal tedavi sonrası 7-10 günde ağrı gibi şikayetlerde artma ve serum kalsiyum ve alkalen fosfotaz değerlerinde yükselme olabilmektedir. Klinik alevlenme (flare fenomeni) olarak tanımlanan bu durum ER pozitif ileri evre meme CA hastalarının %5-20'sinde görülebilmektedir. Tümör hücrelerinde tedavi yanıtına bağlı gelişen bu durum F-18 FDG uptake'inde artışa neden olabilmektedir (205). Bu yüzden hormonoterapi sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT tetkiki yorumunun dikkatli yapılması gerekmektedir (202).

2.7.5. Prognoz Tahmini

Tümördeki F-18 FDG tutulumu; canlı hücre yoğunluğu, hücre proliferasyon oranı ve agresiflik ile ilişkili metabolik parametre olup kanser biyolojisi ve davranışı hakkında önemli bilgi vermektedir. Yüksek Ki-67 değerlerine sahip agresif meme tümörlerinde FDG tutulumu fazla olmaktadır (206). Bu nedenlerden dolayı F-18 FDG PET/BT görüntüleme meme kanserli olgularda tedavi sonrası prognozu ön görmede klasik yöntemlere önemli üstünlük gösterir.

F-18 FDG PET/BT özellikle çelişkili bulguları olan olgularda klasik yöntemlere göre daha doğru bilgiler vermektedir. Prognostik doğruluk F-18 FDG PET/BT ile %90, klasik yöntemler ile %75 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası pozitif bir F-18 FDG PET/BT görüntüsü kötü prognozün göstergesidir (207).

Meme CA'da primer lezyonun yüksek F-18 FDG tutulumu, tümörün aksiller yayılımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (208). Tümör grade'inin yükselmesi ile tümör FDG tutulum yoğunluğu arasında anlamlı ilişkinin bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (209). Histopatolojik alt tipin SUVmax'ı etkilediğini gösteren bir bulgu olarak lobüler meme CA'nın duktal karsinomaya göre düşük uptake görülmüştür

(210). Meme CA'da Ki-67, ER, PR, cerbB2 ve p53 genleri ile SUVmax değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada Ki-67 haricindeki diğer prognostik faktörler ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır (176). Tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT ile elde edilen F-18 FDG tutulum yoğunluğunun tümör davranışını ve prognozu değerlendirmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir (202).

2.7.6. Meme Kanserinde Diğer PET Ajanlarıyla Yapılan Uygulamalar

Moleküler görüntüleme yöntemi olan PET/BT, geliştirilen yeni radyofarmasötikler ile meme CA'nın biyolojik süreçlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak hedef tedavi için uygun hasta seçimini ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde önemli bulgular vermektedir (202).

F-18-estradiol ile meme tümörünün reseptör durumu ve tedaviye yanıt saptanabilmektedir (211). FES tümörde östrojen reseptör ekspresyonu ile korele bir şekilde tutulum göstermektedir. Yapılan bir çalışmada F-18 FES PET/BT'nin olguların %48'inde tedavi yönetiminde değişiklik yaptığı saptanmıştır (212). Anti-östrojen tedavisi alan hastaların bir kısmı tedaviden sonra kısa süreli klinik "flare fenomeni" yaşayabilmekte ve bu dönemde lezyonların FES tutulumu artmaktadır (205).

Meme CA hücrelerinde bulunan diğer reseptör progesteron reseptörüdür. Progesteron reseptörünün in-vivo görüntülenmesi için çok az sayıda çalışma mevcuttur. F-18 flo-ro-furanyl norprogesterone (F-18 FFNP), progesteron analogu olup progesteron reseptörü pozitif olan tümörlerde daha yoğun tutulum saptanmıştır (213).

Meme CA'nın %15-20'sinde yüksek oranda saptanan HER-2 reseptörünü saptayabilmek için monoklonal antikor olan trastuzumab, indium-111, galyum-68, bakır-64 ve zirkonyum-89 radyonüklidler ile bağlanmıştır. Zrkonyum-89 trastuzumab ile yapılan bir çalışmada, HER-2 pozitif kanserlerin anlamlı düzeyde tutulum gösterdiği bulunmuştur (214).

Anjiogenezis birçok kanser türünde olduğu gibi meme CA'da da bağımsız bir prognostik faktör olup tümör kan akımı miktarı anjiogenezis ile birlikte orantılı olarak artmaktadır. Oksijen-15 ile işaretili su kullanılarak yapılan PET alışması, tümör kanlanmasının ölçülmesi ile tümör kan akımını anlaşılması sağlar (202).

Meme CA'da somatostatin reseptörü varlığını araştıran bir çalışmada somatostatin reseptörü tip I'i (daha yüksek oranda olmak üzere) ve II'yi eksprese ettiği saptanmıştır (215). Son yıllarda yapılan çalışmalarda meme CA'lı hastalarda, PET ajanları ile yapılan somatostatin reseptör görüntülemenin yüksek duyarlılık ve özgülük oranları bulunmuştur (216-218). Bu durum, radyoaktif işaretili somatostatin analoglarının teranostik ajan olarak kullanılabilmesine olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, histopatolojik yöntemlerle yeni tanı almış, operasyon ve neoadjuvan tedavi öncesi klinik tarafından F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılması uygun görülen meme CA'lı hastalar değerlendirildi. Aynı memede birden fazla lezyonu saptanan 3 hasta ile her iki memede birden fazla lezyonu saptanan 2 hastanın en büyük lezyonun histopatolojik ve F-18 FDG PET/BT verileri değerlendirildi. Çalışmamızda, tümör boyutunun 1 cm altında olduğu meme CA'lı hasta bulunmamaktaydı.

PET/BT görüntülemesi 6 kesitli BT ile entegre PET tarayıcı (Siemens Biograph LSO 6 PET/BT Illionis, ABD) ile yapıldı. Asgari 4 saat açlıkta, kan glukoz seviyesi 150 mg/dl'nin altında olan hastalara IV yoldan 444–629 MBq (12-17mCi) F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı. FDG enjeksiyonu sonrası radyofarmasötüğün biyodağılımının tamamlanması amacıyla 1 saat süreyle sakin bir odada istirahat eden hastalar mesane boşaltıldıktan sonra PET/BT tarayıcı yatağına yatırıldı. Önce topogram, ardından verteks-uyluk proksimalini içeren bölgenin IV kontrastsız düşük doz BT ve aynı bölgenin PET görüntüleri alındı. PET görüntüleri genellikle 7–9 yatak pozisyonunda ve 2 dk/yatak olacak şekilde uygulandı. PET görüntüleri *iterative* yapılandırma ile yeniden düzenlenerek atenüasyon düzeltmesi yapıldı. Sagittal, koronal ve transvers kesitler elde edildi.

Görüntülerin görsel değerlendirilmesi ve yorumlaması iki hekim tarafından F-18 FDG PET/BT verilerinin kantitasyonu ise bir hekim tarafından yapıldı. Çevre dokulardan daha yoğun olarak artmış F-18 FDG tutulumu gösteren ve fizyolojik tutulum olarak değerlendirilmeyen alanlar pozitif olarak değerlendirildi.

Tümör çevresine çizilen hacimsel ilgi alanındaki SUVmax ve SUVmean değerleri kaydedildi. MTV değeri, tümör etrafında ROI çizimi sonrası ticari firma (MI Apps; Siemens) yazılım yardımı ile tümör SUVmax değerinin %42'si eşik değer kabul edilerek bulundu. TLG değeri, MTV ve SUVmean değerlerinin çarpılması ile elde edildi. SUVmax değeri; plazma glukoz düzeyi, enjeksiyondan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmenin tipi gibi faktörlerden etkilenmesinden dolayı geri plan aktivitesi hesaplamasında karaciğer

standart organ olarak belirlendi. Daha sonra primer tümörün SUVmax'ı ile karaciğerde 3 cm çaplı çizilen dairesel ilgi alanından elde edilen SUVmean'e oranlandı.

PET/BT görüntülerinden elde edilen primer tümörün SUVmax, SUVmean, tm SUVmax/kc SUVmean, MTV ve TLG değerleri ile tümörün histolojik tipi, çapı, grade'i, immünohistokimyasal özellikleri (ER, PR, c-erbB2, Ki-67) ve F-18 FDG PET/BT ile saptanan aksiller nodal tutulum ve uzak metastaz durumu karşılaştırıldı. Bunların dışında immünohistokimyasal sınıflama ve menopoz durumu ile metabolik parametreler arasındaki ilişki de incelendi. İmmünohistokimyasal analizde ER, PR ve c-erbB2 (HER2/neu) durumları değerlendirildi. %10'dan düşük ER ve PR ekspresyonu gösteren tümörler negatif, %10 ve üzeri ER ve PR ekspresyonu gösteren tümörler ise pozitif olarak kabul edildi. HER-2 durum değerlendirmesinde ise immünohistokimyasal analiz sonucunun negatif ve 1+ olduğu tümörler HER-2 açısından negatif olarak kabul edildi. İmmünohistokimyasal analizde 2+ boyanmanın izlendiği durumda ise Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi kullanılarak kesin sonuca ulaşıldı. İmmünohistokimyasal analiz 3+ boyanan tümörler veya FISH yöntemiyle pozitif saptanan vakalar HER-2 açısından pozitif olarak kabul edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi sonuçları \leq %14 veya $>$ %14 olarak 2 grupta incelendi. İmmünohistokimyasal sınıflama ile hastalar 5 gruba ayrıldı. Histolojik grade Scarff-Bloom-Richardson grade'leme sistemi kullanılarak hastalar 3 gruba ayrıldı.

İstatistiksel analizler yapılırken SPSS® 21 bilgisayar programı (ver. 21.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu analiz edildi. Sürekli veriler ortanca değeri ile kategorik veriler ise sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler iki grupta karşılaştırılırken Mann Whitney-U testi kullanıldı. İki'den fazla grupta ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki araştırılırken Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 80558721/46 sayılı onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız, 94 kadın hastadan oluşmakta olup hastaların yaş ortalaması 54,22±13,09 (28-85), ortanca=54,50 (43,75-63,00) idi.

Tablo 4.1. Genel hasta analizi

<u>Yaş</u>	
Ortalama-(Aralık)	54,22±13,09 (28-85)
<u>Histoloji</u>	
İnvaziv duktal karsinom	70 (%74,5)
İnvaziv lobüler karsinom	24 (%25,5)
Nöroendokrin karsinom	5
Müsinöz karsinom	5
Solid papiller karsinom	4
Medüller karsinom	
Tübüler karsinom	
Apokrin karsinom	
Glikojenden zengin tip karsinom	
Kribriform karsinom	
<u>Grade</u>	
I	23 (%24,5)
II	35 (%37,2)
III	36 (%38,3)
<u>T evre</u>	
T1c	25 (%26,6)
T2	52 (%55,3)
T3	11 (%11,7)
T4	6 (%6,4)
<u>Aksiller Lenfatik Tutulum</u>	
Var	25 (%26,6)
Yok	69 (%73,4)
<u>M evre</u>	
M0	86 (%91,5)

Tablo 4.1. “Devam” Genel hasta analizi

M1	8 (%8,5)
<u>İmmünohistokimyasal sınıflama</u>	
Luminal A	19 (%20,2)
Luminal B HER-2(-)	31 (%33,0)
Luminal B HER-2(+)	29 (%30,9)
HER-2(+)	9 (%9,6)
çlü negatif	6 (%6,4)

Yetmiş hastada invaziv duktal karsinom, 5 hastada nöroendokrin karsinom, 5 hastada müsinöz karsinom, 4 hastada invaziv lobüler karsinom, 3 hastada solid papiller karsinom, 2 hastada medüller karsinom, 2 hastada tubüler karsinom 1 hastada apokrin karsinom, 1 hastada glikojenden zengin tip karsinom ve 1 hastada kribriiform karsinom saptandı. Alt gruplarda hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak analiz yapılmadı.

Çalışmamızdaki hastaların 35’i (%37,63) premenapozal dönemde olup 59’u (%62,37) menapozal dönemdedi. Premenapozal dönemdeki hastaların tümör SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/ Kc SUVmean değerleri menapoz dönemindeki hastalara göre daha yüksek olarak bulundu. Ancak menopoz durumu ile metabolik parametreler arasındaki ilişki anlamlı düzeyde değildi.

Tablo 4.3. Menapoz durumu ile tümörün metabolik parametrelerinin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean Median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
Menapoz durumu					
Premenapozal (35) (%37,23)	7,70 (4,43-11,50)	3,57 (2,47-5,21)	6,85 (3,14-22,44)	28,50 (6,97- 65,27)	3,06 (1,66-4,63)
Menapoz (58) (%62,77)	6,16 (3,82-9,93)	3,48 (1,92-4,73)	6,56 (3,56-18,11)	19,47 (10,23- 60,75)	2,02 (1,45-3,88)
p değeri	0,414	0,478	0,886	0,868	0,174

Hastalar primer tümörün T evresine göre 4 gruba ayrıldı. T1c grubunda 25 (%26,6), T2 grubunda 52 (%55,3), T3 grubunda 11 (%11,7) ve T4 grubunda 6 hasta (%6,4) vardı. Tümörün T evresine göre yapılan sınıflandırmada gruplar ile tümörün SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/ Kc SUVmean değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu.

Tablo 4.4. Tümörün T evresi ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean Median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
Klinik T evre					
T1c (25) (%26,60)	3,89 (2,53-5,97)	2,64 (1,52-3,55)	2,35 (1,67-4,22)	6,22 (2,50-10,75)	1,42 (1,04-2,92)
T2 (52) (%55,32)	6,60 (4,19-9,70)	3,63 (2,55-4,57)	7,32 (4,34-13,83)	27,41 (13,28-49,41)	2,26 (1,64-3,60)
T3 (11) (%11,70)	11,83 (7,60-19,03)	5,16 (3,44-7,83)	45,39 (39,08-51,46)	264,16 (118,57-323,97)	4,62 (2,99-8,81)
T4 (6) (%6,38)	10,68 (6,21-18,09)	4,81 (3,88-7,11)	59,85 (30,24-82,40)	296,19 (135,30-588,94)	4,21 (2,85-7,76)
p değeri	>0,001	>0,001	>0,001	>0,001	>0,001

Tümörün SUVmax değeri için; T1c tümörlerle T2 tümörler arasındaki farkta p değeri: 0,028, T1c tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: 0,013 ve T1c tümörlerle T4 tümörler arasındaki fark için p değeri:<0,0001 olarak bulundu.

Tümörün SUVmean değeri için; T1c tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: 0,002 ve T1c tümörlerle T4 tümörler arasındaki farkta p değeri:0,009 olarak bulundu.

Tümörün MTV değeri için; T1c tümörlerle T2 tümörler arasındaki farkta p değeri:< 0,0001, T1c tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: <0,0001, T2 tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: 0,002 ve T1c tümörlerle T4 tümörler arasındaki farkta p değeri: <0,0001 olarak bulundu.

Tümörün TLG değeri için; T1c tümörlerle T2 tümörler arasındaki farkta p değeri:< 0,0001, T1c tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: <0,0001, T2 tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: 0,003 ve T1c tümörlerle T4 tümörler arasındaki farkta p değeri: <0,0001 olarak bulundu.

Tümörün SUVmax/ karaciğer SUVmean değeri için; T1c tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: <0,0001, T2 tümörlerle T3 tümörler arasındaki farkta p değeri: 0,017 ve T1c tümörlerle T4 tümörler arasındaki farkta p değeri: 0,012 olarak bulundu.

Aksiller nodal tutulum F-18 FDG PET/BT ile değerlendirildi. Aksiller lenf nodu metastaz durumuna göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Yirmi beş hastada (%26,6) aksiller lenf nodu metastazı saptanmamış olup 69 hastada (%73,4) aksiller lenf nodu metastazı saptandı.

Tablo 4.5. Aksiller lenfatik tutulum durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean Median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
Aksilla lenf nodu met.					
Yok (25) (%26,60)	5,12 (3,21-9,05)	2,49 (3,70- 4,94)	3,98 (2,25-7,32)	12,13 (6,19-26,56)	1,66 (1,14-3,71)
Var (69) (%73,40)	6,75 (4,23-10,50)	3,30 (1,55-9,05)	9,55 (4,04-22,65)	31,26 (10,98-69,27)	2,98 (1,66-4,43)
p değeri	0,128	0,108	0,02	0,013	0,024

Lenf nodu metastazı saptanan grupta tümörün SUVmax (p değeri: 0,128) ve SUVmean (p değeri: 0,108) değerleri lenf nodu metastazı saptanmayan gruba göre daha yüksek olmakla beraber fark anlamlı değildi. Tümörün MTV, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerleri ile lenf nodu metastaz durumu arasında anlamlı fark bulundu.

Uzak metastaz durumuna göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Seksen altı hastada (%91,50) uzak metastaz saptanmamış olup 8 hastada (%8,50) uzak metastaz (3 hastada karaciğer, 3 hastada kemik, 1 hastada akciğer ve 1 hastada hem kemik hem akciğer metastazı) saptandı.

Tablo 4.6. Metastaz durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
M evre					
M0 (86) (%91,50)	5,91 (3,82-9,63)	3,43 (2,56-4,50)	6,22 (3,08-16,28)	17,49 (7,98-55,45)	2,19 (1,49-3,88)
M1 (8) (%8,50)	10,69 (6,80-13,03)	5,08 (3,80-5,71)	19,14 (10,02-47,08)	111,07 (34,13-245,48)	4,06 (3,08-4,83)
p değeri	0,023	0,014	0,023	0,009	0,015

Uzak metastaz saptanan grupta tümörün SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerleri uzak metastaz saptanmayan gruba göre daha yüksek bulundu. Farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri: 0,023, 0,014, 0,023, 0,009 ve 0,015).

Primer tümörün grade'ine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Yirmi üç hasta (%24,47) grade I, 35 hasta (%37,23) grade II ve 56 hasta (%59,57) grade III grubunda yer aldı. Tümörün SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/ Kc SUVmean değerleri ile tümörün grade'i arasında anlamlı fark bulundu.

Tablo 4.7. Primer tümörün grade'i ile metabolik parametrelerinin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
Grade					
Gr I (23) (%24,47)	3,28 (2,44-4,59)	1,73 (1,42-3,32)	3,63 (1,69-7,80)	9,90 (2,59-14,43)	1,29 (1,01-1,92)
Gr II (35) (%37,23)	6,46 (4,19-9,94)	3,57 (1,98-4,59)	6,85 (3,14-14,11)	29,25 (9,14-50,94)	2,47 (1,55-3,79)
Gr III (56) (%59,57)	9,08 (6,98-13,16)	4,43 (3,44-5,69)	11,23 (4,34-37,80)	52,44 (17,25-165,69)	3,85 (2,09-4,85)
p değeri	>0,001	>0,001	0,002	>0,001	>0,001

Tümörün ER durumuna göre hastalar iki gruba ayrıldı. 14 hastada ER negatif (%14,89) ve 80 hastada ER pozitif (%85,11) olarak bulundu. ER negatif hastalarda ER pozitif olanlara göre tümörün SUVmax, SUVmean, TLG ve SUVmax/kc SUVmean median değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş olup aradaki fark anlamlı olarak bulundu (Sırasıyla p değerleri =0,001, 0,007, 0,024, 0,002). ER durumu tümörün MTV değeri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.8. Tümörün ER durumu ile metabolik parametrelerinin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
ER durumu					
Pozitif (80) (%85,11)	5,24 (3,65-9,85)	3,42 (1,89-4,52)	6,50 (2,65-14,88)	18,38 (7,59-54,08)	2,16 (1,43-3,76)
Negatif (14) (%14,89)	10,10 (7,68-16,08)	4,72 (3,42-6,64)	16,28 (3,76-44,50)	52,80 (14,88-224,20)	4,12 (2,45-6,10)
p değeri	0,001	0,007	0,115	0,024	0,002

Tümörün PR durumuna göre hastalar iki gruba ayrıldı. Altmış yedi hastada PR pozitif (%71,28), 27 hastada PR negatif (%28,72) olarak bulundu.

PR negatif hastalarda tümörün SUVmax değeri, PR pozitif hastalara göre ileri düzeyde anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p: 0,001). Tümörün PR durumu ile SUVmean ve SUVmax/ Kc SUVmean değerleri arasındaki ilişkide de anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla: 0,046 ve 0,028). Tümörün MTV ve TLG değerleri, PR negatif tümörlerde PR pozitif olanlara göre daha yüksek saptandı. Ancak tümörün MTV ve TLG değerleri ile PR durumu arasında ilişki anlamlı değildi.

Tablo 4.9. Tümörün PR durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean median	MTV median	TLG median	SUVmax/ Kc SUVmean median
PR durumu					
Pozitif (67)	5,12 (3,42-9,93)	3,32 (1,85-4,59)	6,48 (2,56-15,93)	18,01 (6,97-56,47)	2,07 (1,29-3,66)
Negatif (27)	7,70 (5,59-12,84)	3,99 (3,34-5,09)	6,60 (3,88-44,52)	24,75(13-167,11)	3,06 (1,77-4,62)
p değeri	0,012	0,046	0,219	0,076	0,028

Tümörün HER-2 durumuna göre hastalar iki gruba ayrıldı. Elli altı hastada HER-2 pozitif (%59,57) ve 48 hastada (%40,43) HER-2 negatif olarak bulundu. HER-2 pozitif hastalarda tümörün SUVmax, SUVmean ve SUVmax/ Kc SUVmean değerleri daha yüksek olarak saptandı. (p=0,001). Ancak tümörün TLG ve MTV değerleri ile HER-2 durumu arasındaki ilişki anlamlı düzeyde değildi (p değerleri sırasıyla: 0,076 ve 0,219)

Tablo 4.10. HER-2 durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
HER-2 durumu					

Tablo 4.10. “Devam” HER-2 durumu ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Pozitif (56) (%59,57)	4,99 (3,32-7,85)	3,32 (4,22-5,14)	6,48 (2,65-15,73)	15,70 (7,06-48,52)	1,80 (1,20-3,50)
Negatif (38) (%40,43)	8,42 (5,11-11,37)	4,22 (3,32-5,14)	7,93 (4,03-27,42)	30,26 (12,95-129,28)	3,37 (2,18-4,63)
p değeri	0,001	0,002	0,272	0,036	0,001

Primer tümörün Ki-67 düzeyine göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Yirmi altı hastada Ki-67 değeri, %14 ve altı (%27,66) ve 68 hastada %14 üstü (%72,34) olarak bulundu. Tümörün SUVmax, SUVmean, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerleri ile Ki-67 değeri arasındaki fark anlamlı bulundu. Tümörün MTV değeri ile Ki-67 düzeyi arasında ise anlamlı fark bulunmadı (p değeri: 0,257).

Tablo 4.11. Primer tümörün Ki-67 düzeyi ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
Ki-67 durumu					
%14 ve 14 altı (26) (%27,66)	3,40 (2,58-5,51)	1,74 (1,49-3,47)	5,78 (2,11-13,01)	12,06 (3,07-36,18)	1,53 (1,09-2,74)
%14 üstü (68) (%72,34)	7,65 (4,62-10,77)	3,92 (2,99-4,99)	6,85 (3,82-21,67)	29,13 (10,67-64,38)	3,02 (1,66-4,31)
p değeri	<0,001	<0,001	0,257	0,017	0,002

Primer tümörün Ki-67 indeksinin sayısal değeri ile metabolik parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde en korele metabolik parametre tümörün SUVmax değeri bulundu (p değeri: <0,001, r değeri: 0,501, %95 güven aralığı: 1,84-3,84).

2011 yılında yapılan St.Gallen International Expert Consensus for Breast Cancer tarafından belirlenen immünohistokimyasal sınıflama ile hastalar 5 gruba ayrıldı. Luminal A grubunda 19 (%20,21), luminal B HER-2(-) grubunda 31

(%32,98), luminal B HER-2(+) grubunda 29 (%30,85), HER-2 (+) grubunda 9 (%9,57) ve üçlü negatif grupta 6 hasta (%6,38) vardı.

Tablo 4.12. Moleküler alt tipler ile metabolik parametrelerin ilişkisi

Faktör (sayı)	SUVmax median	SUVmean median	MTV median	TLG median	SUVmax/kc SUVmean median
IHC Grup					
Luminal A (19) (%20,21),	3,15 (2,35-3,72)	1,57 (1,38-2,96)	4,54 (1,77-10,27)	6,33 (2,42-33,23)	1,18 (1,01-1,75)
Luminal B (HER-2(-)) (31) (%32,98)	6,46 (4,27-9,60)	3,65 (2,78-4,50)	6,85 (3,16-17,70)	26,32 (9,14-56,47)	1,88 (1,55-3,79)
Luminal B (HER2(+)) (29) (%30,85)	7,99 (4,85-11,42)	4,03 (3,27-5,02)	6,77 (4,12-24,70)	29,25 (12,90-117,60)	3,06 (1,87-4,64)
HER-2 (+) (9) (%9,57)	9,89 (7,96-11,91)	4,89 (3,80-5,85)	9,08 (3,59-29,92)	40,32 (13,97-173,42)	3,90 (2,95-4,62)
TNBC (6) (%6,38)	10,46 (7,01-24,69)	6,99 (3,12-9,22)	25,81 (3,51-80,91)	98,06 (11,03-766,13)	4,82 (2,09-9,50)
p değeri	>0,001	>0,001	0,251	0,006	>0,001

Luminal A grubundaki hastaların tümörün ortalama ve ortanca SUVmax değerleri diğer gruplardan daha düşük olup istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulundu (p değeri: >0,001). Yapılan çiftli karşılaştırmalarda; luminal A grubu ile luminal B HER-2(-) grubu arasındaki fark için p değeri: 0,001, luminal A grubu ile luminal B HER-2(+) grubu arasındaki fark için p değeri: >0,001, luminal A grubu ile HER-2(+) grubu arasındaki fark için p değeri: >0,001 ve luminal A grubu ile üçlü negatif grubu arasındaki fark için p değeri: >0,001 olarak bulundu.

Tümörün ortalama ve ortanca SUVmean değerleri, luminal A grubunda diğer gruplara göre daha düşük düzeyde olup fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı. Yapılan çiftli karşılaştırmalarda; luminal A grubu ile luminal B HER-2(-) grubu arasındaki fark için p değeri: 0,001, luminal A grubu ile luminal B HER-2(+) grubu arasındaki fark için p değeri: >0,001, luminal A grubu ile HER-2(+) grubu

arasındaki fark için p değeri: $>0,001$ ve luminal A grubu ile üçlü negatif grubu arasındaki fark için p değeri: $0,003$ olarak bulundu.

Luminal A grubunun ortalama ve ortanca MTV değerleri, diğer gruplara göre en düşük düzeydeydi. Değerler sırasıyla; luminal B HER-2 negatif, luminal B HER-2 pozitif ve HER-2 pozitif gruplarda yükselerek en yüksek değer üçlü negatif grupta bulundu. Ancak moleküler sınıflama ile tümörün MTV değeri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri: $0,251$).

Luminal A grubundaki hastaların tümörün ortalama ve ortanca TLG değerleri diğer gruplardan daha düşük olup anlamlı fark bulundu (p değeri: $0,006$). Tümörün TLG değeri için yapılan çiftli karşılaştırmalarda; luminal A grubu ile luminal B HER-2(-) grubu arasındaki farkta p değeri: $0,125$ ve luminal A grubu ile üçlü negatif grubu arasındaki farkta p değeri: $0,078$ olarak bulunmuş olup farklar anlamsızdı. Luminal A grubu ile luminal B HER-2(+) grubu arasındaki farkta p değeri: $0,019$ ve luminal A grubu ile HER-2(+) grubu arasındaki farkta p değeri: $0,038$ bulunmuş olup farklar anlamlıydı.

Luminal A grubundaki hastaların tümörün ortalama ve ortanca SUVmax/ Kc SUVmean değerleri diğer gruplardan daha düşük olup ileri düzeyde anlamlı fark bulundu (p değeri: $<0,001$). Tümörün SUVmax/ Kc SUVmean değeri ile yapılan çiftli karşılaştırmalarda; luminal A grubu ile luminal B HER-2(+) grubu arasındaki farkta p değeri: $>0,001$, luminal A grubu ile HER-2(+) grubu arasındaki farkta p değeri: $0,001$ ve luminal A grubu ile üçlü negatif grubu arasındaki farkta p değeri: $0,001$ olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

F-18 FDG PET/BT görüntüleme, primer tümörün değerlendirilmesinde, prognozun belirlenmesinde, tedavi planı oluşturulmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi gibi endikasyonlarla onkolojide yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu modalitenin konvansiyonel görüntülemelere göre meme CA tanısına ilave bilgiler sağladığı bildirilmektedir (170).

Tümörlerde nekroz, hipoksi ve düzensiz anjiogenez alanları, fibrotik değişiklik, hücresel proliferasyon hızı, tümöral hücre mitokondrisindeki indirgenmişlik durumu ve özgül reseptörler gibi birçok faktör tümörün biyolojisinde heterojen bir yapıya neden olmaktadır (222-224). Meme CA da heterojen bir kanser türü olup histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak alt tiplerinin davranışı, hormon ve reseptör (ER, PR ve HER- 2) durumu, hastanın yaşı, menopoz durumu, tümörün Ki-67 aktivitesi gibi faktörler tümör heterojenitesinin sorumlularıdır. Tümörün agresifliği ve spesifik tedaviye duyarlılığı bu biyolojik karakteristik özellikleri ile ilişkilendirilmektedir (225).

Hücresel proliferasyon düzensizliğine, nekroza ve hücre dışı materyal birikimine bağlı tümörde gözlenen heterojenite, tümörün anjiogenetik, proliferatif, immünojenik ve metastatik özelliklerinde değişikliğe neden olmaktadır (219). Bu durum otoradyografik yöntemlerle birçok çalışmada gösterilmiştir. (220). Zhao ve ark., fare tümör modelinde, otoradyografik yöntemle belirlenen tümör içi F-18 FDG dağılımı ile bölgesel GLUT I-III ve heksokinaz aktivitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, tümör merkezinin rölatif olarak daha fazla F-18 FDG akümüle ettiğini, bu alanlarda GLUT I-III ve heksokinaz aktivitelerinin artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca bu alanlar hipoksik ortamı temsil eden HIF-1 α ile pozitif boyanmıştır (221). HIF-1 α varlığı tümörde FDG tutulumunda artışa neden olmaktadır (222). Sonuç olarak F-18 FDG PET; tümörlerde, glikoz taşıyıcılarının (GLUT I-III) membran düzeyinde sayısının artması, aktifleşmesi ve artmış heksokinaz II enzim aktivitesi sonucu glikoz metabolizmasındaki değişiklikleri göstermede etkilidir (221).

Tümörün FDG tutulumunun kantitatif verisi olan SUV değerleri rutin kullanılmakta olup klinikte en çok kullanılanı SUV_{max}'tır. Son zamanlarda hacim,

şekil ve tümör heterojenitesi gibi nedenlerle MTV ve TLG gibi farklı kantitatif değerlendirmelere olan ilgi artmıştır (147, 166, 176, 210, 223, 226). Bu amaçla, MTV ve TLG gibi parametrelerin, tümörün prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde daha kullanışlı olduğunu bildiren görüşler mevcuttur (16, 231-233).

MTV, tümörün volümetrik ölçümü olarak ifade edilmektedir (15). Bu değer, çalışmalarda primer tümörün SUVmax değerinin %40'ı (227), %42'si (228) ve %50'si (166) gibi farklı eşik değerler kullanılarak hesaplanmaktadır. Meme CA gibi solid tümörlerde tümörün SUVmax değerinin %42'si eşik değer kabul edilmesinin tümör glikolitik aktivitesini göstermede daha etkili olduğu belirtilmektedir (228-230).

TLG, tümörün volümetrik ve metabolik durumunu birlikte gösterdiği için heterojen tümör biyolojisini yansıtan değerli bir parametre olarak kabul edilmektedir (15). Kaida ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, meme CA'da tümörün metabolizmasını göstermede TLG değerinin SUVmax değerine göre daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır (166). Kajary ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise tümörün TLG değerinin, tümör metabolizmasını değerlendirmede, SUVmax ve MTV parametrelerinden daha iyi yansıttığı bildirmektedirler (147).

Klasik olarak meme CA'lı hastalarda tedavi kararını etkileyen en önemli faktörler tümör boyutu ve aksiller lenf nodu durumudur (234). Lokal ve ileri evre meme CA'lı hastalar genellikle neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ve/veya hormonoterapi, cerrahi, radyoterapi gibi farklı tedavi uygulamaları almaktadırlar. Ancak meme CA, tedaviye yanıt oranları ve prognozları farklı olan fenotipler içermektedir (222). Hastanın yaşı, menapoz durumu, histopatolojik ve immünohistokimyasal tipleri, tümörün ER, PR, HER-2 durumları ve Ki-67 seviyesi gibi birçok faktör prognozu ön görmede ve özgül tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır (235).

Çalışmamızda, tümörün histopatolojik ve immünohistokimyasal alt tipleri, hormon reseptör durumu (ER, PR), HER-2 durumu, Ki-67 aktivitesi, hastanın menapoz durumu, aksiller lenf nodu tutulum ve metastaz durumu ile F-18 FDG

PET/BT parametreleri olan tümörün SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/Kc SUVmean parametrelerini değerlendirdik.

Meme CA'da en güçlü prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumu olup aksiller lenf nodu negatif hastalarda 10 yıllık hastaliksız sağ kalım %70-80 civarında iken aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran yaklaşık %30'dur (240). Aksiller lenf nodu tutulum durumu değerlendirilmesinde, çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda aksiller lenf nodu metastazı varlığı ile tümörün FDG tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanırken (241-245), bazı çalışmalarda ise bu iki parametre arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (177, 210, 223, 237, 246). Çalışmamızda aksiller lenf nodu tutulum durumu ile tümörün MTV, TLG ve SUVmax/Kc SUVmean değerleri arasında anlamlı fark bulunurken, SUVmax ve SUVmean değerleri ile anlamlı fark saptanmadı. Kajary ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, tümörün SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerleri ile lenf nodu tutulum durumunun ilişkili olduğu saptanmıştır (147, 223). Yapılan çalışmalarda, F-18 FDG PET/BT'nin aksiller nodal tutulumu belirlemede duyarlılığının genel olarak düşük olduğu (%37-85) belirtilmiş olup sentinel lenf nodunun biyopsisinin aksiller nodal tutulumu belirlemede daha üstün olduğu bildirilmiştir (177, 247-249).

Tümör boyutu, tümörün evrelemesinde ve prognozunun belirlenmesinde ana kriter olarak kullanılırken, boyut arttıkça aksiller lenf nodu metastaz oranı artmakta ve sağ kalım oranı düşmektedir (36, 42, 64). Tümörün boyutu ile FDG tutulum yoğunluğu arasındaki ilişki incelendiğinde, ilişki saptanmayan yayınların (176, 210, 237-239) yanı sıra anlamlı ilişki saptanan yayınlar da mevcuttur (209, 239). F-18 FDG tutulumu göstermeyen yalancı negatif olarak kabul edilen klinikopatolojik özellikler araştırıldığında, 1 cm altında ve düşük grade'li tümörlerin yalancı negatif sonuçlar için bağımsız değişkenler olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada yapılan çoklu değişkenli regresyon analizinde; hastanın yaşının ve menapozal durumunun, tümör tipinin, ER, PR ve HER-2 durumlarının, sentinel lenf nodu tutulum ve uzak metastaz varlığının, meme parankim yoğunluğunun ve multifokalitenin yalancı negatif sonuçlarla anlamlı ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (223). Küçük tümörlerde saptanan düşük SUVmax değerinin, parsiyel volüm efekti ile ilişkili olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (210, 237). Bu etkiyi en aza

indirmek amacıyla 2 cm'den büyük tümörlerin dahil edildiği Groheux ve ark.'nın çalışmasında, tümörün SUVmax değeri ile boyutu arasında anlamlı ilişkinin olmadığı bildirilmişlerdir (210). Primer tümör boyutunun 2 cm altı ve üstü olarak ayrılan Kaida ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise SUVmax, MTV ve TLG değerleri ile ileri düzeyde anlamlılık saptanmıştır (166). Çalışmamızda, parsiyel volüm etkisi ortadan kaldırmak amacıyla tümör boyutu 1 cm'nin altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Primer tümörün T evresi ile SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/ Kc SUVmean değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı fark bulundu.

Histopatolojik olarak yapılan sınıflama ile tümörün FDG tutulumunu değerlendiren kantitatif verileri karşılaştıran çalışmalarda, invaziv duktal karsinomlarda, F-18 FDG uptake'nin diğer histopatolojik tiplerden daha fazla olduğu, invaziv lobüler karsinomlarda ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (147, 176, 210, 237, 241, 250). İnvaziv lobüler karsinomlarda F-18 FDG tutulumunun daha düşük olması, tümöral hücre yoğunluğunun, GLUT-1 ekspresyonunun ve nekroz oranının az olması, çevre dokuya diffüz olarak infiltre olması ve düşük proliferasyon hızı gibi faktörler ile ilişkilendirilmektedir (237, 251). Ayrıca invaziv lobüler karsinom gibi diffüz büyüyen tümörlerin parsiyel volüm etkisinden daha çok etkilendiğini bildirilmiştir. Higuchi ve ark.'nın oldukça büyük hasta serisi (743 hasta) ile yaptıkları çalışmalarında, histolojik alt tipler ile tümörün SUVmax değeri arasında anlamlı fark bulunmaz iken median değerlerinin en yüksek invaziv duktal karsinomlarda olduğu bildirilmişlerdir (209). Çalışmamızda da tümörün SUVmax, SUVmean ve SUVmax/kc SUVmean değerlerinin invaziv duktal karsinomlarda en yüksek, invaziv lobüler karsinomlarda en düşük değerde olduğu görüldü. Ancak fark anlamlı saptanmadı. Kaida ve ark. 93 meme CA'lı hasta ile yaptıkları çalışmalarında, tümörün MTV ve TLG değerleri ile histopatolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını bildirmişlerdir (178). Çalışmamızda da tümörün MTV ve TLG değerleri ile histopatolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

İnvaziv karsinomlarda histolojik grade, Scarff-Bloom-Richardson kriterlerine göre tümör hücresinin tubulus yapısı, nükleer pleomorfizmi ve mitotik sayımı ile sınıflandırılmaktadır (234). Yüksek histolojik grade'li tümörler düşük grade'li tümörlerden daha agresif olmaktadır (222). Tümörün F-18 FDG tutulumunun

yoğunluğu, yüksek grade gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkilidir (224). Histolojik grade ile lezyondaki FDG tutulum yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda tümör grade'i arttıkça FDG tutulum yoğunluğunun da arttığı gösterilmiştir (166, 210, 226, 239, 242, 246). Kaida ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, yüksek grade'li tümörlerin, SUVmax ve TLG değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu buna karşın MTV değerinde anlamlı farkın olmadığını belirtmişlerdir (166). Başka grupların yaptığı çalışmalarda ise tümörün grade'i ile SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir (147, 223). Çalışmamızda da benzer şekilde histolojik grade'in yüksek olduğu hastalarda, tümörün SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/ Kc SUVmean değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Nükleer ilişkili antijen Ki-67 proteini, hücresel çoğalma sırasında ifade edilen bir nükleer proteindir. Ki-67'nin aşırı ekspresyonu, tümör hücrelerinin yüksek proliferasyon hızına karşılık gelmekte olup meme CA hastalarında kötü prognoz için bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmektedir (258). Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümördeki FDG tutulum yoğunluğu arasında anlamlı ilişki çok sayıda yayında bildirilmiştir (176, 242, 256, 259). Çalışmamızda hastalar Ki-67 proliferasyon indeksine göre $\leq\%14$ ve $>\%14$ olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ki-67 indeksi $>\%14$ olduğu grupta tümörün SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Metabolik parametreler içinde Ki-67 ile en korele olan parametre tümörün SUVmax değeri bulundu.

Groheux ve ark. tümör SUVmax değerinin premenopozal dönemdeki hastalarda, menopozal dönemdekilere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (210). Kajary ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında, tümörün MTV ve TLG değerleri ile menapoz durumu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (166). Kim ve ark. premenopozal hastalarda FDG tutulum yoğunluğunun menopozal hastalara göre daha yüksek olma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (19). Çalışmamızda da hastaların menapoz durumu göz önüne bulundurulduğunda, premenopozal hastalarda tümörün FDG tutulum yoğunluğunun menopozal hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuş olsa da anlamlı farkın olmadığını saptadık (p değeri: 0,414).

Hormon reseptörleri, hormona ait özel noktalara bağlanıp hormon-reseptör kompleksi oluşturarak o hormonun fizyolojik etkilerinden sorumlu olan intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki moleküllerdir (74, 75). Yapılan çalışmalarda tümörün hormon reseptör durumu (ER, PR) ile SUV değerlerinin arasındaki ilişki incelenmiş olup birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur (19, 210, 223, 226, 252).

Meme CA'da, ER negatiflik durumunun, tümörün proliferasyon ve progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (253). Ayrıca Cooper ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, bölgesel ER ekspresyon kaybının meme CA'nın hipoksik bölgelerinde mevcut olduğunu gözlemlemişlerdir (254). Çalışmalarda, ER negatif tümörlerin ER pozitiflerden ve PR negatif tümörlerin, PR pozitiflerden SUVmax değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (210, 226, 252). Kajary ve ark.'nın 92 hasta serisi ile yaptıkları çalışmada, tümörün SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin, ER negatif tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanırken, SUVmean değerinde anlamlı fark bulunmamışlardır. Aynı çalışmada, tümörün PR durumunda da SUVmean değerinde anlamlı fark bulunmazken diğer metabolik parametreler ile anlamlı fark bulunmuştur (147). Başka bir çalışmada ise tümörün ER durumu ile MTV değerinde anlamlı fark saptanmaz iken SUVmax ve TLG arasında anlamlı fark bulunmuştur. PR değerinde ise hiçbir metabolik parametre ile anlamlı fark bulunmamıştır (166). Groheux ve ark.'nın yaptıkları çalışmada MTV ve TLG değerlerinin, ER negatif tümörlerde ER pozitif tümörlere göre ve PR negatif tümörlerde PR pozitif tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (223). Çalışmamızda ise ER negatif tümörlerde SUVmax, SUVmean, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerlerinin ER pozitif tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. MTV değerinde ise anlamlı fark bulunmadı. PR durumunda, anlamlı fark tümörün SUVmax ve SUVmax/kc SUVmean değerleri arasında bulunurken diğer metabolik parametreler ile anlamlı fark saptanmadı.

HER-2 onkoproteini, tümör büyümesini dolayısıyla progresyonunu sağlamakta olup yüksek nüks ve mortalite ile ilişkili kötü prognostik gösterge olarak bilinmektedir (235). Ancak son 10 yılda kullanımı yaygınlaşan monoklonal antikor olan Trastuzumab, HER-2 pozitif meme CA hastalarında adjuvan tedavi olarak mortaliteyi azaltan bir tedavi yöntemi olmuştur (255). HER-2 pozitifliği ile tümördeki FDG tutulum yoğunluğu arasında anlamlı ilişki bildiren yayınlar (147,

245, 256) mevcut iken anlamlı ilişki saptanmayan yayınlar da mevcuttur (166, 223, 239, 257). Koolen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, meme CA'nın HER-2 pozitif alt tipinin grup içi heterojenitenin yüksek olması nedeniyle tümörün SUVmax değerinde anlamlı farkın olmadığını bildirmişlerdir (238). Kajary ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tümörün SUVmean, MTV, TLG değerleri ile HER-2 durumu arasında anlamlı fark bulunmamış iken sadece SUVmax değerinde anlamlı fark bildirmişlerdir (147). Groheux ve ark. yaptıkları çalışmada ise tümörün SUVmax, MTV ve TLG değerleri ile HER-2 durumu arasında anlamlı fark bulunmamışlardır (223). Çalışmamızda, tümörün HER-2 durumu ile SUVmax, SUVmean, TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerleri arasında anlamlı fark saptanırken MTV değeri ile anlamlı fark bulunmadı.

Meme CA, uluslararası uzman birliği tarafından, tümörün ER, PR, HER-2 durumları ile Ki-67 aktivitesi dikkate alınarak immünohistokimyasal olarak 5 gruba ayrılmıştır (89). Luminal A, meme CA'nın en sık görülen alt tipidir. Bu alt tipte, hücre proliferasyonu ile ilişkili genler düşük oranda olup diğer alt tiplere göre daha yüksek sağkalım ve düşük nüks oranına sahiptir (260). Meme CA'nın luminal B alt tipi, luminal A alt tipine göre daha yüksek histolojik grade'i ve proliferasyon hızı nedeniyle daha kötü prognozludur (235). HER-2 pozitif meme CA alt tipi, tümör büyümesini ve progresyonun sağlayan HER-2 genin yüksek derecede ekspresyonu ile ilişkili olup agresif olma eğilimindedir (92). Üçlü negatif meme CA alt tipinin ise diğer alt tiplere göre daha yüksek FDG tutulumu olmakla beraber agresif biyolojisi nedeniyle luminal tiplere göre sağkalımı daha kötüdür (261).

Basu ve ark. üçlü negatif meme CA'ların ER pozitif, PR pozitif ve HER-2 negatif tümörlerden daha yüksek FDG uptake'inin olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu üçlü negatif tümörlerin daha agresif biyolojisi ile açıklamışlardır (252). Chiacchio ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, tümörün SUVmax, SUVmean ve TLG değerlerinin luminal B HER 2(-) ve luminal B HER 2(+) arasında, TLG değerinin üçlü negatif grup ile luminal A grubunda anlamlı farka neden olduğu bildirmişlerdir (262). Çalışmamızda, immünohistokimyasal sınıflama ile elde edilen gruplar ile tümörün SUVmax, SUVmean, SUVmax/kc SUVmean ve TLG değerleri arasında anlamlı fark bulunurken MTV değerinde anlamlı fark bulunmadı. Anlamlı olarak üçlü negatif alt tipin en yüksek, luminal A tipin ise en düşük SUVmax, SUVmean,

TLG ve SUVmax/kc SUVmean değerlerine sahip olduğu tespit edildi. Kajáry ve ark. tarafından luminal ve non luminal olarak iki alt grubu ayrılarak yapılan çalışmada ise tümörün SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinde anlamlı fark bulmuşlardır (147).

Çokmert ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, meme CA'nın immünohistokimyasal alt tipleri ile tümörün SUVmax değerleri arasında ileri derecede anlamlı fark saptanmış olup SUVmax değerinin, moleküler fenotiplerin teşhisi için bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini bildirmişlerdir (13). Evre II ve III hastaların dahil edildiği Groheux ve ark.'nın 171 hasta serisi ile yaptıkları çalışmada ise F-18 FDG PET/BT ile yapılan kantitatif ölçümlerin meme CA'nın moleküler analizler ile yapılan sınıflandırılmasına kıyasla yeterli ayırım gücüne sahip olmadığını bildirmişlerdir (223). Kitajima ve ark.'nın 306 hasta serisi ile yaptıkları çalışmada ise tümörün SUVmax değerinin meme CA alt tipleri ayırımında histopatolojik sınıflamaya katkı sunabileceği belirtilmiştir (263).

Çalışmamızın sınırlılıklarını, alt gruplarda hasta sayısının az olması ve lenf nodu ile uzak metastaz durumunun F-18 FDG PET/BT ile yapıp histopatolojik olarak teyit edilmemiş olması oluşturmaktadır. Bir diğer sınırlılık durumu ise MTV değeri hesaplamasında yayınlarda henüz ortak bir kararın olmamasıdır. MTV değeri, yayınlarda farklı kanser türlerinde, primer tümörün SUVmax değerinin %40'ı (227), %42'si (228) ve %50'si (166) gibi farklı eşik değerler kullanılarak hesaplanmaktadır. Çalışmalarda, meme CA gibi solid tümörlerde tümörün SUVmax değerinin %42'si eşik değer kabul edilmesinin tümör glikolitik aktivitesini göstermede daha iyi olduğu belirtilmektedir (228-230). Bu bağlamda çalışmamızda MTV değeri, tümörün SUVmax değerinin %42'si eşik değer kabul edilerek hesaplandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda meme CA'da primer odağın F-18 FDG tutulum yoğunluğunun kantitatif verilerinin, prognostik faktörler ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğu saptandı.

Primer tümörün T evresi ve grade'i ile tüm metabolik parametreler arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu. Aksiller nodal tutulum durumu ile volüm bazlı parametreler olan MTV ve TLG arasında anlamlı fark bulunurken diğer metabolik parametrelerden tümör SUVmax'ının karaciğer parankim SUV mean değerine oranlanarak elde edilen parametresi dışında anlamlı fark bulunmadı. Metastaz durumuna göre TLG değerinin anlamlılığı diğer parametrelerden daha iyi olarak bulundu. Primer tümörün ER, PR, HER-2 reseptörleri ekspresyonel durumu, Ki-67 yüzde sayısal değeri ve immünohistokimyasal sınıflama ile MTV arasında anlamlı fark bulunmadı. Kötü prognozu ile bilinen üçlü negatif grupta primer tümörün SUVmax değeri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. Tümörün proliferasyonunu gösteren Ki-67 değeri ile en korele metabolik parametre tümörün SUVmax değeri bulundu. Bu sonuçlar meme CA tanılı hastalarda primer tümördeki FDG tutulum yoğunluğunun prognostik anlamda tümör davranışı ve biyolojisi hakkında bilgi verebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, tümörün SUVmax değerinin prognostik faktörler ile ilişkisinin diğer metabolik parametrelerden daha iyi düzeyde olduğu bulundu. Ancak tümörün hem hacimsel hem de glikolitik aktivitesini birlikte yansıtan TLG değerinin, aksiller lenf nodu tutulumu ile uzak metastaz durumunu ön görmesi, tümör biyolojisi ve davranışını yansıtabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı web sayfası [Available from: www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kansera.pdf].
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
3. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *The Breast*. 2017;31:46-50.
4. Groheux D, Cochet A, Humbert O, Alberini J-L, Hindié E, Mankoff D. 18F-FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(Supplement 1):17S-26S.
5. Canda T. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Türkiye Ekopatoloji dergisi*. 1995;1(1-2):19-36.
6. Goulon D, Necib H, Henaff B, Rousseau C, Carlier T, Kraeber-Bodere F. Quantitative Evaluation of Therapeutic Response by FDG-PET-CT in Metastatic Breast Cancer. *Frontiers in Medicine*. 2016;3(19).
7. Basu S, Mavi A, Cermik T, Houseni M, Alavi A. 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? *Molecular Imaging and Biology*. 2008;10(1):62-6.
8. van Ufford HMQ, van Tinteren H, Stroobants SG, Riphagen II, Hoekstra OS. Added value of baseline 18F-FDG uptake in serial 18F-FDG PET for evaluation of response of solid extracerebral tumors to systemic cytotoxic neoadjuvant treatment: a meta-analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(10):1507-16.

9. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Rubello D, Moretti J-I, Hindié E. Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18F-FDG PET/CT: defining a clinical aim. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(3):419-25.
10. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] fluorodeoxyglucose. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(4):535-41.
11. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2000;126(10):560-74.
12. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2004;130(5):273-8.
13. Cokmert S, Tanriverdi O, Karapolat I, Demir L, Bayoglu V, Can A, et al. The maximum standardized uptake value of metastatic site in 18 F-FDG PET/CT predicts molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer: An Izmir Oncology Group study. *Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2016;21(6):1410.
14. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics*. 2013;3(10):787-801.
15. Hyun SH, Choi JY, Kim K, Kim J, Shim YM, Um S-W, et al. Volume-based parameters of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Annals of surgery*. 2013;257(2):364-70.
16. Lee SJ, Choi JY, Lee HJ, Baek C-H, Son Y-I, Hyun SH, et al. Prognostic value of volume-based 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT parameters in

- patients with clinically node-negative oral tongue squamous cell carcinoma. *Korean journal of radiology*. 2012;13(6):752-9.
17. Ozmen V. Breast cancer in Turkey. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2013;6:1-6.
 18. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2000;50(1):7-33.
 19. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Annals of nuclear medicine*. 2012;26(2):175-83.
 20. Anderson WF, Devesa SS. In situ male breast carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute. *Cancer*. 2005;104(8):1733-41.
 21. Kuzey GM ÖS, Zergeroğlu S. *Temel patoloji*. Ankara: Günes Kitapevi; 2007.
 22. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer. *Cancer*. 1990;66(S14):1351-62.
 23. Warren S WE. Studies on tumor metastases. The distribution of metastases in cancer of the breast. 1933; *Surg Gynecol Obstet*.;57:81.
 24. Görkem A, Nagihan İ, UTKAN Z. İleri evre malign melanomda meme parankim metastazı: olgu Sunumu. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2007;22(1):35-7.
 25. Mathew M, Burney I, Al Hamadani A, Rao K. Bilateral breast metastases in a pregnant woman with disseminated cutaneous melanoma. *Indian journal of cancer*. 2009;46(4):342.
 26. Yeh C-N, Cheng-Hung L, Chen M-F. Clinical and ultrasonographic characteristics of breast metastases from extramammary malignancies. *The American surgeon*. 2004;70(4):287.
 27. Darendeliler E, Ağaoğlu F. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İçinde: *Meme Kanseri* (Ed: Topuz E, Aydın A, Dinçer M) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2003:13-33.

28. Jatoi I, Anderson WF. Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. *Surgical Clinics of North America*. 2008;88(4):845-61.
29. Li-Fraumeni Syndrome, [updated 03.01.2017. Available from: <http://www.cancer.net/cancer-types/li-fraumeni-syndrome>]
30. Cowden Syndrome, [updated 03.01.2017. Available from: <http://www.cancer.net/cancer-types/cowden-syndrome>]
31. Muir-Torre Syndrome, [updated 03.01.2017. Available from: <http://www.cancer.net/cancer-types/muir-torre-syndrome>]
32. Rehberi UAPH, Cilt I. AilePlanlaması ve Üreme Sağlığı. TC Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 2000.
33. Ünal A. Klinik cerrahi onkoloji. *Meme Kanseri*. 1997;27:351-60.
34. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(14):974-84.
35. Parlar S, Kaydul N, Ovayolu N. Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesinin önemi. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. 2005;8(1).
36. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Aralık 2006;54:65-71.
37. Rosen PP, Maia DM. Rosen's breast pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1998;122(5):480.
38. Azzopardi J, Chepick O, Hartmann W, Jafarey N, Llombart-Bosch A, Ozzello L, et al. The World Health Organization histological typing of breast tumors—second edition. *American Journal of Clinical Pathology*. 1982;78(6):806-16.
39. Arihiro K. Pathological approach to evolving prognostic and predictive factors of breast cancer. *Breast cancer*. 2004;11(4):343-9.
40. Ervan K. Meme Karsinomu Kitabı. İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Aralık 2007;54:65-71.

41. Fabbri A, Carcangiu ML, Carbone A. Histological classification of breast cancer. *Breast Cancer: Springer*; 2008. p. 3-14.
42. Elston C, Ellis I, Pinder S. Prognostic factors in invasive carcinoma of the breast. *Clinical Oncology*. 1998;10(1):14-7.
43. Kollias J, Elston C, Ellis I, Robertson J, Blamey R. Early-onset breast cancer-
-histopathological and prognostic considerations. *British journal of cancer*. 1997;75(9):1318.
44. Silver S, Tavassoli F. Pleomorphic carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 26 cases of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology*. 2000;36(6):505-14.
45. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;186(4):416-22.
46. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer*. 1996;77:113-20.
47. Soomro S, Shousha S, Taylor P, Shepard H, Feldmann M. c-erbB-2 expression in different histological types of invasive breast carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 1991;44(3):211-4.
48. Papadatos G, Rangan A, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *British journal of surgery*. 2001;88(6):860-4.
49. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Human pathology*. 1990;21(3):333-8.
50. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast: a clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine

- differentiation. *The American journal of surgical pathology*. 1994;18(7):702-11.
51. Shousha S, Coady A, Stamp T, James K, Alaghband-Zadeh J. Oestrogen receptors in mucinous carcinoma of the breast: an immunohistological study using paraffin wax sections. *Journal of clinical pathology*. 1989;42(9):902-5.
 52. Wargotz ES, Silverberg SG. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. *Human pathology*. 1988;19(11):1340-6.
 53. Ponsky JL, Gliga L, Reynolds S. Medullary carcinoma of the breast: an association with negative hormonal receptors. *Journal of surgical oncology*. 1984;25(2):76-8.
 54. Schneider J. Invasive papillary breast carcinoma: mammographic and sonographic appearance. *Radiology*. 1989;171(2):377-9.
 55. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Human pathology*. 1999;30(12):1459-63.
 56. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer*. 1990;65(2):272-6.
 57. Locurto P, Antona A, Grillo A, Ciulla A, Martorana S, Cipolla C, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast A single Center experience and review of the literature. *Annali italiani di chirurgia*. 2016;87.
 58. Frable WJ, Kay S. Carcinoma of the breast. Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancer*. 1968;21(4):756-63.
 59. Rosen PP. *Rosen's breast pathology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 60. Cohen C, Guarner J, DeRose P. Mammary Paget's disease and associated carcinoma. An immunohistochemical study. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1993;117(3):291-4.
 61. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*: Elsevier Health Sciences; 2014.

62. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
63. Erhan Y. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 1995;11(5):322-33.
64. Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size: relevance to breast cancer survival. *Archives of Surgery*. 1992;127(8):910-6.
65. 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;66(2):331-40.
66. Cho S-H, Jeon J, Kim SI. Personalized medicine in breast cancer: a systematic review. *Journal of breast cancer*. 2012;15(3):265-72.
67. Mitra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1991;27(12):1574-83.
68. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45(12):2917-24.
69. D. M. Principles and Practice of Radiation Oncology. 2 ed. Philadelphia: J.B Lippincott Company; 1992.
70. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma. *Cancer*. 2000;88(12):2739-50.
71. Nielsen M, Christensen L, Andersen J. Contralateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma. *Cancer*. 1986;57(5):897-903.

72. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 1992;22(3):207-19.
73. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(19):3153-8.
74. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor: from perception to mechanism. *Nuclear hormone receptors*. 1991;2:15-34.
75. Klein-Hitpass L SM, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell*. 1986;46:1053-61.
76. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(8):479-84.
77. RUHİ HI. Meme kanserinde farmakogenetik. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010;30(3):16-21.
78. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi*. 2006(54):65-71.
79. F. T. *Pathology of the breast*. 2 ed. Stamford Stamford, 1999.
80. Allred D, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11(2):155-68.
81. Tavassoli F, Devilee P, Organization WH. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs-Pathology and Genetics*. World Health Organization Classification of Tumours Lyon, France: IARC Press. 2003.
82. STUART A. *Growth factors and cancer*. 1991.
83. Brennan PJ, Kumogai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene*. 2000;19(53).

84. Catlett-Falcone R, Dalton WS, Jove R. STAT proteins as novel targets for cancer therapy. *Current opinion in oncology*. 1999;11(6):490.
85. Ross JS, Fletcher J. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *American journal of clinical pathology*. 1999;112(1 Suppl 1):S53-67.
86. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way.
87. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50.
88. Hugh J, Hanson J, Cheang MCU, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(8):1168-76.
89. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*. 2011:mdr304.
90. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(29):7350-60.
91. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(26):2733-43.
92. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2011;12(3):236-44.

93. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research*. 2004;10(16):5367-74.
94. Gion M, Mione R, Leon A, Lüftner D, Molina R, Possinger K, et al. CA27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. *European Journal of Cancer*. 2001;37(3):355-63.
95. Atalay C. Are CA 15-3, CEA and CA 125 Predictors for Lymphatic and Vascular Spread In Breast Cancer? *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tip Dergisi*. 2008;30(4).
96. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(5):888-94.
97. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(10):627-33.
98. Newman LA, Griffith KA, Jatoi I, Simon MS, Crowe JP, Colditz GA. Meta-Analysis of Survival in African American and White American Patients With Breast Cancer: Ethnicity Compared With Socioeconomic Status. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(9):1342-9.
99. Jiagge E, Jibril AS, Chitale D, Bensenhaver JM, Awuah B, Hoenerhoff M, et al. Comparative Analysis of Breast Cancer Phenotypes in African American, White American, and West Versus East African patients: Correlation Between African Ancestry and Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(12):3843-9.
100. FIORICA JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016;59(4):688-709.

101. ALTUNAY E, DÜŞÜNCELİ E. Malign meme hastalıklarında radyolojik algoritma. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(44):75-80.
102. Çerçi SS, Çerçi C, Baykal B, Yıldız M, Özbek FM, Kapucuoğlu FN, et al. Meme kanserinin tespitinde Tc-99m MIBI meme sintigrafisi, mamografi ve ultrasonografi yöntemlerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;14(3).
103. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2004;54(1):41-52.
104. Yılmaz MH. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İ.Ü.*2006.
105. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1672-80.
106. Siu AL, on behalf of the USPSTF. Screening for breast cancer: U.s. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(4):279-96.
107. Turgut AT, Hasırcıoğlu F, Koşar U. Meme Hastalıklarının Tanısında Mamografi. *STED*. 2000;9:12.
108. D'Orsi CJ, Kopans DB, editors. Mammographic feature analysis. *Seminars in roentgenology*; 1993: WB Saunders.
109. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. *European journal of radiology*. 2007;61(2):192-4.
110. Obenauer S, Hermann K, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *European radiology*. 2005;15(5):1027-36.
111. Moon E-H, Lim ST, Han Y-H, Jeong YJ, Kang Y-H, Jeong H-J, et al. The usefulness of F-18 FDG PET/CT-mammography for preoperative staging of

- breast cancer: comparison with conventional PET/CT and MR-mammography. *Radiology and oncology*. 2013;47(4):390-7.
112. Demirkazık FB. MEME HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME.
113. Teh W, Wilson A. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *European journal of cancer*. 1998;34(4):449-50.
114. Reinikainen H. Reviewed by Docent Martti Pamiilo and Profesor Carl-Gustaf Standertskjöld, Complementary Imaging of Solid Breast Lesions. *Acta Univ Oul D*. 2003;734.
115. Na SP, Houserkovaa D. The role of various modalities in breast imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007;151(2):209-18.
116. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative Analysis of Dynamic Gd-DTPA Enhancement in Breast Tumors Using a Permeability Model. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1995;33(4):564-8.
117. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(33):8469-76.
118. Çelik L, Çubuk R. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme: Nasıl, Niçin, Ne Zaman, Kime. *Klinik Gelişim* 23. 2010;2:6-10.
119. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57(2):75-89.
120. Baskan S, Atahan K, Arıbal E, Özyaydın N, Balcı P, Yavuz E, et al. MEME KANSERİNDE TARAMA VE TANI (İSTANBUL MEME KANSERİ KONSENSUS KONFERANSI 2010). *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*. 2012;8(3).

121. Gazioğlu D, Büyükaşık O, Hasdemir AO, Kargıcı H. BIRADS 3 ve 4 Meme Lezyonlarına Yaklaşım: Hangi Olgulara Biyopsi Yapılmalı? Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2009;16(1).
122. Di Maggio C. State of the art of current modalities for the diagnosis of breast lesions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004;31(1):S56-S69.
123. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiologic clinics of North America*. 2000;38(4):791-807.
124. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(1):14-7.
125. Puglisi F, Follador A, Minisini A, Cardellino G, Russo S, Andretta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Annals of Oncology*. 2005;16(2):263-6.
126. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1992;33(11):1925-30.
127. Palmedo H, Biersack H, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner H, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *European journal of nuclear medicine*. 1998;25(4):375-85.
128. Uriarte I, Carril JM, Quirce R, Gutiérrez-Mendiguchía C, Blanco I, Banzo I, et al. Optimization of X-ray mammography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the diagnosis of non-palpable breast lesions. *European journal of nuclear medicine*. 1998;25(5):491-6.
129. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperrière J. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and

- axillary lymph node involvement. *Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36(10):1758-65.
130. Griinwald HPASF, Krebs PMD, Biersack H-J. Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med*. 1996;37:626-30.
 131. Del Vecchio S, Ciarmiello A, Potena MI, Carriero MV, Mainolfi C, Botti G, et al. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by technetium-99m sestamibi scan in untreated breast cancer patients. *European journal of nuclear medicine*. 1997;24(2):150-9.
 132. Ciarmiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, Potena M, Carriero M, Thomas R, et al. Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(5):1677-83.
 133. Palmedo H. What can we expect from MDR breast cancer imaging with sestamibi? *Journal of Nuclear Medicine*. 2002;43(4):526-30.
 134. ANNECAYRE FC, MAUBLANT J, MESTAS D, FEILLEL V, FERRIČRE J-P, KWIAKTOWSKI F, et al. Single static view 99mTc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression. *International journal of oncology*. 2002;20:1049-55.
 135. Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004;31(1):S35-S45.
 136. Waxman A, Nagaraj N, Ashok G, Khan S, Yadegar J, Memsic L, et al., editors. SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF TC-99M METHOXY ISONITRILE (MIBI) IN THE EVALUATION OF PRIMARY-CARCINOMA OF THE BREAST-COMPARISON OF PALPABLE AND NON-PALPABLE LESIONS WITH MAMMOGRAPHY. *Journal of Nuclear Medicine*; 1994: SOC NUCLEAR MEDICINE INC 1850 SAMUEL MORSE DR, RESTON, VA 20190-5316.

137. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2003;80(1):115-26.
138. Taillefer R, editor *Clinical applications of 99m Tc-sestamibi scintimammography*. *Seminars in nuclear medicine*; 2005: Elsevier.
139. Porter A, Benda R, Ben-Josef E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. *Clinical Radiation Oncology* (2th ed) Churchill Livingstone. 2000:299-13.
140. Gold RI SL, Basset LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am* 1990;28(2):471-483.
141. Kori SH. *Bone Metastasis*. Boston: Hall Medical; 1981.
142. Pagani JJ LH. *Imaging bone metastases*. *Radiol Clin North Am*. 1982.
143. E. SLK. *Multidisciplinary management of cancer pain in radiation oncology*. ASTRO 42nd annual meeting October 22-26. Boston Massachusetts 2000.
144. A. G. Pratik *Nükleer Tıp*. İstanbul: İstanbul Tıp Fak. Vakfı, Nobel Tıp Kitabevleri,; 1992.
145. Citrin D, Tormey D, Carbone P. Implications of the 99mTc diphosphonate bone scan on treatment of primary breast cancer. *Cancer treatment reports*. 1977;61(7):1249.
146. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review 1. *Radiographics*. 2003;23(2):341-58.
147. Kajáry K, Tokés T, Dank M, Kulka J, Szakáll SJ, Lengyel Z. Correlation of the value of 18F-FDG uptake, described by SUVmax, SUVavg, metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, to clinicopathological prognostic factors and biological subtypes in breast cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2015;36(1):28-37.

148. L. R. Malignant Metastatic Bone Disease in Skeletal Imaging: By Appleton-Century-Crofts; 1984.
149. Body J-J. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992;13:S57-S62.
150. Fordham E, Ali A. Skeletal imaging in malignant disease. *Diagnostic nuclear medicine* Second edition 1988.
151. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic, and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer*. 1984;53(3):577-82.
152. Moadel RM, editor *Breast cancer imaging devices*. *Seminars in nuclear medicine*; 2011: Elsevier.
153. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, et al. High-Resolution Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Compression (“Positron Emission Mammography”) is Highly Accurate in Depicting Primary Breast Cancer. *The breast journal*. 2006;12(4):309-23.
154. Meme PET. Liv Hospital [updated 26.09.2016. Available from: <http://www.livhospital.com.tr/tibbi-bolumlerimiz/nukleer-tip/meme-pet.aspx>.
155. Zhu A, Shim H. Current molecular imaging positron emitting radiotracers in oncology. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;45(1):1-14.
156. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla H-J, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18] FLT and positron emission tomography. *Nature medicine*. 1998;4(11):1334-6.
157. Lopci E, Grassi I, Chiti A, Nanni C, Cicoria G, Toschi L, et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(4):365-84.
158. Conti M. New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *EJNMMI physics*. 2014;1(1):11.
159. Demirci E, Ahmed R, Ocak M, Anderson C, Mountz J. Preclinical evaluation of the PET imaging radiotracer, F18-ML-10, for early detection of solid

- tumor response to chemotherapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(supplement 1):1066-.
160. Vallabhajosula S, editor 18 F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Seminars in nuclear medicine*; 2007: Elsevier.
 161. Chen K, Conti PS. Target-specific delivery of peptide-based probes for PET imaging. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;62(11):1005-22.
 162. F18-FDG PET/BT ile onkolojik görüntüleme uygulama kılavuzu [updated 07.01.2017]. Available From: http://www.tsnm.org/assets/images/files/uygulama_kilavuzlari_036.pdf
 163. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(2):328-54.
 164. Caobelli F, Pizzocaro C, Paghera B, Guerra UP. Proposal for an optimized protocol for intravenous administration of insulin in diabetic patients undergoing 18F-FDG PET/CT. *Nuclear medicine communications*. 2013;34(3):271-5.
 165. Michalski MH, Chen X. Molecular imaging in cancer treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(2):358-77.
 166. Kaida H, Toh U, Hayakawa M, Hattori S, Fujii T, Kurata S, et al. The relationship between 18F-FDG metabolic volumetric parameters and clinicopathological factors of breast cancer. *Nuclear medicine communications*. 2013;34(6):562-70.
 167. Mertens J, Dobbeleir A, Ham H, D'Asseler Y, Goethals I, Van de Wiele C. Standardized added metabolic activity (SAM): a partial volume independent marker of total lesion glycolysis in liver metastases. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(9):1441-8.

168. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 1997;80(S12):2505-9.
169. Cazaentre T, Morschhauser F, Vermandel M, Betrouni N, Prangère T, Steinling M, et al. Pre-therapy 18F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(3):494-504.
170. Higuchi T, Nishimukai A, Ozawa H, Fujimoto Y, Yanai A, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of preoperative 18F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes. *The Breast*. 2016;30:5-12.
171. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-Le Rest C. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(9):1595-606.
172. Brady Z, Taylor M, Haynes M, Whitaker M, Mullen A, Clews L, et al. The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*. 2008;31(2):90-109.
173. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(11):1707-23.
174. Avril N, Rose C, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(20):3495-502.
175. Lee SM, Bae SK, Kim TH, Yoon HK, Jung SJ, Park JS, et al. Value of 18F-FDG PET/CT for Early Prediction of Pathologic Response (by Residual Cancer Burden Criteria) of Locally Advanced Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2014;39(10):882-6.
176. Buck A, Schirrmester H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic

- parameters. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29(10):1317-23.
177. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):277-85.
 178. Fusselman DDD, Cutler PD, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. *Positron Tomographic Assessment of Estrogen Receptors in Breast Cancer: Comparison with*. 1995.
 179. Eubank W, Mankoff D, Takasugi J, Vesselle H, Eary J, Shanley T, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(15):3516-23.
 180. Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? *Annals of surgical oncology*. 2000;7(3):188-92.
 181. Danforth Jr DN, Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J, et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2002;75(2):135-46.
 182. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;186(3):275-83.
 183. Nakano Y, Noguchi M, Yokoi-Noguchi M, Ohno Y, Morioka E, Kosaka T, et al. The roles of 18F-FDG-PET/CT and US-guided FNAC in assessment of axillary nodal metastases in breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2016:1-7.
 184. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*. 2013;266(2):388-405.

185. Ghezzi P, Magnanini S, Rinaldini M, Berardi F, Di Biagio G, Testare F, et al. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. *Jama*. 1994;271(20):1587-92.
186. Hong S, Li J, Wang S. 18 FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surgical oncology*. 2013;22(2):139-43.
187. Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(5):712-20.
188. Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunnwald LK, et al. Detection of Locoregional and Distant Recurrences in Breast Cancer Patients by Using FDG PET 1. *Radiographics*. 2002;22(1):5-17.
189. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(15):2817-27.
190. Nielsen OS, Munro A, Tannock I. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(3):509-24.
191. Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K, et al. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Annals of nuclear medicine*. 2005;19(7):573-9.
192. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2942-53.
193. Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M, et al. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(4):1266-73.

194. Kulshrestha R, Vinjamuri S, England A, Nightingale J, Hogg P. The role of 18F-sodium fluoride PET/CT bone scans in the diagnosis of metastatic bone disease from breast and prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2016;jnmt. 116.176859.
195. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Combined Use of Clinical and Pathologic Staging Variables to Define Outcomes for Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):246-52.
196. Machiavelli MR, Romero AO, Pérez JE, Lacava JA, Dominguez ME, Rodriguez R, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *The cancer journal from Scientific American*. 1997;4(2):125-31.
197. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44(2):224-39.
198. Groheux D, Mankoff D, Espié M, Hindié E. 18F-FDG PET/CT in the early prediction of pathological response in aggressive subtypes of breast cancer: review of the literature and recommendations for use in clinical trials. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(5):983-93.
199. Maffione AM, Ferretti A, Vinjamuri S, Rubello D. The PERCIST criteria: an insightful appraisal. *LWW*; 2013.
200. Schelling M, Avril N, Nährig J, Kuhn W, Römer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(8):1689-95.
201. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Champion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III

- breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(34):5366-72.
202. BEKİŞ R., "Solid Tümörlerde PET/BT", POLACK B. *Onkolojide PET/BT, içinde*, Sage Yayıncılık, Ankara 2016, s.239.
203. Ceulemans G, Voordeckers M, Farrag A, Verdries D, Storme G, Everaert H. Can 18-FDG-PET during radiotherapy replace post-therapy scanning for detection/demonstration of tumor response in head-and-neck cancer? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;81(4):938-42.
204. Jung NY, Yoo IR, Kang BJ, Kim SH, Chae BJ, Seo YY. Clinical significance of FDG-PET/CT at the postoperative surveillance in the breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2016;23(1):141-8.
205. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *European journal of nuclear medicine*. 1999;26(1):51-6.
206. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro [18F]-D-glucose. *Cancer*. 1998;82(11):2227-34.
207. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, et al. Whole-body 18F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002;43(3):325-9.
208. Jung NY, Kim SH, Kang BJ, Park SY, Chung MH. The value of primary tumor 18F-FDG uptake on preoperative PET/CT for predicting intratumoral lymphatic invasion and axillary nodal metastasis. *Breast Cancer*. 2015:1-6.
209. Higuchi T, Nishimukai A, Ozawa H, Fujimoto Y, Yanai A, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of preoperative 18 F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes. *The Breast*. 2016;30:5-12.

210. Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(3):426-35.
211. Peterson LM, Mankoff DA, Lawton T, Yagle K, Schubert EK, Stekhova S, et al. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(3):367-74.
212. van Kruchten M, Glaudemans AW, de Vries EF, Beets-Tan RG, Schröder CP, Dierckx RA, et al. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(2):182-90.
213. Fowler AM, Chan SR, Sharp TL, Fettig NM, Zhou D, Dence CS, et al. Small-animal PET of steroid hormone receptors predicts tumor response to endocrine therapy using a preclinical model of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(7):1119-26.
214. Dijkers E, Oude Munnink T, Kosterink J, Brouwers A, Jager P, Jong Jd, et al. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;87(5):586-92.
215. Reubi JC, Waser B, Maecke HR, Rivier JE. HIGHLY INCREASED 125I-JR11 ANTAGONIST BINDING IN VITRO REVEALS NOVEL INDICATIONS FOR SST2 TARGETING IN HUMAN CANCERS. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;jnumed. 116.177733.
216. Dalm SU, Melis M, Emmering J, Kwekkeboom DJ, de Jong M. Breast Cancer Imaging Using Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Nuclear Medicine and Biology*. 2016.
217. Park YM, Wu Y, Wei W, Yang WT. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: Clinical, imaging, and histologic features. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(2):W221-W30.

218. Wang L, Tang K, Zhang Q, Li H, Wen Z, Zhang H, et al. Somatostatin receptor-based molecular imaging and therapy for neuroendocrine tumors. *BioMed research international*. 2013;2013.
219. Son SH, Kim D-H, Hong CM, Kim C-Y, Jeong SY, Lee S-W, et al. Prognostic implication of intratumoral metabolic heterogeneity in invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC cancer*. 2014;14(1):585.
220. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamahashi N. Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *Journal of Nuclear Medicine*. 1994;35(1):104-11.
221. Zhao S, Kuge Y, Mochizuki T, Takahashi T, Nakada K, Sato M, et al. Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in 18F-FDG distribution with regional expression of glucose transporters and hexokinase-II in experimental tumor. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(4):675-82.
222. Groheux D, Majdoub M, Tixier F, Le Rest CC, Martineau A, Merlet P, et al. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different 18F-FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(11):1682-91.
223. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG–PET in primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2006;98(3):267-74.
224. Koolen B, Peeters MV, Wesseling J, Lips E, Vogel W, Aukema T, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(12):1830-8.

