T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Servet ALTAY

MEME KANSERLİ HASTALARDA KARDİYAK KALSİFİKASYON VARLIĞININ, EVRELEME AMACIYLA YAPILAN F-18 FDG PET İLE RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Zehra AKMAZ DEMİR

EDİRNE-2020

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimimi artırmada yardımcı olan, eğitimim boyunca anabilim dalı başkanlığı yapan Prof. Dr. Yüksel AKSOY, Prof. Dr. A. Kenan YALTA, Prof. Dr. H. Yekta GÜRLERTOP, Prof. Dr. Meryem AKTOZ ve sorumlu tez hocam Doç. Dr. Servet ALTAY, önceki sorumlu tez hocam Doç.Dr.Cafer Sadık ZORKUN başta olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülay DURMUŞ ALTUN, Öğretim Görevlisi Dr. Ülkü KORKMAZ'a, asistanlık ve tez hazırlığı süresince yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda bulunan ve desteğini esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **MEME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ** 3
- **MEME KANSERİ ETYOLOJİ, SINIFLAMA VE EVRELEME** 3
- **MEME KANSERİ ERKEN TANI VE TARAMA** 13
- **18-F FDG PET/BT** 14
- **KARDİYOVASKÜLER KALSİFİKASYON** 16

GEREÇ VE YÖNTEMLER 20

BULGULAR 24

TARTIŞMA 35

SONUÇLAR 39

ÖZET 40

SUMMARY 41

KAYNAKLAR 43

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACEi : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF : Atriyal fibrilasyon
AKS : Akut koroner sendrom
ARB : Anjiotensin reseptör blokörü
ASA : Asetil salisilik asit
CA : Kanser
Cx : Sirkumfleks arter
DCIS : İn situ duktal karsinom
DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin
ER : Östrojen reseptörü
FDG : Flourodeoksiglukoz
GLUT : Glukoz taşıyıcı
HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HL : Hiperlipidemi
HT : Hipertansiyon
IDC : İnvaziv duktal karsinom
ILC : İnvaziv lobuler karsinom
KAH : Koroner arter hastalığı
KAK : Koroner arter kalsifikasyonu
KAKH : Kalsifik aort kapak hastalığı
KBH : Kronik böbrek hastalığı
KKB : Kalsiyum kanal blokörü

KKY : Konjestif kalp yetersizliği

KT : Kemoterapi

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LAD : Sol ön inen arter

LCIS : İn situ lobuler karsinom

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

MAK : Mitral anuler kalsifikasyon

MG : Mamografi

MI : Miyokart enfarktüsü

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

OAD : Oral antidiyabetik

OAK : Oral antikoagülan

PAH : Periferik arter hastalığı

PET/BT : Pozitron emisyon tomografi / Bilgisayarlı tomografi

PTE : Pulmoner tromboemboli

PR : Progesteron reseptörü

RCA : Sağ koroner arter

RT : Radyoterapi

SVH : Serebrovasküler hastalık

TDLU : Terminal duktal lobuler ünite

USG : Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Kadınlardaki kanserlerin %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %20'sinden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde ise ilk sırada akciğer kanseri olup meme kanseri ikinci sırada gelmektedir (1). Meme kanserinde erken teşhis, prognoz açısından önemli olup; zamanında teşhis ve uygun tarama testleri, oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde erken teşhis ve tarama özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir nokta haline gelmiştir (2).

Meme kanseri, östrojen veya progesteron reseptörleri ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (ERBB2; eski HER2) için moleküler belirteçlerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak hormon reseptörü pozitif / ERBB2 negatif (%70), ERBB2 pozitif (%15-20) ve üçlü negatif (tüm üç standart moleküler markerin bulunmadığı tümörler; %15) olmak üzere üç ana tipe ayrılır (3). Meme kanserinin sınıflamasında kullanılan parametreler tümörün büyüklüğü, sayısı, yerleşimi ve lenf noduna olan rejyonel metastazlardır (4). Meme kanserlerinin %90'ından fazlası tanı anında metastatik değildir. Metastatik hastalık olmadan başvuran insanlar için tedavi hedefleri tümör eradikasyonu ve nüksü önlemektir. Metastatik olmayan meme kanseri olan tüm hastalar için lokal tedavi, lumpektomi ve postoperatif radyasyon dikkate alınarak yapılan cerrahi rezeksiyondan oluşur. Bazı sistemik tedaviler ameliyattan önce verilmektedir. Ameliyat sonrası tedavi preoperatif tedaviye cevabına göre şekillenmektedir. Metastatik meme kanseri, yaşam süresini uzatma ve semptomları hafifletme amacıyla tedavi edilir. Metastatik üçlü negatif meme kanseri için sağkalım yaklaşık 1 yıl, diğer 2 alt tip için yaklaşık 5 yıldır (3).

Vasküler kalsifikasyon aterosklerozun bir göstergesidir ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite için tanısal rol oynar. Fokal arteriel inflamasyon, makrofaj aktivasyonuna bağlı

lokal kalsiyum depozitlerine ve bunun sonucunda da lokal arteriel kalsifikasyona yol açmaktadır. 18-flourodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18-F FDG PET) bu bölgedeki lokal enflamasyonun tetkikinde son yıllarda önemli rol oynamaktadır. FDG hücre membranında bulunan GLUT (glukoz taşıyıcı) ile hücreye giren bir glukoz analoğudur (5).

Onkolojik hastalarda, PET/BT görüntülemede enfeksiyon ve enflamasyon bölgeleri yanıltıcı olabilir, çünkü bu alanlar genellikle 18-F FDG aktivitesi gösterir. Malinitenin yanlış teşhisini önlemek için yorumda dikkat edilmelidir. Hem BT bulgularının hem de hasta geçmişinin kullanılması, iyi huylu bulaşıcı ve enflamatuar süreçleri maliniteden ayırmaya yardımcı olabilir, ancak bazen ek çalışma gerekebilir (6).

Bu çalışmada meme kanserli hastalarda evreleme amaçlı yapılan 18-F FDG PET/BT' de kardiyak kalsifikasyon varlığı araştırılmıştır. Kardiyak kalsifikasyon olan hastalarda takipte yapılan PET çekiminde kalsifikasyon artışı olup olmadığı, kalsifikasyon olan hastalarda olmayanlara göre takip sürecinde kardiyak komplikasyon gelişip gelişmediği araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

MEME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Meme dokusu fetal gelişimin beş ile altıncı haftasında ektodermin ventral tomurcuklarından orijin alır. Bu tomurcuklar, aksillar bölgeden inguinal bölgeye uzanan, "süt hattı" olarak adlandırılan, birlikte erişkinlerde aksesuar meme uçlarının ve göğüs dokusunun bulunabileceği iki taraflı çıkıntılardır (7).

Meme bezi, gevşek bir bağ dokusu ve stroma ile çevrili hormona duyarlı lobüller ile birlikte dallı bir tubuloalveoler yapıdan oluşur. Memeyi oluşturan bezler, bağ dokusu bantlarıyla ayrılan yağ dokusuna gömülür. Meme yapısı ergenlik döneminde gelişimini tamamlar. Her adet döngüsü sırasında orta derecede değişir, hamilelik sırasında ek olarak gelişir ve emzirme döneminde doğumdan sonra farklılaşır. Meme, laktasyondan sonra, hamilelik, doğum gibi durumlarda fizyolojik olarak farklılaşır. Menopozda östrojen ve progesteronun azalmasının ardından meme, prepubertal yapıya yakın bir duruma dönüşür. Bu karmaşık gelişim süreçleri, hormonal stimülasyon, büyüme faktörleri ve meme bezinin mikro çevresini oluşturan diğer fiziksel elementlerin bir kombinasyonu ile kontrol edilir (8).

MEME KANSERİ ETYOLOJİ, SINIFLAMA VE EVRELEME

Meme kanseri (meme CA), dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (9). 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 (10). Meme CA erkeklerde nadir

görülmekle birlikte tüm meme kanser vakalarının %0,6'sını, erkeklerde görülen tüm malinitelerinin ise %1'lik kısmını oluşturur (11). Meme CA'nın kadın ve erkeklerde benzer prognoz gösterdiği bildirilmiştir (12).

Meme tümörünün yerleşim yeri, lenf nodu metastazlarının ortaya çıkma şeklini etkileyen en önemli faktördür. Olgularının %50'sinde tümör üst-dış kadranda olup diğer kadranların her birinde tümör %10 oranında görülür. Meme CA'nın %20'si santral veya subareolar bölgede görülür (13). Meme CA'nın mamografik olarak saptanabilmesi için (yaklaşık 3-5 mm) tümörün 28-29 eksponensiyel bölünmesi gerekmektedir. Meme CA'nın 1 mm^3'lük hacme ulaşması ile tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılmaya başladığı yapılan calışmalarda bildirilmiştir (14). En sık metastazları kemik, akciğer ve karaciğere olmaktadır (15). Memeye metastaz yapan tümörler ise; akciğer kanseri, renal tümörler, over kanseri, malign melanom, lenfoma, yumuşak doku sarkomları ve gastrointestinal sistem tümörleridir (16, 17). Memeye metastaz genellikle kötü prognoz göstergesidir (17, 18).

Etyoloji

Meme CA'nın nedeni net olarak bilinmemekle beraber kanser gelişiminde reprodüktif 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 oynamaktadır (19). Temel olarak bu faktörleri genetik ve edinsel faktörler olarak iki başlık altında toplayabiliriz.

Genetik faktörler: Genetik yatkınlık, meme CA gelişiminde önemli risk faktörlerindendir. Tümör gelişimini baskılayan genlerin azlığı veya tümör gelişimini teşvik eden genlerin fazlalığı tüm kanser türlerinde olduğu gibi meme CA'da önemli rol oynamaktadır (20). 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 (21).

4. Cowden Sendromu; Bu sendroma sahip hastalar; meme, tiroid, endometriyum, kolorektal, böbrek kanserleri ve melanom açısından yüksek risk altındadır (21).

5. Muir-Torre Sendromu; Lynch sendrom tiplerindendir. Bu sendromlu hastalarda; kolorektal, endometrial, mide, over, ince bağırsak, üriner sistem, prostat ve hepatobiliyer sistem kanserlerinde risk artışı bildirilmiştir (21).

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: Meme CA gelişim riski menarşın geciktiği her yıl için %20, erken yaşta menopoza girenlerde %25 oranında azalmaktadır. Bu etki, hipofiz ve over fonksiyonlarının etkisiyle östrojen hormonuna maruz kalma süresinin uzunluğuyla açıklanmaktadır (22).

2. İlk doğum yaşının geç olması veya nulliparite: Meme CA gelişiminde; hiç doğum yapmamış kadınlar yüksek östrojen maruziyeti nedeniyle, doğum yapan kadınlardan daha yüksek riske sahiptir. Doğum sayısı arttıkça, azalan östrojene maruziyet, meme CA gelişme riskini azaltmaktadır. İlk doğumunu 35 yaş üzerinde yapan kadınlarda risk artmaktadır (23).

3. Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı: Östrojen başta olmak üzere üreme hormonlarının meme CA üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmada uzun süreli oral kontraseptif kullanımının meme CA gelişme riskini arttığı tespit edilmiştir. Oral kontraseptiflere ve dolayısıyla östrojene uzun süreli maruziyet (örneğin 10 yıl), meme CA riskini (dört kat) artırmaktadır. Menopoz sonrası, 10-20 yıl östrojen tedavisi alan kaınlarda ise risk bir buçuk-iki kat artmaktadır (24).

4. Beslenme alışkanlıkları ve egzersiz: Yağdan zengin diyet, alkol kullanımı ve sedanter yaşam meme CA gelişme riskini artırmaktadır. Meme CA, obez hastalarda normal kilolulardan daha fazla görülmektedir. Bu duruma obezlerde, yağ dokusunda artan östrojen üretimi yol açmaktadır.

5. Bazı benign meme hastalıkları: Fibrokistik hastalık tek başına bir risk faktörü olarak görülmemiştir. Ancak yapılan biyopside hiperplazi, displazi gibi bulgular varsa riskin bir buçuk-üç buçuk kat arttığı bildirilmektedir.

6. Radyasyon maruziyeti: Yüksek doz radyasyon maruziyeti meme CA gelişme riskini artırmaktadır (25).

Histopatolojik Sınıflama

Meme kanseri, ABD ve dünya çapında kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser olmaya devam etse de, heterojen bir hastalıktır. Meme kanseri, klinik özelliklerine, tümör belirteçlerinin ekspresyonuna ve histolojik tipine dayanarak çeşitli yollarla kategorize edilebilir. En yaygın iki histolojik invaziv meme kanseri tipi, ABD'deki tüm vakaların sırasıyla yaklaşık %75 ve %15'ini oluşturan duktal ve lobüler karsinomlardır. Lobüler karsinom insidans oranlarının, duktal karsinom oranlarından daha hızlı arttığı gösterilmiştir. Özellikle, lobüler karsinom oranları 1987'den 1999'a kadar %65 artarken, duktal karsinom oranları sadece %3 artmıştır. Çalışmalar ayrıca lobüler karsinomların duktal karsinomlardan hormon reseptörü pozitif olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle progesteron içeren postmenopozal hormon kullanımı duktal karsinom riskinden daha fazla lobüler karsinom riskini artırmaktadır (26).

Araştırmalar duktal ve lobüler karsinomlar arasındaki klinik, patolojik ve epidemiyolojik farklılıkları incelemiş olsa da, müsinöz, tübüler, komedo, inflamatuar, medüller ve papiller karsinomlar gibi daha nadir meme kanseri türleri hakkında çok daha az şey bilinmektedir ve bunlar tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (26).

Meme malinitelerinin çoğu, meme kanserlerinin %95'inden fazlasını oluşturan adenokarsinomlardır. Meme kanseri, terminal duktal lobüler ünitesinin (TDLU) aynı segmentinden kaynaklanır. Genel olarak, meme karsinomu duktal karsinom in situ (DCIS) ve invaziv duktal karsinom (IDC) olmak üzere ikiye ayrılır. DCIS, kanallara ve lobüllere sınırlı epitel hücrelerinin invaziv olmayan, potansiyel olarak malign bir intraduktal proliferasyonudur. İnvaziv veya infiltratif karsinom, meme duvarındaki kanal duvarından stromaya nüfuz eden neoplastik hücrelerin malign proliferasyonu anlamına gelir. İnvaziv karsinom ve in situ karsinom, tümörün kökenine bağlı olarak duktal ve lobüler olarak sınıflandırılır. Kanallardan kaynaklanan kanserler duktal karsinomlar olarak bilinirken, lobüllerden kaynaklanan kanserler lobüler karsinomlar olarak bilinir. Bununla birlikte, bu tür tümör büyüme varyasyonunun bölge veya köken aldığı hücresi ile ilişkili olmadığı, ancak tümör hücresi biyolojisinde farklılıklar olabileceği bulunmuştur (27).

Meme CA, memenin terminal duktal ve lobüler ünitelerinden gelişmekte olup çoğunluğunu adenokarsinom oluşturmaktadır. Skuamoz hücreli karsinom, sarkom, phylloides tümör ve lenfomalar meme CA'nın nadir görülen tipleri olup %5'inden azını oluşturmaktadırlar (28). 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 stromaya invazyon görülmez. İnvaziv karsinomlarda

ise tümör hücreleri bazal membranı aşıp stromal invazyon yaparlar. Bu durum invaziv meme karsinomlarının, lenfovasküler invazyonla bölgesel lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz yapmasını açıklamaktadır (29). İnvaziv karsinomlar kendi içinde morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterebilen tümörler olup bu tümörlerin klinik ve prognostik açıdan karakteristik özellikleri vardır (28). Dünya Sağlık Örgütü meme CA histolojik alt tiplerini Tablo 1'deki gibi tanımlamıştır (30).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre meme CA histolojik tipler

Non-İnvaziv	Duktal Karsinoma in situ Lobüler karsinoma in situ
İnvaziv	1. İnvaziv duktal karsinom a) Klasik invaziv duktal karsinom (NST, non-spesifik tip) b) Tubuler karsinom c) Kribriform karsinom d) Müsinöz karsinom e) Medüller karsinom f) İnvaziv papiller karsinom g) İnvaziv mikropapiller karsinom h) Apokrin karsinom i) Nöroendokrin özellikte karsinom (karsinoid tümör) j) Metaplastik karsinom k) Lipidden zengin karsinom l) Sekretuar karsinom m) Onkositik karsinom n) Adenoid kistik karsinom o) Asinik hücreli karsinom 2. İnvaziv lobüler karsinom a) Klasik tip b) Pleomorfik karsinom c) Histiositoid tip karsinom d) Taşlı yüzük hücreli karsinom e) Tubulolobuler karsinom 3. Mikst duktal ve lobüler karsinom 4. Sınıflandırılamayan karsinom

Duktal Karsinoma İn Situ

Nükleer atipi içeren, invaziv meme kanseri geliştirme potansiyeli olan kanallar veya lobüller ile sınırlı epitel hücrelerinin neoplastik çoğalmasıdır (31).

DCIS, invaziv karsinoma dönüşüm riski açısından DCIS olmayan hastalara göre daha öncü bir lezyondur. 1983'ten bu yana, bu lezyonların saptanmasında ciddi bir artış, tarama amaçlı mamografinin yaygın kullanımı ve toplumda meme kanseri farkındalığının artması ile

sağlanmıştır (32). DCIS nedeniyle ölüm oldukça nadirdir, ancak tespit edilmemiş invazyon varlığı ya da tedaviden sonra invaziv lezyonun tekrarlaması ile ölüm riski artar (33).

DCIS komedo, solid, kribriform, papiller ve mikropapiller olmak üzere 5 alt tipe ayrılmaktadır.

Lobuler Karsinoma İn Situ

Terminal duktal lobuler ünite (TDLU) kaynaklı, terminal kanallarının tutulumu olan veya olmayan, küçük, homojen ve gevşek bir şekilde bağlanan hücrelerin intralobüler çoğalmasıdır. Lobüler karsinomu (LCIS) olan kadınlar için uzun süreli takipte invaziv kansere dönüşüm riski yüksektir (32). Fizik muayenede ayırt edici bir özelliği yoktur ve genellikle başka nedenlerle yapılan meme biyopsisinde tesadüfen bulunur. Vakaların yaklaşık %70'inde multisentrik, ve yaklaşık %30-40'ında bilateraldir (34).

LCIS, daha sonra invaziv karsinom gelişimi için risk faktörü oluşturur. LCIS hastalarının 20 yıldan uzun süreli takiplerinde invaziv karsinom gelişme olasılığı %25-35'dur. (yılda yaklaşık %1) (27). LCIS hastalarında sadece eksizyon biyopsisi ile tedavi edilen ve LCIS'si olan (eksizyon yapılmayan) 1174 kadının retrospektif çalışmaları, hemen hemen her ikisinde de invaziv karsinom geliştirdiğini göstermektedir (32). Bu nedenle, LCIS için önerilen tedavi tamoksifen tedavisi alsın ya da almasın yaşam boyu takiptir (34).

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinomlar, öncesinde DCIS olsun ya da olmasın stromal invazyonla birlikte malign duktal proliferasyona sahip meme kanserleridir. IDC, hücre tipi (apokrin karsinomunda olduğu gibi), salgı miktarı, tipi ve yeri (müsinöz karsinomda olduğu gibi), yerleşim yeri özellikleri (papiller, tübüler ve mikropapillerdeki gibi) ve immünohistokimyasal profil (nöroendokrin karsinomda olduğu gibi) dahil olmak üzere çeşitli kriterlere göre histolojik alt tiplere sınıflandırılır (34). IDC'ler, sitolojik yapı özelliklerine göre sınıflandırılmış heterojen bir tümör grubudur, çünkü geniş morfolojik varyasyon gösterirler. Bazıları özel alt tipler olarak sınıflandırılmak için yeterli ayırt edici özelliklere sahipken, IDC'nin yaklaşık %75'ini oluşturan kısmı yeterli morfolojik özellik göstermeyip non-spesifik tip (NST) IDC olarak tanımlanmaktadır (31).

IDC NST; meme karsinomu terimini kullandığımızda ima edilen yaygın kanser türüdür. Genellikle tümör boyutu, invazyon derecesi, tümör hücresi ve stroma oranı gibi geniş bir morfolojik varyasyon ve klinik davranışı ile tetkik edilir. Tümör, diffüz tabakalar, yuvalar, kordonlar veya değişken miktarda duktal farklılaşmaya sahip tek tek dağıtılmış hücreler dahil

olmak üzere heterojen bir büyüme gösterir. Duktal farklılaşma miktarı, tümör dokusunun %70'inden fazlasında olabilmekle birlikte hiç olmayabilir. Tümör hücreleri pleomorfiktir, şekil ve büyüklükleri farklılık gösterir ve genellikle belirgin nükleoller ve çok sayıda mitoz içerir. Nekroz ve kalsifikasyon alanları vakaların %60'ında tespit edilebilir. Skuamöz metaplazi, apokrin metaplazi veya berrak hücre değişiklik odakları bazen mevcuttur (34).

Tübüler karsinom; IDC'nin yaklaşık %2'sini oluşturan çok iyi prognoza sahip nadir, iyi diferansiye meme karsinomudur. Tübüler karsinom, yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve lenf nodu metastazı riski daha azdır. Bazen, DCIS, LCIS gibi potansiyel olarak premalign meme lezyonlarına eşlik eder (32).

Kribriform karsinom; iyi prognozlu, nadir görülen meme karsinomudur. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %0,8-3,5'ini oluşturur ve yaşlı hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir (34).

Müsinöz karsinom, iyi prognozlu, nadir bir meme karsinomu alt tipidir, 60 yaşın üzerindeki yaşlılarda daha sık görülür. Toplam meme karsinomlarının sadece %2'sini oluşturur. Bu tümörü tanımlamak için kullanılan diğer terimler, jelatinimsi karsinom, kolloid karsinom, mukoza karsinomu ve mukoid karsinomdur (34).

Medüller karsinom (MC); kolay tanınan bir tümör kitlesi ve anaplastik morfoloji gösteren nadir bir meme kanseri alt tipidir. Yaklaşık 50 yaşındaki kadınları etkiler ve iyi prognozludur. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında sık görülür (35).

İnvaziv papiller karsinom; klasik IDC'den daha iyi prognoza sahip, nadiren postmenopozal kadınları etkileyen meme karsinomunun çok nadir bir alt tipidir (34).

İnvaziv mikropapiller karsinom; tüm invaziv meme kanserlerinin sadece %2'sini oluşturur. Klasik IDC'nin yaklaşık %3-6'sında mikropapiller farklılaşma görülür. Yaş insidansı klasik IDC'ye benzerdir (34).

Apokrin karsinom; tüm meme kanseri vakalarının %1-4'ünü oluşturan, kanser hücrelerinin %90'ından fazlasında apokrin farklılaşma gösteren nadir görülen bir meme karsinomu çeşididir. Apokrin karsinomları genellikle kötü prognozlu, yüksek derecelidir. Bununla birlikte, sağkalım oranı diğer yüksek dereceli tümörlerden farklı değildir (36).

Nöroendokrin karsinomu; meme kanserinin yaklaşık %2'sini oluşturan nadir bir alt tiptir. Hem gastrointestinal sistemin hem de akciğerin nöroendokrin tümörüne (NET) benzer morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler gösterir ve nöroendokrin markerleri eksprese eden tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasına sahiptir. Postmenopozal kadınlarda daha sık görülür (32).

Metaplastik karsinom; metaplastik farklılaşmanın bileşenleri (skuamöz, iğ ve mezenkimal) ile karakterize agresif, invaziv bir karsinomudur. Tüm invaziv meme karsinomlarının %1'inden daha azını oluşturur. Ortalama yaşı 55 olan postmenopozal kadınları etkiler ve aksiller lenf nodu metastazı nadirdir.

Lipidden zengin karsinom; %1-%1,6'dan daha az görülen, çok nadir bir alt tiptir, burada neoplastik hücrelerin büyük çoğunluğu (%90) sitoplazmik nötral lipit içerir. 33 ila 81 yaşları arasında geniş bir aralığı kapsar (31).

Sekretuar karsinom; tüm meme kanserlerinin %0,15'inden daha azını oluşturan çok nadir, düşük dereceli bir meme karsinomudur. Çocukluktan yaşlılığa her yaşı tutan geniş bir spektrumu vardır. Çocukları ve yetişkinleri etkilediğinde iyi seyirli iken, yaşlı kadınlarda daha agresif seyreder (32).

Onkositik karsinom; meme kanserinin çok nadir bir çeşididir. Ortalama görülme yaşı 66'dır. Onkositik hücreler, tümör hücrelerinin %70'inden fazlasını oluşturur.

Adenoid kistik karsinom; iyi prognozlu, düşük dereceli olan, meme karsinomunun çok nadir bir varyantıdır. Tüm meme kanserlerinin %0,1'ini oluşturur. Tükrük bezlerine benzer histolojik özelliklere sahiptir (32). İnsidans yaşı 25 ila 80 yıl arasındadır, ancak menopozdan sonra daha sık görülür (37).

Asinik hücreli karsinom; 35 ila 80 yaş arası kadınları etkileyen çok nadir bir meme karsinomu tipidir. Tükrük bezlerine benzer histolojik özelliklere sahiptir (32).

İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (ILC), IDC'den sonra ikinci majör invaziv meme karsinomudur. İnvaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturur ve genellikle IDC'den daha ileri yaş grubundaki kadınları etkiler (31). Özellikle postmenopozal kadınlarda ILC insidansı artmaktadır, bunun bir sebebi de hormon replasman tedavisidir (38). ILC'nin beş farklı histolojik varyantı vardır:

1.Klasik tipi; ILC'nin tipik sitolojik özelliklerini gösterir; tipik olarak, küçük homojen tümör hücrelerinin varlığı, stroma içinde tek tek dağılmış ve targetoid bir desende lobüller ile çevrelenir (34).

2.Pleomorfik karsinom; eozinofilik sitoplazmaya sahip klasik ILC'deki hücrelerden daha büyük hücrelerden oluşur. Çekirdek hiperkromatik ve belirgin nükleolus içerir (37).

3.Histiositoid karsinom; tamamen dağınık bir büyüme gösteren büyük tümör hücrelerinden oluşur. Tümör hücreleri bol miktarda granül içeren köpüklü sitoplazma içerir. Çoğu tipinde, E-kaderin negatiftir (34).

4.Taşlı yüzük hücreli karsinom; genellikle eksantrik, yarım ay şeklinde çekirdeği ve şeffaf sitoplazmik vakuolleri olan çok sayıda signet halkası hücresi ile birleştirilen klasik ILC'nin sitolojik yapısını gösterir (37).

5.Tubulolobular karsinom; lümenli veya lümensiz küçük tübüler oluşumların ve klasik ILC'nin lineer paternini oluşturan tek tek büyüyen hücrelerin çift ekspresyonu ile karakterize edilen bir ILC varyantıdır (34).

Moleküler Sınıflama

Son on yılda, meme kanserinin morfolojik sınıflandırmasını ve tedavi stratejilerini geliştirmek için, tümör davranışının daha iyi tahmin edilmesini sağlayan moleküler parametrelerle takviye etmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda, mikroarray teknolojisi kullanılarak gen ekspresyon profillerindeki benzerliklere dayanarak meme kanserleri farklı alt gruplara ayrılmıştır (39).

1.Luminal A, invaziv meme kanserlerinin %50'sini oluşturur. ER/PR pozitif veya HER2 negatiftir. Tübüler karsinom, kribriform karsinom, klasik IDC ve klasik lobüler karsinom gibi çok çeşitli düşük dereceli varyantları içerir. İyi prognoza sahiptir ve tipik olarak düşük dereceli ve ER pozitiftir.

2.Luminal B, invaziv meme kanserlerinin %20'sini içerir. ER/PR pozitiftir, HER2/neu ifadesi değişkendir (pozitif veya negatif). Ki-67 ve histolojik derecelerle ifade edilen proliferasyon indeksi lümen A'dan daha yüksektir. Endokrin tedavisi ve kemoterapiye yanıt değişkendir ve prognozu lüminal A'dan daha kötüdür.

3.HER2 hiperekspresyonu, tüm invaziv meme kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. ER/PR genellikle negatiftir, HER2/neu pozitiftir. Ki-67 ekspresyonu yüksektir ve p53 mutasyonu yaygındır. Bu tümörlerin yüksek dereceli olması ve lenf nodu metastazı riski yüksektir. Bu grup kötü prognoz anlamına gelir ve transtuzumab (herceptin) tedavisine en yüksek duyarlılığı gösterir (34).

4.Bazal like, bazal epitelyal hücrelere ve meme dokusunun normal miyoepitelyal hücrelerine benzer ekspresyon paterni gösterir. Tipik olarak CK5/6 ve/veya EGFR pozitif, ER/PR negatif ve HER2 negatif (üçlü negatif) özellik gösterir.

TNM Evreleme Sistemi

TNM evreleme sistemi, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UIAC) tarafından tavsiye edilen sistemdir (40).

T: İlk ameliyatta çıkarılan tümör boyutunu,

N: Aksiller lenf nodlarını,

M: Uzak organ metastazı olup olmadığını tanımlar

TNM evreleme sistemine göre tanımlanan evre grupları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tümör boyutu (T), Aksiller lenf nodları (N), Uzak metastaz (M)

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör saptanmadı.
Tis	İn situ karsinom: Duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ veya Paget hastalığı
T1	Tümör 2 cm ve altı
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, pektoral kası tutmuyor.
T4b	Ödem / meme cildinin ülserasyonu veya aynı meme ile sınırlı cilt nodülleri
T4c	T4a+T4b
T4d	İnflamatuar meme karsinomu
Nx	Aksiller lenf nodları değerlendirilemedi.
N0	Lenf nodu metastazı yok.
N1	Aynı taraf aksiller lenf nodlarında metastaz var.
N2	Aynı taraf aksiller bölgede 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 aksiller bölgede 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 aksiller 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.
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemedi.
M0	Metastaz yok.
M1	Metastaz var.

Tablo 3. 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
	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

MEME KANSERİ ERKEN TANI VE TARAMA

Erken tanı, meme kanseri mortalitesini azaltır. Amerikan Radyoloji Derneği (ACR), risk altındaki kadınlara 40 yaşından sonra yıllık mamografik (MG) tarama yapılmasını önermektedir. Yüksek riskli kadınlarda, mamografik taramaya daha erken başlanmalıdır, ayrıca ek tarama yöntemlerinden yararlanabilir. Genetik açıdan yüksek riskli, genç yaşta göğüse radyasyon tedavisi öyküsü olan kadınlara ek tarama yöntemi olarak kontrastlı meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilir. Meme kanseri öyküsü olan ve biyopside atipi olan diğer hastalara, özellikle diğer risk faktörleri varsa MRG önerilir (41).

Yaklaşık 30 yıl öncesine kadar USG sadece memedeki lezyonların solid/kistik ayrımında kullanılmaktaydı (42, 43). Günümüzde; yüksek frekanslı probların (7,5-10 MHz) kullanımı ve artan bilgi ve teknolojiye bağlı olarak USG, tek başına veya sıklıkla mamografiye ek olarak meme görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Meme kanseri taramasında USG, çeşitli uluslararası çalışmalarda tarama için mamografiye ek inceleme olarak önerilmekle birlikte, primer yöntem olarak tek başına önerilmemektedir (44, 45). Yoğun memelerde

mamografide yalancı negatiflik oranı yüksektir (46, 47). Mamografik dansite, meme kanseri için bağımsız ve önemli bir risk faktörüdür (48). Özellikle yoğun memeli kadınlarda USG+MG kullanımının meme kanserini saptama oranını artırdığı gösterilmiştir (49, 50).

Meme semptomları kadınlar arasında yaygındır. 40-70 yaş arası kadınlara yönelik retrospektif bir çalışma, kadınların %16'sında on yıl boyunca semptomlar gösterdiğini, 40-59 yaş arası kadınlarda da bu oranın daha yüksek olduğunu göstermiştir (51). Yapılan çalışmada meme kanseri hastalarının %73,7 asemptomatik, %1,9'da ağrısız bir kitle, %1,5 ağrılı kitle, %1'de meme başı retraksiyonu, %0,5'de meme başı akıntısı, %0,2'de meme derisindeki farklılık tespit edilmiştir. Diğer nadir belirtiler ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi nonspesifik bulgulardır (52).

18-F FDG PET/BT

Meme kanserinin belirti ve bulgularının değerlendirilmesinde fizik muayene ve çeşitli görüntüleme metotlarından yararlanılmaktadır. Mamografi, klinik olarak palpe edilemeyen erken meme kanseri tespitinde en etkili metottur ancak özellikle yoğun dokulu memelerde belirsiz sonuçlar verebilmektedir. Mamografide izlenen lezyonun doğrulanması biyopsi ile dokunun histolojisinin incelenmesi ile olur. Biyopsiden faydalanabilecek hastaları seçme ve negatif sonuçlu biyopsi sayısını azaltma amaçlı non-invaziv bir teknik olan meme sintigrafisi, radyonüklitler kullanılarak uygulanan görüntüleme metodudur. Ga67, Tc99mMDP ve işaretli somatostatin analogları ile meme sintigrafisi günümüzde meme kanserinin görüntülenmesinde rutin olarak kullanılmamakla birlikte tarihi öneme sahiptirler. 18-F FDG PET/BT çalışması sadece primer tümörü değil, aynı zamanda lenf nodu ve uzak metastazların varlığını da gösterebilmesi, meme doku yoğunluğundan etkilenmemesi gibi nedenlerle diğer görüntüleme metotlarına göre daha değerlidir. Fakat yüksek maliyeti ve her nükleer tıp merkezinde uygulanamıyor olması, bu hasta grubunda kullanımını sınırlamaktadır (53).

Onkolojik çalışmalarda, dokunun metabolik özelliğinin tanımlanmasına yönelik görüntüleme metotları, günümüzde giderek daha fazla kabul görmektedir (54, 55).

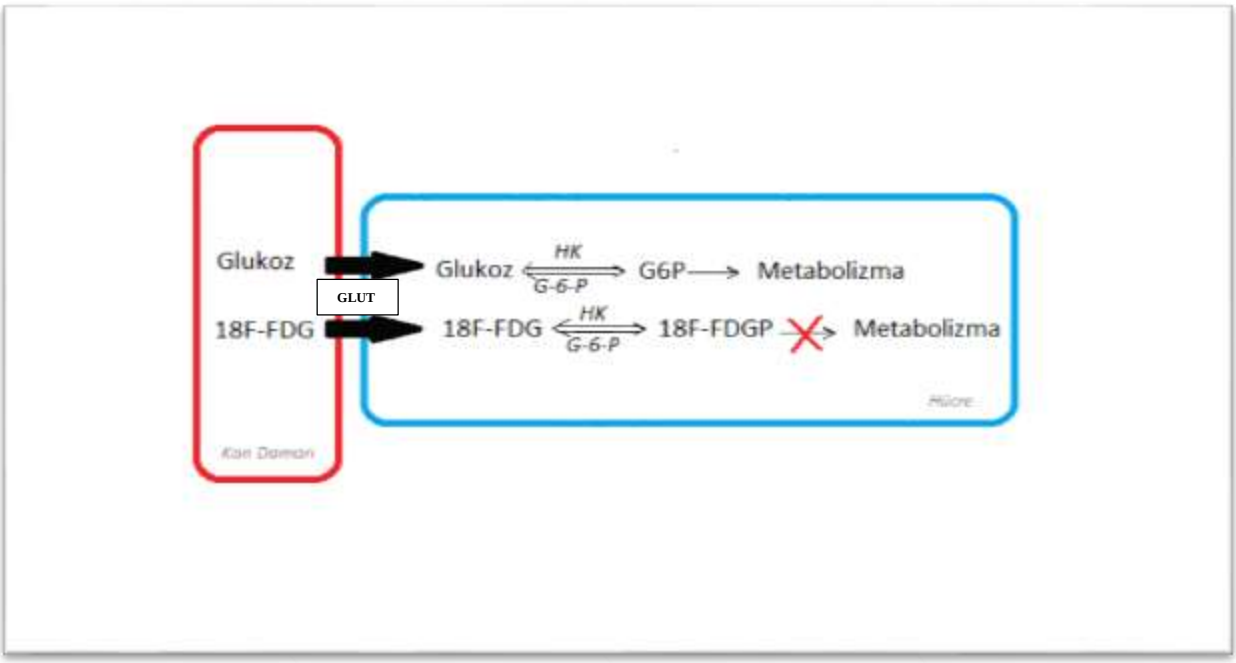
Kanser hücrelerinde glikoz metabolizmasına bağlı görüntüleme yöntemi olan F-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (F-18 FDG PET), primer kanserin evrelenmesi ve uzak metastazın saptanması için yeni bir yöntemdir (56, 57).

Radyoaktif işaretli glikoz analoğunun kullanımı ile F-18 FDG PET çalışması, vücutta bölgesel glikoz metabolizmasının üç boyutlu görüntülenmesini sağlamaktadır. İntravenöz enjeksiyondan sonra, kullanılan traser doku tarafından alınır ve heksokinaz tarafından

fosforilasyon ile intrasellüler olarak tutulur. Bu, dokunun eksojen glukoz tüketimini gösterir (58), (Şekil 1).

Meme kanseri hücreleri, zardaki glikoz taşıyıcısını fazla sentezler ve sitoplazmalarındaki aktif heksokinaz seviyesi, bitişik normal dokulara kıyasla artar. Meme kanseri hücreleri tarafından 18F-FDG alımının biyolojik olarak glikoz hipermetabolizmalarını yansıttığı gösterilmiştir (59, 60). Bazı çalışmalar, meme kanserlerinde 18F-FDG alım seviyesinin tümör boyutu, daha yüksek histolojik derece, Ki-67 etiketleme indeksi, mitotik aktivitenin yüksekliği ve p53'ün ortadan kaldırılması gibi nedenlerle önemli ölçüde ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Bu nedenle, 18F-FDG alımının daha yüksek olduğu primer meme kanserlerinin, 18F-FDG alımının düşük olduğu kanserlere göre daha agresif bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (61, 62).

Son yıllarda, entegre 18F-FDG PET/BT füzyon görüntülemesinin, hipermetabolik kanser dokusunun anatomik lokalizasyonunu sadece 18F-FDG PET'ten daha doğru gösterebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, 18F-FDG PET/BT, tüm vücudun tedavi öncesi evrelendirilmesi ve tümörlerin proliferasyon yeteneğinin değerlendirilmesi için 18F-FDG PET'ten daha değerli olduğu kanıtlanmıştır (63).



18 F-FDG:18-Fluorodeoksiglukoz, **HK:**Heksokinaz, **G6P:**Glukoz 6 fosfat, **G-6-P:**Glukoz 6 fosfataz

Şekil 1. Kan damarı ve hücre içi glukoz metabolizması

KARDİYOVASKÜLER KALSİFİKASYON

Tanım ve Etyopatogenez

Ateroskleroz kronik bir sistemik inflamatuar hastalıktır ve dünya çapında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (64). Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipit ve kalsiyum birikimi, apoptoz ve neo-anjiyogenez plak oluşumu; progresyon ve bozulmanın altında yatan farklı moleküler mekanizmalar arasındadır (65). Bir plağın doğal evrimini tahmin etmek zor olsa da, yüksek derecede apoptoz ve neovaskülarizasyon ve özellikle inflamasyon ile oluşan plakların bu özelliklere sahip olmayan plaklara göre bozulma ve daha sonraki aterotromboz riskinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (66, 67). Aktif makrofajlar, arteriyel trombozun sonraki gelişimiyle doğrudan bağlantılı bir dizi proteolitik enzimi ve trombojenik faktörü serbest bırakarak plak stabilitesinin bozulmasına katkıda bulunur (68). Bu makrofajlarda gözlenen yüksek anaerobik metabolizma ve enerji tüketimi, sonuç olarak makrofaj aktivasyonu, enflamasyon ve potansiyel plak oluşumunun doğru bir yansıması olan PET görüntülerinde daha yüksek FDG alımına çevrilir (69, 70).

Aterosklerotik plağın intimal kalsifikasyonu, aterosklerozun ilerlemesi ile gelişir. Patolojik olarak, aterosklerotik kalsifikasyon başlangıçta mikrokalsifikasyonlar (0,5-15 μm) olarak ortaya çıkar ve daha büyük yoğun kalsifikasyonlara ilerleyebilir ve son olarak tabaka benzeri kalsifikasyonlar haline gelir (>3 mm). Plak tipine göre tabakalı olan kalsifikasyon derecesi en yüksek olan plaklar fibrokalsifik plaklar, ardından iyileşmiş plak rüptürüdür. Plak erozyonlarında ve patolojik intimal kalınlaşmada ise en azdır. Son patolojik ve görüntülemeye dayalı çalışmalar, yoğun kalsifikasyonların genellikle stabil plaklarla ilişkili olduğunu, invaziv veya noninvaziv görüntülemeyle tespit edilebilen ince fibröz kapak veya plak rüptürlerindeki punktat veya parçalanmış kalsifikasyonların kararsız plaklarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kalsifikasyon mekanizmalarının hala açıklığa kavuşturulması gerekmekle birlikte, kemiğe bağlı protein ekspresyonu ile birlikte apoptotik düz kas hücreleri ve makrofajlar, kalsifikasyonun başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (71).

Koroner Arter Kalsifikasyonu ve Koroner Kalsiyumun Epidemiyolojisi

Mönckeberg'in kalsifik medial sklerozu koroner arterlerde izlenmez. Koroner arter kalsifikasyonu (KAK) ile ilişkili tek hastalık aterosklerozdur (72, 73). Dolayısıyla kalsifikasyon aterosklerozun patognomonik bulgusudur (74). Kalsifikasyon, aterosklerotik plak gelişiminin herhangi bir evresinde izlenebilir. Küçük kalsifik odaklar, yağlı çizgilenmelerin oluşumunu takiben gelişir (75). Kalsifiye plak, kemiğin majör inorganik bileşeni olan hidroksiapatit

formunda kalsiyum fosfattır. Koroner arterlerde kalsifikasyon dejeneratif bir olay değildir, damar duvarındaki enflamasyon; osteoblast benzeri hücrelerin migrasyonuna neden olur, bu hücresel kontrol altında gerçekleşen aktif bir olaydır. Kalsifiye plak, kemik iliği de dahil olmak üzere kemiğin tüm elemanlarını içerir (73).

Koroner Arter Kalsifikasyon Skorlaması

Koroner arter hastalığının ilk bulgusu %50 hastada akut miyokart enfarktüsü (MI) veya ani kardiyak ölümdür (76). Kardiyovasküler riski belirlemek için, kullanılan geleneksel yöntemler Amerika Birleşik Devletleri'nde Framingham risk skorlaması (FRS) ve Avrupa'da Prospektif Kardiyovasküler Münster (PROCAM) çalışmasıdır (74). Ancak bu çalışmalar kardiyovasküler riski sadece %60-65 oranında tespit edebilmektedirler (77). Dolayısıyla, geleneksel risk analiz yöntemleriyle önemli oranda birey yanlış kategorize edilerek, kardiyak olaylar yönünden yüksek risk grubunda olmakla birlikte, gerekli önleyici tedavilerden de faydalanamamaktadır. Her iki yöntem de istatiksel elde edilen bilgiye göre risk analizi yapmakta, hastaya göre kişisel ateroskleroz yükünü belirlemede yetersiz kalmaktadır (75).

Risk analizini daha doğru yapabilmek ve hasta bazlı tedavi amaçlı, mevcut aterosklerozu direkt göstermeye yönelik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Koroner kalsiyum skorlama bu anlamda devreye girmektedir.

Tablo 4. Kardiyak Kalsifikasyonda Agatston skoruna göre önerilen risk sınıflaması (78)

KAK skor	Plak Yükü	Kardiyovasküler Risk	Tıkayıcı Hastalık Olasılığı
0	Tespit edilebilen plak yok	Çok düşük	Çok düşük,<%5
1-10	Minimal plak mevcut	Düşük	Düşük,<%10
11-100	Hafif plak yükü	Orta	Hafif düzeyde stenoz olabilir
101-400	Orta düzeyde plak yükü	Orta-yüksek	Hastalığın tıkayıcı olmama olasılığı yüksek ancak tıkayıcı hastalık da olası
>400	**Yaygın aterosklerotik plak yükü**	**Yüksek**	**En azından bir adet anlamlı stenoz oldukça ihtimal dahilinde (≥%90)**

Uluslararası kılavuzlarda KAK skorlamasının, geleneksel risk analiz yöntemlerinin etkinliğini arttırdığı belirtilmiştir (79). Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Kalp Krizi Önleme ve Taramasının (SHAPE) desteklediği yaklaşım, orta risk grubunda bulunan bireylerde (10 yıllık kardiyovasküler olay riski %10-20 arası) KAK skorlama yapılmasıdır (75, 80, 81). Agatston skoru >100 olan yüksek riskli hastalarda yıllık kardiyovasküler olay riski %2'ye çıkmaktadır. Dolayısıyla skorun >100 olması durumunda statin, aspirin, ACE inhibitörü başlanması açısından düşünmeli ve yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Yine aynı raporda skorun sıfır olması, aterosklerotik plak varlığı olasılığının düşük olduğunu ve yıllık kardiyovasküler olay geçirme olasılığını % 0,1'e indiğini, dolayısıyla bu hastaların düşük riskli gruba alınması gerektiğini belirtmektedir (75, 80).

Mitral Anüler Kalsifikasyon

Mitral anüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağın fibröz yapısında oluşan kronik, dejeneratif bir süreçtir. Her ne kadar MAK başlangıçta yaşa bağlı dejeneratif bir süreç olarak düşünülse de, ateroskleroz ve anormal kalsiyum-fosfor metabolizması gibi diğer mekanizmaların da MAK gelişimine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar bildirilmektedir. Sıklığına rağmen, MAK'nin klinik önemi göz ardı edilmektedir. Esasen MAK, kardiyovasküler hastalık, mitral kapak hastalığı, aritmiler ve mortalite insidansında artışa yol açmaktadır. MAK ayrıca kalp cerrahisi ve kardiyak müdahalelerinin sonuçlarını etkiler ve transkateter mitral kapak replasmanının klinik önemi yıllar geçtikçe önemli ölçüde artmaktadır (82).

Bildirilen MAK prevalansı %8 ila %15 arasındadır, ancak yaşla ve çoklu kardiyovasküler risk faktörleri veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda anlamlı ölçüde artar (83, 84). Mitral anülüs kalsifikasyonunun başlangıçta yaşa bağlı bir süreç olduğu düşünülse de, hem medial hem de aterosklerotik kardiyovasküler kalsifikasyona benzer özelliklere sahip, sıkı bir şekilde düzenlenmiş, aktif bir süreç olduğuna dair kanıtlar vardır (85). Olguların çoğunda kalsifik depozitlerin önemli çoğunluğunun mitral kapaktaki fibröz halkada değil, posterior mitral liflet ile posterior duvar arasındaki açılı mesafede bulunduğu gözlenmiştir (86).

Klinik açıdan önemi ise, MAK'ın mortalite ve kardiyovasküler hastalık (KVH) oranındaki artışla ilişkisinden kaynaklanmaktadır (87). MAK'ın ayrıca mitral kapak hastalığı ve aritmi insidansını arttırdığı ve kalp cerrahisinin sonucunu etkilediği bilinmektedir (88-90).

Aort Kapak Sklerozu ve Kalsifikasyonu

Kalsifik aort kapak hastalığı (KAKH), aort kapak kalsifikasyonunu ve fibrozunu içeren ilerleyici bir durumdur. Hastalık sekansı, aort kapak sklerozu (AKS) ile başlar, burada lifletler kalınlaşır ve mikro kalsifikasyon gelişir ancak sol ventrikül çıkışını engellemez. Progresif kalsifikasyon ve fibroz, klinik aort darlığının belirtisi olan sol ventrikül çıkımının tıkanmasına neden olur. Hem aort sklerozu hem de aort darlığı yaşlılarda yaygındır (91) ve histolojik ve epidemiyolojik özellikleri ateroskleroz ile benzerdir (92-94). Bununla birlikte, aterosklerozdan farklı olarak, KAKH için bilinen etkili bir tıbbi tedavi yoktur. Yakın zamanda yapılan büyük bir randomize çalışma, lipid düşürücü tedavinin, aort darlığının ilerlemesini azaltmada başarısız olduğunu göstermiştir (95). Yeni, değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi, kalp kapak hastalığı için tıbbi tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir adım olmaya devam etmektedir.

Mineral metabolizması bozuklukları yaşlı populasyon arasında yaygındır (96, 97) ve çalışmalar, kalp kapağı kalsifikasyonunun patogenezinde potansiyel bir rol oynadığını göstermektedir. Fosfat metabolizmasının büyük ölçüde bozulduğu böbrek hastalıklarında, daha yüksek serum fosfat konsantrasyonları aort ve mitral kapak kalsifikasyonu ile ilişkilidir (98, 99). Ayrıca, primer hiperparatiroidizm aort kapak kalsifikasyonu ile ilişkilidir (100) ve D vitamini reseptörü polimorfizmleri aort darlığı ile ilişkilidir (101).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Onkoloji Bilim dalına başvuran, 22/05/2012 ile 18/02/2019 tarihleri arasında Nükleer Tıp Anabilim dalında evreleme ve takip amaçlı 18-F FDG PET/BT çekilen 864 hasta çalışmaya uygunluk açısından retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olarak 181 hasta seçilmiştir. Bu hastaların hastane arşivi ve bilgisayar sisteminden bilgileri alınmıştır. Bu çalışmanın yapılabilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan gerekli izin ve onay alınmıştır (Ek-1).

Çalışmaya alınan hastalar temel olarak iki gruba ayrılmıştır:

1. Kardiyak kalsifikasyon saptanan hastalar
2. Kardiyak kalsifikasyon saptanmayan hastalar

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Meme kanseri tanısı almak
2. Belirtilen tarihler arasında hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim dalında tetkik, evreleme ve takip amaçlı F-18 FDG PET/BT çekilmiş olmak,
3. 18 yaşından büyük olmak

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Meme kanseri tanısı almış olmamak
2. 18 yaşından küçük olmak
3. Belirtilen tarihler arasında hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim dalında F-18 FDG PET/BT çekilmiş olmamak
4. Çekilen F-18 FDG PET/BT görüntü kalitesi yeterli olmamak

Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan ve dışlanma kriteri taşımayan 181 meme kanser hastasının Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalı tarafından çekilen F-18 FDG PET/BT görüntüleri incelendi ve çalışmaya dahil edildi. Hastaların bazı demografik özellikleri ve kardiyovasküler risk faktörleri sorgulandı ve F-18 FDG PET/BT verilerindeki kalsifikasyon oranlarıyla birleştirildi. Bu sorgulama sonucunda;

Daha önceden hipertansiyon tanısı alıp o an antihipertansif ilaç kullananlar ya da sistolik kan basıncı 140 mm Hg'nin ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mm Hg'nin üzerinde olanlar hipertansif kabul edildi.

Daha önceden DM tanısı alıp o an antiyabetik ilaç ve/veya insülin tedavisi görenler ya da açlık kan şekeri 126 mg/dl'nin üzerinde olanlar diyabetik kabul edildi.

Hastaların açlık trigliserid, total kolesterol, LDL değerleri ayrıntılı olarak incelenip kaydedildi. Trigliserid düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde ve/veya total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'nin ve/veya LDL düzeyi 130 mg/dl'nin üzerinde olanlar hiperlipidemik olarak kabul edildi.

Hastalar sigara içici, hiç sigara içmemiş ve sigara içip bırakanlar olanlar üç ayrı grup olarak ayrıldı. Sigara içiciliği için günde en az bir adet sigara ve bir yıl öncesine kadar sigara içme öyküsünün varlığı kabul edildi.

Daha önceden kronik böbrek hastalığı tanısı alan ya da laboratuvar sonucunda kreatinin değeri >2 mg/dl olan hastalar kronik böbrek hastası olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı ve cinsiyetleri gruplandırma ve istatiksel anlamlılık açısından kaydedilip gruplandırıldı.

Hastalardan daha önce akut koroner sendrom geçirmiş ve/veya elektif yapılan koroner anjiyografide en az tek koroner arterde %50 ve üzerinde darlığı olan ve/veya koroner stent ya da koroner arter by-pass operasyonu öyküsü olan hastalar koroner arter hastası olarak gruplandırıldı.

Hastalardan ilgili bölümler tarafından tanısı olanlar serebrovasküler hastalık, pulmoner tromboemboli, periferik arter hastası olarak kabul edildi.

FDG-18 PET'TE KALSİFİKASYON DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan rastgele alınan 181 hasta Nükleer Tıp Anabilim dalındaki F-18 FDG PET/BT görüntülerine göre değerlendirildi. Hastaların PET görüntülerinde temel olarak aort, koroner arterler ve kalp kapakları değerlendirildi.

Aort ve Koroner Arterlerin Değerlendirilmesi

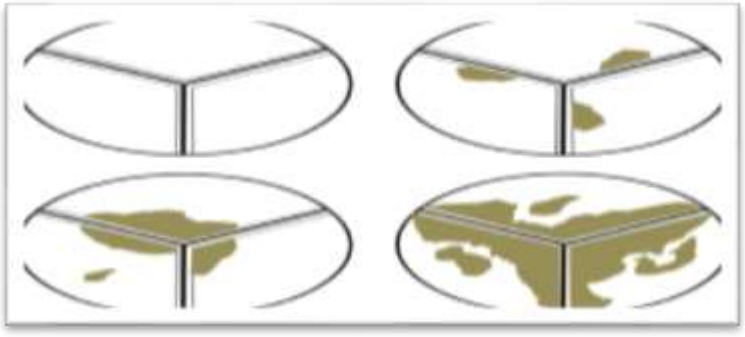
İncelemede aort ascendan, arcus, descendan ve abdominal aort olmak üzere dört bölgeye; koroner arterler de LAD, Cx ve RCA olarak üç gruba ayrıldı. 18-F FDG PET/BT ile ayrılan yapıların duvarında plak ve kalsifikasyon bakıldı ve kalsifikasyon derecesine göre sınıflandırıldı:

- Derece 0: Kalsifikasyon yok
- Derece 1: Diffüz kalsifiye
- Derece 2: Segmental kalsifiye
- Derece 3: Punktat kalsifiye
- Derece 4: Yaygın kalsifiye (%70 üzeri)

Kalp Kapaklarının Değerlendirilmesi

Çalışmada temel olarak aort ve mitral kapak kalsifikasyonu incelendi. 18-F FDG PET/BT görüntülerindeki kalsifikasyon derecesine bakılarak sınıflandırıldı:

- Derece 0: Kalsifikasyon yok
- Derece 1: Hafif derecede kalsifiye (izole küçük lekeler)
- Derece 2: Orta derecede kalsifiye (çoklu büyük lekeler)
- Derece 3: Yaygın/ağır kalsifikasyon (tüm kapakçıklarda geniş kalsifikasyon)



(Koyuyla boyanan yerler kalsifikasyonu göstermektedir.)

Şekil 2. Aort kapak kalsifikasyon sınıflaması (102)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kalp hastalıklarında kardiyak kalsifikasyonu araştırmak istediğimiz çalışma için retrospektif olarak toplanan gerçek verilerin istatistiksel olarak incelemesi yapılmış olup, bu çalışmada yapılmış olan işlemler; veri özelliklerine göre, hangi tür gruplar arasında olduğu,

doğru testin seçilmesi ile birlikte, elde ettiğimiz analiz uygulamamızda ortaya çıkan yaklaşık sonuçlar, genel çalışmamız hakkında bize net bilgiler vermektedir.

Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenler için Student t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenler için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler araştırılırken normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson ki-kare testi ile araştırılmıştır. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ortanca ve çeyrekler kullanılmıştır. Nitel değişkenler için ise sıklık ve yüzde verilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Testler %95 güven aralığında yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve özgeçmiş özellikleri ayrıntılı incelendiğinde hastaların 2'si erkek (%1,1), 179'u kadındı (%98,8). Yaş ortalaması 59±11,9 idi.

Klinik özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların 99'unda (%55) hipertansiyon, 29'unda (%16,1) diyabetes mellitus, 8'inde (%4,4) sigara, 20'sinde (%11,1) öncesinde sigara kullanma ve bırakma, 20'sinde (%11,1) hiperlipidemi, 8'inde (%4,4) KBH, 3 ünde (%1,6) ABH, 4'ünde (%2,2) geçirilmiş koroner arter hastalığı, 5'inde (%2,7) geçirilmiş serebrovasküler hastalık, 5'inde (%2,7) periferik arter hastalığı, 6'sında (%3,3) konjestif kalp yetersizliği öyküsü mevcuttu.

PET/BT'de değerlendirilen kardiyak kalsifikasyon sonuçlarına göre hastalar aort, koroner ve kapak kalsifikasyonu olmak üzere üç ana başlığa ayrılmıştır. Başlangıçta ve tedavi-takip sürecinde kardiyak kalsifikasyon saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak değerlendirildi.

PET/BT sonucuna göre tanı anında 134 (%74) hastada kardiyak kalsifikasyon izlenmiş olup bunların 124'ü (%68,5) aort, 73'ü (%40,3) koroner, 45'i (%24,8) kapak kalsifikasyonudur. Hastaların 47'sinde (%26) tanı anında kardiyak kalsifikasyon izlenmemiş olup bunlar kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Başlangıçta aort kalsifikasyonu olan hastalar da aort anatomisine göre ascendan, arcus, desendan ve abdominal aort olarak ayrılmış ve 0'ında (%0,0) diffüz, 17'sinde (%9,3) segmental, 68'inde (%37,5) punktat, 39'unda (%21,5) yaygın kalsifikasyon izlenmiştir. Başlangıçta koroner kalsifikasyonu olan hastalar LAD, Cx ve RCA'daki kalsifikasyon derecesine göre de 3'ü (%1,6) diffüz, 15'i (%8,2) segmental, 39'u

(%21,5) punktat, 16'sı (%8,8) yaygın kalsifikasyon olarak derecelendirilmiştir. Başlangıçta kalp kapak kalsifikasyonu olan hastalar da mitral ve aort kapaktaki kalsifikasyon derecesine göre 18'i (%9,9) hafif, 9'u (%4,9) orta, 18'i (%9,9) yaygın-ağır kalsifikasyon olarak derecelendirilmiştir. İleri yaş grubunda, HT ve AF özgeçmişleri olan kişilerde anlamlı ($p<0,05$) olarak başlangıçta kardiyak kalsifikasyon daha fazla saptanmıştır. Kadın veya erkek cinsiyet, DM, sigara kullanımı, HL, eski KAH, SVH, PAH, KKY, tiroid hastalığı, akciğer hastalığı ve KBH öyküsü ise her iki grupta da benzer oranlarda görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki demografik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Başlangıçta kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun demografik verileri

		Başlangıçta Kardiyak Kalsifikasyon yok (n=47)	Başlangıçta Kardiyak Kalsifikasyon var (n=134)			p değeri
			Aort-koroner-kapak			
			Birinde (n=61)	İkisinde (n=38)	Üçünde (n=35)	
Yaş (yıl)		49,7±6,7	56,7±9,6	61,6±11,1	73±7,9	**<0,001**
Cinsiyet n (%)	Erkek	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0,400
	Kadın	47 (100)	60 (98,4)	37 (97,4)	35 (100)	
Diyabet n (%)	Yok	44 (93,6)	43 (70,5)	30 (78,9)	34 (97,1)	0,090
	Var	3 (6,4)	18 (29,5)	8 (21,1)	1 (2,9)	
Hipertansiyon n (%)	Yok	36 (76,6)	34 (55,7)	22 (57,9)	8 (22,9)	**<0,001**
	Var	11 (23,4)	27 (44,3)	16 (42,1)	27 (77,1)	
Sigara kullanımı n (%)	Yok	42 (89,4)	49 (80,3)	29 (76,3)	33 (94,3)	0,522
	Var	1 (2,1)	4 (6,6)	3 (7,9)	0 (0,0)	
	Bırakmış	4 (8,5)	8 (13,1)	6 (15,8)	2 (5,7)	
Hiperlipidemi n (%)	Yok	44 (93,6)	53 (86,9)	33 (86,8)	31 (88,6)	0,236
	Var	3 (6,4)	8 (13,1)	5 (13,2)	4 (11,4)	
KAH öykü n (%)	Yok	47 (100)	59 (96,7)	36 (94,7)	35 (100)	0,231
	Var	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (5,3)	0 (0,0)	
SVH öykü n (%)	Yok	45 (95,8)	61 (100)	36 (94,7)	34 (97,1)	0,468
	Var	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (5,3)	1 (2,9)	
PAH öykü n (%)	Yok	47 (100)	59 (96,7)	36 (94,7)	34 (97,1)	0,179
	Var	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (5,3)	1 (2,9)	
KKY öykü n (%)	Yok	47 (100)	59 (96,7)	36 (94,7)	33 (94,3)	0,140
	Var	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (5,3)	2 (5,7)	
AF öykü n (%)	Yok	47 (100)	58 (95,1)	36 (94,7)	29 (82,9)	**0,043**
	Var	0 (0,0)	3 (4,9)	2 (5,3)	6 (17,1)	
Tiroid hastalığı öykü n (%)	Yok	41 (87,4)	53 (86,9)	36 (94,7)	31 (88,6)	0,904
	Hipotiroidi	4 (8,4)	6 (9,8)	2 (5,3)	1 (2,8)	
	Hipertiroidi	2 (4,2)	2 (3,3)	0 (0,0)	3 (8,6)	
Akciğer hastalığı öykü n (%)	Yok	46 (97,9)	56 (91,8)	37 (97,4)	33 (94,3)	0,297
	Var	1 (2,1)	5 (8,2)	1 (2,6)	2 (5,7)	
KBH öykü n (%)	Yok	47 (100)	57 (93,5)	35 (92,1)	31 (88,6)	0,128
	Var	0 (0,0)	3 (4,9)	2 (5,3)	3 (8,6)	
	Nefrektomili	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (2,6)	1 (2,8)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi, **KAH:**Koroner arter hastalığı, **SVH:**Serebrovasküler hastalık, **PAH:**Periferik arter hastalığı, **KKY:**Konjestif kalp yetersizliği, **AF:**Atriyal fibrilasyon, **KBH:**Kronik böbrek hastalığı.

Çalışmaya alınan ve başlangıçta kardiyak kalsifikasyonu olan 134 hastadan tedavi-takip sürecine alınıp belli aralıklarla PET/BT çekilen 104 hasta değerlendirilmiştir. Tedavi-takip sürecinde kardiyak kalsifikasyon grubu ve kontrol grubunun demografik verileri kıyaslandığında her iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık izlenmiş olup ileri yaşla birlikte kardiyak kalsifikasyonda artış saptanmıştır. Diğer demografik verilerle ilişki Tablo 6'da gösterilmiş olup her iki grup istatistiksel olarak benzer görülmüştür.

Tablo 6. Tedavi-Takip sürecinde kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun demografik verileri

		Tedavi-Takip sürecinde Kardiyak Kalsifikasyonda artış yok (n=40)	Tedavi-Takip sürecinde Kardiyak Kalsifikasyonda artış var (n=64)			p değeri
			Aort-koroner-kapak			
			Birinde (n=31)	İkisinde (n=26)	Üçünde (n=7)	
Yaş (yıl)		55,8±9,5	60,6±12,4	62,7±11,1	70,5±8,2	**0,003**
Cinsiyet n (%)	Erkek	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,204
	Kadın	39 (97,5)	31 (100)	26 (100)	7 (100)	
Diyabet n (%)	Yok	33 (82,5)	28 (90,3)	18 (69,2)	5 (71,4)	0,723
	Var	7 (17,5)	3 (9,7)	8 (30,8)	2 (28,6)	
Hipertansiyon n (%)	Yok	25 (62,5)	20 (64,5)	9 (34,6)	3 (42,9)	0,213
	Var	15 (37,5)	11 (35,5)	17 (65,4)	4 (57,1)	
Sigara kullanımı n (%)	Yok	30 (75)	27 (87,1)	24 (92,3)	7 (100)	0,092
	Var	1 (2,5)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Bırakmış	9 (22,5)	3 (9,7)	2 (7,7)	0 (0,0)	
Hiperlipidemi n (%)	Yok	37 (92,5)	27 (87,1)	22 (84,6)	6 (85,7)	0,308
	Var	3 (7,5)	4 (12,9)	4 (15,4)	1 (14,3)	
KAH öykü n (%)	Yok	40 (100)	31 (100)	24 (92,3)	7 (100)	0,259
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	
SVH öykü n (%)	Yok	39 (97,5)	31 (100)	26 (100)	6 (85,7)	0,735
	Var	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	
PAH öykü n (%)	Yok	40 (100)	31 (100)	24 (92,3)	7 (100)	0,259
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	
KKY öykü n (%)	Yok	39 (97,5)	31 (100)	24 (92,3)	7 (100)	0,853
	Var	1 (2,5)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	
AF öykü n (%)	Yok	39 (97,5)	29 (93,5)	22 (84,6)	7 (100)	0,173
	Var	1 (2,5)	2 (6,5)	4 (15,4)	0 (0,0)	
Tiroid hastalığı öykü n (%)	Yok	37 (92,5)	30 (96,8)	22 (84,6)	5 (71,4)	0,375
	Hipotiroidi	3 (7,5)	1 (3,2)	3 (11,5)	0 (0,0)	
	Hipertiroidi	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	2 (28,6)	
Akciğer hastalığı öykü n (%)	Yok	39 (97,5)	28 (90,3)	25 (96,2)	7 (100)	0,384
	Var	1 (2,5)	3 (9,7)	1 (3,8)	0 (0,0)	
KBH öykü n (%)	Yok	37 (92,5)	30 (96,8)	24 (92,3)	6 (85,7)	0,141
	Var	1 (2,5)	1 (3,2)	2 (7,7)	1 (14,3)	
	Nefrektomili	2 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi, **KAH:**Koroner arter hastalığı, **SVH:**Serebrovasküler hastalık, **PAH:**Periferik arter hastalığı, **KKY:**Konjestif kalp yetersizliği, **AF:**Atriyal fibrilasyon, **KBH:**Kronik böbrek hastalığı

PET/BT'de başlangıçta kardiyak kalsifikasyonu olan 134 hasta ve başlangıçta olmayıp tedavi-takipte kardiyak kalsifikasyon saptanan 13 hasta olmak üzere totalde 147 hastada kardiyak kalsifikasyon saptanmıştır. Totalde kardiyak kalsifikasyon saptanan grupta, kardiyak kalsifikasyon olmayan grupla kıyaslandığında; ileri yaş anlamlı risk faktörü olarak saptanmış olup her iki grup; takip süresi, metastaz bölgesi, KT, RT ve meme cerrahisi tedavisi açısından benzer olarak görülmüştür. Gruplar arasındaki takip, metastaz ve tedavi parametreleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun metastaz, takip ve tedavi verileri

		Kardiyak Kalsifikasyon Grubu (n=147)	Kontrol Grubu (n=34)	p değeri
Yaş (yıl)		61,3± 11,8	49,2± 6,7	**<0,001**
Takip süresi (yıl)		5,2± 3,5	5,2± 2,9	0,976
Metastaz	**Yok n (%)**	12 (8,2)	4 (11,8)	0,439
	Lenf nodu n (%)	32 (21,8)	12 (35,3)	
	Kemik n (%)	17 (11,6)	2 (5,9)	
	Karaciğer n (%)	2 (1,4)	0 (0,0)	
	Beyin n (%)	1 (0,7)	1 (2,9)	
	Akciğer n (%)	5 (3,4)	1 (2,9)	
	Multipl n (%)	78 (53,1)	14 (41,2)	
Kemoterapi n (%)		143 (81,7)	32 (18,2)	0,353
Radyoterapi n (%)		137 (82)	30 (17,9)	0,646
Meme cerrahi n (%)		139 (80,8)	33 (19,1)	0,170

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi

Çalışmaya alınan ve başlangıçta kardiyak kalsifikasyon ölçümü yapılan hastalarda MI gelişimi ve diğer kardiyovasküler parametreler değerlendirildiğinde kontrol grubuyla başlangıçta kardiyak kalsifikasyon saptanan hasta grubu aort, koroner ve kapak kalsifikasyonu olmak üzere ayrılarak değerlendirilmiş olup her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Hastalarda başlangıçtaki kalsifikasyonun kardiyovasküler olaylara etkisi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Başlangıçta kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun kardiyovasküler olaylara etkisi

		Başlangıçta Kardiyak Kalsifikasyon yok (n=47)	Başlangıçta Kardiyak Kalsifikasyon var (n=134)			p değeri
			Aort-koroner-kapak			
			Birinde (n=61)	İkisinde (n=38)	Üçünde (n=35)	
Miyokart enfarktüsü n (%)	Yok	47 (100)	59 (96,7)	38 (100)	33 (94,3)	0,231
	Var	0 (0,0)	2 (3,3)	0 (0,0)	2 (5,7)	
İnvaziv koroner girişim n (%)	Yok	46 (97,9)	55 (90,2)	38 (100)	33 (94,3)	0,297
	Var	1 (2,1)	6 (9,8)	0 (0,0)	2 (5,7)	
Kalp yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	47 (100)	60 (98,4)	36 (94,7)	34 (97,1)	0,231
	Var	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (5,3)	1 (2,9)	
Kardiyak olay gelişimi n (%)	Yok	45 (95,7)	55 (90,2)	34 (89,5)	31 (88,6)	0,198
	Var	2 (4,3)	6 (9,8)	4 (10,5)	4 (11,4)	
Kardiyak nedenli yatış n (%)	Yok	46 (97,9)	55 (90,2)	37 (97,4)	33 (94,3)	0,236
	Var	1 (2,1)	6 (9,8)	1 (2,6)	2 (5,7)	
AF gelişimi n (%)	Yok	46 (97,9)	60 (98,4)	37 (97,4)	35 (100)	0,769
	Var	1 (2,1)	1 (1,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	
SVH gelişimi n (%)	Yok	44 (93,6)	59 (96,7)	37 (97,4)	33 (94,3)	0,447
	Var	3 (6,4)	2 (3,3)	1 (2,6)	2 (5,7)	
PTE gelişimi n (%)	Yok	44 (93,6)	59 (96,7)	37 (97,4)	35 (100)	0,172
	Var	3 (6,4)	2 (3,3)	1 (2,6)	0 (0,0)	
PAH gelişimi n (%)	Yok	46 (97,9)	61 (100)	37 (97,4)	33 (94,3)	0,964
	Var	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,6)	2 (5,7)	
Karaciğer yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	47 (100)	56 (91,8)	34 (89,5)	34 (97,1)	0,054
	Var	0 (0,0)	5 (8,2)	4 (10,5)	1 (2,9)	
Böbrek yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	47 (100)	53 (86,9)	34 (89,5)	32 (91,4)	0,057
	Kronik	0 (0,0)	6 (9,8)	3 (7,9)	2 (5,7)	
	Akut	0 (0,0)	2 (3,3)	1 (2,6)	1 (2,9)	
Ölüm n (%)	Yok	45 (95,7)	54 (88,5)	34 (89,5)	32 (91,4)	0,198
	Var	2 (4,3)	7 (11,5)	4 (10,5)	3 (8,6)	
Kardiyak nedenli ölüm n (%)	Yok	46 (97,9)	59 (96,7)	37 (97,4)	34 (97,1)	0,758
	Var	1 (2,1)	2 (3,3)	1 (2,6)	1 (2,9)	

n:Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi, **AF:**Atriyal fibrilasyon, **SVH:**Serebrovasküler hastalık, **PTE:**Pulmoner tromboemboli, **PAH:**Periferik arter hastalığı

Başlangıçta kardiyak kalsifikasyon olup tedavi-takipte artan 51 hasta ve başlangıçta kardiyak kalsifikasyon olmayıp tedavi-takip süresince kalsifikasyon oluşan 13 hasta olmak üzere toplamda 64 hasta kardiyovasküler parametreler açısından değerlendirildi. Tedavi-takip süresince kardiyak kalsifikasyonda artış saptanan hasta grubu; aort, koroner ve kapak kalsifikasyonu olmak üzere ayrılarak değerlendirilmiş olup, invaziv koroner girişim ve kardiyak nedenli yatış; tedavi-takip sürecinde kardiyak kalsifikasyon grubunda daha fazla

saptanmıştır. Diğer parametreler açısından her iki grup benzer izlenmiştir. Hastalarda tedavi-takip sürecinde kalsifikasyonun kardiyovasküler olaylara etkisi Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Tedavi-Takip sürecinde kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun kardiyovasküler olaylara etkisi

		Tedavi-Takip sürecinde Kardiyak Kalsifikasyonda artış yok (n=39)	Tedavi-Takip sürecinde Kardiyak Kalsifikasyonda artış var (n=64)			p değeri
			Aort-koroner-kapak			
			Birinde (n=31)	İkisinde (n=26)	Üçünde (n=7)	
Miyokart enfarktüsü n (%)	Yok	38 (97,4)	31 (100)	26 (100)	7 (100)	0,198
	Var	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
İnvaziv koroner girişim n (%)	Yok	38 (97,4)	31 (100)	21 (80,7)	7 (100)	**0,018**
	Var	1 (2,6)	0 (0,0)	5 (19,3)	0 (0,0)	
Kalp yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	39 (100)	31 (100)	25 (96,2)	7 (100)	0,433
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	
Kardiyak olay gelişimi n (%)	Yok	37 (94,9)	29 (93,5)	23 (88,5)	6 (85,7)	0,435
	Var	2 (5,1)	2 (6,5)	3 (11,5)	1 (14,3)	
Kardiyak nedenli yatış n (%)	Yok	38 (97,4)	31 (100)	21 (80,7)	7 (100)	**0,018**
	Var	1 (2,6)	0 (0,0)	5 (19,3)	0 (0,0)	
AF gelişimi n (%)	Yok	39 (100)	31 (100)	25 (96,2)	6 (85,7)	0,265
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (14,3)	
SVH gelişimi n (%)	Yok	37 (94,9)	30 (96,8)	24 (92,3)	6 (85,7)	0,838
	Var	2 (5,1)	1 (3,2)	2 (7,7)	1 (14,3)	
PTE gelişimi n (%)	Yok	37 (94,9)	31 (100)	25 (96,2)	5 (71,4)	0,920
	Var	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (3,8)	2 (28,6)	
PAH gelişimi n (%)	Yok	39 (100)	30 (96,8)	26 (100)	6 (85,7)	0,265
	Var	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (14,3)	
Karaciğer yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	37 (94,9)	30 (96,8)	25 (96,2)	6 (85,7)	0,920
	Var	2 (5,1)	1 (3,2)	1 (3,8)	1 (14,3)	
Böbrek yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	36 (92,3)	31 (100)	24 (92,3)	5 (71,4)	0,932
	Kronik	2 (5,1)	0 (0,0)	2 (7,7)	1 (14,3)	
	Akut	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	
Ölüm n (%)	Yok	36 (92,3)	29 (93,5)	24 (92,3)	3 (42,9)	0,444
	Var	3 (7,7)	2 (6,5)	2 (7,7)	4 (57,1)	
Kardiyak nedenli ölüm n (%)	Yok	38 (97,4)	31 (100)	26 (100)	7 (100)	0,198
	Var	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi, **AF:**Atriyal fibrilasyon, **SVH:**Serebrovasküler hastalık, **PTE:**Pulmoner tromboemboli, **PAH:**Periferik arter hastalığı

PET/BT'de kardiyak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalar değerlendirildiğinde miyokart enfarktüsü gelişimi ve diğer kardiyovasküler parametrelerde anlamlı fark izlenmemiştir. Başlangıçta ve tedavi-takipte kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun kardiyovasküler olaylarla ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun kardiyovasküler olaylara etkisi

		Kardiyak Kalsifikasyon Grubu (n=147)	Kontrol Grubu (n=34)	p değeri
Miyokart enfarktüsü n (%)	Yok	143 (97,3)	34 (100)	0,331
	Var	4 (2,7)	0 (0,0)	
İnvaziv koroner girişim n (%)	Yok	139 (94,6)	33 (97,1)	0,545
	Var	8 (5,4)	1 (2,9)	
Kalp yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	143 (97,3)	34 (100)	0,331
	Var	4 (2,7)	0 (0,0)	
Kardiyak olay gelişimi n (%)	Yok	132 (89,8)	33 (97,1)	0,191
	Var	15 (10,2)	1 (2,9)	
Kardiyak nedenli yatış n (%)	Yok	138 (93,9)	33 (97,1)	0,464
	Var	9 (6,1)	1 (2,9)	
AF gelişimi n (%)	Yok	144 (98)	34 (100)	0,401
	Var	3 (2)	0 (0,0)	
SVH gelişimi n (%)	Yok	141 (95,8)	32 (94,1)	0,645
	Var	6 (4,2)	2 (5,9)	
PTE gelişimi n (%)	Yok	143 (97,3)	32 (94,1)	0,353
	Var	4 (2,7)	2 (5,9)	
PAH gelişimi n (%)	Yok	143 (97,3)	34 (100)	0,331
	Var	4 (2,7)	0 (0,0)	
Karaciğer yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	137 (93,2)	34 (100)	0,118
	Var	10 (6,8)	0 (0,0)	
Böbrek yetersizliği gelişimi n (%)	Yok	132 (89,8)	34 (100)	0,151
	Kronik	11 (7,5)	0 (0,0)	
	Akut	4 (2,7)	0 (0,0)	
Ölüm n (%)	Yok	132 (89,8)	33 (97,1)	0,179
	Var	15 (10,2)	1 (2,9)	
Kardiyak nedenli ölüm n (%)	Yok	143 (97,3)	33 (97,1)	0,920
	Var	4 (2,7)	1 (2,9)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi, **AF:**Atriyal fibrilasyon, **SVH:**Serebrovasküler hastalık, **PTE:**Pulmoner tromboemboli, **PAH:**Periferik arter hastalığı

Hastaların hemogram, biyokimya, hormon ve pıhtılaşma parametreleri karşılaştırıldığında, kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 11). Her iki grup arasında GFR açısından anlamlı fark saptanmış olup kardiyak kalsifikasyon grubunda GFR değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 11. Kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri

	Kardiyak Kalsifikasyon Grubu (n=147)	Kontrol Grubu (n=34)	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	109± 39,6	99,5± 33	0,209
Total kolesterol (mg/dl)	209,1± 39	206,5± 40,5	0,755
LDL (mg/dl)	130,8± 31,5	131,5± 35	0,922
Trigliserid (mg/dl)	119,2± 47,6	111,8± 53,1	0,477
Üre (mg/dl)	35,4± 25,4	27,5± 6	0,085
Kreatinin (mg/dl)	0,79± 0,71	0,62± 0,14	0,170
GFR (ml/dk)	94,9± 22,8	112± 8,9	**<0,001**
ALT (IU/L)	23,9± 17,1	21,8± 6,4	0,508
AST (IU/L)	26,7± 19,8	22,4± 5,2	0,232
Total bilirubin (mg/dl)	0,5± 0,3	0,4± 0,1	0,269
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,1± 0,2	0,1± 0,06	0,400
Albümin (g/l)	4± 2	4± 0,2	0,889
APTT (sn)	25,3± 3,7	25,3± 2,3	0,913
INR	1± 0,1	0,9± 0,07	0,089
Sodyum (mEq/L)	139,4± 3,2	139,6± 2,2	0,764
Potasyum (mEq/L)	4,2± 0,4	4,3± 0,4	0,615
Kalsiyum (mg/dl)	9,4± 0,6	9,5± 0,5	0,224
TSH (mu/ml)	2,9± 2,1	3,1± 1,3	0,695
T3 (pg/ml)	3,1± 0,6	3,1± 0,3	0,974
T4 (ng/dl)	0,9± 0,2	0,9± 0,1	0,244
HbA1c (%)	6,4± 1,3	6± 1,1	0,162
ProBNP (pg/ml)	361,9± 1522,2	69,9± 67,4	0,462
Hemoglobin (g/dl)	12± 1,3	12,4± 0,9	0,142
Lökosit (10^3/mcl)	7,6± 2,2	7,4± 1,7	0,625
Nötrofil (10^3/mcl)	4,5± 1,7	4,4± 1,2	0,817
Lenfosit (10^3/mcl)	1,6± 0,7	1,8± 0,6	0,184
CRP (mg/dl)	2,2± 4,7	0,7± 0,6	0,072

n:Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi, **LDL:**Düşük yoğunluklu lipoprotein, **GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **ALT:**Alanin aminotransferaz, **AST:**Aspartat aminotransferaz, **APTT:**Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **INR:**Uluslararası normalleştirilmiş oran, **TSH:**Tiroid uyarıcı hormon, **T3:**Triiyodotironin, **T4:**Tiroksin, **HbA1c:**Gikozile hemoglobin, **ProBNP:**Pro-beyin natriüretik peptid, **CRP:**C-reaktif protein

Kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubu arasında ACEi/ARB, KKB ve diüretik kullanımı dışındaki kardiyovasküler medikal tedaviler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olup çalışmamıza alınan bazı medikal ilaçlar Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kardiyak kalsifikasyon ve kontrol grubunun medikal tedavi verileri

		Kardiyak Kalsifikasyon Grubu (n=147)	Kontrol Grubu (n=34)	p değeri
ASA n (%)	Yok	128 (87,1)	33 (97,1)	0,094
	Var	19 (12,9)	1 (2,9)	
P2Y12 inhibitörleri n (%)	Yok	144 (97,9)	34 (100)	0,401
	Var	3 (2,1)	0 (0,0)	
OAK/DMAH n (%)	Yok	137 (93,2)	32 (94,1)	0,846
	Var	10 (6,8)	2 (5,9)	
ACEi/ARB n (%)	Yok	96 (65,3)	29 (85,3)	**0,023**
	Var	51 (34,7)	5 (14,7)	
KKB n (%)	Yok	115 (78,2)	32 (94,1)	**0,033**
	Var	32 (21,8)	2 (5,9)	
Beta Blokör n (%)	Yok	119 (81)	32 (94,1)	0,063
	Var	28 (19)	2 (5,9)	
Nitrat n (%)	Yok	140 (95,2)	33 (97,1)	0,642
	Var	7 (4,8)	1 (2,9)	
Diüretik n (%)	Yok	100 (68)	31 (91,2)	**0,007**
	Var	47 (32)	3 (8,8)	
Statin n (%)	Yok	131 (89,1)	33 (97,1)	0,152
	Var	16 (10,9)	1 (2,9)	
OAD n (%)	Yok	121 (82,3)	32 (94,1)	0,086
	Var	26 (17,7)	2 (5,9)	
İnsülin n (%)	Yok	134 (91,2)	33 (97,1)	0,246
	Var	13 (8,8)	1 (2,9)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi, **ASA:**Asetil salisilik asit, **OAK/DMAH:**Oral antikoagülan/Düşük molekül ağırlıklı heparin, **ACEi/ARB:**Anjiotensin dönüştürücü enzim/Anjiotensin reseptör blokörü, **KKB:**Kalsiyum kanal blokörü, **OAD:**Oral antidiyabetik.

Çalışmaya alınan hastalar kardiyak kalsifikasyon bölgelerinin (aort, koroner ve kapak) birinde, ikisinde ve üçünde olmak üzere ayrılmış olup kardiyak nedenli yatışta kalsifikasyonla birlikte artış gözlenmiştir. Kardiyak olay gelişimi, kardiyak nedenli ölüm ve mortalite; üç grupta da istatistiksel olarak benzer saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Kardiyak kalsifikasyon bölgelerinin tutulum derecesine göre kardiyak olay gelişim verileri

Aort-Koroner-Kapak Kalsifikasyonunda Artış		Birinde (n=31)	İkisinde (n=26)	Üçünde (n=7)	p değeri
Kardiyak Olay Gelişimi n (%)	Yok	29 (93,5)	24 (92,3)	6 (85,7)	0,435
	Var	2 (6,5)	2 (7,7)	1 (14,3)	
Kardiyak Nedenli Yatış n (%)	Yok	31 (100)	25 (96,2)	7 (100)	**0,018**
	Var	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	
Kardiyak Nedenli Ölüm n (%)	Yok	31 (100)	26 (100)	7 (100)	0,198
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mortalite n (%)	Yok	29 (93,5)	24 (92,3)	3 (42,9)	0,444
	Var	2 (6,5)	2 (7,7)	4 (57,1)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi

Düzenli aralıklarla PET/BT takibi olan 104 olgu, kalsifikasyonda artış açısından analiz edildiğinde, başlangıçta kardiyak kalsifikasyonu olanlarda anlamlı olarak kalsifikasyon artışı izlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Kardiyak kalsifikasyonun tedavi-takip sürecinde artış verisi

		Başlangıçta Kardiyak Kalsifikasyon		p değeri
		Yok	Var	
Tedavi-Takip Sürecinde Kardiyak Kalsifikasyonda artış (n=104)	Yok	18 (58,1)	22 (30,1)	**0,007**
	Var	13 (41,9)	51 (69,9)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi

Çalışmaya alınan ve aort, koroner ve kapak kalsifikasyonuna göre derecelendirilen hastalar, başlangıçta ve tedavi-takip sürecindeki kalsifikasyona göre değerlendirilmiştir. Tedavi-takip sürecinde aort kalsifikasyonu anlamlı derecede artış göstermiş olup; koroner ve kapak kalsifikasyonu ise her iki gruplar arasında da benzer gözlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15.1. Başlangıçta aort kalsifikasyonunun derecesine göre tedavi-takip süresince kalsifikasyonda artış parametreleri

Başlangıçta Aort Kalsifikasyonu		Yok (n=37)	Diffüz (n=0)	Segmental (n=13)	Punktat (n=37)	Yaygın (n=17)	p değeri
Tedavi-Takip Sürecinde Aort Kalsifikasyonunda artış n (%)	Yok	27 (73)	-	5 (38,5)	15 (40,5)	11 (64,7)	**0,018**
	Var	10 (27)	-	8 (61,5)	22 (59,5)	6 (35,3)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi

Tablo 15.2. Başlangıçta koroner kalsifikasyonunun derecesine göre tedavi-takip süresince kalsifikasyonda artış parametreleri

Başlangıçta Koroner Kalsifikasyon		Yok (n=72)	Diffüz (n=2)	Segmental (n=5)	Punktat (n=17)	Yaygın (n=8)	p değeri
Tedavi-Takip Sürecinde Koroner Kalsifikasyonda artış n (%)	Yok	47 (65,3)	2 (100)	2 (40)	9 (52,9)	5 (62,5)	0,528
	Var	25 (34,7)	0 (0,0)	3 (60)	8 (47,1)	3 (37,5)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi

Tablo 15.3. Başlangıçta kapak kalsifikasyonunun derecesine göre tedavi-takip süresince kalsifikasyonda artış parametreleri

Başlangıçta Kapak Kalsifikasyonu		Yok (n=81)	Hafif (n=7)	Orta (n=5)	Yaygın (n=11)	p değeri
Tedavi-Takip Sürecinde Kapak Kalsifikasyonunda artış n (%)	Yok	68 (84)	5 (71,4)	3 (60)	10 (90,9)	0,387
	Var	13 (16)	2 (28,6)	2 (40)	1 (9,1)	

n: Hasta sayısı, **p**:Gruplar arası anlamlılık derecesi

TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen malinite ve kansere bağlı mortalitenin ikinci en yaygın nedenidir (103). F-18 FDG PET/BT günümüzde meme kanserinde primer tümörün tespiti ve evrelenmesi, uzak metastazların saptanması, tedaviye yanıtın belirlenmesi için önemli bir yaklaşımdır (56, 57, 104).

Malign tümörlerin önemli bir özelliği, gelişigüzel hücresel çoğalma, nekroz ve hücre dışı materyalin birikmesinden kaynaklanan hücrelerin ve matriksin heterojenliğidir. Tümördeki düzensiz neovaskülarite heterojenliğe katkıda bulunur. Bu heterojenlikler, hücresel morfolojik özellikler, gen ekspresyonu, metabolizma gibi fenotipik özelliklerde değişiklikler ve anjiyogenez ve proliferatif, immünojenik ve metastatik potansiyelde değişiklik gibi davranışsal özelliklerde değişiklikler olarak görülür (105-110). Birçok solid tümörün malign ve benign komponentlerden oluştuğu iyi bilinmektedir (111-113).

Tümörlerde 18F-FDG'nin tümör içi heterojen dağılımında yer alan biyolojik mekanizmalar hakkında az sayıda rapor bulunmaktadır. Zhao ve ark. otoradyografi kullanarak 18F-FDG'nin intratümöral dağılımını gösterdi ve bir fare tümör modelinde glikoz taşıyıcı-1 (GLUT-1), glikoz taşıyıcı-3 (GLUT-3) ve heksokinaz-II'nin (HK-II) bölgesel ekspresyonu ile karşılaştırdı (114). Çalışma, tümörlerin orta bölgelerinde nispeten yüksek 18F-FDG birikimi olduğunu gösterdi. Alım, GLUT-1, GLUT-3 ve HK-II'nin artan ekspresyonu ile korelasyon gösterdi. Hipoksiye bağlı faktör-la'nın (HIF-la) pozitif boyanması da bu bölgelerde gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, intratümöral 18F-FDG dağılımının, dokulardaki hipoksiden kaynaklanabilecek GLUT-1, GLUT-3 ve HK-II seviyeleri ile önemli ölçüde korele olduğunu göstermektedir. Xu ve ark. yakın zamanda farelerde meme kanseri hastalarından tümör dokularında gözlenen mitokondriyal redoks durumunun önemli intratümöral

heterojenliğini bildirmiştir (115). Tümöral glukoz alımının dağılımı ile redoks indeksleri arasında bir korelasyon gösterdiler.

Koroner aterosklerozda, hassas plağın noninvaziv moleküler görüntülenmesi ümit vaat eden bir gelişme olarak görünmektedir. Özellikle; F-18 FDG PET'in mikrokalsifikasyon görüntüleme özelliği, tanımladığımız diğer invaziv olmayan görüntüleme modalitelerini tamamlayıcı olarak koroner aterosklerozun biyolojisini ortaya koyabilmektedir. Rutin klinik uygulama için daha fazla araştırma yapılması gerekse de, ileride koroner aterosklerozun görüntülemesinde önemli bir rol oynayacaktır (116). Koroner arter kalsiyum skoru (KAKs) yüksek olan olgularda, majör koroner olay sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Meta analizlerde; düşük KAKs olanlarda majör koroner olay sıklığının, koroner kalsifikasyonu olmayanlara göre iki kat arttığı, daha yüksek skoru olanlarda da skora paralel olarak riskin 4 kattan 17 kata kadar yükseldiği gösterilmiştir (117).

Son yıllarda kanser hastalarında kardiyovasküler hastalıkların arttığına, hatta bu iki hastalıkta ortak patofizyolojik süreçlerin rol aldığına dair çok sayıda kanıt ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda meme kanserli hastalarda saptanan koroner arter, vasküler ve/veya büyük arterlerde oluşan kalsifikasyonlar, bu hastaların geçmiş dosyalarındaki nihai tanı bulguları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen olguların %74'ünde başlangıçta kardiyak kalsifikasyon olması, meme kanseri hastalarında başta aterosklerotik süreç olmak üzere kardiyovasküler sistemi ilgilendiren birçok hastalığın arttığını göstermektedir. Olguların %35'inde ise tedavi sürecinde kardiyak kalsifikasyon ortaya çıkmış veya var olan kardiyak kalsifikasyonda artış gözlenmiştir. Bu da meme kanserinin kendisininin başta kalp olmak üzere tüm vücudu etkilemesine ve kullanılan kemoterapi ve radyoterapinin kalbi etkilemesine bağlanabilir.

Koroner kalsifikasyon ve KAH ilişkisi literatürde sıkça araştırılmış ve olumsuz prognozla ilişkisi belirlenmiştir (118). Meme kanseri hastalarında kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin en önde gelen nedenlerindendir (119). Guo ve arkadaşları, 1934 meme kanserini takip ettikleri çalışmada sigara, kan basıncı, vücut kitle indeksi, kan şekeri ve kolesterol parametrelerine göre olguları risk kategorilerine ayırmışlar, 10 yıllık takipte risk faktörleri yüksek olan grupta %79,5 KAH, ve %39,5 mortalite oranları saptamışlardır (120). Bu bulgular ışığında özellikle kardiyotoksik tedavi alacak olan meme kanserlerinde kardiyak risk faktörlerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda kardiyak kalsifikasyon düzeyinde artış olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak invaziv koroner girişim ve kardiyak nedenli hastaneye yatış olmuş olması, önceki çalımalar da göz önüne alındığında meme kanserli

hastalarda başlangıç risk değerlendirmesinde kardiyak kalsifikasyonun kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

En sık görülen ve yaşam kalitesini ve süresini en çok etkileyen atriyal fibrilasyon genel popülasyonda %1-2 arasında görülürken, kanser hastalarında başlangıçta %2,4 saptanmıştır, ayrıca kanser hastalarında tedavi süresince de %1,8 oranında yeni atriyal fibrilasyon geliştiği rapor edilmiştir (121, 122). Ostenfeld ve arkadaşları, Danimarka kohortunda 269000 yeni tanı almış AF hastasını takip etmiş, çalışma sonucunda 6656 olguda 3 ay içinde kanser tanısı konulduğu, AF gelişen olgularda 3 ay içerisinde toplumda beklenenden 2,5 kat daha yüksek kansere yakalandığı ortaya çıkmıştır; bu bulgularla araştırmacılar AF'nin kanser için gizli bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (123). Kanser atriyal fibrilasyon ilişkisini araştıran çalışmalarda, kanserin direkt etkisi, kullanılan medikal tedavi, uygulanan cerrahi prosedürler ve elektrolit imbalansınının yanında artmış enflamasyon, tümörün yaptığı paraneoplastik etki ve otoimmunitenin AF gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (124). Çalışmamızda tüm meme kanseri olguları içerisinde başlangıçta ve takipte AF olan olguların tamamının kardiyak kalsifikasyonu olan grupta olması dikkat çekicidir. Kardiyak kalsifikasyonu olan grupta başlangıçta AF öyküsünün olması istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bu bulgular ve literatür verileri ışığında çalışmamız, meme kanseri hastalarında kardiyak kalsifikasyon ile AF ilişkisi olduğunu öne sürmektedir. AF olgularında kardiyak kalsifikasyon varlığı, Ostenfeld ve arkadaşlarının çalışması göz önüne alındığında, meme kanseri için gizli bir belirteç olabilir. Çalışmamızın retrospektif dizaynı ve sadece EKG ile değerlendirme yapılmış olması, AF olgularının gözden kaçmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, gelecekte 24-72 saat ritm holter takibinin yapılacağı araştırmalarla, meme kanserinde kardiyak kalsifikasyon ile AF gelişimi ilişkisinin daha ayrıntılı ortaya konmasında öncülük edecektir.

Kanser hastalarında kalp yetersizliğinin arttığı son yıllarda bildirilmektedir (125). 93000'in üzerinde kalp yetersizliği olgusunun alındığı Danimarka kohortunda 974 olguda kanser geliştiği saptanmış ve kalp yetersizliği hastalarında topluma göre 1,24 kat daha yüksek kanser riski olduğu ortaya çıkmıştır (126). Bu iki hastalığın altında enflamasyon ve otoimmunite gibi ortak patofizyolojik süreçlerin rol oynayabileceği görüşü ileri sürülmüştür (127). Çalışmamızda başlangıçta kalp yetersizliği olan olguların tamamının kardiyak kalsifikasyon olan grupta olması ilgi çekicidir. Bu bulgu bahsedilen çalışmalar göz önüne alındığına meme kanseri özelinde özellikle kardiyak kalsifikasyonu olan kalp yetersizliği olgularının kanser gelişimi açısından riskli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak olgu sayısı düşük olduğundan, çalışmamızın sonuçları yetersizdir, kalp yetersizliği olup kardiyak kalsifikasyon izlenen olguların kanser gelişimi açısından izleneceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, meme kanserli hastalarda evreleme amaçlı yapılan 18-F FDG PET/BT görüntülemede, tedavi seyrinde önemli mobidite ve mortaliteye neden olan kardiyovasküler olayları öngördürücü olarak kardiyak kalsifikasyonun kullanılabileceğini ileri sürmektedir. Hastaların görüntüleme raporlarına eklenilecek kardiyak kalsifikasyon skorları takipte kullanışlı olabilir. Özellikle kalsifikasyon derecesinde artış olan olgular kardiyak olaylar açısından yakın takibe alınmalıdır.

Çalışmamızı sınırlayan faktörlerden en önemlisi retrospektif bir çalışma olmasından dolayı dış merkezde yapılan testlere ulaşamama, gruplar arasında vaka sayılarının farklılık göstermesi ve obezite, sedanter yaşam, aile hikayesi gibi risk faktörlerinin çalışmaya dahil edilememesidir. Ayrıca hasta sayısının yeterli olmaması, gruplar arasındaki demografik özelliklerin homojen olmaması ve özgeçmişteki farklılıklar da sınırlayıcı faktör olarak sayılabilir. Homojen gruplarla yapılacak çalışmaların, meme kanser hastalarındaki KAKs ve KAH üzerindeki etkisini daha net göstereceği inancındayız.

SONUÇLAR

Çalışmamızda meme kanseri ile takip edilen hastalarda F-18 FDG PET/BT' de saptanan kardiyak kalsifikasyon ve KAH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 01/01/2014 ile 30/06/2018 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalına takip ve evreleme amaçlı başvurup F-18 FDG PET/BT çekilmiş ve meme kanseri tanısı almış 181 hasta rastgele alınmıştır; 147'sinde kardiyak kalsifikasyon saptanmış ve 34'ü kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların bazı demografik verileri ve tedavi-takip sonucunda artan kardiyak kalsifikasyona bağlı kardiyak olaylar karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda;

1. Meme kanseri hastalarında başlangıçta önemli derecede kardiyak kalsifikasyon izlenmektedir.
2. Meme kanseri hastalarında yaş arttıkça kardiyak kalsifikasyonun sıklığı artmaktadır.
3. Meme kanseri tedavi sürecinde kardiyak kalsifikasyonda artış olan hastalarda kardiyak nedenli yatış ve invaziv kardiyak girişim anlamlı derecede artmaktadır.
4. Başlangıçta kardiyak kalsifikasyon saptanan grupta tedavi sürecinde kalsifikasyonda artış izlenmektedir.
5. Meme kanseri olup kardiyak kalsifikasyonu olan olgularda atriyal fibrilasyon sık izlenmektedir.

ÖZET

Kardiyak kalsifikasyon koroner arter hastalığının bir öngördürücüsüdür. Daha önceki çalışmalarda arter duvarı ya da kalp kapaklarındaki kalsifikasyonların kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin tüm sebepleri ile pozitif ilişkisi ortaya konmuştur. Biz çalışmamızda aort, koroner ve kapak kalsifikasyonundan biri veya daha fazlası olan hasta grubu ile kalsifikasyon olmayan hasta grubunu koroner arter hastalığı risk faktörleri, koroner arter hastalığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki açısından karşılaştırdık.

Bu amaçla çalışmaya Trakya Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim dalına daha önce başvurmuş olan ve F-18 FDG PET/BT çekilen, 18-65 yaş arası toplam 181 hastanın koroner anjiyografi raporları ve risk faktörleri açısından dosya kayıtları tarandı.

Çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; meme kanseri olgularında başlangıçta ve takipte önemli düzeyde kardiyak kalsifikasyon izlenmektedir. Meme kanseri olup kardiyak kalsifikasyonu olan olgularda atriyal fibrilasyon sık izlenmektedir. Takipte kardiyak kalsifikasyonda artış izlenen hastalarda kardiyak nedenli yatış ve invaziv kardiyak girişim daha fazla gözlenmiştir. Ancak miyokart enfarktüsü geçirme gibi bazı kardiyak olaylar açısından her iki grup benzer saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızın sonucunda; kardiyak kalsifikasyon varlığı kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir belirteç olarak öne sürülebilir. Ayrıca kardiyak kalsifikasyon derecesindeki artış ile ciddi kardiyak olaylar arasındaki ilişki öne sürülebilir. Bu konuyu aydınlatmak için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kardiyak kalsifikasyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, F-18 FDG PET/BT

INVESTIGATION OF CARDIAC CALIFICATION ASSESSMENT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER WITH F-18 FDG PET RETROSPECTIVE FOR STAGING

SUMMARY

Cardiac calcification is a predictor of coronary artery disease. In previous studies, the positive correlation of calcifications in the artery wall or heart valves with all the causes of cardiovascular morbidity and mortality has been demonstrated. In our study, we compared the patient group with one or more of the aortic, coronary and valve calcifications, and the patient group without calcification in terms of the relationship between coronary artery disease risk factors, coronary artery disease and severity.

For this purpose, the study was scanned in terms of coronary angiography reports and risk factors of 181 patients aged 18-65 who applied to the Department of Nuclear Medicine at Trakya University and who received F-18 FDG PET / CT.

The results of the study showed that; cardiac calcification is observed at the beginning and in follow-up in breast cancer cases. Atrial fibrillation is frequently seen in breast cancer patients with cardiac calcification. In patients with increased cardiac calcification during follow-up, cardiac induced hospitalization and invasive cardiac intervention were observed more. However, both groups were similar in terms of some cardiac events such as having myocardial infarction.

As a result of our study; The presence of cardiac calcification can be suggested as an important marker for cardiovascular diseases. In addition, the relationship between the increase

in the degree of cardiac calcification and severe cardiac diseases can be suggested. Multicenter studies are needed to clarify this issue.

Key words: Cardiac calcification, atherosclerosis, coronary artery disease, F-18 FDG PET / CT

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59(4):225-49.

2. Ahmad A. Breast Cancer statistics: recent trends. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Springer; 2019. p. 1-7.

3. Passos LS, Lupieri A, Becker-Greene D, Aikawa EJA. Innate and adaptive immunity in cardiovascular calcification. Atherosclerosis. 2020.

4. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 2006;56(1):37-47.

5. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Fontanez S, Subramanian S, Ferencik M, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: a longitudinal FDG-PET/CT study. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6(5):747-54.

6. Rahman WT, Wale DJ, Viglianti BL, Townsend DM, Manganaro MS, Gross MD, et al. The impact of infection and inflammation in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. Biomed Pharmacotherap 2019;117:109168.

7. Hens JR, Wysolmerski JJ. Key stages of mammary gland development: molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland. Breast Cancer Res 2005;7(5):220-4.

8. Johnson MC, Cutler ML. Anatomy and Physiology of the Breast. Management of Breast Diseases: Springer; 2016. p. 1-39.

9. ÖZMEN Vahit. Türkiye'de Meme Kanseri. Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi-Özel Konular. 2013;6(2):1-6.

10. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7-33.

11. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18 F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. Ann Nuclear Med 2012;26(2):175-83.

12. 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.

13. Kuzey GM, Oğuz Ş, Zergeroğlu S. Temel patoloji: Güneş Kitabevi; 2007.

14. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow- up procedures for breast cancer. Cancer 1990;66(14):1351-62.

15. Warren S, Davis AH. Studies on tumor metastasis: V. The metastases of carcinoma to the spleen. Am J Cancer 1934;21(3):517-33.

16. Görkem A, Nagihan İ, Utkan Z. İleri evre malign melanomda meme parankim metastazı: olgu sunumu. Turkish J Surg 2007;22(1):35-7.

17. Mathew M, Burney I, Al Hamadani A, Rao K. Bilateral breast metastases in a pregnant woman with disseminated cutaneous melanoma. Indian J Cancer 2009;46(4):342.

18. Yeh C-N, Cheng-Hung L, Chen MF. Clinical and ultrasonographic characteristics of breast metastases from extramammary malignancies. American Surgeon 2004;70(4):287.

19. Darendeliler E, Ağaoğlu FY, Nobel Tıp Kitabevleri. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İçinde: Meme Kanseri (Ed: Topuz E, Aydıner A, Dinçer M) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:13-33.

20. Jatoi I, Anderson WF. Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. Surgical Clin North Am 2008;88(4):845-61.

21. Önner H. Meme kanseri tiplerinin ve subtiplerinin metabolik karakterinin F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmesi. Eskişehir Orhan Gazi Üniversitesi. (Tıpta Uzmanlık Tezi) 2017.

22. Rehberi UAPH, Cilt I. AilePlanlaması ve Üreme Sağlığı. TC Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 2000.

23. Ünal A. Klinik cerrahi onkoloji. Tiroid Kanserleri, 1997;27:351-60.

24. Hortobagyi G. Treatment of breast cancer. 1998;339(14):974-84.

25. Parlar S, Kaydul N, Ovayolu N. Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesinin önemi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Derg 2005;8(1):72-83.

26. Li C, Uribe D, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. British J Cancer 2005;93(9):1046-52.

27. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: elsevier health sciences; 2014.

28. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. 2006;54:65-71.

29. Maia DM, Medicine L. Rosen's Breast Pathology. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 1998;122(5):480.

30. 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. Am J Clin Pathol 1982;78(6):806-16.

31. Yang F, Li J. WHO classification of tumors of the breast. Chinese J Surg 2014.

32. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: Iarc; 2003.

33. Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. Clinical Medicine Insights: Pathology 2015;8:CPath. S31563.

34. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2011.

35. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. Pathology 2002;34(4):309-14.

36. Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology: a practical approach: Springer Science & Business Media; 2007.

37. Rosen PP. Rosen's breast pathology: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

38. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau S-W, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 2005;23(1):41-8.

39. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406(6797):747-52.

40. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17(6):1471-4.

41. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. J Am Coll Radiol 2018;15(3):408-14.

42. Bassett LW, Kimme-Smith C. Breast sonography. AJR. Am J Roentgenol 1991;156(3):449-55.

43. Jackson VP. The role of US in breast imaging. Radiology 1990;177(2):305-11.

44. Albert U-S, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, et al. 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2009;135(3):339-54.

45. Network SSIG. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. 2005.

46. Ma L, Fishell E, Wright B, Hanna W, Allan S, Boyd NF. Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. JNCI J Nat Cancer Institute 1992;84(10):781-5.

47. Roubidoux MA, Bailey JE, Wray LA, Helvie MA. Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density to tumor prognostic factors. Radiology 2004;230(1):42-8.

48. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Eng J Med 2007;356(3):227-36.

49. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US--diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 1998;207(1):191-9.

50. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225(1):165-75.

51. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. Ann Internal Med 1999;130(8):651-7.

52. Oluwatosin OA, Oladepo O. Knowledge of breast cancer and its early detection measures among rural women in Akinyele Local Government Area, Ibadan, Nigeria. BMC Cancer 2006;6(1):271.

53. Erdoğan S. Meme kitlelerinin değerlendirilmesinde nükleer tıp yaklaşımı. Cerrahpaşa Tıp Derg 2003;34(4).

54. Rigo P, Paulus P, Kaschten B, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Europe J Nuclear Med 1996;23(12):1641-74.

55. Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. Strahlentherapie und Onkologie 1999;175(8):356-72.

56. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on 18F-fluoro-2-deoxy-glucose–positron emission tomography scan in non–small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. J Clin Oncol 1999;17(10):3201-6.

57. Port ER, Yeung H, Gonen M, Liberman L, Caravelli J, Borgen P, et al. 18 F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Scanning Affects Surgical Management in Selected Patients With High-Risk, Operable Breast Carcinoma. Ann Surg Oncol 2006;13(5):677-84.

58. Som P, Atkins H, Bandoypadhyay D, Fowler J, MacGregor R, Matsui K, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. J Nucl Med 1980;21(7):670-5.

59. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. N Eng J Med 2006;354(5):496-507.

60. Buck AK, Schirrmeister H, Mattfeldt T, Reske SN, imaging m. Biological characterisation of breast cancer by means of PET. Europe J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(1):80-7.

61. Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. Europe J Nucl Med Mol Imaging 2002;29(10):1317-23.

62. Smith TA, Sharma RI, Thompson AM, Paulin FE. Tumor 18F-FDG incorporation is enhanced by attenuation of P53 function in breast cancer cells in vitro. J Nucl Med 2006;47(9):1525-30.

63. Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fishman EK, Wahl RL, imaging m. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. Europe J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(3):254-62.

64. Strong JP, Malcom GT, Newman III WP, Oalmann MC. Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. J Am Coll Nutrition 1992;11(1):51-4.

65. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105(9):1135-43.

66. Falk E, Shah PK, Fuster VJC. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995;92(3):657-71.

67. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005;111(25):3481-8.

68. Aziz K, Berger K, Claycombe K, Huang R, Patel R, Abela GS. CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation 2008;117(16):2061-70.

69. Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, et al. 18F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. J Nucl Med 2004;45(7):1245-50.

70. Rudd JH, Warburton E, Fryer TD, Jones H, Clark J, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Circulation 2002;105(23):2708-11.

71. Sakamoto A, Jinnouchi H, Torii S, Virmani R, Finn AV. Coronary calcification and atherosclerosis progression. Coronary Calcium: Elsevier. Academic Press. 2019. p. 27-45.

72. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease: Committee Members. Circulation 2000;36(1):326-40.

73. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 1996;94(5):1175-92.

74. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. Vasc Health Risk Manag 2008;4(2):315-24.

75. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging

and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2006;114(16):1761-91.

76. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol 1985;5(6 Supplement 1):141-9.

77. Raggi P. Coronary-calcium screening to improve risk stratification in primary prevention. The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society. 2002;154(6):314-8.

78. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G, editors. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clinic Proceedings; 1999: Elsevier.

79. Aroney CN. A Suggested Paradigm for Coronary Risk Screening in Asymptomatic Persons-Assessment of Total Coronary Atheromatous Burden. Heart, Lung and Circulation. 2012;21(8):449-54.

80. Group CCTW, Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography: a report of the American college of cardiology foundation appropriate use criteria task force, the society of cardiovascular computed tomography, the American college of radiology, the American heart association, the American society of echocardiography, the American society of nuclear cardiology, the north American society for cardiovascular imaging, the society for cardiovascular angiography and interventions, and the society for cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2010;122(21):e525-e55.

81. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient—part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. Am J Cardiol 2006;98(2):2-15.

82. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. J Am Coll Cardiol 2015;66(17):1934-41.

83. Fertman M, Wolff L. Calcification of the mitral valve. Am Heart J 1946;31(5):580-9.

84. Foley PW, Hamaad A, El-Gendi H, Leyva F. Incidental cardiac findings on computed tomography imaging of the thorax. BMC Res Notes 2010;3(1):326.

85. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. Circulation Res 2006;99(10):1044-59.

86. Kirk R, Russell JG. Subvalvular calcification of mitral valve. British Heart J 1969;31(6):684.

87. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003;107(11):1492-6.

88. Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, Kotler MN, Ross J. Mitral annular calcification: clinical, pathophysiology, and echocardiographic review. Am Heart J 1984;107(5):989-96.

89. Okada Y. Surgical management of mitral annular calcification. General Thoracic Cardiovasc Surg 2013;61(11):619-25.

90. O'Neal WT, Efird JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Ep Europace 2014;17(3):358-63.

91. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Eng J Med 1999;341(3):142-7.

92. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of'degenerative'valvular aortic stenosis. Histological and immuno histochemical studies. Circulation 1994;90(2):844-53.

93. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 1997;29(3):630-4.

94. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease?: Insights from a population-based study. J Am Coll Cardiol 2001;38(3):827-34.

95. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Eng J Med 2008;359(13):1343-56.

96. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. Ethnicity and Disease 2005;15(4):5.

97. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. The J Clin Endocrinol Metabol 1990;71(2):405-13.

98. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20(2):381-7.

99. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Assoc 1998;13(8):2037-40.

100. Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. Am J Med 1993;95(2):197-202.

101. Ortlepp J, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. Heart 2001;85(6):635-8.

102. Willmann JrK, Weishaupt D, Lachat M, Kobza R, Roos JE, Seifert B, et al. Electrocardiographically gated multi–detector row CT for assessment of valvular morphology and calcification in aortic stenosis. Radiology 2002;225(1):120-8.

103. Sociaty AC. Breast cancer facts & figures: American Cancer Society; 2007.

104. Santiago J, Gonen M, Yeung H, Macapinlac H, Larson S. A retrospective analysis of the impact of^ sup 18^ F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients. Quarterly J Nucl Med Mol Imaging 2006;50(1):61.

105. Fidler IJ, Hart IR. Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications. Science 1982;217(4564):998-1003.

106. Heppner GH. Tumor heterogeneity. Cancer Res 1984;44(6):2259-65.

107. Nicolson GL. Generation of phenotypic diversity and progression in metastatic tumor cells. Cancer Metas Rev 1984;3(1):25-42.

108. Gillies RJ, Schomack PA, Secomb TW, Raghunand N. Causes and effects of heterogeneous perfusion in tumors. Neoplasia. 1999;1(3):197-207.

109. y Cajal SR, Lleonart M, Duque PM, Prieto RS, Moreno A. Tumor heterogeneity: morphological, molecular and clinical implications. Histology histopathol 2000;15(3):881-98.

110. Dick JE. Stem cell concepts renew cancer research. Blood 2008;112(13):4793-807.

111. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. J Nucl Med 1992;33(11):1972-80.

112. 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. J Nucl Med 1994;35(1):104-12.

113. Brown GC. Nitric oxide and neuronal death. Nitric Oxide 2010;23(3):153-65.

114. 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. J Nucl Med 2005;46(4):675-82.

115. Xu HN, Zheng G, Tchou J, Nioka S, Li LZ. Characterizing the metabolic heterogeneity in human breast cancer xenografts by 3D high resolution fluorescence imaging. SpringerPlus. 2013;2(1):73.

116. Tekin BO, Özdemir S. Molecular Imaging in Atherosclerosis. Nukleer Tıp Seminerleri 2018;4(2):115.

117. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. Arch Internal Med 2004;164(12):1285-92.

118. Bos D, Leening MJ, Kavousi M, Hofman A, Franco OH, Lugt Avd, et al. Comparison of atherosclerotic calcification in major vessel beds on the risk of all-cause and cause-specific mortality: the Rotterdam study. Circulation: Cardiovasc Imaging 2015;8(12):e003843.

119. Patnaik JL, Byers T, DiGuiseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res 2011;13(3):64.

120. Guo A, Zhang KW, Reynolds K, Foraker RE. Coronary heart disease and mortality following a breast cancer diagnosis. BMC J 2020;20:1-9.

121. Association DwtscotEHR, Surgery EbtEAfC-T, Members ATF, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart J 2010;31(19):2369-429.

122. Hu Y-f, Liu C-j, Chang PM-h, Tsao H-m, Lin Y-j, Chang S-l, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. Int J Cardiol 2013;165(2):355-7.

123. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. PloS one 2014;9(8):e102861.

124. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. J Am Coll Cardiol 2014;63(10):945-53.

125. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. J Am Coll Cardiol 2013;62(10):881-6.

126. Banke A, Schou M, Videbaek L, Møller JE, Torp- Pedersen C, Gustafsson F, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long- term follow- up study. Europe J Heart Failure 2016;18(3):260-6.

127. Altay S, Onat A, Kaya A. Shared underlying dynamics between heart failure and cancer: autoimmune activation? Europe J Heart Failure 2016;18(7):877.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/330	
	PROTOKOL ADI	Meme Kanserli Hastalarda Kardiyak Kalsifikasyon Varlığının, Evreleme Amacıyla Yapılan FDG-18 PET ile Retrospektif Olarak Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Servet ALTAY	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:11/23**		**Tarih:26.06.2020**
	Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Servet ALTAY'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Arş. Gör. Dr.Zehra AKMAZ DEMİR'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvanı/Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a
Dekan Yrd