

# Meme Kanseri Kemik Metastazları Tanı ve Araştırılması

Yrd.Doç.Dr.İbrahim EGEHAN\*  
Uzm.Dr.Kemal ARDA\*\*

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup kanser ölümlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Heterojen bir hastalık olan meme kanserinde ilk tanı aşamasında bile olguların üçte ikisinde sistemik bir yayılım olduğu kabul edilmektedir. 10 yıllık hastaliksiz yaşam olasılığı meme kanseri tanılı olgularda hastalık yayınlığına bağlı olarak, minimal karsinomlu T1a, T1b (1) olgularda %93, aksiller tutulumu olmayanlarda %72, 4 ve daha fazla aksiller metastatik ganglionu olanlarda %16'dır (13,18). Bu veriler gözönüne alındığında bu olguların 10 yıllık izlem sürecinde, tümör yayılımına bağlı olarak, %7 ile %84 oranları arasında metastaz gelişme sıklığı ile karşılaşırız. Tablo 1'de de görüldüğü gibi bu hastalarda ilk metastaz yerinin önemli bir bölümünü iskelet sistemi oluşturmaktadır (2,17,28). Bu nedenle meme kanseri tanısı konmuş olguların ilk evrelendirme çalışmalarında ve tedavi sonrası takiplerinde kemik metastazı tanı ve taramasına yönelik görüntüleme fonemleri önemli rol oynamakta ve geniş yer tutmaktadır. Burada direkt radyoloji ile tüm vücut kemik sintigrafisinin kemik metastazlarının tanısı ve araştırılmasından yeri, katkısı ve hangi olgularda ne zaman uygulanması gerektiği belirlenmeye çalışılmıştır.

Metastatik hastalık kemik dokusunda proliferasyon olmaksızın destrüksiyona neden olabilir. Bu tür metastazlar radyolojik olarak osteolitik metastaz olarak tanımlanır. Kemikte reaktif proliferasyon olduğunda osteoblastik, destrüktif ve proliferatif alanların her ikisinin de birlikte bulunduğu durumlarda ise mikst tip olarak adlandırılır. Meme kanserinin radyolojik olarak gösterilebilen kemik metastazlarının büyük çoğunluğu osteolitik lezyonlardır. Mikst osteolitik ve osteoblastik lezyonlar daha azdır. Yalnız osteoblastik metastazlar ise oldukça azdır (5,10).

Osteolitik metastazlar soliter veya multipl olabilirler. Bunlar iyi sınırlanmayan, çevre kemik dokusunda kondensasyon olmayan lezyonlardır. Bazen küçük litik

alanlar belirgin lezyon olarak görülmez, fakat osteoporoz ile karıştırılabilen düzensiz dekalsifikasyon alanları oluşturabilirler. Metastazın bir başka şekil de kemik iliği boşluğunu dolduran, fakat trabeküler yapıyı bozmayan, bu nedenle de radyolojik olarak gösterilemeyebilen intertrabeküler tiptir. Metastatik lezyon spongios kemikte başlayabilir, fakat sonuçta korteksi tahrip eder. Sıklıkla kaburgalar küçük kortikal kırılmalar gösterir. Vertebral pediküller destrüksiyonun ilk bulgusu olarak gözükabilir, patolojik fraktürler ilk belirti olabilir, invazyona dirençli olduğundan intervertebral kırıkdağın korunması, metastazın iltihabı proçesten ayırdedilmesine yardımcı olur. Geç evrelerde vertebra kollapsı sıklıkla oluşur. Gelişim kaburgalarda bir yumuşak doku kitlesine yol açabilir. Radyolojik tanı genellikle zor değildir.

Direkt radyolojik olarak litik bir lezyonun gösterilebilmesi için 1.5 cm. çapından büyük olması ve en az %50 demineralizasyon oluşması gereklidir (5). Erken kemik metastazları klinik olarak da sessizdir. Distanسیون veya invazyona bağlı ağrı ve hassasiyete neden olan lezyonun periosta uzanımına kadar hastalar semptomsuzdurlar.

Osteoblastik metastazlar önce zayıf sınırlanmış, artmış dansite alanları olarak görülür, trabeküler yapı ya kaybolmuş yada belirsizdir. Metastatik lezyonun boyutu giderek artar, birbirine yakın lezyonlar birleşir. Lezyon daha fazla büyüdükçe kemik giderek daha dens hale gelir ve normal yapısını kaybeder. Osteoblastik metastazlar vertebra ve pelviste sıkırlar. Burada periostu kaldırabilir ve yeni kemik yapımını uyarabilir, buda kemiğin genişliğini artırır. Bu durum Paget hastalığından ayırd edilen iyebilir (10). Osteoblastik metastazlar yavaş ilerleyen bir neoplazm bulgusudur.

Kemik metastazlarının saptanmasında Tc-99m ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi direkt radyolojik iskelet taramasından daha hassastır. Tc-99m'in kemiğe

\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi ABD, SAMSUN

\*\* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Radyoloji Kliniği, ANKARA

Tablo 1 MemeKanserinde İlk Metastaz Yeri (%)

Metastaz Yeri	Aran M* (n=434)	Pak Y " (n=293),
Kemik	45	42
Akciğer/Plevra	24	28
Karaciğer	15	6
Yerel/Bölgesel	6	13
Beyin	6	7
Diğer	4	4

\* Kaynak 2

\*\* Kaynak 17

yüksek affinitesi ve çabuk renal atılımı ideal fiziksel özelliklerdir. Erken metastatik hastalık sintigrafi ile, radyolojik olarak gösterilebilmesinden aylar, hatta yıllar önce saptanabilir, ilerlemiş hastalıklı olgularda ve multiple lezyonlarda, direkt radyoloji ile kıyaslandığında, kemik sintigrafisinde daha fazla sayıda lezyon görülebilir (5,10,13,18). Bu nedenle sintigrafi kemik metastazlarının başlangıç araştırılmasında tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Sintigrafide metastatik lezyonlar genellikle artmış radyoaktivite alanları olarak görülür. Artmış yeni kemik yapımı ve artmış kan akımına bağlı olarak radyofarmasötik maddenin lokal konsantrasyonunun artması bu görünümü oluşturur. Bu iki faktörden kan akımı artışı daha önemlidir (10,22,25). Meme kanserinin kemik metastazları nadiren sintigrafik olarak azalmış aktivite alanları (soğuk alanlar) olarak görülebilir. Bu görünüm, fokal olarak kemik dokusunun yerini tümör dokusunun almasına veya kemik kan dolaşımının tümör tarafından engellenmesine bağlıdır. Osteomyelit, Paget Hastalığı, fraktürler, osteoartrit, bursit ve degeneratif disk hastalıkları gibi tümör dışı nedenler sonucu da artmış aktivite görülebileceğinde (22,25) sintigrafik bulgular, araştırmanın daha spesifik olmasını sağlamak için, radyolojik yöntemlerle de desteklenmelidir. Gerçekten de, kemik kırıkları tümör tanılı olguların kemik sintigrafilerinde görülen soliter lezyonların 1/3'ünde fazlası metastaz dışı selim nedenlere bağlıdır (3). Yanlış negatif kemik sintigrafileri enderdir. Bununla birlikte çok hızlı büyüyen metastazlarda, oldukça yavaş gelişen metastazlarda, spesifik tedavi ile gelişimi durdurulmuş metastazlarda veya kemik yapımının az olduğu çok küçük metastatik odaklarda yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Aynı şekilde mesanede radyoaktivite tutulumunun altta kalan pelvis kemiklerindeki lezyonları maskeleyesi de yanlış negatif sintigrafiye neden olabilmektedir.

#### KEMİK METASTAZ TANISINDA YAKLAŞIM

Pahalı olmaması, her merkezde bulunabilir olması ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle hastalarda semptomatik bölgelerin değerlendirilmesinde yapılması gereken ilk tetkik, direkt radyolojik görüntüleme olmalıdır. Direkt kemik grafisinde metastatik hastalık saptan-

dığında, bu lezyonlar sintigrafiye oranla radyolojik olarak daha kolay ve daha etkin bir şekilde izlenebilmektedir. Bununla birlikte radyolojik olarak kemik metastazı saptandığında hastaya sintigrafi yapılmalıdır. Bu sintigrafi, metastatik lezyonun yaygınlığının belirlenmesinde, profilaktik tedavi gerekebilecek diğer metastatik odakların saptanmasında radyolojik olarak izlemeyi gerektirecek şüpheli bölgelerin belirlenmesinde yardımcı olacağı gibi, daha sonra yapılacak sintigrafiler ile kıyaslamak için temel oluşturacaktır.

Semptomatik bir hastada radyolojik olarak metastaz bulgusu saptanamazsa, 1,5 cm'den küçük lezyonların görüntülenememesi (5) nedeniyle konvansiyonel iskelet radyografisinde yanlış negatif sonuçlar sıklıkla olabileceğinden, sintigrafi yapılmalıdır. Meme kanserli hastalarda normal radyolojik bulgular ve patolojik sintigrafi bulguları yüksek oranda erken metastatik hastalığın göstergesidir (3). Semptomatik bir hastada patolojik sintigrafik ve normal radyolojik bulgu elde edildiğinde birçok yaklaşım önerilebilir: 1) Perkutan iğne biopsisi yapılması, 2) Travma veya iltihabi süreçlere bağlı ise patolojik bulgular geçici olduğundan sintigrafinin 4 veya 6 hafta sonra tekrarı, 3) Radyolojik incelemenin 4-6 haftada bir tekrarı, 4) Sintigrafide şüpheli bölgenin yalnız radyolojik olarak izlenmesi, 5) Negatif sonuç elde edildiğinde malign kemik lezyonlarının ekarte edilmesinde yüksek spesifikliğı nedeniyle Thallium-201 sintigrafisinin (25) yapılması, 6) özellikle vertebra, pelvis, femur gibi yük taşıyan, iskeletin rölâf olarak sınırlı alanlarının değerlendirilmesinde, korteks harabiyetinin gösterilebilmesi yönünden bilgisayarlı tomografi yapılması.

Semptomlu hastalarda sintigrafi için tanısal endikasyonlar kısaca şu şekilde özetlenebilir:

1. Klinik olarak kemik metastazı beklenen hastalarda radyolojik bulgular negatif veya şüpheli olduğunda.
2. Radyolojik olarak metastaz bulgusu saptanan olgularda kemikteki lezyonun yaygınlığının ve başka metastatik odak olup olmadığının araştırılması.
3. Sternum ve skapula gibi klasik radyolojik olarak değerlendirilmesi güç olan kemiklerin incelenmesi.
4. Radyoterapi planlamasında tedavi alan boyutlarının saptanması.
5. Metastaza yönelik spesifik tedaviye cevabın incelenmesi.

#### METASTAZ ARAŞTIRILMASI

Operabl meme kanserli olguların hemen hepsinde radyolojik kemik taraması normaldir. 85 olguluk bir çalışmada radyolojik olarak kemik metastazı bulgusu saptanamamıştır (12). Benzer şekilde T1 ve T2 evresinde 114 olgunun yalnızca 2 tanesinde radyolojik olarak metastaz saptanabilmiştir (19). Meme kanserinin yerel ve bölgesel yayılımına göre TNM klinik evrelemesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Meme Kanseri TNM Klinik Evrelemesi\*

T1	T1a	0.5 cm veya daha küçük tm.
	T1b	0.5 cm'den büyük fakat 1 cm'den küçük tm.
	T1c	1 cm'den büyük fakat 2 cm'den küçük tm.
12		2 cm den büyük fakat 5 cm den küçük tümör
T3		5 cm den büyük tümör
T4	T4a	göğüs duvarı infiltrasyonu
	T4b	ödem veya ülserasyon veya memede sınırlı deri nodülü varlığı
	T4c	T4a ve T4b bulgularının birlikte olması
N1		Aynı taraf aksiller mobil lenfadenopati(ler)
N2		Aynı taraf birbirine veya diğer yapılara fıkse lenfadenopati(ler).
N3		Aynı taraf mamma interna ganglion metastazı

\* American Joint Committee (1)

T1-2, NO olgularda metastaz araştırılması amacıyla yapılan sintigrafilerde gerçek pozitiflik oranı oldukça düşüktür, fakat daha ileri evre olgularda bu oran yükselmektedir. Yayınlanmış serilerde klinik evre T1-2, NO olgularda yaklaşık olarak %5 oranında patolojik sintigrafik bulgu saptanabilmiştir (3,4,6,11,24). Bu oran T3-4 N2-3 MO olgularda %35'e yükselmektedir (18). Yanlış pozitiflik oranı sintigrafinin yorumlanmasına ve hasta grubunun özelliklerine göre değişmektedir. Bir çalışmada sintigrafik olarak pozitif bulgu saptanan olguların %40'ında 8 yıllık takip periyodunda herhangi bir metastaz saptanamamıştır (15). Yanlış pozitiflik oranı soliter lezyonu olan olgularda, multipl lezyonu olan olgulara kıyasla, daha yüksek olmaktadır. Bir başka çalışmada metastaz olduğu gösterilen olguların ancak %15'inde soliter lezyon olduğu saptanmıştır. Kemik dışı primer tümör tanılı olgularda yalnız bir bölgede artmış aktivitenin, olguların %64'ünde metastatik hastalığa, %36'sında metastaz dışı nedenlere bağlı olduğu saptanmıştır (9). Metastaza bağlı patolojik sintigrafik bulgu yüzdesi meme kanserinin evresine bağlı olarak artmaktadır. Erken evre olarak tanımlayabileceğimiz aksiller tutulumu olmayan T1-2 olgularda gerçek pozitiflik az olmaktadır, iki ayrı çalışmada T1-2 olgularda gerçek pozitiflik az olmaktadır, iki ayrı çalışmada T1-2 NO olgularda gerçek pozitif ve yanlış pozitif sintigrafik bulgu oranı %2 olarak bulunmuştur (11,16). Bu erken evre olgularda gerçek ve yanlış pozitiflik oranı eşit olduğundan, pozitif sintigrafik bulgu saptandığında, kemik metastazının histopatolojik olarak kanıtlanması gereklidir.

Evre I ve II olguların ilk tanı sırasında evreleme çalışması olarak yapılan sintigrafik taramalarında Hoffman (14) %40, Citrin (8) %14, Sklaroff (21) %14, Roberts (19) %23, Campbell (6) %36 pozitif sintigrafik bulgu bildirmektedirler. Bu çalışmalardaki sonuçların farklılığı ve yüksekliği Evre I ve II olarak yapılan sınıflamadaki tümör boyut ve aksiller tutulum farklılığından ileri gelmektedir. TNM sınıflamasına (1) göre primer tü-

mörü 5 cm çapında, metastatik olduğu düşünülen fiks olmayan aksiller adenopatili olgular Evre II olarak değerlendirilmektedir. Yukarıdaki çalışmalarda Hoffman'ın (14) olgularının %78'inde ve Sklaroff'un (21) olgularının %100'ünde aksiller tutulum mevcuttur. Böylece yalnızca erken evre kabul edebileceğimiz T1-2 NO meme kanseri olguları ele alındığında başlangıç taramadaki pozitif sintigrafik bulgu sıklığının oldukça düşük olabileceği görülmektedir. Ancak pozitif sintigrafik bulgu sıklığı ne olursa olsun ilk tanı aşamasında tüm olgularda evreleme çalışması olarak kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Bu tür yaklaşım hastaların doğru evrelenmesini ve buna bağlı olarak primer tedavi seçiminin doğru yapılmasını sağlayacaktır.

Meme kanserli hastaların takip sürecinde kemik metastaz taramasına yönelik periyodik rutin kemik sintigrafisi yaptırılması yaygın bir uygulamadır. Metastatik hastalığın erken saptanmasının meme kanserinde yaşam oranı üzerine belirgin bir katkısı olmadığından (13,15,18,22), semptomsuz hastalarda, sintigrafik olarak kemik metastazı araştırılması yalnızca ileri evre (T3-4, N2-3, MX-1) olgularda yapılmalı, bunun dışındaki erken evre (T1-2, NO, MO) olgularda ancak klinik olarak metastaz düşünülüğünde yapılmalıdır. Bazı araştırmacılara göre T1-2 NO-1 MO olgularda da sintigrafik taramanın uygun olacağı, çünkü bu olguların bir çoğunda kemik metastazı gelişeceği ve erken radyoterapi veya ortopedik cerrahi girişim ile patolojik fraktürlerin ve onların ağrılı sekellerinin önlenilebileceği belirtilmektedir (26). NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) protokolunda (27) postop. ilk 3 yıl için her 6 ayda bir, daha sonrası için yılda bir sintigrafi önerilmektedir. NSABP'in son verileri metastaz araştırması için planlanan rutin kemik sintigrafilerinin, semptomsuz hastalarda, metastaz saptanmasında fazla bir katkısı olmadığı görülmüştür. 7984 sintigrafik incelemenin yalnızca 52'sinde (0.65%) asemptomatik kemik metastazı saptanabilmiştir. Asemptomatik kemik metastazlı hastaların tedavisinin, semptom oluşana kadar beklemeye oranla, sağlığına katkı sağladığına ait bulgu yoktur (13,18,20,23,27). Semptomsuz olgularda rutin sintigrafik taramanın minimal yarar sağlamanın sonucu olarak, NSABP çalışmasında asemptomatik hastalardan yalnız aksiller tutulumu olanlarda ilk 3 yıl için birer yıl arayla sintigrafi yapılması önerilmektedir (27).

Mc Neil ve ark. (16) göre sintigrafik bulgularının negatiften pozitive çevrilme oranları Evre I'de %7, Evre II'de %45, Evre III'de %58'dir. Böyle bir değişim genellikle tanıdan sonraki 2 yıl içerisinde görülmektedir. Benzer sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından da verilmektedir (8,11). Ancak burada Evre II'nin 5 cm çapında primer tümörü ve metastatik aksiller ganglionu olan olguları kapsadığını, Evre III olgularınise daha kötü Prognostik grubu oluşturduğunu göz önünde bulundurmak gerekir.

## SONUÇ

Meme kanseri tanısı ve ağrı yakınması olan her hastada metastaz yoktur. Spondilolistezis, osteoporoz, osteoartrit, osteomyelit, zona, intervertebral disk prolapsusu, mastektomi sonucu statik dengenin değişmesi meme kanserli hastalarda ağrı yapan selim nedenlerdir ve bizler bu hastaları metastatik hastalık düşünülerek gönderilen hastalarımız içinde gözlemekteyiz. Asemptomatik olgularda seri sintigrafik tarama yapmak yaygın bir uygulamadır. Asemptomatik kemik metastazlarının tedavisinin sürviye katkı sağlamaması ve palyasyonun amacının semptomları gidermek olduğu gözönünde bulundurulduğunda pozitif bir sintigrafik bulgu olduğunda asemptomatik hastaların tedavisini önermiyoruz. Asemptomatik femur boynu, trokanterik bölge, vertebra gibi yük taşıyan kemiklerin metastazları bu tedavi yaklaşımımızın dışındadır. Bu tür yük taşıyan kemiklerde metastatik hastalığın erken tedavi edilmesi ile patolojik fraktürler ve onların getireceği, sonradan yapılacak girişimlerle her zaman düzeltilmesi mümkün olmayan, hastanın yaşam kalitesini bozan sekeller önlenilecektir.

Meme kanseri tanılı bir hastada, klinik olarak kemik metastazı düşündürecek bulgu olduğunda direkt radyolojik inceleme tercih edilen yöntem olmalıdır. Ancak radyolojik bulgular negatif olduğunda yanlış negatif sonuç olabileceğinden sintigrafik yapılmalıdır. Radyolojik

olarak metastaz saplandığında da lezyonun yaygınlığı ve semptomsuz diğе,' metastatik odakların saptanması için kemik sintigrafisi yapılmalıdır.

Semptomsuz hastalarda, metastaz araştırmasında, direkt radyolojik iskelet taramasının katkısı yoktur (12,19). Aynı şekilde, NSABP çalışması göz önüne alındığında, seri sintigrafik incelemelerin semptomsuz olgularda metastaz saptanmasında fazla bir katkısı (%0.65) olmadığı görülmektedir (27). Bu nedenle meme kanserli olgularda, ilk tanı aşamasında, ileride semptom oluştuğunda yapılacak incelemelerde kıyaslama için temel oluşturacak, başlangıç sintigrafisinin yapılması gereklidir. Bu başlangıç sintigrafisi aynı zamanda hastaya uygulanacak tedavi modalitesinin seçiminde de yararlı olacaktır. Hastaların izlem sürecinde, iyi prognostik grup olarak tanımlayabileceğimiz erken evre (T1-2) ve aksiller tutulumu olmayan olgularda rutin sintigrafinin gereksiz olduğu, hastaya ve tedavisine katkı sağlamadığı, bu hastalarda ancak semptom olunca sintigrafik yapılmasının daha akılcı bir yaklaşım olduğu görüşündeyiz. İleri bulguları negatif olsa bile ilk iki yılda yüksek oranda sintigrafik bulgularının pozitif çevrilmesi nedeniyle, ilk sintigrafiyi müteakip 6 ayda bir sintigrafik yapılması, eğer 2 veya 3 yıllık izlemde sintigrafik bulguları normal kalırsa, daha sonraki yıllarda yalnız semptomatik olgularda sintigrafik yapılmasını, semptomsuz olguların yalnızca izlenmesini önermekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Co, 1988.
2. Aran M, Eştürk H, Incekara O ve ark. Meme kanserinde mastektomiden sonra semptomsuz hastalık süresi. 6. Ulusal Kanser Kongresi Bildirileri Cilt 1. Çeltüt Matbaacılık, 1987; s.622-8.
3. Baker RR, Holmes ER, Alderson PO. et al. An evaluation of bone scans as screening procedures for occult metastases in primary breast cancer. Ann Surg 1977; 186:363-8.
4. Butzelaar RM, Van Dongen JA, Van Der Schoot JB, et al. Evaluation of routine preoperative bone scintigraphy in patients with breast cancer. Eur J Cancer 1977; 13:19-21.
5. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors. Wien-Newyork, Springer Verlag, 1990; pp 677-99.
6. Campbell DJ, Banks AJ, Oates GD. The value of preliminary bone scanning in staging and assessing the prognosis of breast cancer. Br J Surg 1976; 63:811-6.
7. Charkes ND. Mechanism of skeletal tracer uptake. J Nucl Med 1979; 20:794-5.
8. Citrin DC, Furnival CM, Bessent RG, et al. Radioactive technetium phosphate bone scanning in preoperative assessment and follow-up study of patients with primary cancer of the breast. Surg Gynecol Obstet 1976; 143:360-4.
9. Corcoran FJ, Thrall JM, Kyle RW, et al. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extraosseous malignancies. Radiology 1976; 12:663-7.
10. Edeiken J. Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone. Vol I 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore/London. Williams&Williams, 1985; pp 340-74.
11. Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner PT, et al. Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. N Engl J Med 1977; 29:300-3.
12. Gibbons J, Hollep A, Farrow JH. An evaluation of routine preoperative skeletal survey for the patients with operable breast cancer. NY J Med 1961; 61:4219-20.
13. Harris JR, Canellos PG, Helman S, et al. Cancer of the breast. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). "Cancer Principles & Practice of Oncology" 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Co, 1985; pp 1119-77.
14. Hofmann HC, Marty R. Bone scanning. Its value in the preoperative evaluation of patients with suspicious breast masses. Am J Surg 1972; 124:194-9.
15. Lee YT. Bone scanning in patients with early breast carcinoma. Should it be a routine staging procedure? Cancer 1981; 47:486-95.
16. Mc Neil BJ, Pace PD, Gray EB, et al. Preoperative and follow-up bone scans in patients with primary carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1978; 147:745-8.

17. Pak Y, Elçi H. GATA'da postoperatif radyoterapi uygulanan meme kanserli hastalarda alınan sonuçlar. 6. Ulusal Kanser Kongresi Bildirileri Cilt 1. Çeltüt Matbaacılık, 1987; s. 635-9.
18. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, et al. Breast: T1 and T2 Tumors. In Perez CA (ed). "Principles and Practice of Radiation Oncology". 2<sup>nd</sup>ed. 1992; pp 877-947.
19. Roberts JG, Gravelle IH, Baum M, et al. Evaluation of radiography and isotopic scintigraphy for detecting skeletal metastases in breast cancer. Lancet 1976; 1:237-9.
20. Rossing N, Munck O, Nielsen SP, et al. What do early bone scans tell about breast cancer patients? Eur J Cancer Clin Oncol 1982; 18:629-636.
21. Sklaroff RB, Sklaroff DM. Bone metastases from breast cancer at the time of radical mastectomy as detected by bone scan. Eight-year follow-up. Cancer 1976; 38:107-11.
22. Stokkel MPM, Olmos RAV, Hoefnagel CA, et al. Tumor and therapy associated abnormal changes on bone scintigraphy. Old and new phenomena. Clin Nucl Med 1993; 18:821-8.
23. Thomsen HS, Lund JO, Munck O, et al. The value of pre-scheduled bone scintigraphies in breast cancer. Acta Oncol 1988; 27:617-9.
24. Thomsen HS, Lund JO, Munck O, et al. Experience with 7604 bone scintigraphies at the time of operation for breast cancer 1977-1987. Dan Med Bull 1989; 36:481-3.
25. Wall HVD, Murray P, Huckstep R, et al. The role of thallium scintigraphy in excluding malignancy in bone. Clin f...cl Med 1993; 18:551-7.
26. Waxman AD. Bone scans are sufficient accuracy and sensitivity to be part of routine work-up prior to definitive surgical treatment of cancer. In Van Scoy-Mosher MB(ed). "Controversies In Cancer Treatment". Boston, Hall, 1981; pp 53-68.
27. Wickerham L, Fisher B, Cronin W, et al. The efficiency of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. Breast Can Res Treat 1983; 1:24-84.
28. Wilson JF. The Breast. In Moss WT(ed). "Radiation Oncology Rationale, Technique, Results". The CV Mosby Co. 1989; pp 312-50.