

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI



MEME KANSERİNDE F-18 FDG PET/BT RADYOMİKLERİNİN  
TÜMÖR MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra AYDUR PÜREN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Semra ÖZDEMİR

Çanakkale / 2023

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNDE F-18 FDG PET/BT RADYOMİKLERİNİN**  
**TÜMÖR MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Büşra AYDUR PÜREN

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Semra ÖZDEMİR

Çanakkale / 2023

## TEŞEKKÜR

Bilgisi ve deneyimiyle bana her alanda yol gösteren, hayattaki duruşunu takdir ettiğim ve örnek aldığım, benimsediği etik ilke ve değerleri ile saygınlığını kanıtlamış, içtenliğini, yardımseverliğini ve desteğini etrafındaki herkese her zaman hissettiren, hocam olmasından onur duyduğum ve kendimi şanslı hissettiğim anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanı hocam değerli Prof. Dr. Semra ÖZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hayatımın her alanında bana desteğini hissettiren, iyi bir insan olması ve mütevaziliğiyle etrafındaki herkesin takdirini toplayan sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Yavuz Sami SALİHOĞLU'na,

Tez çalışmamın makine öğrenmesi ile analizinde büyük bir özveri ile katkı sağlayan mühendislik alanından başta Berka SALİHOĞLU'na ve yine bu konuda yardımlarını esirgemeyen Selman MERT ve Serkan KARAKUŞ'a,

Asistanlık sürecimizde beraber güzel bir çalışma hayatı geçirdiğimiz, bilgi ve deneyimlerimizi paylaştığımız Uzm. Dr. Fulya KOÇ ÖZTÜRK'e, meslektaş olmaktan mutluluk duyduğum, fikir ve düşüncelerine kıymet verdiğim değerli asistan arkadaşım Arş. Gör. Dr. Ahmet Arda UZUN'a,

Dört yıllık süreç içerisinde beraber çalışma şansı bulduğum ve aile ortamı oluşturduğumuz bütün teknisyen, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Her zaman beni destekleyen ve yanımda olduklarını hissettiren, sevgi içerisinde büyümemi sağlayan, evlatları olmaktan gurur duyduğum, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok değerli anneme, babama ve her zaman yanımda olan sevgili kardeşime,

Varlığı ile kendimi şanslı hissettiren, sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan ve bana güç veren, hayatıma anlam katan sevgili eşime,

**En içten teşekkürlerimi sunarım.**

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız meme kanseri hastalarının Flor-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG) Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntülerinden çıkarılacak olan radyomik özelliklerinin meme kanserinin moleküler subtiplerini belirlemede kullanılan ER, PR, Ki-67 ve HER-2 gibi moleküler belirteçleri öngörmedeki yerini incelemektir.

**Metod:** Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan ve ER, PR, Ki-67, HER-2 gibi moleküler belirteçleri çalışılmış olan, görüntüleme öncesi lokal/sistemik tedavi almamış, eksizyonel biyopsi yapılmamış 162 hastanın F-18 FDG PET/BT görüntülerinden LIFEx programı ile radyomik verileri elde edilmiştir. Her bir moleküler belirtecin radyomik veriler ile ilişkisinin incelenmesinde Phyton programı ile makine öğrenmesi modelleri çalışılmıştır. Veriler %20 test, %80 eğitim verisi olarak bölünmüştür. Ayrıca radyomik verileri arasından SFS yöntemi ile en anlamlı özellikler seçilmiş ve bu özelliklere ölçeklendirme işlemi yapılmıştır. Daha sonra Random Forest, Support Vector Machine, XGBoost, Logistic Regression, Naive Bayes olmak üzere 5 farklı makine öğrenmesi modeli kurulmuş ve bu modellerin model performans metrikleri incelenmiştir. Accuracy ve diğer performans metrikleri beraber değerlendirilerek performansı en yüksek modelin confusion matrix tablosu çıkartılmış, modelin sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca her modelin ROC eğrisi çizilmiş ve AUC değerleri hesaplanmıştır.

**Bulgular:** HER-2 moleküler belirtecini öngörmeye radyomik verileri ile kurulan modelin accuracy değeri 0,82, AUC 0,76, sensitivite %62,5, spesifite %90,0 bulunmuştur. Literatürde sınırlı sayıda yapılmış çalışmaların çoğundan daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir. ER öngörmeye kurulan modelin accuracy değeri 0,91, AUC 0,59, sensitivite %96,6, spesifite %33,3 bulunmuştur. ER negatif hasta sayısının az olmasından dolayı değerlerin gerçeği yansıtmayabileceği düşünülmüştür. PR öngörmeye kurulan modelin accuracy değeri 0,69, AUC 0,55, sensitivite %81,8, spesifite %40,0 bulunmuş olup radyomik verileri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ki-67 öngörmeye kurulan modelin accuracy değeri 0,60, AUC 0,60, sensitivite %68,4, spesifite

%55,2 bulunmuş olup radyomik verileri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Sonuç:** HER-2 ekspresyonunun öngörülmesinde PET radyomikleri ile oluşturulan modelin geçerli bir performans gösterdiği bulunmuştur. Özellikle HER-2 ekspresyonu negatifliğinin PET radyomik özelliklerinden saptanmasında başarılı bir sonuç elde edilmiştir. ER, PR, Ki-67 moleküler özelliklerinin öngörülmesinde ise PET radyomik verileri ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Geçerliliği kanıtlanmış ve klinikte referans olarak kullanılabilir verilerin elde edilebilmesi için daha geniş hasta grupları ile çok merkezli dış validasyon yapılabilecek ve standardize edilmiş yöntemlerle çalışılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** doku analizi, makine öğrenmesi, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER-2, Ki-67

## ABSTRACT

**Objective:** Our aim in this study is to assess the role of radiomics features that will be extracted from F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET) / Computed Tomography (CT) images of breast cancer patients in predicting the molecular markers such as ER, PR, Ki-67 and HER-2, which are used to determine the molecular subtypes of breast cancer.

**Methods:** Radiomics data has been obtained via LIFEx software from F-18 FDG PET/CT images of 162 patients who were diagnosed with breast cancer histopathologically and whose molecular markers such as ER, PR, Ki-67, and HER-2 were studied, did not receive local/systemic treatment before imaging, and did not undergo excisional biopsy. In order to examine the relationship of each molecular marker with radiomics data, machine learning models were studied with the Python software. The data is divided into 20% test and 80% training subset. Further, the most relevant features were selected among the radiomic data using the SFS method and then scaling was performed on these features. Afterwards, 5 different machine learning models including Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine, Logistic Regression and Naive Bayes, were established and the model performance metrics of these models were examined. Accuracy and other performance metrics were evaluated together and then the confusion matrix table of the model with the highest performance was prepared, also the sensitivity and specificity values of the model were calculated. In addition, the ROC curve of each model was drawn and the AUC values were calculated.

**Results:** In prediction of HER-2 molecular marker, the accuracy of the model established with radiomics data was found to be 0,82, AUC 0,76, sensitivity 62,5%, and specificity 90,0%. Higher results were obtained than most of the limited number of studies in the literature. The accuracy of the model established for ER prediction was 0,91, AUC 0,59, sensitivity 96,6%, and specificity 33,3%. Due to the small number of ER negative patients, it was thought that the values may not reflect the reality. Accuracy value of the model established in PR prediction was 0,69, AUC 0,55, sensitivity 81,8%, specificity

40,0%, and no significant correlation was found between radiomics data. The accuracy value of the model established for Ki-67 prediction was 0,60, AUC 0,60, sensitivity 68,4% and specificity 55,2%, and no significant correlation was found between radiomics data.

**Conclusion:** The model established with PET radiomics was found to perform acceptable in predicting HER-2 expression. In particular, a successful result was obtained in detecting the negativity of HER-2 expression from PET radiomics features. No significant correlation was found with PET radiomics in the prediction of ER, PR, Ki-67 molecular markers. In order to obtain data that has proven validity and can be used as clinical reference, it is understood that there is a need for further studies with larger patient groups, multicentered, externally validated and used standardized methods.

**Keywords:** texture feature, machine learning, estrogen receptor, progesteron receptor, HER-2, Ki-67

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
GRAFİKLER.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Embriyolojisi.....	3
2.2. Meme Anatomisi.....	4
2.3. Meme Histolojisi.....	6
2.4. Meme Fizyolojisi.....	8
2.5. Meme Karsinomu.....	10
2.5.1. Epidemiyoloji.....	10
2.5.2. Risk Faktörleri.....	11
2.5.3. Meme Kanseri Morfolojik Sınıflandırması.....	14
2.5.3.1. İnvaziv Meme Karsinomu, NST.....	17
2.5.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinom.....	18
2.5.3.3. Tübüler Karsinom.....	18
2.5.3.4. Müsinöz Karsinom.....	19
2.5.3.5. Mikroinvaziv Karsinom.....	19
2.5.3.6. İnvaziv Mikropapiller Karsinom.....	20
2.5.4. Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırması.....	20
2.5.4.1. Luminal A.....	22
2.5.4.2. Luminal B.....	23
2.5.4.3. HER-2 Aşırı Ekspres.....	23
2.5.4.4. Bazal Benzeri.....	23
2.5.5. Evreleme.....	24
2.5.6. Tedavi.....	29



2.6. Meme Görüntüleme Yöntemleri.....	32
2.6.1. Mamografi.....	32
2.6.2. Ultrasonografi.....	34
2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	35
2.6.4. F-18 FDG PET/BT.....	36
2.6.4.1. Onkolojide Kullanımı.....	39
2.6.4.2. Meme Kanserinde Kullanımı.....	40
2.6.5. FDG Dışı PET/BT Görüntülemeleri.....	43
2.6.6. PET/MR.....	45
2.6.7. Pozitron Emisyon Mamografi.....	45
2.6.8. Nükleer Tıpta Sentinel Lenf Nodu İşaretleme ve Lenfosintigrafi..	46
2.7. Radyomik.....	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	53
3.1. Etik Kurul ve Kurum İzni.....	53
3.2. Hasta Popülasyonunun Seçimi.....	53
3.3. PET/BT Protokolü.....	54
3.4. Tekstür Analizi Protokolü.....	54
3.5. Araştırma Verilerinin Analizi.....	58
4. BULGULAR.....	60
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	60
4.2. ER Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi.....	64
4.3. PR Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi.....	68
4.4. HER-2 Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi.....	72
4.5. Ki-67 Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi.....	76
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ.....	84
7. KAYNAKLAR.....	86

## KISALTMALAR ve SİMGELER

AJCC: American Joint Committee of Cancer

ALN: Aksiller Lenf Nodu

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BI-RADS: Breast Imaging-Reporting and Data System

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAP: College of American Pathologist

DALYs: Disability-Adjusted Life Years

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

ER: Östrojen Reseptörü

ESMO: European Society of Medical Oncology

F-18 FDG: Flor-18 Florodeoksiglukoz

FES: Fluoroestrodol

FFNP: 21-[F-18]-fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(R)-(19-a-furyl methylidene)dioxy]-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

FLT: Fluorothymidine

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GLCM: Gri Seviye Birliktelik Matrisi - Grey-Level Co-occurrence Matrix

GLRLM: Gri Seviye Tekrar Uzunluğu Matrisi - Grey-level Run Length Matrix

GLZLM: Gri Seviye Bölge Uzunluğu Matrisi - Grey-level Zone Length Matrix

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

hPL: İnsan Plasental Laktojeni

IBSI: Image Biomarker Standardization Initiative

LH: Lüteinizan Hormon

LH-RH: Luteinizan Hormon Salgılatan Hormon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTV: Metabolik Tümör Volüm

NGLDM: Komşu Gri Seviye Fark Matrisi - Neighborhood Grey-level Difference Matrix

NOS: Başka Türü Spesifiye Edilmemiş (not otherwise spesified)

NST: Özel Tipi Olmayan (no special type)

PEM: Pozitron Emisyon Mamografisi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PR: Progesteron Reseptörü

PSMA: Prostat spesifik membran antijen

PTHrP: Paratiroid Hormon İlişkili Protein

ROI: İlgı Alanı

SFS: Sequential Feature Selection – Sıralı Özellik Seçimi

SUV: Standardized Uptake Value

TLG: Total Lezyon Glikolizis

TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VOI: İlgı Hacmi - Volume of Interest

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> Anhilasyon olayı ve 511 keV enerjili iki gama ışınının oluşumu.....	37
<b>Şekil 2:</b> Üstte: sağ memede invaziv karsinom, NST lezyonuna, Altta: metastatik aksiller lenf noduna ait solda BT görüntüsü, sağda FDG PET/BT'de artmış tutulum görüntüsü.....	41
<b>Şekil 3:</b> Radyomik analizi iş akışı şeması.....	48
<b>Şekil 4:</b> Radyomik doku özelliklerinin hesaplanması.....	50
<b>Şekil 5:</b> 3 boyutlu voksel ile ilişkili 13 farklı yön.....	51
<b>Şekil 6:</b> Üstte: F-18 FDG PET/BT görüntüsünde izlenen meme karsinomu lezyonu, Ortada: Lezyona semiotomatik yöntemle 3D küresel VOI çizilme aşaması, Altta: Çizilen VOI üzerinden SUVmax'ın %40'ı eşik alındıktan sonraki görünüm.....	55
<b>Şekil 7:</b> Üstte: F-18 FDG PET/BT görüntüsünde izlenen meme karsinomu lezyonu, Ortada: Lezyona semiotomatik yöntemle 3D küresel VOI çizilme aşaması, Altta: Çizilen VOI üzerinden SUVmax'ın %40'ı eşik alındıktan sonraki görünüm.....	56
<b>Şekil 8:</b> Segmentasyonda belirlenen parametreler.....	57

## TABLolar

<b>Tablo 1:</b> WHO 2019 meme tümörleri morfolojik sınıflaması.....	15
<b>Tablo 2:</b> 2013 St. Gallen meme kanseri intrinsik subtip sınıflaması.....	22
<b>Tablo 3:</b> AJCC meme kanseri TNM evrelemesi.....	25
<b>Tablo 4:</b> AJCC meme kanseri TNM sınıflaması T, N ve M kategorilerinin tanımlaması.....	26
<b>Tablo 5:</b> Klinik Prognostik Evreleme.....	29
<b>Tablo 6:</b> Patolojik Prognostik Evreleme.....	29
<b>Tablo 7:</b> BI-RADS kategorileri, tanımları ve meme kanseri riski.....	34
<b>Tablo 8:</b> Bazı Radyomik Özelliklerinin Tanımlaması.....	52
<b>Tablo 9:</b> LIFEx programı ile elde edilen konvansiyonel, histogram-şekil temelli ve doku analizi parametreleri.....	58
<b>Tablo 10:</b> Moleküler özelliklere göre hasta sayıları.....	61
<b>Tablo 11:</b> Moleküler özelliklere göre yaş ortalamaları.....	62
<b>Tablo 12:</b> Moleküler subtiplere göre hasta tanımlayıcı özellikleri.....	63
<b>Tablo 13:</b> Histopatolojik tiplere göre hasta sayıları.....	64
<b>Tablo 14:</b> ER için seçilen en anlamlı özellikler.....	65
<b>Tablo 15:</b> ER için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri.....	65
<b>Tablo 16:</b> ER için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri.....	66
<b>Tablo 17:</b> ER için Random Forest modelinin confusion matrix tablosu.....	67
<b>Tablo 18:</b> PR için seçilen en anlamlı özellikler.....	69
<b>Tablo 19:</b> PR için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri.....	69
<b>Tablo 20:</b> PR için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri.....	70
<b>Tablo 21:</b> PR için Random Forest modelinin confusion matrix tablosu.....	71
<b>Tablo 22:</b> HER-2 için seçilen en anlamlı özellikler.....	72

<b>Tablo 23:</b> HER-2 için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri.....	73
<b>Tablo 24:</b> HER-2 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri.....	74
<b>Tablo 25:</b> HER-2 için random forest modelinin confusion matrix tablosu.....	75
<b>Tablo 26:</b> Ki-67 için seçilen en anlamlı özellikler.....	76
<b>Tablo 27:</b> Ki-67 için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri.....	77
<b>Tablo 28:</b> Ki-67 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri.....	78
<b>Tablo 29:</b> Ki-67 için XGBoost modelinin confusion matrix tablosu.....	79

## GRAFİKLER

**Grafik 1:** ER için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması.....68

**Grafik 2:** PR için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması.....71

**Grafik 3:** HER-2 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması.....75

**Grafik 4:** Ki-67 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması.....79



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2020 yılında kadınlarda en sık izlenen kanser meme kanseridir. Aynı yıl dünya genelinde 2,3 milyon kadın meme kanseri tanısı almış ve 685 bin kadın meme kanserinden dolayı ölmüştür (1). Prevelansının bu denli yüksek olmasından dolayı meme kanserinde erken teşhis ve tedavi hayati öneme sahiptir.

Meme kanseri konvansiyonel olarak birçok histolojik tipe ayrılmaktadır. Bunlar arasında en sık görüleni invaziv duktal karsinom olmak üzere invaziv lobuler karsinom, tübüler karsinom, müsinöz karsinom gibi birçok histolojik tipi vardır (2). Fakat zamanla anlaşılmıştır ki aynı histolojik özellikleri gösteren kanserlerin davranışları farklı olabilmektedir (3). Çünkü meme kanseri farklı biyolojik, histolojik özelliklere, klinik tablolara, davranışlara ve tedavi yanıtlarına sahip olan heterojen bir hastalıktır (4). Bu durum, uygulanacak tedavilerin kanserin histolojik, moleküler ve genetik özelliklerine göre seçilmesi gerektiğini ortaya koymuş ve kişiselleştirilmiş tedavinin önemi giderek daha iyi anlaşılmıştır. 2000 yılında Perou ve ark. yaptıkları çalışmada farklı hasta gruplarında meme kanseri dokularında gen ekspresyon paternindeki farklılıkları incelemişler ve çalışmalarının sonucunda meme kanserini luminal, bazal benzeri, HER-2(human epidermal growth factor receptor 2) aşırı eksprese eden ve normal meme benzeri olarak 4 moleküler alt tipe ayırmışlardır (5). Daha sonra yapılan birçok çalışmada da moleküler alt tiplere göre tedavinin şekillendirilmesinin hastanın sağ kalımı ve prognozu açısından büyük fark oluşturduğu anlaşılmıştır (6,7). Güncel yaklaşımda ESMO'nun (European Society of Medical Oncology) erken meme kanseri kılavuzunda belirtildiği üzere meme kanseri moleküler alt tipleri "luminal A", "luminal B", "HER-2 pozitif" ve "bazal-benzeri" olarak 4 farklı alt tipten oluşmaktadır. Bu alt tiplerin oluşturulmasında başlıca östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER-2 ve Ki-67 düzeylerine bakılmaktadır (8).

Meme kanserinde olduğu gibi tıpta kullanılan tüm görüntüleme tekniklerinde çoğunlukla siyah ve beyaz renkleri arasında geçiş gösteren gri renginin tonları kullanılmaktadır. İnsan vücudundaki dokuların farklılığına bağlı



olarak görüntüleme elde edilen gri renk tonu da farklılık göstermektedir. Görüntüleme teknikleriyle çok sayıda gri tonu oluşturulabilse de insan gözü tarafından bunun küçük bir kısmı ayırt edilebilmektedir. Dolayısıyla klinisyenler görüntüleri değerlendirirken elde edilen sonuçlar çoğu zaman gözün algılayabileceği limitler içinde kalmaktadırlar. Bu kadar fazla gri tonunun sağlayacağı bilgiyi analiz etmek için bilgisayar desteği almak gerekliliği ortadadır.

Son zamanlarda tıbbi görüntülemelerde yapay zeka uygulamaları ile görüntülerin analizi hakkında yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır ve gelecekte primer hastalığın teşhisi, prognozu, tedavi yönetimi, metastaz ve rekürrenslerin tespitinde ve hatta görüntülenen dokunun histolojik ve moleküler özelliklerini öngörmeye önemli bir role sahip olacağı öngörülmektedir. Medikal bir analiz yöntemi olan radyomik ile görüntüdeki en küçük renk pikselleri arasındaki ilişkiler sayısal veriler haline getirilerek, insan gözüyle ayırt edilemeyecek veriler makine öğrenmesi algoritmalarının da yardımıyla daha ayrıntılı olarak işlenebilmektedir (9).

Bu tez çalışmasında meme kanseri hastalarının F-18 FDG PET/BT görüntülerinden çıkarılacak olan radyomik özelliklerinin meme kanserinin moleküler subtiplerini belirlemede kullanılan ER, PR, Ki-67 ve HER-2 gibi moleküler belirteçleri öngörmedeki yeri incelenecektir. Elde edilecek sonuçlarla meme kanserinin moleküler belirteçlerini tespit etmede noninvaziv bir yöntemle hasta konforunu geliştirecek, daha hızlı sonuç verecek ve biyopsi gibi tekniklerle oluşabilecek komplikasyonların önüne geçebilecek bir yöntem bulmayı amaçlamaktayız.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Embriyolojisi

Meme dokusunun oluşmasında ektoderm ve mezoderm rol oynamaktadır. Ektoderm meme dokusunun duktuslarının ve alveollerinin oluşumunda yer alırken mezoderm bağ doku ve damarlarının oluşumunda yer almaktadır (10).

Meme dokusu embriyoda altıncı haftada gelişmeye başlar. Bilateral olarak aksilladan başlayarak kasıklara dek ilerleyen süt çizgileri diye adlandırılan ektodermal çıkıntılar olan kalınlaşmalar belirginleşmeye başlar. Onuncu haftada süt çizgilerinin pektoral kısmı mammary primordia'yı oluşturmak üzere kalırken proksimal ve distal kesimleri yok olur. Beşinci ayda mammary primordia'nın süt çizgileri dermise uzanır ve 16-24 adet primer süt kanallarını oluşturacak olan dallanan kordlar oluşur. Bu kordlarda altı ve yedinci aylarda kanallar oluşur ve laktiferöz duktus ve alveoller gelişmeye başlar. Meme başı son trimesterde epidermal hafif bir çöküntü şeklindeyken gebeliğin terminal dönemlerinde dışarıya dönük hale gelir ve laktiferöz kanallarla ilişkili hale gelir (10-11).

Bu süreçlerde rol alan hormonal faktörler bulunmaktadır. Dallanan kordların kanal yapıları haline gelmesine katkıda bulunan üçüncü trimesterde fetal sirkülasyona giren plasental seks hormonlarıdır. Kanalların terminal yapıları kolostrum içeren lobülo-alveolar yapılara dönüşürler. Kolostrum sarı, seröz yapıda bir sıvıdır ve plasental hormonlar tarafından stimüle edilir. Yenidoğanda hem erkek hem de dişide doğumdan dört ile yedi gün arasında bir zamanda salgılanmaya devam edebilir. Gebeliğin son haftalarında meme dokusunun hacmi artar, meme başı ve areolada pigmentasyon gelişir. Doğumdan sonra ise plasental hormonların çekilmesi ile kolostrum sekresyonu sonlanır ve meme dokusu bir çeşit involüsyona girer (12).

Embriyonik meme dokusunun oluşumunda birçok moleküler mekanizma da devreye girmektedir. Çok daha fazla genin sürece dahil olabileceği düşünülse de bunlardan bazılarının embriyonik meme dokusunun oluşumunu

kontrol ettiği tanımlanabilmiştir. Bunlardan Wnt, fibroblast büyüme faktörü ve paratiroid hormon ilişkili proteinin (PTHrP) sinyal yollarında sürece dahil olduğu bilinmektedir (13).

Yukarıda bahsi geçen gelişim aşamalarında herhangi bir aksaklık olması konjenital anomalilere sebebiyet verebilmektedir. Aksesuar meme başı (politeli) süt çizgisi hattı boyunca görülebilen ve süt çizgisinin regresyonunda hata olması nedeniyle izlenen nadir olmayan bir durumdur. İvert meme başı ise son trimesterde meme başının evajinasyonunda bir aksaklık nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Yine konjenital bir anomali olan aksesuar meme (polimasti) süt çizgisinin tamamen kaybolmamasından dolayı çoğunlukla aksillada ortaya çıkmaktadır (12). Ayrıca PTHrP'in sinyal yollarında bulunmaması PTHrP'nin rol aldığı mezenşimden androjen reseptör ekspresyonunun gerçekleşmemesine ve sonuç itibarıyla de seksüel dimorfizmin ortaya çıkamamasına neden olmaktadır. Yine PTHrP'i mezenşimin epidermisi uyararak meme başının oluşmasında görev almaktadır ve PTHrP'inin olmaması meme başının oluşmamasıyla sonuçlanır (13).

## **2.2. Meme Anatomisi**

Yetişkin kadında meme dokusu lokalizasyonu üstte ikinci kosta altta altıncı kosta arasındadır. Medialde sternum gövdesinin lateral kenarını sınırlayıp lateralde mid aksiller hatta ulaşır. Süperolateral kısmında ise pektoralis major kasının alt sınırı boyunca aksillaya bir dil halinde ulaşır ve Spence'in aksiller kuyruğu olarak isimlendirilir. Meme üst-iç, üst-dış, alt-iç ve alt-dış şeklinde dört ayrı kadrana ayrılmıştır. Meme dokusu kütlesi büyük oranda üst dış kadranda yer almaktadır. Bu kadranda malign ve benign meme lezyonlarının daha sık görüldüğu yerdir (14). Meme dokusunun yaklaşık olarak üçte ikisi pektoralis major kasının üzerinde yerleşir, geri kalan kısmı serratus anterior ve abdominal oblik kasın üst kısmı ile ilişkilidir.

Memenin süperfisyel ve derin olmak üzere iki tane fasyal katmanı vardır. Süperfisyel fasya dermisin içine doğru uzanarak süperfisyel abdominal ve servikal fasya ile devamlılık gösterir. Derin fasya ise pektoralis major kası fasyasının anterioruna doğru uzanır ve kaudalde derin abdominal fasya ile

devam eder. Derin ve süperfisyel fasya birlikte meme dokusunu bir zarf gibi çevrelerler. Meme dokusu dermisin hemen derinindeki süperfisyel fasyaya uzanım gösterir. Meme parankiminden geçip dermise dik bir şekilde bağlanan ve bağ dokunun fibröz bantı olan Cooper'ın asıcı ligamanı ile meme dokusu deriye sabitlenmiştir. Ayrıca retromammary bursa ile pektoralis major kası fasyasından ayrılır. Retromammary bursada gevşek areolar doku bulunur ve Cooper'ın asıcı ligamanı ile birlikte meme dokusu göğüs duvarında serbestçe hareket edebilmektedir. Asıcı ligamanların kontraksiyonu meme kanserinde görülebilen derinin çukurlaşması ile sonuçlanabilir (15).

Meme parankimi başlıca glandüler epitel, destekleyici yapılar, fibröz stroma ve yağ dokudan oluşmaktadır. Yetişkin kadın memesinin yaklaşık %15-20'si glandüler epitelden oluşmaktadır. Ayrıca birçok lobülün birleşmesiyle ortaya çıkan 15-20 lobdan oluşmuştur. Bu lobüller terminal kanalcık veya asini olarak adlandırılan süt üreten bezlerdir. Her lob duktal yapıları oluşturur. Duktuslar meme başı-areola kompleksinde laktiferöz sinüsleri oluşturmak üzere genişlerler ve meme başından 10-15 orifisten çıkarlar. Memenin geri kalanı yağ dokusundan meydana gelir. Yaşlanmayla birlikte yağ dokunun glandüler dokuya oranı artar ve postmenopozal memede en fazladır (16).

Memenin arteriyel kan akımı üç ana arteriyel yol ile sağlanmaktadır. Memenin medial ve santral kısımlarını internal torasik arterin anterior perforatör interkostal dalları besler ve memenin arteriyel kan akımının %60'ı bu yolla sağlanmaktadır. Aksiller arterden orijin alan lateral torasik arterin dalları ve yine aksiler arterden dallanan torakoakromial arterin pektoral dalları üst dış kadranın arteriyel kan akımını sağlar ve arteriyel kan akımının %30'u bu yolla sağlanmış olur. Geriye kalan %10'luk kan akımını ise posterior interkostal arterlerin dalları sağlamaktadır. Meme derisinin kan ihtiyacı ise daha derin damarlarla temas halinde olan subdermal pleksus ile karşılanır. Meme başı-areola kompleksinin arteriyel kan akımına ise perforatör ve anterior interkostal dalları ile internal torasik arter önemli katkı sağlar.

Memenin venöz drenajı arterlerin izlediği yolu takip eder ve aksillaya doğru olur. Venler meme başı etrafında circulus venosus olarak adlandırılan anastomotik bir halka oluştururlar (15).

Memede birbiriyle bağlantılı dört tane lenfatik pleksus bulunmaktadır. Bunlardan biri dermiste (kutanöz pleksus), biri süperfisyel subkutanöz bölgede (subkutanöz pleksus), biri pektoralis major kasının fasyasında (faysal pleksus) ve bir diğeri de lobları ve duktusları içeren memede (glandüler pleksus) yer almaktadır. Glandüler pleksus areolanın altında bulunan subkutanöz pleksusun bir bölgesi ile laktiferöz kanallara eşlik eden lenfatik damarlar aracılığı ile temas kurar. Derin ve süperfisyel lenfatik drenaj medial ve lateral efferent lenfatik damarlar vasıtasıyla gerçekleşmektedir. Medial lenfatik damarlar aksiler lenf nodlarına, lateral lenfatik damarlar ise torasika interna veni boyunca yer alan lenf nodlarına doğru lenfatik akımı sağlamaktadırlar. Fasyal lenfatik pleksus ana yolun tıkanıdığı durumlarda alternatif bir yol olarak devreye girer. Torasika interna damarları boyunca uzanan lenf nodlarının memenin medial kadrantlarının lenfatik drenajını aldığına dair bir inanış olmasına rağmen güncel çalışmalarda yaygın lenfatik ağlar sayesinde hem aksiler lenf nodlarının hem de torasika interna lenf nodlarının memenin tüm kadrantlarından lenf drenajı aldığı bilinmektedir. Fakat aksiler lenf nodlarının memenin lenfatik drenajının dörtte üçünden daha fazlasını aldığı da bilindiğinden belirgin bir üstünlüğü de bulunmaktadır (17).

Memenin duysal innervasyonu üç ile altıncı arasındaki interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları aracılığıyla gerçekleşir. Kranialde servikal pleksusa ait kutanöz dallar duysal innervasyona katkıda bulunur. Meme başı-areola kompleksinin duysal innervasyonu ise dördüncü interkostal sinir tarafından sağlanır (16).

### **2.3. Meme Histolojisi**

Yetişkin meme dokusu epitelyal, adipöz, fibroblast, immün, lenfatik ve vasküler hücrelerin bir araya gelmesinden oluşur. Bu farklı hücre tipleri meme bezinin gelişim aşamalarında çeşitli önemlere sahiptirler (18).

Memenin dermal tabakası, epidermal tabakanın altında, derinin mekanik hareketini belirleyen birbirine bağı kollajen (tip 1 ve tip 2) ve elastin lifleri ağından oluşmaktadır. Memenin alt çevresinde meme alt kıvrımı derisi bulunmaktadır ve memenin altında karakteristik kavisli şeklinin oluşmasını sağlayan adherens zonu olarak bilinen intrensek bir yapı içermektedir. Meme alt kıvrımı dermisinin papiller ve retiküler katmanları derinin uzun aksına paralel yerleşimli, yoğun ve düzenli kollajen içerir. Bu modifiye dermal yapı, altında yatan kas fasyası ile çok sayıda, kısa fibröz bağlantılar kurarak dermis ve süperfisyel kas fasyasını sıkıca birbirine bağlar. Böylece meme dokusunu göğüs duvarına sabitler ve aynı zamanda da meme parankimi ve meme baş-areola kompleksine giden arterler ve sinirler için meme hareket ettiğinde sıkışmalarını önleyen güvenli bir geçit oluşturur (19). Meme başı ve areola yoğun bazal melanin depositleri içeren keratinize çok katlı skuamöz epitelden içermektedir. Melanositler meme başı ve areola derisinin memenin diğer kısımlarının derisinden daha koyu görünmesine sebebiyet vermektedir. Areola yağ bezleri, ter bezleri ve Montgomery adında aksesuar bezleri içermektedir. Montgomery bezleri areolanın periferine Morgagni tüberküleri ile açılan ve laktasyonda lubrikasyonu sağlayan bezlerdir. Areolar derinin altında düz kas lifleri uzanmaktadır ve bunlar dokusal ve otonomik sempatik stimülasyona yanıt verirler ve aynı zamanda meme başı ereksiyonundan sorumludurlar. Ayrıca meme başı-areola kompleksi duysal innervasyon açısından zengin bir yapıdır (12).

Meme parankiminin bir parçası olan glandüler epitel iki ayrı hücre tipi içeren iki ayrı tabakadan oluşmaktadır. Luminal küboidal hücreler laktiferöz duktusları sınırlayan iç kısmı oluşturur. Miyoepitelyal hücreler ise dış kısmı sınırlayan diğer tabakadır. Bu miyoepitelyal hücreler fuziform şekilli olup düz kas hücrelerinden oluşurlar ve laktasyon sırasında süt ejeksiyonuna katkıda bulunurlar (20).

Memenin yağ dolu adipositleri, stromal yağ yastığının önemli bir bölümünü oluşturur. Kadınlar arasındaki meme boyutu farklılıkları epitel komponentin hacminden ziyade yağ dokusunun hacmindeki farklılıklardan

kaynaklanmaktadır. Yağ dokusu interlobüler aralıklarda yoğun miktarda bulunurken intralobüler stromada az miktarda bulunmaktadır. Yağ dokusu epitel büyümesi, interselüler iletişim, anjiogenez ve süt üretiminde yer alarak meme homeostazında önemli görevlerde bulunmaktadır. Hamilelik ve emzirme döneminde adipositlerdeki lipit içeriğinin azaldığı izlenmiş olup bu durum yağ rezervuarlarının emzirme sürecinde gerekli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yağ dokusu prolaktin gibi bazı molekülleri içeren interstisyel sıvı için bir rezervuar alan oluşturur. Bununla birlikte adipositlerden salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nün meme bezindeki anjiogenezini düzenlediği düşünülmektedir (18,20).

Fibroblastlar da meme stromasının bir diğer önemli parçasıdır. Epitel dallanma ağacının bazal tarafına komşudurlar ve metalloproteinaz sentezi, büyüme faktörü üretimi ve ekstrasellüler matriks birikimi yapma gibi birçok önemli görevleri vardır.

Vasküler ve lenfatik ağlar meme epitel ağacı ile yakın ilişkide olarak ortaya çıkmaktadırlar. Miyoepitelyal hücreler VEGF-C ve VEGF-D üreterek muhtemelen lenfanjiogenezini başlatmaktadırlar (20).

Makrofaj ve eozinofil gibi immün sistem hücreleri de yağ yastığına invazyona aracılık etmeleri için epitelin dallanma uçlarına alınırlar. Ayrıca makrofajlar epitel hücre ölümü ve memenin involüsyonu sırasında adipositlerin repopülasyonunda görev alırlar. Mast hücreleri serin proteaz aktivasyonu ve degranülasyonu yoluyla ergenlik döneminde normal meme dallanmasında rol oynarlar. Ayrıca mast hücrelerinin plasma kallikreinini depo ve muhtemelen aktive ettikleri düşünülmektedir ve bu yolla meme involüsyonunda da rol oynamaktadırlar (18).

#### **2.4. Meme Fizyolojisi**

Meme dokusu, süt sentezi, sekresyonu ve ejeksiyonunu içeren laktasyon olarak isimlendirilen süt oluşumu için özelleşmiş bir organdır. Hormonlar ve büyüme faktörlerinin beraber çalışmasıyla sekretuar birimler olan alveollerden

süt üretimi gerçekleşir. Hamilelik ve menstrüel siklus süreçlerinde hormonlarda oluşan dalgalanmalar önemli histolojik değişikliklere neden olur.

Meme dokusunda etkili hormonları inceleyecek olursak;

**Östrojen**, kadınlardaki meme gelişimi ve idamesinden sorumlu ana hormondur. Östrojen yağda çözünen bir hormondur ve büyük oranda overlerden, az miktarda da adrenal bezden üretilir. Hidrokortizon, büyüme hormonları ve insülin benzeri büyüme faktörü tarafından stimüle edilir. Östrojen duktal epitel, mioepitel hücre ve çevre stroma proliferasyonunu uyararak duktal sistemin gelişimini, meme başının matürasyonunu ve belirginleşmesini gerçekleştirir.

**Progesteron** hormonu overler tarafından üretilir. Büyüme hormonları ve insülin tarafından stimüle edilmesi gerekir. Memenin terminal kanallarının ve tübüloalveoler yapılarının gelişiminden sorumludur.

Östrojen ve progesteronun her ikisi de memede bağ doku ve yağ artıran gelişmiş bir memenin yuvarlak form kazanmasını sağlarlar.

**Prolaktin** ön hipofiz bezinden üretilir. Östrojen ile duktal gelişim sırasında, progesteron ile de tübüloalveoler yapıların gelişimi sırasında onlarla beraber çalışır. Kortizol ve insülin ile beraber alveollerin süt sekrete eden hücrelere diferansiye olmalarını sağlar. Prolaktin salınımı tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından stimüle edilirken dopamin tarafından inhibe edilir. Ayrıca memedeki hücreler tarafından da üretilebildiğinden hem otokrin hem de parakrin bir hormondur.

**Oksitosin** hipotalamusta sentezlenip arka hipofizden salınan peptid yapıda bir hormondur. Emzirme eylemi ile stimüle olur. Mioepitelyal hücrelerin kontraksiyonuna ve böylece sütün lobüllerden laktiferöz kanallara ilerlemesini neden olur.

İnsan plasental laktojeni (hPL) plasentadan üretilir ve gebelik boyunca yükselir. Gebeliğin son haftalarına gelindiğinde en yüksek seviyeye çıkar ve



doğumdan hemen sonra hızla düşer. Hamilelik döneminde meme gelişimi ve diferansiyasyonu ile ilişkilidir ve memeyi laktasyona hazırlar (12).

Ergenliğin başlangıcında hipotalamus-hipofiz aksı östrojenin negatif geri bildirimine daha az sensitif haldedir. Bu durum hipotalamustan daha fazla gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üretimine neden olur. Bunun sonucunda da ön hipofizden lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) salınımı stimüle olur. Böylelikle östrojen ve progesteron seviyelerinde artış olur ve diğer gelişimsel değişikliklerin yanında meme gelişimi uyarılır (16).

## **2.5. Meme Karsinomu**

### **2.5.1. Epidemiyoloji**

Meme kanseri 2020 yılı WHO verilerine göre dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanserdir. Aynı yıl dünya genelinde 2.3 milyon kadına meme kanseri tanısı konulmuş ve 685 bin kadın meme kanserinden dolayı ölmüştür (1). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmasının yanında kadınlarda kanser nedenli ölümlerin de önde gelen nedenidir (21). 2020 GLOBOCAN verilerine göre dünya genelinde kadınlara konulan her dört kanser tanısından biri meme kanseridir ve her altı kanser nedenli ölümden biri meme kanseri nedeniyle olmaktadır (22). Meme kanseri nedeniyle kadınlarda kaybedilen disability-adjusted life years (DALYs) diğer tüm kanserlerden daha fazladır (1). 2050 yılında dünya genelinde kadınlarda meme kanseri insidansının yılda yaklaşık 3,2 milyon yeni tanıya ulaşacağı tahmin edilmektedir (23). ABD'deki kadınların %13'ünde yani yaklaşık olarak her sekiz kadından birinde yaşam süresi içinde invaziv meme kanseri gelişecektir (24).

Mortalite oranları çoğu Avrupa ülkesinde özellikle de Birleşik Krallıkta 1951 yılından 1990 yılına kadar artmış olup sonrasında düşmüştür. Fakat orta ve doğu Avrupa ülkelerinde mortalite oranları artmaktadır. Hong Kong ve Japonya'daki oranlar Avrupa ülkelerine göre daha düşük olmasına karşın bu ülkelerde de artış izlenmektedir. Kuzey ve Güney Amerika'daki oranlar batı Avrupa ile benzer düzeydedir. Batı Avrupa, Avustralya ve Amerika'daki mortalite oranlarındaki düşüşün nedenleri arasında görüntüleme yöntemlerinin

yaygınlaşması, daha kesin tanı konulabilmesi ve hastalık durumuna göre daha iyi tedavilere ulaşan kadın sayısının artması bulunmaktadır (25).

### 2.5.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri olgularının %10'undan azı aileden aktarılan genetik mutasyona bağlanabilir. Meme kanseri gelişiminde daha sık olarak çevresel, reproduktif ve yaşam tarzı gibi faktörler yer almaktadır (26). Risk faktörlerini inceleyecek olursak;

**Cinsiyet:** Kadın cinsiyeti en belirgin risk faktörüdür. Meme kanserinin sadece %0.5-1'i erkeklerde görülmektedir (1).

**Yaş:** Yaşın artmasıyla meme kanseri görülme riski de artmaktadır. Fakat menopozdan sonra artış hızı azalmaktadır. Menopoz sonrası östrojenin ve progesteronun düşmesi söz konusudur. Bu da göstermektedir ki meme kanseri hormon bağımlı bir hastalıktır (27). Kadınlarda meme kanseri teşhisi en sık 55-64 yaş aralığında olmaktadır ve tanıda medyan yaş 61'dir. 40 yaşın altında meme kanseri oluşma ihtimali %5'in altındadır (26).

**Aile Öyküsü:** Meme kanseri olgularının dörtte biri aile öyküsü ile ilişkilidir. Birinci derece akrabasında meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri gelişme riski artmaktadır. Yapılan bir kohort çalışmasında, birinci derece akrabalarından ikisinde veya daha fazlasında meme kanseri öyküsü olan kadınların, birinci derece akrabalarından sadece bir tanesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlara göre daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir. Meme kanserindeki kalıtsal geçiş BRCA-1 ve BRCA-2 gibi meme kanseri ile ilgili genlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (28). Tüm meme kanseri olgularının %5-10'u genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır fakat 25 yaşın altındaki kadınlarda genetik faktörlerle ilişkili meme kanseri oranı %30'a ulaşabilmektedir (29).

**Reproduktif Faktörler:** Erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşta olması, düşük parite meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Menopozdaki her bir yıllık gecikme meme kanseri riskinde %3'lük bir artışa

neden olmaktadır. Ayrıca meme kanseri riskini, menarştaki her bir yıllık gecikme %5, her bir ek doğum ise %10 oranında azaltmaktadır (28).

**Östrojen:** Östrojen adet döngüsü, üreme, kemik mineral yoğunluğunun düzenlenmesi, beyin fonksiyonları ve kolesterol mobilizasyonuna kadar birçok alanda fizyolojik fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Hem endojen hem de ekzojen östrojen meme kanseri ile ilişkilidir. Endojen östrojenin yararlı etkilerine rağmen uzun süre maruz kalınan ekzojen östrojen meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür (30). Ekzojen östrojenin ana kaynağı oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileridir. Yapılan meta analizlerde oral kontraseptif kullanımının meme kanserini riskinde küçük bir artışa neden olduğu izlenirken hormon replasman tedavilerinin risk artışında önemli bir etki yaptığı izlenmiştir. Östrojen ve progestin kombine hormon replasman tedavilerinin 6-7 yıl kullanımlarının meme kanseri riskini neredeyse iki katına çıkardığı gözlenmiştir (27).

**Yaşam Tarzı:** Dengesiz beslenme meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada yüksek hayvansal yağ içerikli beslenen kadınlarda meme kanseri gelişme riski vejetaryen beslenen kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Düşük fiziksel aktivite de riski artıran diğer bir faktördür. Postmenopozal kadınlarda özellikle santral bölgede olan obezitenin de riski artıran bir faktör olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda obezite her yaştaki kadında meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkilidir (31). Ayrıca alkol kullanımı ile meme kanseri risk artışı arasında da bir korelasyon izlenmektedir. Her 10g/gün alkol kullanım miktarı riski %9 oranında arttırmaktadır (27). Bunun nedeni olarak alkol tüketiminin kandaki östrojen ilişkili hormonların seviyesini artırabilmesi ve östrojen reseptör yollarını tetikleyebilmesi olarak düşünülmektedir (28). Özellikle erken yaşlarda olmak üzere sigara kullanımının da meme kanseri riskini artırdığı izlenmiştir (32).

**Meme Dansitesi:** Yapılan çalışmalarda mamografide meme dansitesinin mutlak yoğun olduğu alanların meme kanseri riskini artırdığı, mutlak yoğun olmadığı alanların da meme kanseri ile negatif yönde bir ilişki oluşturduğu izlenmiştir. Bu sonuç memenin yağ dokusunun meme karsinogenezinde koruyucu bir rol oynayabileceği fikrini de ortaya çıkarmıştır (33, 34).

**Meme Kanseri Öyküsü:** Meme kanseri öyküsü bulunan hastalarda kontralateral memede kanser gelişme riskinin genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmış olduğu izlenmiştir. Fakat son yıllarda bu risk oranında düşüş olduğu da gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak da son zamanlardaki sistemik meme kanseri tedavilerindeki gelişmeler olduğu düşünülmektedir (35).

**Radyasyon Maruziyeti:** İyonize radyasyonun meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir ve risk doz artışıyla artmaktadır. Radyasyona maruz kalınan yaş da önemli bir faktördür. Özellikle 20 yaştan önce maruz kalındı ise risk en fazladır ancak postmenopozal dönemde maruz kalındı ise risk çok düşüktür (36).

**Diğer Genetik Faktörler:** Meme kanseri ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Onkogen ve antionkogen (tümör süpresör) mutasyon ve anormal amplifikasyonları önemli roller oynamaktadırlar. En iyi bilinenleri antionkogen olan BRCA-1 ve BRCA-2'dir. Sırasıyla kromozom 17q21 ve 13q12'de bulunmaktadır ve tümör süpresör proteinleri kodlamaktadırlar. Bir meta analizde gösterilmiştir ki BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları olan 70 yaşın üzerindeki kadınlarda meme kanseri gelişme riski sırasıyla %57 ve %49'dur.

HER-2, diğer ismiyle cerbB-2, de meme kanserinde önemli bir onkogendir ve 17q12 kromozomunda yer almaktadır. HER-2'nin fazla ekspresyonu PTEN/Akt/mTORC1 sinyal yolağı ile kanser kök hücrelerinin sayısında artışa neden olur ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.

EGFR tirozin kinaz ailesinden bir glikoproteindir ve 7p12'de yer alır. Meme kanserinin oldukça agresif bir subtipi olan inflamatuvar meme kanseri olgularının yaklaşık %30'unda EGFR'nin fazla ekspresyonu bulunmaktadır ve bu olgularda prognoz daha kötüdür.

C-myc ise 8q24 kromozomunda yer almaktadır ve bir transkripsiyon faktörü olan Myc proteinini kodlamaktadır c-myc'in fazla ekspresyonu sıklıkla invaziv, yüksek dereceli meme kanserlerinde görülmektedir ve benign lezyonlarda c-myc amplifikasyonu izlenmemektedir.

H-ras, K-ras ve N-ras olmak üzere ras gen ailesinde üç tane üye bulunmaktadır. Nokta mutasyonları bu ras genlerinin genellikle fazla ekspresyonlarına neden olmaktadır ve çoğunlukla missence mutasyonlar oluşmaktadır. Bu nedenle ras proteini mutasyonları meme kanserinde düşük olasılıkla görülmektedir. Ras sinyal yolağındaki bir anormallik hem malign hem de benign meme dokusunda izlenebilmektedir (28).

Meme kanseri ile ilişkili olan daha az yaygın diğer genlerden bazıları da Li Fraumeni sendromunda TP53, Cowden sendromunda PTEN ve Peutz-Jeghers sendromunda STK11/LKB'dir (27).

### **2.5.3. Meme Kanseri Morfolojik Sınıflandırması**

İnvaziv meme kanseri klinik prezentasyonu, tümör davranışı ve morfolojisi açısından çok geniş bir yelpaze sergilemektedir. WHO meme tümörlerini birçok farklı histolojik sınıflamaya ayırmaktadır (21). ESMO da meme kanseri patolojisinin WHO sınıflamasına göre yapılmasını önermektedir (8).

Uzun yıllar boyunca yapılan çalışmaların ışığında elde edilen yeni bilgilerin klinik pratiğimize de entegre edilmesiyle dinamik bir süreç olan meme tümörlerinin sınıflaması gelişmektedir. En sık görülen meme kanseri tipi için terminolojide 2003 yılında invaziv duktal karsinom, başka türlü spesifiye edilmemiş-*not otherwise specified*- (NOS) teriminden 2012 yılında invaziv karsinom, özel tipi olmayan -*no special type*- (NST) terimine geçilmiştir (37). WHO meme tümörleri sınıflandırması 2012 yılında yayınlanan 4. versiyona gelen bazı güncellemeler sonrasında 2019 yılında yayınlanan 5. versiyon ile en güncel halini almıştır ve tablo 1'de WHO 2019 meme tümörleri morfolojik sınıflaması gösterilmektedir (38).

**Tablo 1:** WHO 2019 meme tümörleri morfolojik sınıflaması (38).

<b>Epitelyal Tümörler</b>
➤ <b>Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Prekürsörler</b>
• Duktal hiperplazi
• Kolumnar hücre lezyonları
• Atipik duktal hiperplazi
➤ <b>Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar</b>
• Sklerozan adenozis
• Apokrin adenozis ve adenom
• Mikrogladüler adenozis
• Radial skar/Kompleks sklerozan lezyon
➤ <b>Adenomlar</b>
• Tübüler adenom
• Laktasyonel adenom
• Duktal adenom
➤ <b>Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler</b>
• Pleomorfik adenom
• Adenomiyoepitelyoma
• Malign adenomiyoepitelyoma
➤ <b>Papiller Neoplazmlar</b>
• İntraduktal papillom
• Papiller duktal karsinoma in situ
• Enkapsüle papiller karsinom
• Solid papiller karsinom
• İnvaziv papiller karsinom
➤ <b>Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi</b>
• Atipik lobüler hiperplazi
• Lobüler karsinoma in situ
➤ <b>Duktal Karsinoma İn Situ</b>
➤ <b>İnvaziv Meme Karsinomu</b>
• İnvaziv meme karsinomu, NST
○ Onkositik karsinom
○ Glikojenden zengin karsinom
○ Lipidden zengin karsinom
○ Sebase karsinom
○ Pleomorfik karsinom
○ Melanotik karsinom
• Mikroinvaziv karsinom
• İnvaziv lobüler karsinom
• Tübüler karsinom
• Kribriform karsinom
• Müsinöz karsinom
• Müsinöz kistadenokarsinom

- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin diferansiyasyonlu karsinom
- Metaplastik karsinom
- **Nadir ve Tükrük Bezi Benzeri Tümörler**
  - Asiner hücreli karsinom
  - Adenoid kistik karsinom
  - Sekretuar karsinom
  - Mukoepidermoid karsinom
  - Polimorföz karsinom
  - Tall-cell karsinom

#### **Nöroendokrin Neoplaziler**

- Nöroendokrin tümör, NOS
- Nöroendokrin tümör, grade 1
- Nöroendokrin tümör, grade 2
- Nöroendokrin karsinom, NOS
- Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli
- Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli

#### **Mezenkimal Tümörler**

- Vasküler tümörler
- Fibroblastik ve miyofibroblastik tümörler
- Periferik sinir kılıfı tümörleri
- Düz kas tümörleri
- Adipoz doku tümörleri
- Diğer mezenkimal tümörler ve tümör benzeri lezyonlar

#### **Fibroepitelyal Tümörler**

- Fibroadenom
- Filloides tümör, NOS
- Filloides tümör, benign
- Filloides tümör, borderline
- Filloides tümör, malign
- Hamartom

#### **Meme Başı Tümörleri**

- Meme başı adenomu
- Siringom
- Meme başının Paget hastalığı

#### **Malign Lenfomalar**

- Diffüz B hücreli lenfoma
- Burkitt lenfoma
- Meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Mukoza ilişkili lenf dokusunun lenfoması
- Foliküler lenfoma

#### **Metastatik Tümörler**

### **Erkek Memesi Lezyonları**

- Jinekomasti
- Karsinom
  - İnvaziv karsinom
  - İn situ karsinom

WHO 5. versiyonunda olan bazı değişikliklerden bahsetmek gerekirse, 2012 yılında medüller özellik gösteren karsinom olarak ayrı bir kavram varken 2019 yılında bu kavramdan tümörü infiltrate eden lenfositten zengin invaziv meme karsinomu-NST olarak bahsedilmektedir. Önceki versiyonda ayrı kavramlar olarak bahsedilen onkositik, lipidden zengin, glikojenden zengin, sebase, pleomorfik, melanotik, onkositik ve koryokarsinomatöz karsinomlar, osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinom güncel versiyonda karsinom, NST'nin nadir varyantları olarak bahsedilmektedir. Ayrıca lobüler karsinoma in situ'nun klasik ve pleomorfik tiplerine ek olarak florid tipi de eklenmiştir. Müsinöz kistadenokarsinom yeni bir kavram olarak tanınmıştır. İnflamatuar meme karsinomu ve bilateral, nonsenkron meme karsinomu ise artık özel bir subtip olarak değil, ayrı bir klinik prezentasyon olarak tanınmaktadır. Bunların haricinde ayrı bir fibroepitelyal oluşum olarak tanınan periduktal stromal tümör güncel versiyonda filloid tümörün bir varyantı olarak kabul edilmiştir (38).

#### **2.5.3.1. İnvaziv Meme Karsinomu, NST**

En sık görülen invaziv meme karsinomu tipidir ve tüm invaziv meme karsinomlarının %70-80'ini oluşturmaktadır. İnvaziv meme karsinomu, NST spesifik bir morfolojik karakteristik sergilememesiyle diğer özel histolojik tiplerden ayrılmıştır(39). Anlaşılacağı üzere bu grup çok heterojen özellikte görünüşleri barındırmaktadır. Bazen invaziv meme karsinomu, NST diğer özel tiplerle birlikte de bulunmaktadır. İkinci tipin %10-90 oranında bulunduğu durumlarda "miks invaziv meme karsinomu, NST ve özel tip" tabirinin kullanılması önerilmektedir. İkinci tipin %10'un altında bulunduğu durumlarda ise karsinomun invaziv meme kanseri, NST olarak tanımlanması ve ikinci minör özel tipin de yorumda bahsedilmesi önerilmektedir (40).



Histopatolojik olarak invaziv meme karsinomu, NST'de miyoepitelyal hücreleri içermeyen fibröz stroma ve yağ dokusu ile çevrili düzensiz yuva, kütle, şerit benzeri yapılar izlenmektedir (41). Tümör hücre yuvalarının etrafında bazal membran ve miyoepitelyal hücrelerin bulunmaması invaziv bir durumu gösterir (42). Bu atipik hücre yuvalarının periferindeki miyoepitelyal hücrelerin olmaması ile duktal karsinoma in situ'dan ayrılmaktadır (41).

### **2.5.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinom**

İnvaziv lobüler karsinom invaziv meme karsinomları içinde en sık görülen histolojik özel subtiptir ve tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Tipik olarak tek hücre infiltrasyonu ve minimal stromal yanıt ilişkili hedef benzeri karakteristik bir büyüme paterni gösterir. Çoğunlukla e-kadherin kodlayan CDH1 geninin biallelik mutasyonu sonucunda selüler adhezyon kaybı izlenir. Klasik formunun yanı sıra pleomorfik, solid, alveolar, tübülo-lobüler subtipleri vardır. Bu subtipler çoğunlukla klasik formla beraber izlenmekte olup nadiren tek başlarına görülmektedirler (43).

Yapılan geniş hasta gruplu bir çalışmada invaziv meme karsinomu, NST'ye göre invaziv lobüler karsinomda hasta yaşı ortalamasının daha yüksek, tümör derecesinin daha düşük, tümör evresinin daha yüksek, tümör boyutunun daha büyük, daha fazla aksiller lenf nodu (ALN) metastazı, daha fazla östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, daha düşük HER-2 pozitifliği olduğu görülmüştür. Ayrıca invaziv lobüler karsinom hastalarında lezyonların daha fazla multisentrik, bilateral ve cerrahi sınır pozitifliği olduğu izlenmiştir (44).

### **2.5.3.3. Tübüler Karsinom**

Tübüler karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve düşük dereceli bir histolojik subtiptir. WHO klasifikasyonunda tanı için >%90 üzerinde karakteristik özellik göstermeleri gibi sıkı bir tanımlamaları vardır. Yüksek atipi tanıyı dışlamakta ve düşük proliferasyon tanımlamalarında bulunmamaktadır. Genellikle PR için pozitif, her zaman ER için pozitif ve HER-2 fazla ekspresyonu için negatiftirler. Bu nedenlerle genellikle çok iyi prognozludurlar. Tarama mamografilerindeki ilerlemeler

nedeniyle tanı sıklığı artmış olsa da tübüler karsinomun iyi prognozlu seyri, düşük ALN metastazı oranları, düşük nüks ve m kemm l genel sağkalımları değişmemektedir (40,45).

#### **2.5.3.4. Müsinöz Karsinom**

İnvaziv meme kanserinin nadir görülen özel subtiplerinden biridir. Müsinöz karsinomun saf ve mikst olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Saf tipinde tümör dokusunun %90'ından fazlasında ekstraselüler m sin üretimi olurken mikst tipinde m sin üretmeyen infiltratif duktal epitelyum komponenti de içermektedir (46). Ayrıca hiposelüler ve hiperselüler olarak da iki ayrı sınıflama yapılabilir. Hiposelüler varyantında farklı büyüme paternleri (tübüler, kribriform, papiller vb.) izlenebilirken hiperselüler varyantında solid hücre yuvalarından dışarı doğru yayılan tek bir büyüme paterni izlenir. Sıklıkla perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda görülmektedir. ALN metastazı nadiren izlenmektedir. Müsinöz karsinomlar genellikle iyi bir prognoza sahiptirler. 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90.4'tür. Fakat müsinöz karsinomlar büyüme hızı düşük olmasına rağmen tanı anında büyük boyutlarda olabilmektedir. Bunun nedeni olarak da yüksek miktardaki m sinin tümörü büyük boyutlara ulaşana kadar saklaması olduğu ileri sürülmektedir (47).

#### **2.5.3.5. Mikroinvaziv Karsinom**

Mikroinvaziv karsinomun tip A ve tip B olmak üzere iki tipi tanımlanmaktadır. Tip A miyoepitelyuma ve bazal membrana tek bir hücre tarafından tomurcuklanma şeklinde karakterize edilmektedir ve bu da karsinoma in situ ile ilişkili olabileceği düşüncesini doğurmaktadır. İnfiltre olan tümör hücreleri izole edilebilir ve stroma içinde dağılabilirler. Ayrıca multipl infiltre tümör hücreleri hücre kümeleri oluşturmak için bir araya gelebilirler fakat lümeni olan bir glandüler tübüler yapı oluşturamazlar. İnfiltre olan tümör hücrelerinin nükleer derecesi düşük veya yüksek olabilir fakat karsinoma in situ'nun derecesi genellikle yüksektir. Tip B mikroinvaziv karsinom karsinoma in situ'yu  vreleyen birkaç küçük glandüler kanal ile karakterize edilir. Bu küçük glandüler kanallarda miyoepitelyum yoktur, orta büyüklükte çekirdek ve az

sayıda mitotik figür vardır. Karsinoma in situ kanalları ile arasında bir mesafe vardır. Bu nedenle karsinoma in situ ile yakın ilişkisinin olmadığı düşünülmektedir (48).

#### **2.5.3.6. İnvaziv Mikropapiller Karsinom**

İnvaziv mikropapiller karsinom nadir görülen bir özel subtipdir. Stromaya doğru tipik bir kütikül benzeri mikrovillüs sekretuar yüzeyi ile içten dışa çevrilmiş polarite paterni gösterirler. Bu nedenle stroma ve neoplastik epitelyum hücreleri arasında bir boşluk sıklıkla görülür (40). Lenfovasküler invazyon ve aksiler lenf nodu metastazı eğilimi olduğu bilinmektedir (37). Yapılan bir çalışmada yüksek ER, Yüksek PR, düşük HER-2 pozitifliği sergiledikleri izlenmiştir (49).

#### **2.5.4. Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırması**

İnvaziv meme kanseri histolojik subtiplerden bağımsız olarak mRNA gen ekspresyon düzeylerine bakılarak moleküler subtiplere ayrılmaktadır. 2000 yılında Perou ve ark. yaptıkları bir çalışmada mikroarray gen ekspresyon verilerinden invaziv meme karsinomunu için dört tane moleküler subtip tanımlamışlardır. Bu subtipler; 1-luminal, 2-HER-2 ile zenginleştirilmiş, 3-bazal benzeri ve 4-normal meme benzeriydi (5). Daha sonraki çalışmalarda luminal subtip, luminal A ve luminal B olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (50). Sonraki zamanlarda normal meme benzeri subtip sağlıklı meme dokusundan numune içerdiği düşünüldüğü için sınıflamadan çıkarılmıştır. Kanser Genom Atlas Projesi'nde 300'den fazla primer tümör DNA, RNA ve protein seviyelerine göre biyolojik homojen gruplara ayrıldı. Konsensusta meme kanserinin yalnızca mRNA gen ekspresyon seviyelerine göre 1-luminal A, 2-luminal B, 3-HER-2 ile zenginleştirilmiş ve 4-bazal benzeri olmak üzere dört ana intrinsik subtipe ayrılması onaylanmıştır (21). Bu subtipler ER, PR, HER-2 ekspresyonları, derece ve Ki-67 gibi proliferasyon ölçümlerine göre yapılmaktadır (51).

Steroid hormon reseptörü olan ER, östrojen ile aktive edildiğinde onkojenik büyüme yollarını aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür. Yine bir steroid hormon reseptörü olan PR'nün ekspresyonu da ER sinyalini gösterir (52). American Society of Clinical Oncology (ASCO) / College of American

Pathologist (CAP) kılavuzunda ER ve PR için cut-off değerlerinin  $\geq 1$  olarak alınması önerilmektedir (53). ESMO klavuzunda da yine cut-off değeri olarak  $\geq 1$  alınmaktadır (8). 2021 CAP protokolünde ER ve PR için %1-10 arası değerler düşük pozitiflik olarak belirtilmiştir (54). Yapılan çalışmalarda %1-10 arası boyanma gösterip düşük pozitiflik sınıfına giren grubun tüm ER pozitif olanlara oranı  $< 2$ 'dir ve bu grubun prognozunun,  $> 10$  pozitiflik sergileyen gruba göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (51). ER ya da PR'ünden herhangi birinin pozitif olması hormon reseptör pozitif tümör olarak kabul edilmektedir (52).

HER-2, epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesidir ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (52). Meme kanserinde HER-2 protein ekspresyon düzeyine göre immünohistokimya skorlaması yapılmaktadır. İmmünohistokimya skoru 0 ve +1 olanlar negatif, skoru +3 olanlar pozitif kabul edilmektedir. Skoru +2 olanlarda ise floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile doğrulama yapılmaktadır (55).

Ki-67 bir proliferasyon belirteçidir. Klinik kullanımında alınması gereken eşik değer ile ilgili anlaşmazlıklar vardır. 2013 St. Gallen konsensusunda eşik değer %20 olarak kabul edilmiştir. Ölçüm ve eşik değerlerde laboratuvar merkezleri arasında farklılıklar bulunmaktadır (39). 2021 St. Gallen konsensusunda ise eşik değer olarak  $\leq 5$  negatif,  $\geq 30$  pozitif kabul edilmesi önerilmiştir. Fakat çoğu erken evre ER pozitif meme kanseri %10-25 Ki-67 proliferasyon indeksi arasında yer almaktadır ve bu değerler arasında alınacak eşik değer ile ilgili bir fikir birliğine varılamamıştır (51). Yapılan bir çalışmada ise Ki-67 için eşik değer %13.25 bulunmuştur ve klinik kullanımda bu değer %14'e yuvarlanmıştır (56).

Tablo 2'de meme kanseri intrinsik subtipleri için 2013 yılı St. Gallen sınıflaması ayrıntılı bir şekilde gösterilmektedir.

**Tablo 2:** 2013 St. Gallen meme kanseri intrinsik subtip sınıflaması (57).

<b>Luminal A</b>	<b>Luminal B</b>	<b>HER-2 aşırı eksprese</b>	<b>Bazal benzeri</b>
<b>“Luminal A benzeri”</b> Aşağıdakilerin hepsi; -ER (+) -PR (+) -HER-2 (-) -Ki-67 düşük	<b>“Luminal B benzeri” (HER-2 negatif)</b> -ER (+) -HER-2 (-) Ve aşağıdakilerden en az biri; -Ki-67 yüksek -PR (-)  <b>“Luminal B benzeri” (HER-2 pozitif)</b> -ER (+) -HER-2 aşırı eksprese veya amplifiye -Herhangi Ki-67 -Herhangi PR	<b>“HER-2 pozitif (nonluminal)”</b> -HER-2 aşırı eksprese veya amplifiye -ER (-) -PR (-)	<b>“Triple negatif”</b> -ER (-) -PR (-) -HER-2 (-)

#### 2.5.4.1. Luminal A

En sık görülen moleküler subtipdir. İnvaziv meme kanserlerinin %40-50'sini oluşturmaktadır (39). Genellikle çok iyi prognoza sahip meme kanserleridir. Tipik olarak proliferasyonları düşüktür ve sıklıkla grade 1-2 kanserlerdir. Tek başına endokrin terapiden çok iyi fayda görürler. Beş yıllık sağ kalımları >%80'dir. Genellikle düşük dereceli invaziv meme kanseri, NST veya tübüler, kribriform, müsinöz gibi özel tip meme kanserleridir (56, 58). Meme kanseri için tanımlanmış birçok risk faktörüne moleküler subtipler açısından özelleştirilmiş bir şekilde bakıldığında luminal A subtipinin risk faktörlerini de yansıttığı izlenmiştir. Luminal A meme kanseri risk faktörlerinin erken menarş, ilk doğumun geç yaşta olması, geç menopoz, menopozal hormon tedavisi gibi hormona daha fazla maruz kalma ile ilişkili faktörler olduğu görülmüş olup aynı zamanda aile öyküsünün de güçlü bir risk oluşturduğu izlenmiştir (59).

#### **2.5.4.2. Luminal B**

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %30-40'ını oluşturmaktadır (60). Luminal A subtipi ile karşılaştırıldığında daha kötü prognozludurlar ve genellikle grade 3 meme kanserleridir. Vakaların %30'unda HER-2 pozitifliği görülmektedir (21, 58). Luminal A kanserlerde genellikle sadece endokrin terapi yeterli olmaktadırken Luminal B kanserlerde ilave olarak kemoterapi ihtiyacı da olabilmektedir (39). Risk faktörleri arasında erken menarş ve aile öyküsü olabileceği gösterilmiştir (59).

#### **2.5.4.3. HER-2 Aşırı Eksprese**

HER-2 aşırı eksprese eden subtip meme kanserleri genellikle yüksek derecelidirler ve klinik olarak agresif seyir gösterirler. Anti-HER2 hedef tedavilerinden çok fayda görürler. Anti-HER-2 tedavilerinden önce en kötü prognoza sahip meme kanseri subtipiydi fakat bu tedaviler klinik gidişatı büyük oranda iyileştirmişlerdir. HER-2 aşırı eksprese eden subtipi klinik HER-2 pozitif meme kanseri ile karıştırılmamalıdır. Çünkü luminal B subtipinde hormon pozitifliğinin yanı sıra HER-2 pozitifliği de görülebilmektedir. (21, 39). Genç kadınlarda görülen meme kanserinde HER-2 pozitifliğinin görülme oranı daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada 40 yaş altı meme kanseri tespit edilmiş kadınlarda HER-2 pozitifliği görülme oranı dörtte bir olarak bulunmuştur (61).

#### **2.5.4.4. Bazal Benzeri**

Bazal benzeri ve triple negatif terimleri genellikle birbirlerinin yerine kullanılan terimler olmuşlardır fakat aslında triple negatif, bazal benzeri meme kanserinin bir subgrupudur. Ancak bazal benzeri meme kanserinin subgruplarının klinik açıdan önemi henüz saptanamamıştır. Bazal benzeri subtip meme kanseri biyolojik olarak agresif, yüksek dereceli ve kötü prognozludur. 40 yaş altı genç kadınlarda HER-2 aşırı eksprese subtip gibi daha sık görülmektedir. BRCA-1 germline mutasyonundan ortaya çıkan meme kanserlerinin yaklaşık %80'i triple negatif meme kanseriyken tüm triple negatif meme kanserlerinin %11-16'sı BRCA-1 ve BRCA-2 germline mutasyonlarını ihtiva etmektedir (21). Triple negatif meme kanserleri PET görüntüleme

genellikle yüksek FDG tutulumu gösterirler. Ayrıca erken metastaz yaptıkları ve iskelet sistemi dışı metastaz yapma eğilimleri olduğu bilinmektedir (56).

### **2.5.5. Evreleme**

Meme kanseri evrelemesinde American Joint Committee of Cancer (AJCC) tarafından yayınlanmış tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. Tablo 3'te TNM'ye göre yapılan AJCC meme kanseri evrelemesi, tablo 4'te ise bu evreleme sisteminde kullanılan T, N, M kategorilerinin tanımlaması gösterilmektedir. T evrelemesi primer tümörün boyutu ve lokorejyonel invazyon durumuna göre, N evrelemesi rejyonel lenf nodlarının durumuna göre, M evrelemesi ise uzak metastaz durumuna göre yapılmaktadır.

**Tablo 3:** AJCC meme kanseri TNM evrelemesi (62).

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	Herhangi T	N3	M0
<b>IV</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tis: in situ, mi:mikrometastaz



**Tablo 4:** AJCC meme kanseri TNM sınıflaması T, N ve M kategorilerinin tanımlaması (62).

Evre	Tanım
<b>Primer Tümör (T)</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığı yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget's)	Meme parankiminde bulunan invaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilişkili olmayan meme başının Paget hastalığı. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimi karsinomları boyut ve parankimal hastalığın karakteristiğine göre kategorize edilmelerine rağmen yine de Paget hastalığının varlığı belirtilmelidir.
T1	Tümör ≤20mm (en uzun çapı)
T1mi	Tümör ≤1mm (en uzun çapı)
T1a	Tümör >1mm ama ≤5mm (en uzun çapı) (1.0-1.9mm arası ölçümler 2mm'ye yuvarlanmalıdır)
T1b	Tümör >5mm ama ≤10mm (en uzun çapı)
T1c	Tümör >10mm ama ≤20mm (en uzun çapı)
T2	Tümör >20mm ama ≤50mm (en uzun çapı)
T3	Tümör >50mm (en uzun çapı)
T4	Göğüs duvarı ve/veya deriye direkt invazyonu olan herhangi boyuttaki tümör (ülserasyon veya makroskopik nodül) Yalnızca dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez
T4a	Göğüs duvarına yayılım (yalnızca pektoralis kasına tutunma/invazyon dahil değil)
T4b	Deride ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil) İnflamatuar karsinom kriterlerini karşılamayan
T4c	T4a ve T4b'nin beraber olması
T4d	İnflamatuar karsinom
<b>Klinik Bölgesel Lenf Nodu (cN)</b>	
cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (örn; daha önce çıkarılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	Hareketli ipsilateral seviye I, II ALN metastazı
cN2	Fikse veya dolanık ipsilateral seviye I, II ALN metastazı veya ALN metastazı açısından klinik kanıt olmadığında ipsilateral internal mammarian lenf nodlarının klinik saptanması

cN2a	Birbirlerine veya diğer yapılara fikse ipsilateral seviye I, II ALN metastazı
cN2b	Seviye I, II'de ALN metastazı klinik kanıtı olmadan ipsilateral internal mammary lenf nodlarında klinik olarak saptanan metastaz olması
cN3	Seviye I, II ALN tutulumu ile birlikte olan veya olmayan ipsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı veya; Klinik olarak kanıtlanan seviye I, II ALN metastazı ile birlikte klinik olarak saptanan ipsilateral internal mammary lenf nodu olması veya; Aksiller veya internal mammary lenf nodu tutulumu ile birlikte olan veya olmayan ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı olması
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı
cN3b	İpsilateral internal mammary ve ALN metastazı
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
<b>Patolojik Bölgesel Lenf Nodu (pN)</b>	
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (örn; patolojik inceleme için çıkarılmamış veya daha önce çıkarılmış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı tanımlanmamış veya sadece izole tümör hücreleri
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında sadece izole tümör hücreleri (malign hücre kümelenmeleri 0.2mm'den büyük değil)
pN0 (mol+)	Reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonunda pozitif moleküler bulgular; izole tümör hücreleri saptanmamış
pN1	Mikrometastaz; veya 1-3 ALN metastaz; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde mikrometastaz veya makrometastaz ile birlikte klinik olarak internal mammary lenf nodlarının negatif olması
pN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2mm'den büyük fakat 2.0mm'den büyük değil)
pN1a	1-3 ALN'nda metastaz ve en az bir metastaz 2.0mm'den büyük
pN1b	İpsilateral internal mammary sentinel lenf nodlarında metastaz (izole tümör hücrelerini dışlayarak)
pN1c	pN1a ve pN1b'nin birlikte olması
pN2	4-9 ALN metastazı; veya ALN metastazı olmadan görüntülemeye ipsilateral internal mammary lenf nodlarının pozitif olması
pN2a	4-9 ALN metastazı (en az bir tümör depositi 2.0mm'den geniş)
pN2b	Patolojik negatif ALN ile birlikte mikroskopik konfirmasyon olsun veya olmasın internal mammary lenf nodlarında klinik saptanan metastaz
pN3	10 veya daha fazla ALN metastazı; veya infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı; veya 1 veya daha fazla seviye I veya II

	ALN pozitifliği varlığında ipsilateral internal mammary lenf nodunun görüntülemeye pozitif olması; veya 3'ten fazla ALN metastazı ve klinik negatif ipsilateral internal mammary lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisinde mikrometastaz veya makrometastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla ALN metastazı (en az bir tümör depositi 2.0mm'den geniş); veya infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a olması; veya pN1b varlığında pN2a olması
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
M0	Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yok
cM0 (i+)	Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yok fakat metastaz semptom ve belirtileri olmayan hastalarda dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan diğer lenf dokusunda 0.2mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanan tümör hücre depositleri
cM1	Klinik veya radyografik tespit edilen uzak metastaz
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanan herhangi bir metastaz olması; veya 0.2mm'den büyük bölgesel olmayan lenf nodu metastazları

AJCC TNM evreleme sisteminin 2017 yılında sekizinci versiyonu yayınlanmış olup bu versiyonda geleneksel anatomik TNM evrelemesinin yanı sıra artık tümörün prognozda önemli değişikliklere neden olan derece, ER, PR, HER-2 ve çalışılabiliriyorsa bazı genetik özelliklerin de olduğu moleküler biyobelirteçleri göz önünde bulundurularak klinik ve patolojik prognostik evreleme sistemi de eklenmiştir (62). Tablo 5'te klinik prognostik evreleme sistemi, tablo 6'da ise patolojik prognostik evreleme sistemi gösterilmektedir. Yeni eklenen biyobelirteçlerle tümörün biyolojisine bağlı olarak prognostik evreleme anatomik evrelemeden farklı olabilir ve tümörün evresi artabilir veya azalabilir (58).

Klinik prognostik evreleme gördükleri tedaviye bakılmaksızın tüm hastalara uygulanmaktadır. Patolojik prognostik evreleme ise ilk tedavisi cerrahi

olan hastalara uygulanmaktadır fakat neoadjuvan kemoterapi uygulanmamış olması gerekmektedir (62).

**Tablo 5:** Klinik Prognostik Evreleme (62).

			ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0 T0N1mi T1N1mi		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IB	IA
T0N1 T1N1 T2N0		G1	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G2	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1 T3N0		G1	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G2	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T0N2 T1N2 T2N2 T3N1		G1	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G2	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA

**Tablo 6:** Patolojik Prognostik Evreleme (62).

			ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0 T0N1mi T1N1mi		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
T0N1 T1N1 T2N0		G1	IA	IA	IB	IB	IIA	IB	IB	IIA	IIA
		G2	IA	IA	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IA	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1 T3N0		G1	IA	IA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G2	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 T3N2		G1	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G2	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G3	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T4N0 T4N1 T4N2 AnyN3		G1	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G2	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
Any	M1	Any	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV

## 2.5.6. Tedavi

Meme kanseri tedavi yönetimi cerrahi, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisinin birlikte hareket ettiği multidisipliner bir süreci gerektirir (63). Lokal tedaviler olan cerrahi ve radyoterapi yanında kemoterapi, hormonal tedavi ve moleküler hedeflenmiş tedaviler gibi sistemik tedaviler uygulanmaktadır (64).

Bu tedavi planlamaları hastalık evresi, kanser moleküler özellikleri, metastaz durumu, hasta yaşı ve hasta tercihi gibi birçok farklı duruma göre şekillendirilmektedir (65).

Nonmetastatik meme kanserinde ana tedavi hedefi memede ve bölgesel lenf nodlarında kanseri tümüyle yok etmek ve metastatik rekürrensi önlemektir. Metastatik hastalık ise tedavi edilebilir ama çoğunlukla kür sağlanamayan bir hastalık olduğundan tedavinin asıl amacı surveyi uzatmak ve semptomatik palyasyon sağlamaktır.

İki ayrı cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Yaklaşımlardan bir tanesi total mastektomi iken diğeri ise meme koruyucu cerrahi olan lumpektomi ve ışınlamanın beraber yapılmasıdır. Yapılan çalışmalarda bu iki yaklaşımın arasında nüks gelişme ve genel sağkalım oranları açısından bir fark bulunmamaktadır (66). Lumpektomide eksize edilen meme tümörü etrafında normal meme dokusu olması gerekmektedir. Meme koruyucu cerrahi için kontrendikasyonlar arasında, şüpheli veya malign görünen diffüz mikrokalsifikasyonların olması, tümörün negatif marjinle çıkarılması sonrası tatmin edici kozmetik sonucun alınamayacağı durumlar ve daha önce meme dokusuna radyasyon verilmiş olması veya aktif skleroderma olması gibi radyasyon verilmesinin kontrendike olduğu durumlar bulunmaktadır. İnflamatuar karsinom, tümörün kosta, sternum gibi göğüs duvarı kemiklerine fikse olması, ülserasyon veya satellit deri nodülleri gibi yaygın deri tutulumu, fikse ALN, aksillanın nörovasküler yapılarının da tutulumu, ipsilateral kolda lenfödem olması gibi durumlar ise inoperabilite kriterleridir. İnoperabl hastalarda neoadjuvan sistemik tedaviler uygulandığında ise hastaların yaklaşık %80'i sistemik tedavi sonrası operabilite sınırlarına girerler.

ALN'ları çoğu zaman ilk metastaz alanıdır. ALN evrelemesi sentinel lenf nodu biyopsisi ile yapılmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi negatif gelen hastaların aksiller nüks riski <math><1\%</math>'dir. Tamamlayıcı ALN diseksiyonu 3 ve üzeri sentinel lenf nodu pozitif olan ve intraoperatif olarak lenf nodları birbirine dolanık halde olan hastalarda uygulanmaktadır (67).

Kemoterapi cerrahiden önce neoadjuvan olarak ve cerrahiden sonra adjuvan olarak verilebilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi başlarda nonmetastatik inoperabl hastalarda uygulanmaktayken artık meme koruyucu cerrahi uygulanabilmesi için de kullanılmaktadır. Ayrıca lenf nodu negatif hastalarda aksiller metastaz oranlarını da düşürmektedir. Adjuvan kemoterapi, lenf nodu metastazı görülen veya yüksek rekürrens riski olan hastalara uygulanmaktadır (68).

Radyoterapi tüm memeye verilebileceği gibi meme koruyucu cerrahiden sonra memenin belli bir bölümüne, mastektomiden sonra göğüs duvarına ve bölgesel lenf nodlarına verilebilmektedir. Meme koruyucu cerrahiden sonra radyoterapi uygulanması rekürrensi önemli ölçüde azaltmaktadır (66). Lenf nodu pozitif olan hastalarda mastektomi sonrası göğüs duvarına verilen radyoterapi rekürrens riskini azaltmaktadır (68).

Hormonal tedavi ER pozitif çoğu hastada önerilmektedir. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen yaş, menopoz durumu, lenf nodu metastazı varlığı veya kemoterapi uygulamasından bağımsız olarak rekürrens riskini önemli ölçüde azaltmaktadır ve minimum 5-10 sene kullanılmalıdır. Kullanılmaya devam edilen yıllarda da rekürrens riski azalmaya devam etmektedir. 5 yıl tamoksifen kullanımını takiben 5 yıl da aromataz inhibitörleri kullanılabilirken anastrozol, letrozol, exemestane gibi aromatoz inhibitörleri postmenopozal hastalarda kullanılabilir. Genç hastalar ve nüks etme riski yüksek olup adjuvan kemoterapi alan hastalarda tamoksifen veya exemestane ek olarak amenoreye neden olan lüteinizan hormon salgılatan hormon (LH-RH) agonistlerinin eklenmesi de önerilmektedir (64, 67).

Meme kanserinde kullanılan transtuzumab, pertuzumab ve neratinib gibi önemli immünoterapi ajanları da bulunmaktadır. HER-2 hedefli monoklonal antikolar olan transtuzumab ve pertuzumab HER-2'nin ekstraselüler bölgesini hedefleyerek sinyal yolağı aktivasyonunu önler. HER-2 pozitif meme kanserinde adjuvan kemoterapi ve transtuzumab kombinasyonu önerilmektedir. HER-2 pozitif meme kanserinde anti-HER2 hedeflenmiş tedavilerin kullanılmaya

başlanması hem erken evre hem de metastatik hastalıkta prognozu önemli derecede iyileştirmiştir. Neratinib ise HER-2'nin sinyal yollarını azaltan irreversibl tirozin kinaz inhibitörüdür. Kemoterapi ve transtuzumab tedavisinin tamamlanmasından sonra kullanılabilir (64, 69, 70).

Bifosfonatlar tümör tarafından indüklenen osteoklast aktivitesini inhibe ederler ve kemik rezorpsiyonunu azaltırlar (69). Bifosfonatlar hem premenopozal hem de postmenopozal meme kanseri hastalarında etkilidirler. Yapılan bir meta analizde kemik metastazı insidansını azalttıkları, uzak metastazı baskıladıkları ve genel sağkalımı iyileştirdikleri görülmüştür. Kemik fraktürü riskini ise yalnızca postmenopozal hastalarda azaltmaktadırlar (64).

## **2.6. Meme Görüntüleme Yöntemleri**

Meme kanserinde görüntüleme yöntemleri hastalığın erken evrede tespit edilmesi amacıyla uygulanan tarama yöntemlerinden hastalığın tanısı, evrelemesi ve tedavi yanıtı değerlendirmesi hakkında önemli bilgiler veren birçok farklı amaç ve modaliteden oluşan geniş bir alana sahiptir (71).

### **2.6.1. Mamografi**

Mamografi meme kanserinde hem bir tarama hem de bir tanı aracıdır (72). Mamografi kadınlarda meme kanserinin erken teşhisi ve böylelikle daha etkili bir tedavi uygulanabilmesi için tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Mamografi taramasında düşük doz X ışınları kullanılmaktadır. (73). Ülkemizde 40-69 yaş arasındaki kadınlara iki senede bir mamografi tetkiki ile meme kanseri taraması önerilmektedir (74). Mamografi tarama programları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. US Preventive Services Task Force (USPSTF) 50-74 yaş aralığındaki kadınlarda 2 yılda bir tarama yapılmasını, 40-49 yaş arası kadınlarda bireyselleştirilmiş karar verilmesini önermektedir. Kanada kılavuzları 40-49 yaş aralığındaki kadınlara meme kanseri taraması önermeyip, 50-69 yaş aralığındakilere 2-3 yılda bir tarama önermektedir. American Cancer Society 40-54 yaş arası her yıl, 55 yaş ver üzerinde 2 yılda bir tarama önermektedir (73). 40-74 yaş arası kadınlarda 1-2 yılda bir tarama uygulanmasının meme kanseri mortalitesini %40 oranında azalttığı görülmüştür.

Yanlış pozitiflik yaklaşık %10 kadında görülmektedir ve bunların %80'i ek görüntüleme yöntemleri ile çözülürken %10'u da biyopsi ile çözülmektedir. Taramanın önemli kısıtlılıklarından biri %15-20 oranında görülen yanlış negatifliktir. Çoğunlukla yoğun memelerde görülen bu durum dijital meme tomosentez, meme ultrasonografisi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile çözüme kavuşturulmaya çalışılmaktadır (75).

Mamografide meme lezyonları düzgün veya irregüler sınırlı, solid veya kistik olabilir. Mikrokalsifikasyonlar fokal veya diffüz görülebilmektedir. Multifokal, ince kalsifikasyonların malignite olasılığı daha yüksek iken uniform, büyük, kaba kalsifikasyonlar tipik benignidir. Stabil olabilirler veya zaman içinde artış gösterebilirler (76).

Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Amerikan Radyoloji Koleji tarafından yayınlanan bir sınıflandırma sistemidir. BI-RADS'ın ilk versiyonları mamografik görüntüleme bulguları için kullanılması önerilen terimleri, değerlendirme kategorilerini ve bu kategorilere göre hastalık yönetimi önerilerini içermektedir. Daha sonraki versiyonlarında görüntüleme bulguları için kullanılması önerilen terimler USG ve MRG için de eklendi. 2013 yılında BI-RADS'ın son versiyonu olan 5. versiyonu yayınlandı ve bu versiyonda altı tane sınıflama kategorisi bulunmaktadır (77). Bu kategoriler tablo 7'de özetlenmiştir.



**Tablo 7:** BI-RADS kategorileri, tanımları ve meme kanseri riski (76)

<b>BI-RADS Kategorisi</b>	<b>Tanım</b>	<b>Meme kanseri riski</b>
BI-RADS 0	Tamamlanmamış inceleme, Ek testlere ihtiyaç var	Bilinmiyor
BI-RADS 1	Negatif	Yok/Minimal risk
BI-RADS 2	Benign	Yok/Minimal risk
BI-RADS 3	Muhtemel Benign	%0-2
BI-RADS 4	Şüpheli	%2-95
BI-RADS 4A	Düşük Şüphe	%2-10
BI-RADS 4B	Orta Derece Şüphe	%10-50
BI-RADS 4C	Yüksek Şüphe	%50-95
BI-RADS 5	Çok Yüksek Şüpheli	>%95
BI-RADS 6	Doku ile kanıtlanmış kanser	Biyopsi ile kanıtlanmış kanser

### **2.6.2. Ultrasonografi**

USG görüntüleme iyonize radyasyon içermemesinin yanı sıra yüksek sensitivite göstermesi gibi avantajlarından dolayı genç kadınlarda, gebelerde ve emziren kadınlarda meme tümörlerinin saptanmasında önemli bir görüntüleme yöntemidir (71). Aynı zamanda USG mamografiye hem ek hem de tamamlayıcı bir yöntemdir. Palpe edilebilen lezyonların değerlendirilmesinde ve mamografi ve MR ile saptanan kitlelerin karakterizasyonunda günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca girişimsel meme işlemlerinde rehberlik amacıyla kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir. Lezyonlarda kistik ve solid ayrımı USG ile kolaylıkla yapılabilmektedir. Kistik lezyonlar benigndirler ve ileri inceleme gerektirmez. Yeni gelişen USG teknolojileri ile günümüzde solid lezyonların karakterizasyonunda da USG önemli bilgiler sağlamaktadır. Birkaç adet yumuşak lobülasyon, elipsoid şekil, ince kapsül ve homojen ekojenite benign bulgular iken spikülasyon, uzunluğun genişlikten daha fazla olması,

angular kenar, mikrokalsifikasyon, posterior akustik gölgelenme malign bulgulardır (78). USG aynı zamanda aksiller, pektoral, subklavyen, boyun ve medial torasik lenf nodlarının karakterizasyonu ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır. Birçok farklı USG görüntüleme teknolojisi bulunmaktadır. Bunlar arasında ultrason elastografi, kontrastlı ultrason, üç boyutlu ultrason bulunmaktadır ve meme lezyonları hakkında daha detaylı bilgiler edinmemize katkı sağlamaktadırlar (79).

### **2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Meme kanseri teşhisinde kontrastlı MRG yüksek sensitiviteye sahiptir (80). Bunun nedeni kontrastlı MRG'nin meme dansitesinden bağımsız olarak neovaskülarizasyon ve peritümöral inflamasyonu saptayabilmesidir. Ayrıca MRG'de iyonize radyasyon kullanılmaması diğer bir avantajıdır. (72). MRG meme kanserinde tedaviye yanıtın izlenmesi, metastazların değerlendirilmesi, nüks değerlendirmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilir (71). Aynı zamandan konvansiyonel görüntüleme testlerinin belirsiz, sonuçsuz veya uyumsuz olduğu durumlarda, meme implantı olan kadınlarda ve ALN metastazı olan fakat memede saptanabilen okült lezyon bulunamayan kadınların değerlendirilmesi gibi bazı spesifik durumlarda da MRG kullanılmaktadır (73). Tarama amaçlı MRG kullanılması bazı durumlarda yapılmaktadır. Amerikan Kanser Derneği yaşam süresince meme kanseri riski  $\geq$ %20-25 olan kadınlarda MRG ile tarama yapılmasını önermektedir. Bu durumlar arasında BRCA mutasyonuna sahip olanlar, birinci derece akrabasında BRCA mutasyonu tespit edilenler, 10-30 yaşları arasında göğüs bölgesine radyasyon maruziyeti olanlar, Cowden, Li-Fraumeni, Bannayan-Riley-Ruvalcuba sendromları olanlar bulunmaktadır (72).

Mamografi ve USG'den farklı olarak MRG fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. İntravenöz kontrast ajan ile kan damarlarının permeabilitesi değerlendirilmektedir. Tümör dokularındaki neovaskülarizasyon sızdıran damarların oluşmasına sebebiyet vermektedir ve böylelikle verilen kontrast madde daha hızlı ektravazasyona uğramaktadır. Bu durum meme kanserinde kontrastlı MRG'nin temelini oluşturmaktadır (81).

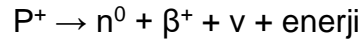
Meme kanseri görüntülemesi amaçlı yapılan MRG'de çeşitli gelişmiş teknikler de uygulanmaktadır. Bunlar arasında MR spektroskopisi, fonksiyonel MRG, difüzyon ağırlıklı MRG, difüzyon kurtosis görüntüleme ve hibrid PET/MR görüntüleme bulunmaktadır (82).

#### 2.6.4. F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG PET/BT hedef dokuların metabolik aktivitesini gösteren kantitatif parametreler elde etmemizi sağlayan hibrid bir görüntüleme yöntemidir (83). PET/BT onkoloji başta olmak üzere onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji gibi pek çok alanda kullanılan ileri teknolojiye sahip bir tetkiktir (84).

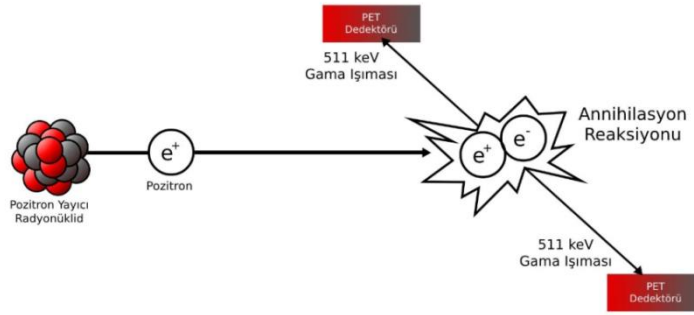
PET görüntülemesinde farmasötikler F-18 gibi pozitron yayan radyoizotoplar ile işaretlenmektedir. En sık kullanılan PET radyonüklidi bir siklotron ürünü olan F-18'dir. O-18 ile zenginleştirilmiş suyun yüksek enerjili protonlar tarafından bombardımana uğratılması ile elde edilmektedir (85). Yarı ömrü 109.7 dakikadır, %97 beta partikül yayar ve maksimum enerjisi 0.64 MeV'dir (83, 86). Düşük pozitron enerjisi dokudaki menzilin (2.3mm) kısa olmasına neden olmaktadır ve böylece kısmen daha yüksek rezolüsyon ve düşük radyasyon dozu maruziyeti sağlamaktadır. Bu durum F-18'in en sık kullanılan PET radyonüklidi olmasının nedenlerinden biridir (86).

Pozitron emisyonu izobarik bir bozunma olan beta pozitif bozunma olarak bilinmektedir ve radyonüklid çekirdeğindeki proton nötrona dönüşürken pozitron ve nötrino salınmaktadır. Bu bozunma protondan zengin radyonüklidlerde görülmektedir ve atom numarası bir eksik, kütle numarası aynı izobarik bir elementin oluşması ile sonuçlanır. Pozitron bozunma formülü aşağıdaki gibidir;



Pozitron elektronun antipartikülüdür. Pozitron seyri sırasında bir elektron ile birleşir ve anihilasyon olayı gerçekleşir. Bu olay sonucunda her biri 511 keV enerjide iki adet gama ışını fotonu oluşur ve birbirlerinden yaklaşık 180 derece zıt yönlerde yayılırlar (şekil 1). Bu fotonlar karşılıklı PET dedektörleri tarafından elektronik kolimasyon ile dedekte edilirler. Karşılıklı dedektörlere ulaşan

anhilasyon fotonlarının gelişi 3-15 nanosaniye düzeyinde çok kısıtlı bir süre içinde kaydedilir ve her iki fotonun da bu dar zaman aralığında dedekte edilmesi PET'in temel ilkelerinden koincidasyon dedeksiyonunun temelini oluşturur. Anhilasyon fotonunun olduğu yerin line of response (LOR) adı verilen karşılıklı iki dedektöre çizilen düz çizgi hattının üzerinde bir yerde olduğu varsayılmaktadır (86).



**Şekil 1:** Anhilasyon olayı ve 511 keV enerjili iki gama ışınının oluşumu.

PET görüntülemesinde F-18 ile işaretlenen en yaygın farmasötik FDG'dir. FDG bir glukoz analogudur ve dokuların glukoz metabolizmasını değerlendirmemize olanak sağlamaktadır. FDG'nin hücre içine alınması glukoz ile aynı yolla, GLUT-1 ve GLUT-3 gibi hücre yüzey transport proteinleri aracılığıyla olmaktadır fakat intraselüler metabolizmaları farklı şekilde gerçekleşmektedir. Hem glukoz hem de FDG hücre içine girdikten sonra çoğu hücrede heksokinaz ile fosforile edilirler. Fosforilasyona uğradıktan sonra negatif yüklerinden dolayı hücre dışına çıkamazlar. Bu aşamadan sonra glukoz-6-fosfat, glukoz-6-fosfataz tarafından defosforile edilir ve glikolize uğrayarak metabolik süreçleri devam eder. FDG-6-fosfat ise C-2 pozisyonunda bir hidroksil grubu eksik olduğu için daha fazla metabolize edilemez ve intraselüler hapsedilmiş olur. Bu da doğal glukoz ile FDG arasındaki en önemli farktır ve görüntüleme yapılabilmesi avantajını doğurmaktadır. Glukoz ile FDG arasındaki

diğer bir fark ise böbreklerde dir. Glukoz sağlıklı insanlarda böbrekte ekskrete edilmemektedir. Glomerüllerde filtrasyona uğradıktan sonra nefronlar tarafından reabsorbe edilmektedir. FDG ise filtrasyondan sonra çok az reabsorbe edilir ve böbrekle ekskrete edilir. Bu nedenle görüntüleme de üriner sistemde yoğun FDG tutulumu izlenmektedir (84, 88, 89, 90).

Kanser hücrelerinde genellikle daha yüksek glukoz transport protein ekspresyonu, artmış hücre proliferasyonu, protein ve DNA sentezi ve aşırı neoanjiogenez izlenmektedir. Kanser hücrelerinde izlenen artan hücre bölünmesi ve bununla ilişkili hipoksi nedeniyle artan metabolizmayı karşılamada anaerobik glikoliz yoluyla enerji üretmek için glukoz kullanımı artmıştır. Bu nedenle kanser hücrelerinde FDG tutulumu aynı hızda bölünen normal hücrelere kıyasla daha çok olsa bile bazı benign durumlarda da FDG tutulumu izlenebildiğinden FDG tutulum artışı patognomonik değildir. Bunun tersine iyi diferansiye ve yavaş büyüme gösteren bazı kanserlerde FDG tutulumu zayıf olabilmektedir (88).

Hibrid bir görüntüleme aracı olan F-18 FDG PET/BT'de, PET ile beraber düşük doz BT görüntüleme yöntemleri beraber kullanılmaktadır. Hasta aynı yatak pozisyonundayken PET ve BT görüntüleri sıralı alınarak birleştirilir. BT ile hem PET görüntülerinde izlenen lezyonların anatomik korelasyonu yapılabilmekte hem de atenüasyon düzeltilmesi yapılabilmektedir (83, 91).

BT ve MRG ile çoğunlukla anatomik görüntüleme yapılabılırken PET görüntüleme ile dokuların moleküler ve biyolojik fonksiyonları görüntülenebilmektedir. F-18 FDG PET/BT ile dokuların glukoz metabolizması görselleştirilirken aynı zamanda glukoz metabolizması kantifiye edilerek objektif olarak değerlendirilebilmektedir.

Klinik kullanımda en sık kullanılan yöntem semikantitatif bir değerlendirme metodu olan standardized uptake value (SUV)'dur. Seçilen alandaki radyoaktivite konsantrasyonunu göstermektedir. Enjekte edilen radyofarmasötik eğer tüm vücutta homojen olarak dağılsaydı ölçülen SUV değeri 1 olurdu. SUVmax ise ölçüm yapılan alandaki en yüksek SUV değerini

vermektedir. SUVmax ölçümü kolay, tekrarlanabilir olması ve kliniklerde kullanılan yazılım programlarında yaygınlıkla bulunmasından dolayı en sık kullanılan yöntemdir. SUV hesaplama formülü aşağıdaki gibidir;

$$SUV = \frac{\text{Dokuda ölçülen radyofarmasötik konsantrasyonu (Bq/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (Bq) / Vücut ağırlığı (g)}}$$

SUVmax lezyondaki radyofarmasötik konsantrasyonunu ölçerken tümör hacmini hesaba katmamaktadır. Metabolik tümör volüm (MTV) ve total lezyon glikolizis (TLG) gibi PET kantifikasyon yöntemlerinde ise tümör volümü de hesaba katılmaktadır. MTV lezyonda FDG tutulumu olan alanların total hacmini vermektedir. Genellikle SUVmax $\geq$ 2.5 veya SUVmax $\geq$ %40 gibi belli bir eşik değerinin üzeri kullanılır. TLG ise tümörün tamamının SUVmean değeri ile MTV'nin çarpılmasıyla elde edilmektedir (92).

#### **2.6.4.1. Onkolojide Kullanımı**

Yıllar içerisindeki gelişmelerle F-18 FDG PET/BT onkolojide hasta yönetiminde en kritik role sahip tetkiklerden birine dönüşmüştür. Onkolojide F-18 FDG PET/BT kullanılan durumlardan bazıları aşağıda listelenmiştir;

- Lezyonların benign/malign ayrımının yapılması
- Primeri bilinmeyen ve ilk tanıda metastatik hastalık veya paraneoplastik hastalık ile keşfedilen kanserlerde primerin bulunması
- Kanser evrelemesi yapılması
- Tedavi yanıtı değerlendirmesi
- Tedavi sonrası yapılan görüntülemelerde veya fizik muayenede anormal bulgular saptanması üzerine rezidü veya fibrozis/nekroz ayrımı yapılması
- Rekürrensin saptanması (özellikle yükselmiş tümör belirteci varlığında)
- Biyopsi için tümörün en uygun yerinin belirlenmesi
- Radyoterapi planlamasında

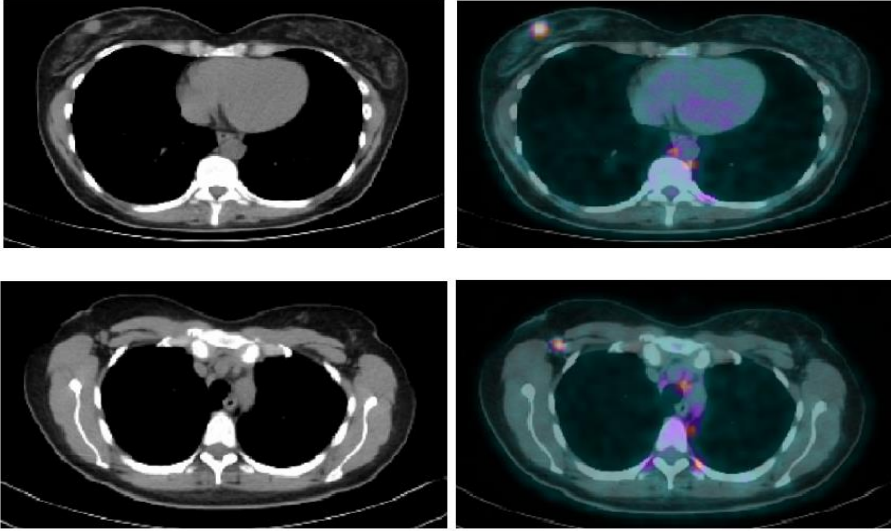
Bu değerli görüntüleme yönteminin onkolojide kullanım alanları teknolojik gelişmelerin ve yapılan çalışmaların artmasıyla sürekli gelişmeye devam etmektedir (83).

#### **2.6.4.2. Meme Kanserinde Kullanımı**

F-18 FDG PET/BT meme kanserinde teşhis, evreleme, prognoz, tedavi yanıtı değerlendirme, radyoterapi planlama ve rekürrens tespiti gibi birçok durumda kullanılabilir. F-18 FDG PET/BT ile primer meme kanseri teşhisinde sensitivite ve spesifite tümör histolojik subtipine ve boyutuna bağlı olarak sırasıyla %48-96 ve %73-100 arasında değişmektedir. Duktal karsinoma in situ, lobuler karsinoma ve tübüler karsinoma ve grade 1 meme karsinomları genellikle düşük FDG tutulumu gösterirler. Ayrıca FDG tutulumu hormon reseptörü pozitif izlenen tümörlerde hormon reseptörü negatif izlenen tümörlere göre daha düşük izlenmektedir. Luminal tümörler arasında ise luminal B subtipinde luminal A subtipine göre daha yüksek FDG tutulumu izlenmektedir. FDG tutulumunda enfeksiyon, fibroadenom, fibrokistik değişiklikler, inflamatuvar granümatöz mastit, cerrahi sonrası inflamasyon, laktasyondaki meme gibi bazı benign durumlarda da artış izlenebilmektedir. 5mm'nin altındaki tümörlerin teşhisinde sensitivitesi uzaysal çözünürlüğü nedeniyle düşüktür. Bu sebeplerden ötürü F-18 FDG PET/BT görüntülemenin primer meme kanserinin ilk teşhisindeki yeri sınırlıdır. Fakat meme kanseri olduğu bilinen olgularda memede FDG tutulumunun izlenmesi yüksek olasılıkla meme kanseri göstergesidir. Başka bir nedenle PET/BT görüntüleme yapılan olgularda meme dokusunda insidental FDG tutulumunun izlenmesi durumunda meme kanseri olasılığı %30-40'dır. Bu durumlarda mamografi, USG gibi tetkiklerle inceleme yapılmalıdır (90, 91).

Meme kanserinde tedavi planlamasında evreleme çok önemli bir yer kaplamaktadır. Yapılan çalışmalarda erken evre meme kanserinin evrelemede PET/BT'nin rolünün kısıtlı olduğu görülmüştür. Ancak güncel klavuzlarda PET/BT'nin yeni tanı konulmuş evre 3 ve 2B'de sistemik evrelemede kullanılması önerilmektedir.

Lenf nodu metastazı değerlendirmede sentinel lenf nodu biyopsisi altın standart yöntemdir. Yapılan alışmalarda PET/BT'nin doğruluk oranının sentinel lenf nodu biyopsisinden daha dūřuk olduğu grlmūř ancak PET/BT'nin %94 oranında yüksek sensitivite gösterdiği izlenmiştir. PET/BT ile USG'nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ALN metastazı tespitinde PET/BT'nin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri, accuracy oranları sırasıyla %54, %89, %77, %74 ve %75 izlenirken USG'nin sırasıyla %38, %78, %54, %65 ve %62 izlenmiştir. Hem PET/BT'nin hem de MR'ın ALN değerlendirilmesinde duyarlılığı arttırmak için USG ile beraber kullanılmaları önerilmektedir. şekil 2'de çalışmamızda incelediğimiz olgulardan birine ait F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde üstteki resimlerde saę memede invaziv karsinom, NST'ye ait BT görüntüsü ve PET'te artmış FDG tutulumu, alttaki görüntülerde ise aynı hastanın saę aksillada metastatik lenf noduna ait BT görüntüsü ve PET'te artmış FDG tutulumu izlenmektedir.



**şekil 2:** stte: sağ memede invaziv karsinom, NST lezyonuna, Altta: metastatik aksiller lenf noduna ait solda BT görüntüsü, sağda FDG PET/BT'de artmış tutulum görüntüsü

İnternal mammarian lenf nodu metastazı tespitinde PET/BT'nin evre 3 meme kanseri hastalarında pozitif prediktif değeri %87,1 oranında bulunmuştur.



PET/BT'nin internal mammarian lenf nodu metastazı değerlendirmesinde USG ile karşılaştırıldığı bir çalışmada AUC 0,87 olarak USG'den daha yüksek bulunmuştur (93).

Uzak metastaz gelişip gelişmemesi prognoz tayini ve hastalık yönetiminde çok önemlidir. Meme kanserinin en sık gözlenen uzak metastaz alanları kemik, akciğer, karaciğer, beyindir (89). İleri evre meme kanserinde uzak metastaz saptanma olasılığı daha yüksek olduğundan bu hastaların ilk evrelemede PET/BT kullanılması önem kazanmaktadır. Daha önce saptanmamış uzak metastazların saptanması hastalığı evre 4'e çıkaracağı ve bunun sonucunda da hastalık yönetimini değiştireceğinden çok önemlidir. Yapılan metaanalizde PET/BT'nin uzak metastazları saptamada duyarlılığının %96, özgüllüğünün %95 olduğu gösterilmiştir (90). Prospektif bir çalışmada daha önce uzak metastaz olduğu saptanmamış evre 2A hasta grubunun %2'sinde, evre 2B grubun %11'inde, evre 3A grubun %18'inde, evre 3B grubun %37'sinde ve evre 3C grubun %47'sinde PET/BT ile uzak metastaz tespit edildiği ve kanser evresinin değiştirildiği izlenmiştir (91).

Meme kanserinin en sık izlenen uzak metastaz bölgesi olan kemik dokusunda meydana gelen metabolik değişiklikler anatomik değişikliklerden önce olmaktadır. Bu nedenle PET/BT'nin kemik metastazlarını tespit etmedeki doğruluğu BT'ye göre daha yüksektir. Ayrıca kemik metastazlarını göstermede PET/BT ve kemik sintigrafisinin birbirlerini tamamlayıcı olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Çünkü osteoblastik lezyonları göstermede kemik sintigrafisi daha etkiliyken osteolitik lezyonlarda PET/BT daha etkili olmaktadır (93).

FDG PET/BT geleneksel görüntüleme metodlarına göre prognoz değerlendirmesi yapmakta daha doğru sonuçlar vermektedir. FDG tutulumu tümör agresifliği, daha kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkili izlenmektedir. Yüksek SUV değerlerinin tümör boyutu, evre, triple negatif gibi daha agresif moleküler subtipler ve Ki-67 ile korele olduğu çalışmalarla ortaya konmuş durumdadır (90).

Tedavi yanıtı değerlendirmesinde de PET/BT'nin önemli bir yeri bulunmaktadır. Tedavi sonrası gelişen metabolik yanıt tümör boyutunda oluşan anatomik değişikliklerden daha önce gelişmektedir. Bu nedenle PET/BT ile değerlendirilen metabolik yanıt, morfolojik görüntüleme yöntemleri ile izlenen anatomik yanıtın daha önce saptanabilmektedir (90). FDG tutulumundaki erken değişiklikler ile neoadjuvan kemoterapi yanıtı arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca metastatik meme kanserinde tedavi yanıtı değerlendirmede kemoterapiye başladıktan yalnızca 1-3 siklus sonrasında yapılan PET/BT değerlendirmesinde tedaviye yanıt alınıp alınmadığı değerlendirilebilmektedir. Aynı zamanda kemik metastazlarının tedavi yanıtı değerlendirmesinde PET/BT'nin BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası gözlenen sklerotik kemik lezyonları metastatik lezyonlar yerine iyileşen lezyonlar da olabilmektedir. Benzer bir durum kemik sintigrafisinde de izlenebilmektedir. Tedavi sonrası kemik sintigrafisinde izlenen artmış tutulum alanları iyileşen lezyonlara ait osteoblastik aktivite artışını yansıtır ve bu durum aylar boyunca sürebilmektedir. Başarılı bir tedavi sonrası FDG PET/BT'de de alevlenme gözlenebilmektedir fakat genellikle 1-2 hafta kadar izlenmektedir ve klinikte karışıklığa sebebiyet vermemektedir (91). Ayrıca tedavi sonrası FDG PET/BT'de izlenen alevlenme aynı zamanda tedaviden iyi yanıt alınacağına da bir göstergesi olabilmektedir. FDG PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirme PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) klavuz olarak kullanılmaktadır ve olgular tedavi sonrası tam metabolik yanıt, parsiyel metabolik yanıt, stabil metabolik hastalık ve progresif hastalık olarak kategorilere ayrılmaktadırlar (94).

#### **2.6.5. FDG Dışı PET/BT Görüntülemeleri**

Meme kanseri görüntülemesinde FDG dışı farmasötiklerin kullanıldığı bazı PET/BT görüntüleme yöntemleri de bulunmaktadır (95).

Bunlardan bir tanesi steroid bazlı F-18 Fluoroestrodol (FES) PET/BT görüntüleme yöntemidir. FES meme kanserinde östrojen reseptör ekspresyonunun in vivo görüntülenmesinde kullanılmaktadır (96). ER pozitif iyi diferansiye meme kanserinin görüntülenmesinde FDG PET görüntülemenin

sensitivitesi daha düşük olabilmektedir. FES PET görüntüleme ile bu kısıtlılığın üstesinden gelinebilmektedir. Meme kanseri metastazlarının ER ekspresyonunun heterojenitesinin değerlendirilmesi ile hastanın endokrin terapiden fayda görüp görmeyeceği değerlendirilebilmektedir. Bir meta analiz çalışmasında lezyon bazlı değerlendirmelerde F-18 FES PET/BT görüntülemenin sensitivitesinin F-18 FDG PET/BT'den daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla %95, %85) (97).

Başka bir görüntüleme metodu ise tümörün proliferasyonunu gösteren timidin analogu olan Fluorothymidine (FLT) PET/BT'dir. F-18 FLT PET/BT inflamatuvar değişikliklerden etkilenmemektedir ve böylelikle tedavi yanıtının erken değerlendirilmesinde kullanılabilir. Proliferasyon göstergesi olan Ki-67 ile FLT tutulumu arasında korele bir ilişki olduğu izlenmektedir ve böylelikle FLT tedaviden sonraki 1. haftada tümör proliferasyonundaki değişimi incelemek için kullanılabilir (98).

Progesteron analogu olan 21-[F-18]-fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(R)-(19-a-furyl methylidene)dioxy]-19-norpregn-4-ene-3,20-dione (FFNP) ile meme kanseri hastalarında yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. F-18 FFNP'nin PR'ne yüksek afinite sergilediği izlenmiştir. İleride PR pozitif lezyonların görüntülemesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (99).

Zr-89 Transtuzumab ve Cu-64 DOTA Transtuzumab HER-2 pozitif lezyonlarda iyi derece tutulum sergilemektedir. HER-2 ekspresyonunun pozitif olması tedavi seçiminde etkili olmaktadır. İleride bu radyofarmasötiklerin lezyonlardaki HER-2 ekspresyonunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (100, 101).

Prostat spesifik membran antijen (PSMA) nükleer tıpta metastatik prostat kanserinde hem görüntüleme hem de tedavi amacıyla sık kullanılan bir farmasötiktir. Bununla birlikte meme kanserinin de dahil olduğu neovaskülarizasyonu artmış olan birçok solid tümörde de PSMA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Literatürde meme karsinomunda Ga-68 PSMA tutulumunun olduğu vakalar bildirilmiştir. Bu bulgular ileride Ga-68 PSMA

PET/BT'nin meme kanseri hastalarında antianjiojenik tedavilerin kullanımına karar vermede ve tedavi yanıtı izlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir (102).

### **2.6.6. PET/MR**

PET/MR PET görüntülerinden elde edilen metabolik ve fonksiyonel bilgiler ile MR görüntülerinden elde edilen anatomik ve fonksiyonel perfüzyon bilgilerinin kombine edilmesine imkan sağlayan hibrid bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT ile kıyaslandığında daha az radyasyon maruziyeti oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda meme kanseri vakalarında F-18 FDG PET/MR'ın F-18 FDG PET/BT'ye göre aksilla dışı lenf nodu metastazlarını ve özellikle karaciğer ve kemiklerdeki uzak metastazları saptamada daha başarılı olduğu görülmüştür. PET/MR merkezlerde yaygın olarak bulunmamaktadır. Gelecekte daha yaygın hale gelmesi, erişmenin daha kolay olması ve farklı radyofarmasötiklerin geliştirilmesiyle daha fazla kullanım alanı bulacağı düşünülmektedir (103).

### **2.6.7. Pozitron Emisyon Mamografi**

F-18 FDG PET/BT'nin erken evre meme kanserinde tanı aracı olarak kullanılması uygun görülmemektedir. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri küçük boyutlu ve düşük dereceli meme kanseri lezyonlarında sensitivitesinin düşük olmasından dolayıdır. Pozitron Emisyon Mamografisi (PEM) memeye özgü bir nükleer tıp görüntüleme aracıdır ve PET'e göre daha yüksek uzaysal rezolüsyona sahiptir. Bu sayede PET/BT'ye göre tanıda çok daha başarılıdır. Ayrıca MR ile karşılaştırıldığında MR ile benzer veya daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Meme dokusu yoğunluğu fazla olan kadınlarda mamografi görüntüsünün yorumlanması güç olabilmektedir Bu durumlarda PEM ile görüntüleme yapmak daha avantajlı olabilmektedir. Yapılan çalışmalar PEM'in meme kanseri tanısında ilk sırada kullanılabilecek bir yöntem olduğunu desteklemektedir fakat bu konu ile ilgili daha çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (98, 104).

## 2.6.8. Nükleer Tıpta Sentinel Lenf Nodu İşaretleme ve Lenfosintigrafi

Sentinel lenf nodları meme kanserinden lenfatik akımı direkt olarak alan ilk lenf nodlarıdır. Erken evre meme kanserinde hiçbir görüntüleme yöntemi lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde yeteri kadar doğruluğa sahip değildir. Fakat sentinel lenf nodu biyopsisi mikrometastatik hastalık dahil aksiller lenf nodu metastazında en güvenilir tanı yöntemidir. Erken evre meme kanseri vakalarında sentinel lenf nodu biyopsisinin negatif gelmesi halinde aksiller lenf nodu diseksiyonuna ihtiyaç duyulmamaktadır ve böylelikle bu hastalarda lenfödem gibi postoperatif morbiditelerin önüne geçilmektedir.

Sentinel lenf nodu işaretleme aşamaları başlıca interstisyel radyofarmasötik enjeksiyonu, preoperatif sintigrafik görüntüleme ve intraoperatif gama probe ile işaretlenen lenf nodlarının saptanması ve sonrasında cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bu amaçla kullanılan radyofarmasötiklerin başlıcaları Tc-99m sülfür kolloid, Tc-99m albumin nanokolloid, Tc-99m antimony trisülfid'dir. Enjekte edilecek radyofarmasötiğin düşük volümde ve yüksek spesifik aktivitede olması önerilmektedir. Aynı gün cerrahi planlanan hastalarda 5-30 MBq aktivitenin ideal olduğu düşünülmektedir. Enjeksiyonda derin ve yüzeysel olarak iki farklı metot bulunmaktadır. Derin metotta intratümöral ve peritümöral enjeksiyon yapılırken yüzeysel metotta intradermal, subdermal, subareolar, periareolar enjeksiyon yapılmaktadır. Aksiller sentinel lenf nodlarının doğru saptanmasında iki metotun başarıları birbirlerine benzerken ekstraaksiller sentinel lenf nodlarının saptanmasında derin metot daha başarılıdır. Preoperatif görüntüleme yapmak önemli bir yere sahiptir. Gama kamera ile lenfosintigrafik görüntüleme yapılabilmektedir. Memenin aksiller ve ekstra aksiller lenfatik drenajında varyasyonlar olabilmektedir. Operasyon öncesi lenfosintigrafi ile haritalandırma yapmak sentinel lenf nodu saptanmasının doğruluğunu artıracaktır. Ayrıca operasyon öncesi görüntüleme yapmak tekniğin doğru uygulandığından da emin olunmasını sağlayacaktır. Görüntüleme izlenen sentinel lenf nodunun hizasında cilde bir işaret konulabilir ve böylelikle operasyon sırasında sentinel lenf nodunun bulunması kolaylaşır. Operasyon sırasında gama probe kılavuzluğunda en yüksek sayımların alındığı lenf nodları

sentinel lenf nodlarıdır ve bu lenf nodları eksize edilerek histopatolojik değerlendirmeye gönderilir (105, 106, 107).

## **2.7. Radyomik**

Radyomik son zamanlarda ortaya çıkmış üzerine sıkça çalışmaların yapıldığı ve gelişmelerin izlendiği bir alandır. Radyomik verileri klinikte yararlı bilgiler edinmek amacıyla radyolojik görüntülere matematiksel modeller uygulanarak elde edilen ve öznel olarak adlandırılan sayısal değerlerdir. Radyomik verileri ile radyolojik görüntülerde insan gözüyle fark edilmesi ve değerlendirmesi zor olan kompleks paternlerin sayısal, tekrarlanabilir özelliklerinin çıkarılması hedeflenmektedir.

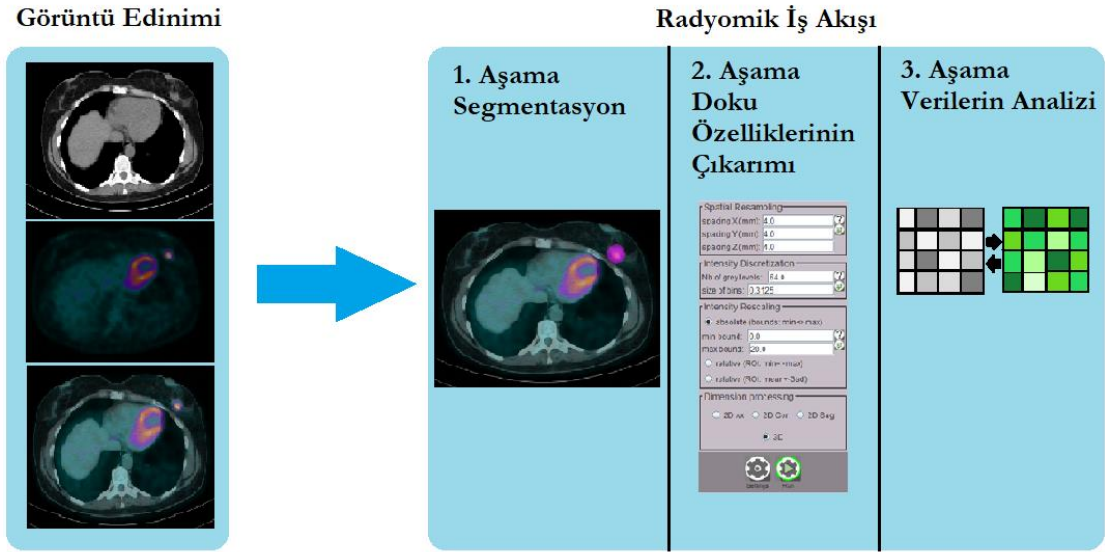
Radyomik verileri kullanılarak bir lezyonun yuvarlaklığı, metabolizmasının homojenitesi gibi birçok özelliğini yansıtan sayısal değerlerin veri madenciği yapılmaktadır. Radyomik verileri sayısal değerler olduğu için her alandaki klinisyenler tarafından kolaylıkla anlaşılabilirliği ve yorumlanabilirliği sağlanabilmektedir (92, 108).

Radyomik verilerinin sağkalım ve tedavi yanıtı öngörmeyi yansıtabileceği ve ayrıca genomik, transkriptomik ve proteomik özellikler ile ilişkili veriler sağlayabileceği öngörülmektedir. Bunların yanı sıra büyük veri setlerinin kullanılmasıyla hastalık oluşumu, progresyonu ve tedavi yanıtını öngörmede yeni belirteçlerin keşfedilebileceği de düşünülmektedir (108).

Kanser her anlamda komplike bir hastalıktır. Birçok genetik ve epigenetik farklılıklar ile beraber kanser dokusunun kendisi ve etrafındaki mikro çevresi tümör heterojenitesine neden olmaktadır. Bu heterojenite tümörde hücre çeperi belirteçlerinin ekspresyonu, büyüme faktörleri, hormon reseptörleri dahil gen ekspresyonunda, hücre morfolojisinde, metabolizmasında, anjiojenik, proliferatif, immünojenik ve metastatik potansiyelinde izlenebilmektedir (109). Tümörlerin heterojenitesi radyolojik görüntülerin içine hapsedilmektedir (110). Radyolojik görüntülerde tümörlerin boyutu, şekli, yoğunluğu, dokusu gibi özelliklerinden oluşan kapsamlı bir tümör karakterizasyonu vardır ve her tümörün bu özelliklerinin değerlendirilebildiği bir radyomik imzası bulunmaktadır

(111). Tümöral heterojenitenin sayısallaştırıldığı bu radyomik veriler doku analizi olarak da isimlendirilmektedir (92).

Radyomik analizi bazı aşamalardan oluşmaktadır (şekil 3). Bunlar; görüntü elde edinimi, segmentasyon, segmente edilmiş alandaki radyomik özelliklerin hesaplanması, özellik seçimi - model oluşturma - klasifikasyon ve istatistiksel analizlerdir (112).



**Şekil 3:** Radyomik analizi iş akışı şeması

Görüntü elde edinimi aşaması en önemli aşamalardan biridir. Aynı hastada farklı görüntü elde edinimi teknikleri kullanılmasıyla farklı görüntüler oluşmaktadır. Farklı cihazlar, aynı cihazda farklı parametrelerin kullanımı, farklı protokollerin kullanımı da görüntü elde edinimindeki farklılıklara yol açmaktadır. Bu sebeple farklı merkezlerin dahil edildiği çalışmaları planlarken bu durumlara dikkat edilmesi gerekmektedir.

Görüntü segmentasyonunda elde edilen görüntünün istenilen bölgesine ilgi alanı (ROI) çizilerek anatomik veya metabolik özellikleri incelenmektedir. Segmentasyon yapılırken kullanılacak parametrelerin belirlendiği bir ara aşama vardı ve bu aşamada belirlenen parametreler elde edilecek kantitatif sonuçları önemli derecede etkilemektedir. Elde edilecek radyomik verileri filtreleme,

yoğunluk ayırıklaştırma gibi görüntü ön işleme ve filtrelenmiş geri projeksiyon, iteratif rekonstrüksiyon gibi rekonstrüksiyon aşamalarından etkilenmektedir. Segmentasyon manuel, otomatik veya semi-otomatik şekilde gerçekleştirilebilir. Manuel segmentasyon değerlendiriciler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Otomatik ve yarı-otomatik segmentasyonunun ise tekrarlanabilirliği daha yüksek olmasına karşın artefakt ve gürültüden etkilenebileceği için doğruluğu daha düşüktür. Yarı-otomatik segmentasyonda ise otomatik segmentasyona ek olarak bir değerlendirici de ikincil olarak değerlendirme yapmaktadır ve böylelikle tekrarlanabilirlik artmaktadır (112, 114).

Sonraki aşamada segmente edilen alanın radyomik öznitelikleri yazılım programları aracılığıyla çıkarılmaktadır (111). Radyomik öznitelikleri çıkarılırken yazılım programları her bir öznitelik için bir takım algoritmalar, matematiksel formüller kullanmaktadır. Farklı yazılım programları ile elde edilen radyomik özniteliklerinin tekrarlanabilir ve geçerli olması için Görüntü Biyobelirteç Standardizasyon Girişimi (IBSI - Image Biomarker Standardization Initiative) oluşturulmuştur. PET için 164 tane öznitelik standardize hale getirilmiştir. Kullanılan yazılım programının IBSI'ye uygun olması önerilmektedir (115).

Radyomik öznitelikler, genellikle şekil, birinci sıra istatistik, ikinci sıra istatistik ve yüksek sıra istatistik öznitelikler olarak gruplara ayrılmaktadır (113).

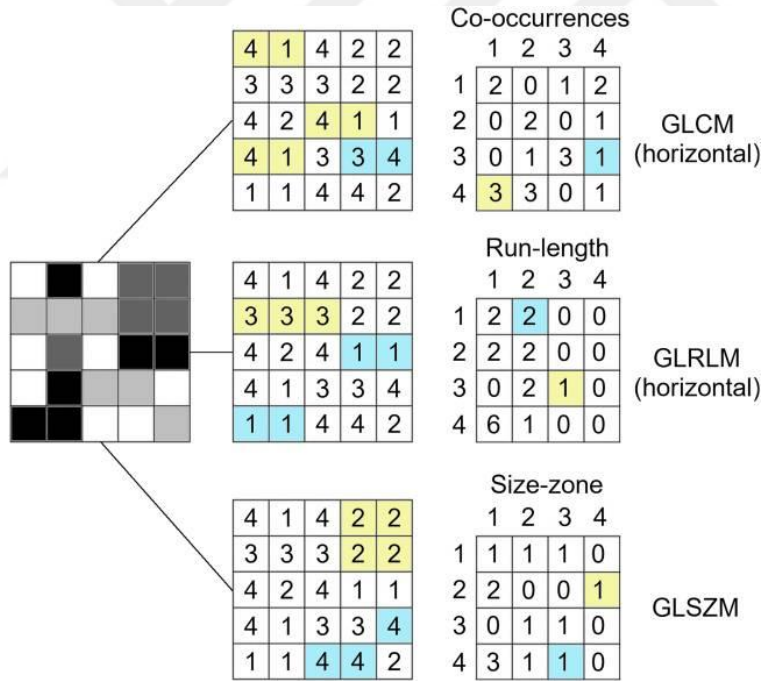
Şekil öznitelikleri çizilen ROI'nin dış hatları baz alınarak oluşturulan 2 veya 3 boyutlu tanımlamalardır. Bunlardan bazıları arasında tümörün hacmi, yüzey alanı, tümörün küreselliği (bir küreye göre tümörün yuvarlaklığı), tümörün kompaktlığı (bir küreye şeklinin ne kadar benzediği), tümörün küresel orantısızlığı (tümörün yüzey alanının tümöre eşit hacimde bir kürenin yüzey alanı ile oranı) ve tümörün maksimum çapı bulunmaktadır (113, 116).

Birinci derece istatistik öznitelikleri arasında basıklık, çarpıklık, enerji ve entropi gibi öznitelikler bulunmaktadır. Görüntü yoğunluk histogramında görüntü voksel değerlerinin dağılımının tepe noktası ile olan asimetrisi basıklığı, ortalama değere göre olan asimetrisi ise çarpıklığı yansıtmaktadır. Enerji ve



entropi ise voksel yoğunluk değerlerindeki homojeniteyi ve değişkenliği yansıtmaktadır (113).

İkinci derece istatistik öznitelikleri aynı zamanda doku öznitelikleri olarak da bilinmektedir. Komşu vokseller arasındaki uzaysal bağımlılık ve birlikteliği ile ilgili bilgiler vermektedirler. İkinci seviye istatistikler arasında gri seviye birliktelik matrisi (GLCM, grey-level co-occurrence matrix), komşu gri seviye fark matrisi (NGLDM, Neighborhood grey-level difference matrix), gri seviye tekrar uzunluğu matrisi (GLRLM, grey-level run length matrix), gri seviye bölge uzunluğu matrisi (GLZLM, grey-level zone length matrix) bulunmaktadır. Bu matrisler ile çok sayıda doku analizi sonuçları elde edilmektedir (117). Şekil 4'te bu matrisler ile elde edilen bazı radyomik doku özelliklerinin hesaplanması gösterilmektedir. Tablo 8'de ise bazı radyomik özelliklerinin tanımlamasına yer verilmiştir.



**Şekil 4:** Radyomik doku özelliklerinin hesaplanması (108).

GLCM ile voksel çiftlerinin yerleşimi incelenmektedir. 3 boyutlu doku analizinde 13 farklı yönde komşu voksel çiftlerinin ilişkisi ile ilgili hesaplamalar

yapılmaktadır. Şekil 5'te 3 boyutlu voksel ile ilişkili 13 farklı yönün görselleştirilmiş hali bulunmaktadır. Bir yöndeki hesaplama aşağıdaki formül ile yapılmaktadır;

$$GLCM_{\Delta x, \Delta y}(i, j) = \frac{1}{Pairs_{ROI}} \sum_{p=1}^{N-\Delta x} \sum_{q=1}^{M-\Delta y} \begin{cases} 1 & \text{if } (I(p, q) = i, I(p + \Delta x, q + \Delta y) = j) \\ & \text{and } I(p, q), I(p + \Delta x, q + \Delta y) \in ROI \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$



**Şekil 5:** 3 boyutlu voksel ile ilişkili 13 farklı yön (117).

NGLDM ile 3 boyutlu yaklaşımla bir vokselin komşu olduğu 26 voksel ile gri seviye farklılıkları incelenmektedir. Aşağıdaki formül kullanılmaktadır;

$$NGLDM(i, 2) = \sum_p \sum_q \begin{cases} |\bar{M}(p, q) - i| & \text{if } I(p, q) = i \\ 0 & \text{else} \end{cases}$$

GLRLM her bir gri seviyenin homojen uzanım gösterme uzunlukları hesaplanmaktadır. 3 boyutlu yaklaşımda 13 farklı yönde çalışmaktadır.

GLZLM 3 boyutlu yaklaşımda her gri seviyenin homojen bölgelerinin boyutu incelenmektedir. Grey level size length matrix (GLSLM) olarak da isimlendirilebilmektedir (117).

Bazı kaynaklarda GLZM ikinci sıra istatistiklerin içerisinde yer alırken NGLDM, GLRLM, GLZLM yüksek sıra istatistiklerin içerisinde yer almaktadır (118).

**Tablo 8: Bazı Radyomik Özelliklerinin Tanımlaması (119).**

<b>Matris</b>	<b>Parametre</b>	<b>Açıklama</b>
<b>GLCM</b>	Homojenite	Matristeki elemanların dağılımının diagonale yakınlığını ölçer
	Uniformite	Matristeki kareli elemanların toplamını ölçer Sabit bir görüntü için uniformite 1'dir.
	Kontrast	Kontrastı veya yerel yoğunluk değişimini ölçer. Diyagonalden uzaktakileri destekler
	Entropi	Bir rastgelelik ölçüsüdür. Homojen olmayan dokular düşük entropiye sahipken, homojen dokular yüksek entropiye sahip olacaktır.
<b>GLSZM</b>	Kısa bölge vurgusu	Küçük bölgelerin dağılımını ölçer. İnce dokular için değer yüksektir.
	Non-uniformite yoğunluk	Görüntü içinde gri düzey değerlerinin benzerliğini ölçer. Görüntü boyunca gri seviye değerleri benzerse değer küçük olmaktadır.
	Bölge yüzdesi	Bir görüntüdeki bölgelerin homojenliğini ve belirli bir yöne dağılımını ölçer. Bölgelerin boyutu tüm gri seviyeler için 1 olduğunda en büyük değeri almaktadır.
	Yoğunluk değişkenliği	Görüntü içinde gri düzey değerlerinin benzerliğini ölçer. Gri seviye değerleri görüntü boyunca benzerse küçük değer almaktadır.
	Bölge boyutu değişkenliği	Görüntü boyunca bölgelerin boyutunun benzerliğini ölçer. Bölge boyutları görüntü boyunca benzerse küçük değer almaktadır.
<b>GLRLM</b>	Kısa dönem vurgu	Kısa dönemlerin dağılımını ölçer. Kısa dönemlerin oluşumuna bağlıdır. İnce dokularda en büyük değeri alması beklenir.
	Gri seviye non-uniformite	Görüntü içinde gri seviye değerlerinin benzerliğini ölçer. Gri düzey değerleri görüntüde benzerse değer küçük olmaktadır.
	Akış uzunluğu değişkenliği	Görüntü boyunca bölgelerin boyutunun benzerliğini ölçer. Akış uzunlukları görüntü boyunca benzerse küçük değer almaktadır.
<b>NGLDM</b>	Kabalık	Her voksel ile bitişik görüntü düzlemlerindeki komşu vokseller arasındaki farklara dayanarak, bir görüntü

		içindeki ayrıntı düzeyini ölçer. Dokunun en temel özelliği olarak tanımlanır
	Karmaşıklık	Bilgi içeriği yüksekse ve birçok gri değer mevcutsa bir doku yüksek karmaşıklığa sahiptir. Karmaşıklık, yoğunluk değerleri arasındaki normalleştirilmiş fark çiftlerinin toplamıdır.
	Kontrast	Bu değer, yoğunluktaki yerel değişim miktarı ile artar. Yüksek kontrast komşu bölgeler arasındaki yoğunluk farkının büyük olduğu anlamına gelmektedir.
	Meşgullük	Meşgul bir doku bir pikselden komşusuna yoğunlukta hızlı değişikliklerin olduğu bir dokudur. Daha yüksek bir meşgullük değeri, yoğunluk değerlerindeki uzamsal değişikliklerin sıklığını vurgulamaktadır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul ve Kurum İzni

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.01.2023 tarihli ve 2023/01-17 karar nolu yazı ile etik kurul izni alınmıştır.

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Başhekimliği'nden 14.11.2022 tarihli ve 226356 sayılı yazı ile kurumun hasta verilerinin kullanılması için izin alınmıştır.

#### 3.2. Hasta Popülasyonunun Seçimi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümü arşivinde ocak 2015 - ocak 2022 tarihleri arasında meme kanseri tanısı histopatolojik olarak konulmuş ve F-18 FDG PET/BT görüntüleri olan ve ER, PR, HER-2 ve Ki-67 moleküler özellik verileri çalışılmış olan 18 yaş üstü kadın hastaların verileri retrospektif şekilde incelenmiştir.

477 hasta ile çalışmaya başlanmıştır. Bu hastalardan bir kısmının histopatoloji raporuna, bir kısmının ise ER, PR, HER-2 veya Ki-67 moleküler özelliklerine ulaşılamamış olup çalışmaya dahil edilmemiştir. HER-2 sonuçları +1 ve +2 olanlarda FISH ile korelasyon önerilmekte olup bazı hastaların da

FISH sonucuna ulaşamadığı için çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca çalışmaya F-18 FDG PET/BT görüntülemesinden önce meme kanseri ile ilgili lokal veya sistemik tedavi almış hastalar ve görüntümeden önce eksizyonel biyopsi yapılan hastalar dahil edilmemiştir. Sonuç olarak çalışma kriterlerine uyan 162 hasta çalışmaya alınmıştır. Mevcut hastalardan 160 hastanın ER, 160 hastanın PR, 139 hastanın HER-2, 158 hastanın Ki-67 verisi bulunmaktaydı.

### **3.3. PET/BT Protokolü**

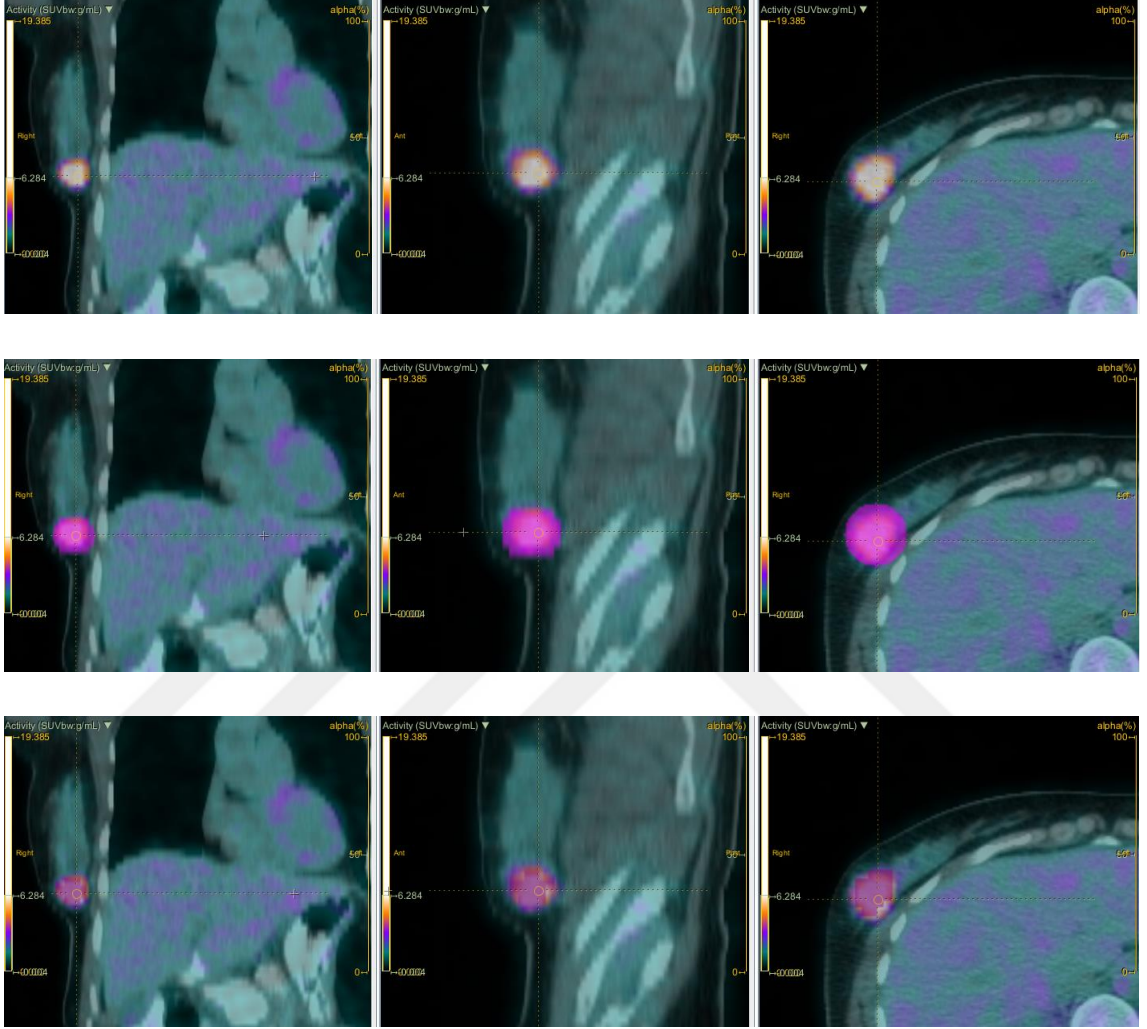
F-18 FDG PET/BT görüntüleri hibrid bir görüntüleme aracı olan PET/BT cihazında elde edilmiştir (Gemini TF16 PET/CT; Philips Medical Systems). PET/BT görüntüleri 4-6 saat açlığı takiben kan glukoz seviyesi <150 mg/dL olan hastalarda 350-550 MBq dozda F-18 ile işaretlenmiş FDG'nin intravenöz yolla verilmesinden sonraki 60±5 dk.'da elde edilmiştir. Verteks-uyluk proksimalini içeren bölgenin önce düşük doz iv kontrastsız BT (120 kVp, 60-150 mA, 5 mm kesit kalınlığı) görüntülerinin alınmasından hemen sonra PET (3D modunda 3 dk/yatak) görüntülemesi yapılmıştır. PET görüntüleri line-of-response row-action maximum likelihood algoritması (LOR-RAMLA; Philips Astonish TF) kullanılarak rekonstrükte edilmiştir ve transvers, koronal, sagittal kesit görüntüleri elde edilmiştir.

### **3.4. Tekstür Analizi Protokolü**

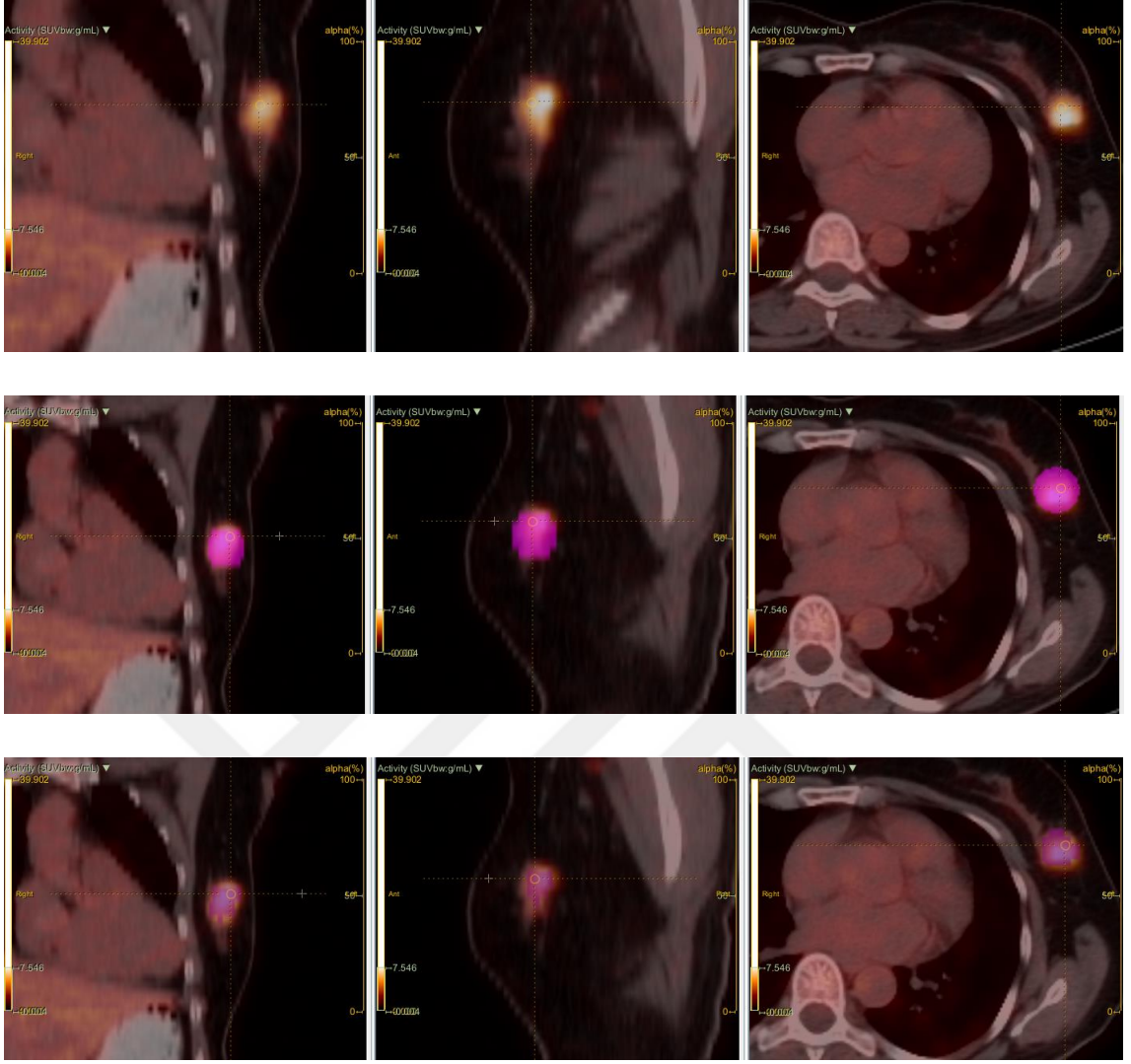
PET/BT görüntülerinde meme kanseri lezyonlarının segmentasyonu ve radyomik özelliklerin elde edilmesi amacıyla Java dilinde geliştirilmiş olan Local Image Feature Extraction (LIFEx, versiyon 7.1.9) programı ([www.lifexsoft.org](http://www.lifexsoft.org)) kullanıldı (120). Bu programda kullanılan tekstür parametreleri IBSI standartlarına uygundur.

DICOM formatında görüntüler PET/BT iş istasyonundan alındı ve tekstür analizi programında işlenmek üzere başka bir bilgisayara aktarıldı. Tekstür analizinde PET görüntüleri üzerinde hedef lezyonun tamamını kapsayacak şekilde 3D küresel bir VOI (volume of interest, "ilgi hacmi") çizildi. Semi otomatik yöntemle çizilen VOI üzerinde SUVmax'ın %40'ı eşik değer olarak belirlendi ve lezyon segmente edildi. Şekil 8 ve 9'da bu çalışmada incelediğimiz iki farklı

hasta görüntüsü üzerinde semi otomatik yöntemle 3D küresel VOI çizilmesi ve VOI üzerinde SUVmax'ın %40'ının eşik değeri olarak belirlenmesinden sonraki segmentasyon aşamaları gösterilmiştir.



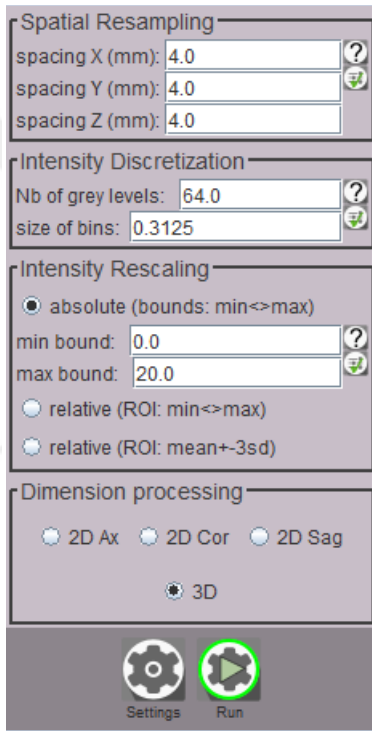
**Şekil 6:** Üstte: F-18 FDG PET/BT görüntüsünde izlenen meme karsinomu lezyonu, Ortada: Lezyona semiotomatik yöntemle 3D küresel VOI çizilme aşaması, Altta: Çizilen VOI üzerinden SUVmax'ın %40'ı eşik alındıktan sonraki görünüm



**Şekil 7:** Üstte: F-18 FDG PET/BT görüntüsünde izlenen meme karsinomu lezyonu, Ortada: Lezyona semiotomatik yöntemle 3D küresel VOI çizilme aşaması, Altta: Çizilen VOI üzerinden SUVmax'ın %40'ı eşik alındıktan sonraki görünüm

Segmentasyondan sonra yapılan görüntü işleme aşaması büyük öneme sahiptir. Doku analizi çalışmalarına bir standardizasyon getirmek ve yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırma yapılabilmesine olanak sağlamak amacıyla radyomik verileri hesaplanmadan önce görüntü işleme aşamasında uygun parametrelerin belirlenmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmaların sayısı arttıkça bu konudaki deneyimlerde artış izlenmektedir (121). Bu çalışmada segmente edilen lezyonların hepsi x, y, z eksenlerinde 4mm boyutta uzaysal olarak tekrar örneklendi. Literatürde PET görüntüleri için yoğunluğun yeniden

ölçeklendirilmesinde mutlak yeniden örnekleme yöntemi önerilmektedir (122). Bu çalışmada da mutlak yeniden örnekleme yapıldı. FDG ile onkolojik görüntüleme SUV genellikle 0-20 değerleri arasında izlendiğinden yoğunluğun yeniden ölçeklendirilmesinde minimum 0, maksimum 20 değerleri seçildi. Yoğunluk ayırıklaştırma amacıyla gri seviye sayısı 64 (kutu boyutu 0,3) olarak belirlendi. Şekil 8'de bu çalışmada yukarıda ayrıntılı olarak anlatılan segmentasyonda kullanılan parametrelerin özeti gösterilmektedir.



The screenshot shows a software interface for image segmentation parameters. It is organized into four main sections:

- Spatial Resampling:** Contains three input fields for spacing: spacing X (mm) is 4.0, spacing Y (mm) is 4.0, and spacing Z (mm) is 4.0. Each field has a help icon (?) and a refresh icon (circular arrow).
- Intensity Discretization:** Contains two input fields: Nb of grey levels is 64.0 and size of bins is 0.3125. Both fields have help icons (?) and refresh icons.
- Intensity Rescaling:** Features three radio button options:
  - absolute (bounds: min<=>max): Includes input fields for min bound (0.0) and max bound (20.0), both with help icons (?) and refresh icons.
  - relative (ROI: min<=>max)
  - relative (ROI: mean+3sd)
- Dimension processing:** Includes radio button options for 2D Ax, 2D Cor, 2D Sag, and 3D (which is selected).

At the bottom of the interface, there are two buttons: 'Settings' (represented by a gear icon) and 'Run' (represented by a play button icon).

**Şekil 8:** Segmentasyonda belirlenen parametreler

Sonraki aşamada segmente edilen ve görüntü işleme parametreleri belirlenen lezyonun toplamda 45 tane olmak üzere konvansiyonel, histogram-şekil temelli ve doku analizi verileri elde edilmiştir (tablo 9). Histogram-şekil temelli parametreler birinci sıra istatistik, doku analizi verileri ikinci sıra istatistik verileri olarak tanımlanmaktadır.



**Tablo 9:** LIFEx programı ile elde edilen konvansiyonel, histogram-şekil temelli ve doku analizi parametreleri

Konvansiyonel	SUVmin, SUVmean, SUVmax, SUVstd, SUVq1, SUVq2, SUVq3, TLG, SUVpeaksphere0.5ml, SUVpeaksphere1ml
Histogram temelli	Skewness, Kurtosis, ExcessKurtosis,
Şekil temelli	Volume(ml), Volume(vx), Sphericity, Surface, Compacity,
GLCM	Homogeneity, Energy, Contrast, Correlation, EntropyLog10, EntropyLog2, Dissimilarity,
GLRLM	SRE, LRE, LGRE, HGRE, SRLGE, SRHGE, LRLGE, LRHGE, GLNU, RLNU, RP
NGLDM	Coarseness, Contrast, Busyness,
GLZLM	SZE, LGZE, SZLGE, GLNU, ZLNU, ZP

### 3.5. Araştırma Verilerinin Analizi

ER ve PR için sonucu %0 olanlar negatif,  $\geq$ %1 olanlar pozitif gruba alınmıştır. HER-2 için immünohistokimya sonucunda 0 ve +1 olan değerler negatif, +3 olan değerler pozitif olarak alınmış, sonucu +2 olanlar FISH verisine göre değerlendirilmiş ve FISH sonucu negatif olanlar negatif, pozitif olanlar pozitif gruba dahil edilmiştir. Ki-67 için  $<$ %20 olanlar negatif,  $\geq$ %20 olanlar pozitif gruba dahil edilmiştir.

Araştırma verilerinin analizinde Phyton (versiyon 3.9.13) programı kullanılmıştır. ER, PR, HER-2 ve Ki-67 moleküler özelliklerinin radyomik verileri ile öngörülmesinde her biri için makine öğrenmesi modelleri çalışılmıştır.

Her moleküler özellik için 45 tane radyomik özelliği ile çalışılmıştır. Öncelikle bu radyomik verilerinden makine öğrenmesi modelinde kullanılacak en anlamlı olanları belirlendi. Bu amaçla sıralı özellik seçimi (sequential feature

selection - SFS) yöntemi kullanıldı. Özelliklerin model performansı k-score'larına göre belirlendi. K-score, seçilen subset'in cross validasyon ortalama skoruna göre belirlenmektedir. Bu yöntemle en anlamlı özelliklerin seçimi yapılmıştır.

Sonraki aşamada seçilen özellikler ile 5 farklı makine öğrenmesi modeli çalışılmıştır. Çalışılan makine öğrenmesi modelleri Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine, Logistic Regression, Naive Bayes'den oluşmaktadır.

Makine öğrenmesi yöntemleri ile model oluştururken verilerin bir kısmı test, diğer bir kısmı da eğitim verisi olarak bölünmektedir. Bunun amaçlarından bir tanesi eğitilmiş modelin daha önce görmediği test verisindeki performansını ölçmektir. Böylelikle modelin daha önce görmediği veriler ile ne kadar başarılı genelleştirme yapabildiği ölçülür ve modelin etkinliği daha gerçekçi bir şekilde ölçülmüş olur. Diğer bir neden ise overfitting'in önüne geçmektir. Bir model eğitim verileri ile çok fazla öğrenirse daha önce görmediği test verilerindeki başarısı düşer ve bu duruma overfitting denilmektedir. Bu çalışmada verilerin %20'si test, %80'i eğitim verisi olarak bölünmüştür.

Ayrıca makine öğrenmesi ile model oluştururken verilerin ölçeklendirilmesi gerekir. Bunun en önemli sebeplerinden bir tanesi özelliklerin etkisini eşitlemektir. Özellikler benzer ölçeklerde olmadığına daha büyük değerlere sahip bazı özelliklerin model üzerindeki etkisi baskın olabilmekte ve orantısız bir etkiye sahip olabilmektedirler. Ölçeklendirme yapılarak özelliklerin etkisinin benzer olması ve böylelikle model performanslarının daha iyi olması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada radyomik özelliklerinin minimum ve maksimum değerlerine 0-1 arasında normalizasyon işleminin yapıldığı ölçeklendirme yöntemi kullanılmıştır.

Verilerin test ve eğitim seti olarak bölünmesi ve ölçeklendirme işlemi yapılmasından sonra çalışılan 5 farklı makine öğrenmesi modelinin model performans metrikleri birbirleriyle kıyaslanarak incelenmiştir. Performans metrikleri arasında accuracy, precision, recall, F1 score, support bulunmaktadır. Accuracy, doğru sınıflandırılmış örneklerin toplam sayısının tüm örneklerin

toplam sayısına oranıdır ve sınıflandırma modelinin genel performansını ölçmek için kullanılan bir metriktir. Precision, modelin test verisinde doğru pozitif tahminlerin toplam sayısının, tüm pozitif tahminlerin toplam sayısına oranıdır. Yani bir klasifikasyon modelinin ne kadar doğru pozitif tahmin yaptığını gösterir. Recall, test verisinde modelin doğru pozitif tahminlerinin toplam sayısının, tüm gerçek pozitif verilerin toplam sayısına oranıdır. Yani bir sınıflandırma modelinin gerçek pozitif verilerin ne kadarını doğru tahmin edebildiğini gösterir. F1 score, precision ve recall metriklerinin harmonik ortalamasını verir. F1 score precision ve recall metriklerine eşit ağırlık verir ve daha dengeli bir değerlendirme yapar. Değerler 0 ile 1 arasında yer alır ve 1 yüksek precision ve yüksek recall ile en iyi modeli yansıtır. Support, her bir sınıfın örnek sayısını gösterir.

Accuracy performans metriği en yüksek olan makine öğrenmesi modelinin confusion matrix tabloları incelenmiştir. Ayrıca modelin sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanmıştır.

Ayrıca tüm modellerin ROC eğrisi çizilmiş ve AUC değerleri hesaplanmıştır.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Tanımlayıcı Bulgular**

Çalışmada yer alan toplam 162 hastadan 160 hastanın ER ve PR, 158 hastanın Ki-67, 139 hastanın HER-2 verisi bulunmaktaydı.

Moleküler özelliklere göre hasta sayılarının dağılımı aşağıda tablo 10'da incelenmiştir. ER pozitif hasta sayısı (%89), ER negatif hasta sayısından (%11) belirgin fazla izlenmiştir. PR pozitif hasta sayısı (%74), PR negatif hasta sayısından (%26) belirgin fazla izlenmiştir. Ki-67 pozitif hasta sayısı(%42) Ki-67 negatif hasta sayısından (%58) daha az izlenmiştir. HER-2 pozitif hasta sayısı(%22) HER-2 negatif hasta sayısından (%78) daha az izlenmiştir.

**Tablo 10:** Moleküler özelliklere göre hasta sayıları

<b>Moleküler Özellik</b>		<b>Hasta Sayısı (n)</b>	<b>Hasta Yüzdesi (%)</b>	<b>Toplam</b>
<b>ER</b>	<b>ER (+)</b>	143	89	160
	<b>ER (-)</b>	17	11	
<b>PR</b>	<b>PR (+)</b>	119	74	160
	<b>PR (-)</b>	41	26	
<b>Ki-67</b>	<b>Ki-67 (+)</b>	66	42	158
	<b>Ki-67 (-)</b>	92	58	
<b>HER-2</b>	<b>HER-2 (+)</b>	31	22	139
	<b>HER-2 (-)</b>	108	78	

Moleküler özelliklere göre hastaların yaş ortalamaları aşağıda tablo 11’de incelenmiştir. Moleküler özelliklere göre yaş ortalamalarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 11:** Moleküler özelliklere göre yaş ortalamaları

Moleküler Özellik		Yaş Ortalaması	Genel Yaş Ortalaması
ER	ER (+)	53,8±11,3	53,89±11,3
	ER (-)	54,7±11,3	
PR	PR (+)	53,5±11,3	
	PR (-)	55,2±11,0	
Ki-67	Ki-67 (+)	53,4±10,7	
	Ki-67 (-)	54,1±11,8	
HER-2	HER-2 (+)	53,2±10,7	
	HER-2 (-)	54,7±11,8	

Moleküler özellik verilerine göre 149 hasta luminal A, luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif olarak 4 moleküler subtip grubuna ayrılmıştır. Moleküler subtiplere göre tanımlayıcı özellikler aşağıda gösterilmiştir (Tablo 12). Moleküler subtiplere göre yaş ortalamalarında belirgin bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 12:** Moleküler subtiplere göre hasta tanımlayıcı özellikleri

<b>Moleküler Subtip</b>	<b>Hasta Sayısı (n)</b>	<b>Hasta Yüzdesi (%)</b>	<b>Yaş Ortalaması</b>
<b>Luminal A</b>	57	38,3	56,1±12,2
<b>Luminal B</b>	77	51,7	52,1±10,4
<b>HER-2'den Zengin</b>	8	5,4	53,6±8,7
<b>Triple Negatif</b>	7	4,6	57,1±14,5
<b>Toplam</b>	149	100	53,9±11,5

Histopatolojik subtiplere göre hasta sayılarının dağılımı aşağıda tablo 13'te incelenmiştir. Subtipler arasında en fazla invaziv karsinom, NST izlenmiştir.

**Tablo 13:** Histopatolojik tiplere göre hasta sayıları

Histopatoloji	Hasta sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
İnvaziv karsinom, NST	130	80,2
Lobüler	13	8,0
Müsinöz	7	4,3
Mikst (lobüler-duktal)	4	2,5
Medüller	3	1,9
Tübüler	1	0,6
Mikropapiller	1	0,6
Diğer	3	1,9
Toplam	162	100

#### **4.2. ER Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi**

ER moleküler özelliğinin pozitif ya da negatif olarak öngörülmesinde 45 tane radyomik özellikten makine öğrenmesi modelinde kullanılacak olan en anlamlı 7 özellik SFS yöntemi ile belirlendi. Özelliklerin model performansı k-score'larına göre 0,91 bulundu.

Seçilen en anlamlı 7 özellik SUVmin, SUVq1, SUVq2, skewness, GLCM Contrast, GLRLM\_LRE, GLRLM\_SRLGE özelliklerinden oluşmaktaydı (tablo 14).

**Tablo 14:** ER için seçilen en anlamlı özellikler

<b>Selected Best Features</b>	
1	CONVENTIONAL_SUVbwmin
2	CONVENTIONAL_SUVbwQ1
3	CONVENTIONAL_SUVbwQ2
4	CONVENTIONAL_SUVbwSkewness
5	GLCM_Contrast(=Variance)
6	GLRLM_LRE
7	GLRLM_SRLGE

Sonraki aşamada seçilen özellikler ile 5 farklı makine öğrenmesi modeli çalışılmıştır. Çalışılan makine öğrenmesi modelleri Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine, Logistic Regression, Naive Bayes'dir. Model oluştururken verilerin %20'si test, %80'i eğitim verisi olarak bölünmüştür. Çalışılan bu modellerin accuracy değerleri (tablo 15) ve diğer model performans metrikleri (tablo 16) birbirleriyle kıyaslanarak incelenmiştir.

**Tablo 15:** ER için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri

<b>Accuracy</b>	
<b>Random Forest</b>	0.90625
<b>XGBoost</b>	0.90625
<b>Support Vector Machine</b>	0.90625
<b>Logistic Regression</b>	0.90625
<b>Naive Bayes</b>	0.84375

ER moleküler özelliği için Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine ve Logistic Regression modellerinin accuracy değerleri 0,91 olarak aynı bulunmuştur. Ancak diğer performans metrikleri ile birlikte incelendiğinde



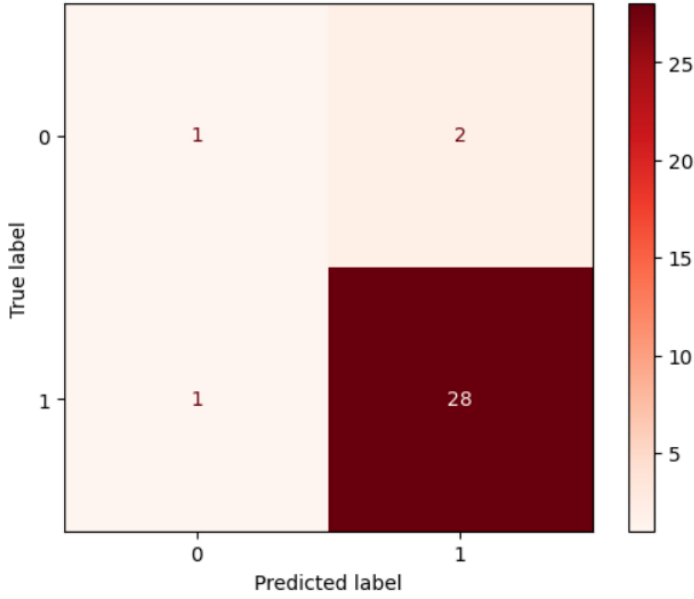
Random Forest modelinin negatif değerlerin prediksyonunda diğer modellerden daha başarılı olduğu izlenmiştir.

**Tablo 16:** ER için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri

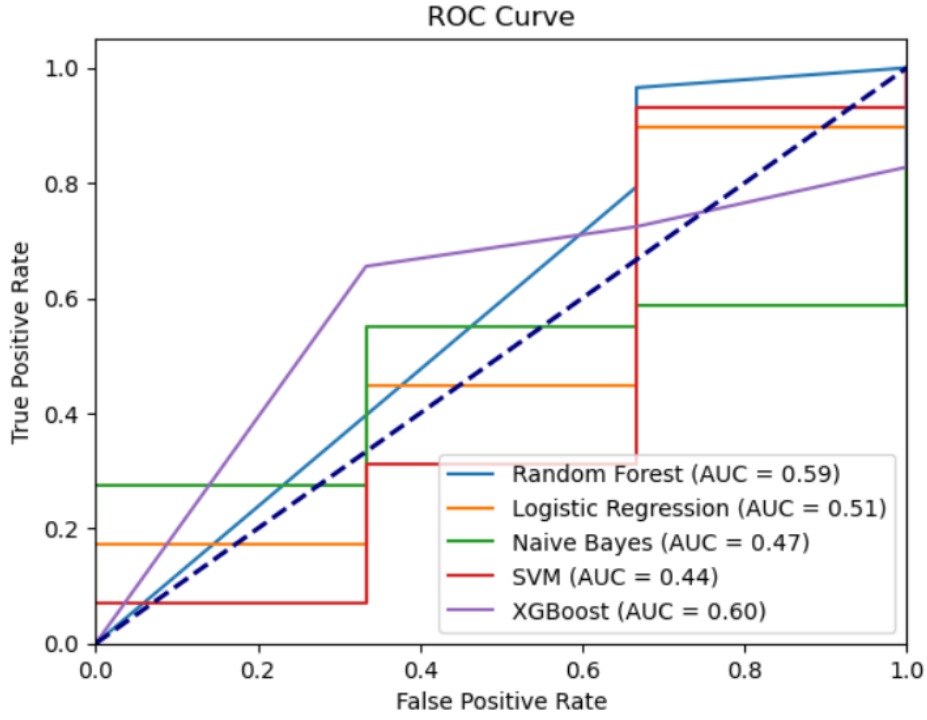
Random Forest	precision	recall	f1-score	support
0	0.50	0.33	0.40	3
1	0.93	0.97	0.95	29
accuracy			0.91	32
macro avg	0.72	0.65	0.67	32
weighted avg	0.89	0.91	0.90	32
XGBoost	precision	recall	f1-score	support
0	0.00	0.00	0.00	3
1	0.91	1.00	0.95	29
accuracy			0.91	32
macro avg	0.45	0.50	0.48	32
weighted avg	0.82	0.91	0.86	32
SVM	precision	recall	f1-score	support
0	0.00	0.00	0.00	3
1	0.91	1.00	0.95	29
accuracy			0.91	32
macro avg	0.45	0.50	0.48	32
weighted avg	0.82	0.91	0.86	32
Logistic Reg.	precision	recall	f1-score	support
0	0.00	0.00	0.00	3
1	0.91	1.00	0.95	29
accuracy			0.91	32
macro avg	0.45	0.50	0.48	32
weighted avg	0.82	0.91	0.86	32
Naive Bayes	precision	recall	f1-score	support
0	0.00	0.00	0.00	3
1	0.90	0.93	0.92	29
accuracy			0.84	32
macro avg	0.45	0.47	0.46	32
weighted avg	0.82	0.84	0.83	32

ER moleküler özelliği için Random Forest modeli ile oluşturulan makine öğrenmesi modelinin confusion matrix tablosu aşağıda tablo 17’de verilmiştir.

**Tablo 17:** ER için Random Forest modelinin confusion matrix tablosu



ER moleküler özelliğinin Random Forest modeli ile radyomik verilerinden öngörülmesinde sensitivite %96,6, spesifite %33,3 olarak hesaplanmıştır. Ancak kurulan modelde ER pozitif olan verilerin negatif olanlara göre sayıca belirgin üstün olduğu görülmüştür. Bunun nedenleri arasında ER ekspresyonu çalışılan hasta popülasyonunda ER pozitif veriler popülasyonun %89'unu oluştururken, ER negatif veriler %11'ini oluşturması bulunmaktaydı. Ayrıca makine öğrenmesi modeli oluştururken veriler %20 test, %80 eğitim grubu olarak bölünmektedir. Bunun sonucunda da zaten ER negatif az olan hasta sayısı test grubunda daha da azalmaktadır. Az sayıda ER negatif hasta verisi ile kurulan modelden elde edilen sensitivite ve spesifite değerlerinin gerçeği yansıtmayacağı düşünülmüştür.



**Grafik 1:** ER için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması

Yukarıda grafik 1'de de izlendiği gibi Random Forest modelinin AUC değeri 0,59 hesaplanmıştır.

Yapılan çalışmada ER ekspresyonu ile radyomik verileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

#### 4.3. PR Öngörmeye Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi

PR moleküler özelliğinin pozitif ya da negatif olarak öngörülmesinde 45 tane radyomik özellikten makine öğrenmesi modelinde kullanılacak olan en anlamlı 5 özellik SFS yöntemi ile belirlendi. Özelliklerin model performansı k-score'larına göre 0,77 bulundu.

Seçilen en anlamlı 5 özellik SUVstd, SUVq2, SUVpeakSphere0.5ml, GLZLM\_SZE, GLZLM\_ZP özelliklerinden oluşmaktaydı (tablo 18).

**Tablo 18:** PR için seçilen en anlamlı özellikler

Selected Best Features	
1	CONVENTIONAL_SUVbwstd
2	CONVENTIONAL_SUVbwQ2
3	CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere0.5mL(onlyFor3D)
4	GLZLM_SZE
5	GLZLM_ZP

Sonraki aşamada seçilen özellikler ile 5 farklı makine öğrenmesi modeli çalışılmıştır. Çalışılan makine öğrenmesi modelleri Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine, Logistic Regression, Naive Bayes'den oluşmaktadır. Model oluştururken verilerin %20'si test, %80'i eğitim verisi olarak bölünmüştür. Çalışılan bu modellerin accuracy değerleri (tablo 19) ve diğer model performans metrikleri (tablo 20) birbirleriyle kıyaslanarak incelenmiştir.

**Tablo 19:** PR için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri

	Accuracy
Random Forest	0.68750
XGBoost	0.62500
Support Vector Machine	0.68750
Logistic Regression	0.68750
Naive Bayes	0.71875

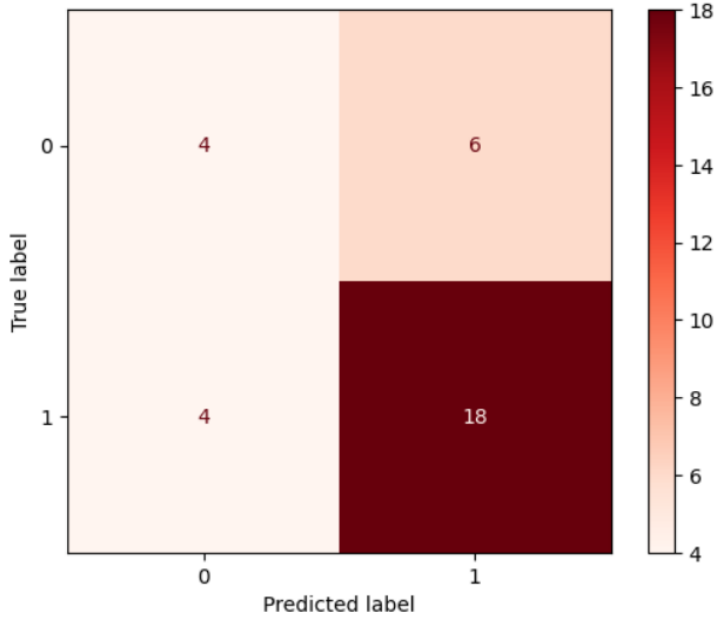
PR moleküler özelliği için accuracy değerinin Random Forest, Support Vector Machine ve Logistic Regression modelleri ile 0,69, Naive Bayes modeli ile 0,72 olarak elde edildiği görüldü. Ancak diğer performans metrikleri ile beraber incelendiğinde Random Forest modelinin pozitif değerlerin prediksyonunda kurulan modeller arasında en başarılı modellerden biri olmasının yanı sıra negatif değerlerin prediksyonunda da diğer modellere göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Support Vector Machine ve Logistic Regression modellerinde negatif değerlerin hiçbirinin doğru tahmin edilemediği görülmüştür.

**Tablo 20:** PR için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri

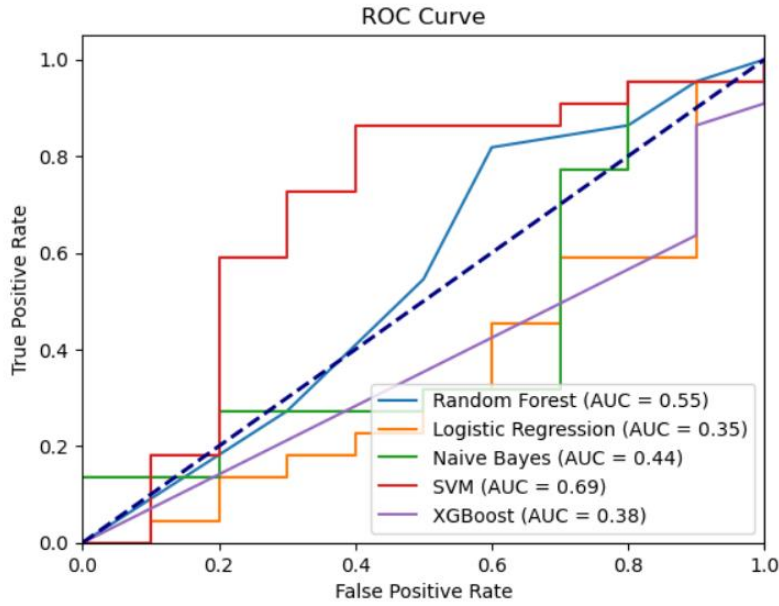
Random Forest	precision	recall	f1-score	support
0	0.50	0.40	0.44	10
1	0.75	0.82	0.78	22
accuracy			0.69	32
macro avg	0.62	0.61	0.61	32
weighted avg	0.67	0.69	0.68	32
XGBoost	precision	recall	f1-score	support
0	0.25	0.10	0.14	10
1	0.68	0.86	0.76	22
accuracy			0.62	32
macro avg	0.46	0.48	0.45	32
weighted avg	0.54	0.62	0.57	32
SVM	precision	recall	f1-score	support
0	0.00	0.00	0.00	10
1	0.69	1.00	0.81	22
accuracy			0.69	32
macro avg	0.34	0.50	0.41	32
weighted avg	0.47	0.69	0.56	32
Logistic Reg.	precision	recall	f1-score	support
0	0.00	0.00	0.00	10
1	0.69	1.00	0.81	22
accuracy			0.69	32
macro avg	0.34	0.50	0.41	32
weighted avg	0.47	0.69	0.56	32
Naive Bayes	precision	recall	f1-score	support
0	0.67	0.20	0.31	10
1	0.72	0.95	0.82	22
accuracy			0.72	32
macro avg	0.70	0.58	0.57	32
weighted avg	0.71	0.72	0.66	32

PR moleküler özelliği için Random Forest modeli ile oluşturulan makine öğrenmesi modelinin confusion matrix tablosu aşağıda gösterilmiştir (Tablo 21).

**Tablo 21:** PR için Random Forest modelinin confusion matrix tablosu



PR moleküler özelliğinin Random Forest modeli ile radyomik verilerinden öngörülmesinde sensitivite %81,8, spesifite %40,0 olarak hesaplanmıştır.



**Grafik 2:** PR için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması

Yukarıda grafik 2’de de görüldüğü gibi Random Forest modelinin AUC değeri 0,55 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmada PR ekspresyonu ile radyomik verileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

#### 4.4. HER-2 Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi

HER-2 moleküler özelliğinin pozitif ya da negatif olarak öngörülmesinde 45 tane radyomik özellikten makine öğrenmesi modelinde kullanılacak olan en anlamlı 10 özellik SFS yöntemi ile belirlendi. Özelliklerin model performansı k-score’larına göre 0,85 bulundu.

Seçilen en anlamlı 10 özellik SUVmean, SUVmax, SUVpeak-sphere-1ml, sphericity, compacity, GLCM dissimilarity, GLRLM\_LRLGE, GLRLM\_RLNU, NGLDM Contast, GLZLM\_GLNU özelliklerinden oluşmaktaydı (tablo 22).

**Tablo 22:** HER-2 için seçilen en anlamlı özellikler

Selected Best Features	
1	CONVENTIONAL_SUVbwmean
2	CONVENTIONAL_SUVbwmax
3	CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere1mL(onlyFor3D)
4	S_Sphericity(onlyFor3DROI)
5	S_Compacity(onlyFor3DROI)
6	GLCM_Dissimilarity
7	GLRLM_LRLGE
8	GLRLM_RLNU
9	NGLDM_Contrast
10	GLZLM_GLNU

Sonraki aşamada seçilen özellikler ile 5 farklı makine öğrenmesi modeli çalışılmıştır. Çalışılan makine öğrenmesi modelleri Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine, Logistic Regression, Naive Bayes’den oluşmaktadır.

Model oluştururken verilerin %20'si test, %80'i eğitim verisi olarak bölünmüştür. Çalışılan bu modellerin accuracy değerleri (tablo 23) ve diğer model performans metrikleri (Tablo 24) birbirleriyle kıyaslanarak incelenmiştir.

**Tablo 23:**HER-2 için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri

	<b>Accuracy</b>
<b>Random Forest</b>	0.821429
<b>XGBoost</b>	0.714286
<b>Support Vector Machine</b>	0.714286
<b>Logistic Regression</b>	0.678571
<b>Naive Bayes</b>	0.607143

HER-2 moleküler özelliği için en yüksek accuracy değerinin 0,82 olarak Random Forest modeli ile elde edildiği görüldü.

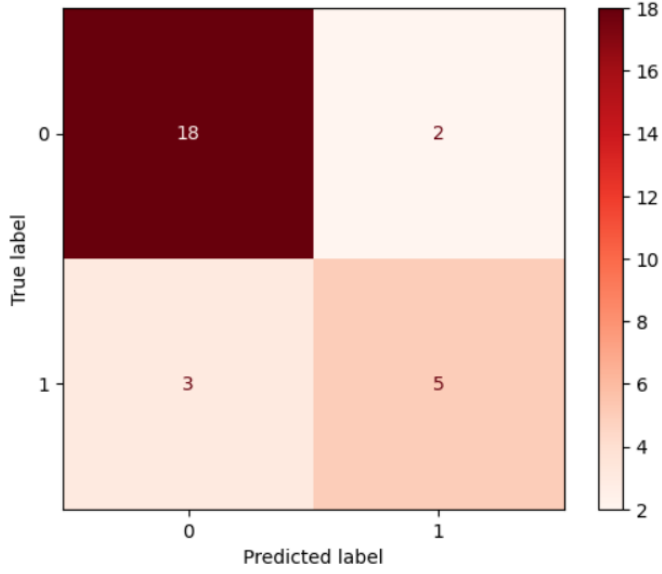


**Tablo 24:** HER-2 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri

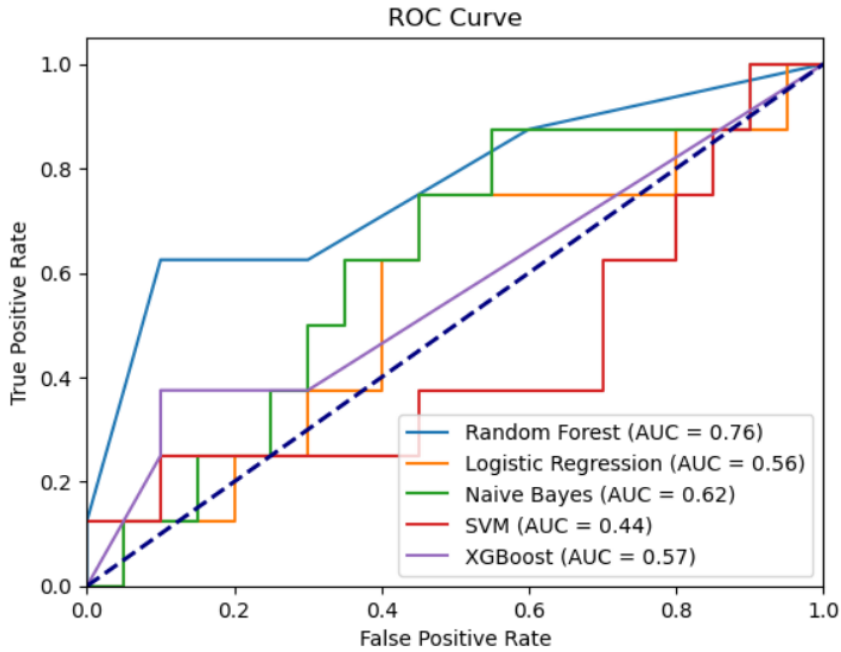
Random Forest	precision	recall	f1-score	support
0	0.86	0.90	0.88	20
1	0.71	0.62	0.67	8
accuracy			0.82	28
macro avg	0.79	0.76	0.77	28
weighted avg	0.82	0.82	0.82	28
XGBoost	precision	recall	f1-score	support
0	0.77	0.85	0.81	20
1	0.50	0.38	0.43	8
accuracy			0.71	28
macro avg	0.64	0.61	0.62	28
weighted avg	0.69	0.71	0.70	28
SVM	precision	recall	f1-score	support
0	0.73	0.95	0.83	20
1	0.50	0.12	0.20	8
accuracy			0.71	28
macro avg	0.62	0.54	0.51	28
weighted avg	0.66	0.71	0.65	28
Logistic Reg.	precision	recall	f1-score	support
0	0.72	0.90	0.80	20
1	0.33	0.12	0.18	8
accuracy			0.68	28
macro avg	0.53	0.51	0.49	28
weighted avg	0.61	0.68	0.62	28
Naive Bayes	precision	recall	f1-score	support
0	0.71	0.75	0.73	20
1	0.29	0.25	0.27	8
accuracy			0.61	28
macro avg	0.50	0.50	0.50	28
weighted avg	0.59	0.61	0.60	28

HER-2 moleküler özelliği için Random Forest modeli ile oluşturulan makine öğrenmesi modelinin confusion matrix tablosu aşağıda gösterilmiştir (Tablo 25).

**Tablo 25:** HER-2 için random forest modelinin confusion matrix tablosu



HER-2 moleküler özelliğinin Random Forest modeli ile radyomik verilerinden öngörülmesinde sensitivite %62,5, spesifite %90,0 olarak hesaplanmıştır.



**Grafik 3:** HER-2 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması

Yukarıda grafik 3'te de izlendiği gibi en yüksek AUC değeri 0,76 olarak Random Forest modeli ile elde edilmiştir.

Yapılan çalışmada PET radyomik verileri ile kurulan modelin HER-2 ekspresyonunun pozitif/negatif ayrımında geçerli bir performans sergilediği görülmüştür.

#### 4.5. Ki-67 Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi

Ki-67 moleküler özelliğinin pozitif ya da negatif olarak öngörülmesinde 45 tane radyomik özellikten makine öğrenmesi modelinde kullanılacak olan en anlamlı 6 özellik SFS yöntemi ile belirlendi. Özelliklerin model performansı k-score'larına göre 0,69 bulundu.

Seçilen en anlamlı 6 özellik SUVmax, SUVq3, Compacity, GLRLM\_LRE, GLZLM\_LGZE, GLZLM\_GLNU özelliklerinden oluşmaktaydı (tablo 26).

**Tablo 26:** Ki-67 için seçilen en anlamlı özellikler

Selected Best Features	
1	CONVENTIONAL_SUVbwmax
2	CONVENTIONAL_SUVbwQ3
3	S_Compacity(onlyFor3DROI)
4	GLRLM_LRE
5	GLZLM_LGZE
6	GLZLM_GLNU

Sonraki aşamada seçilen özellikler ile 5 farklı makine öğrenmesi modeli çalışılmıştır. Çalışılan makine öğrenmesi modelleri Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine, Logistic Regression, Naive Bayes'den oluşmaktadır. Model oluştururken verilerin %20'si test, %80'i eğitim verisi olarak bölünmüştür. Çalışılan bu modellerin accuracy değerleri (tablo 27) ve diğer model performans metrikleri (tablo 28) birbirleriyle kıyaslanarak incelenmiştir.

**Tablo 27:** Ki-67 için kurulan makine öğrenmesi modellerinin accuracy değerleri

	<b>Accuracy</b>
<b>Random Forest</b>	0.416667
<b>XGBoost</b>	0.604167
<b>Support Vector Machine</b>	0.583333
<b>Logistic Regression</b>	0.604167
<b>Naive Bayes</b>	0.520833

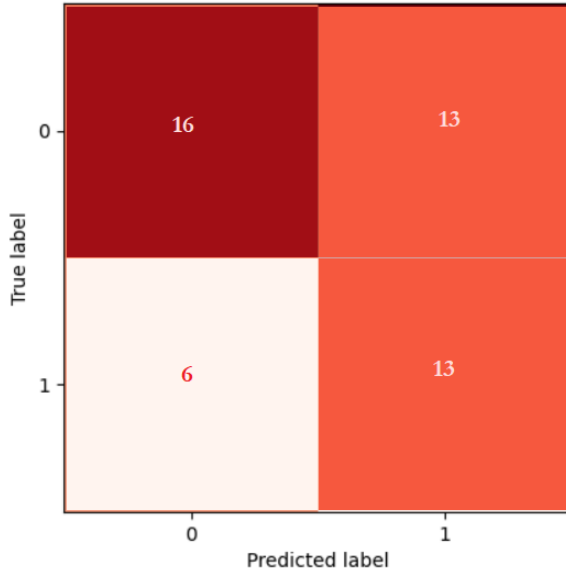
Ki-67 moleküler özelliği için en yüksek accuracy değerinin 0,60 olarak XGBoost ve Logistic Regression modelleri ile elde edildiği görülmüştür. XGBoost modelinin F1 skorunun 0,58, Logistic Regression modelinin F1 skorunun 0,42 olduğu görülmüştür. Pozitif değerleri öngörmekte XGBoost modelinin performansının Logistic Regression modeline göre daha yüksek olduğu izlenmiştir.

**Tablo 28:** Ki-67 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin diğer performans metrikleri

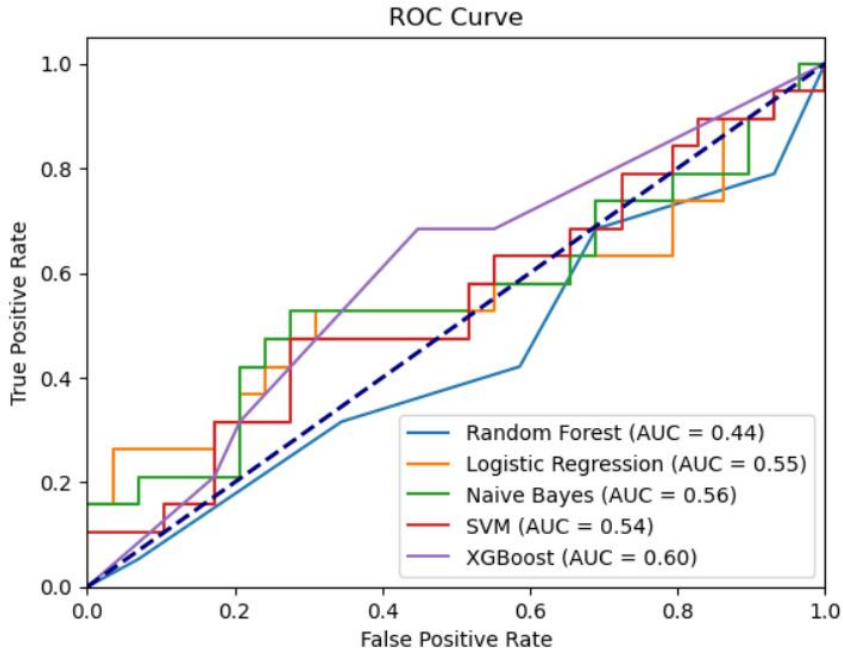
Random Forest	precision	recall	f1-score	support
0	0.52	0.41	0.46	29
1	0.32	0.42	0.36	19
accuracy			0.42	48
macro avg	0.42	0.42	0.41	48
weighted avg	0.44	0.42	0.42	48
XGBoost	precision	recall	f1-score	support
0	0.73	0.55	0.63	29
1	0.50	0.68	0.58	19
accuracy			0.60	48
macro avg	0.61	0.62	0.60	48
weighted avg	0.64	0.60	0.61	48
SVM	precision	recall	f1-score	support
0	0.63	0.76	0.69	29
1	0.46	0.32	0.37	19
accuracy			0.58	48
macro avg	0.55	0.54	0.53	48
weighted avg	0.56	0.58	0.56	48
Logistic Reg.	precision	recall	f1-score	support
0	0.65	0.76	0.70	29
1	0.50	0.37	0.42	19
accuracy			0.60	48
macro avg	0.57	0.56	0.56	48
weighted avg	0.59	0.60	0.59	48
Naive Bayes	precision	recall	f1-score	support
0	0.64	0.48	0.55	29
1	0.42	0.58	0.49	19
accuracy			0.52	48
macro avg	0.53	0.53	0.52	48
weighted avg	0.55	0.52	0.53	48

Ki-67 moleküler özelliği için XGBoost modeli ile oluşturulan makine öğrenmesi modelinin confusion matrix tablosu aşağıda gösterilmiştir (Tablo 29).

**Tablo 29:** Ki-67 için XGBoost modelinin confusion matrix tablosu



Ki-67 moleküler özelliğinin XGBoost modeli ile radyomik verilerinden öngörülmesinde sensitivite %68,4, spesifite %55,2 olarak hesaplanmıştır.



**Grafik 4:** Ki-67 için oluşturulan makine öğrenmesi modellerinin ROC eğrilerinin ve AUC değerlerinin kıyaslanması

Yukarıda grafikte 4'te de izlendiği gibi XGBoost modelinin AUC değeri 0,60 olarak hesaplanmıştır.

Yapılan çalışmada Ki-67 moleküler özelliği ile radyomik verileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık izlenen kanserlerden bir tanesidir ve bu nedenle meme kanserinin erken teşhisi ve tedavisi çok önemlidir (1). Meme kanserinin biyolojik, histolojik özelliklerinde izlenen heterojenite her hastada farklı klinik tablolarla, davranışlarla ve tedavi yanıtlarıyla kliniğe yansımaktadır (4). Bu nedenle her hastada uygulanacak tedavilerin kanserin histolojik, moleküler ve genetik özelliklerine göre seçilmesi gerektiği gösterilmiş ve kişiselleştirilmiş tedavinin önemi giderek daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Güncel yaklaşımda luminal A, luminal B, HER-2 pozitif ve bazal-benzeri moleküler alt tipleri tedavi seçeneklerini belirlemede önemli bir yer kaplamaktadır ve bu alt tipler başlıca ER, PR, HER-2 ve Ki-67 moleküler belirteçlerine göre belirlenmektedir (8). Tümörün biyolojisindeki bu heterojenitenin aynı zamanda görüntülemeye de yansiyabileceği düşünülmektedir. Tıbbi görüntülerin incelenmesinde insan gözüyle değerlendirme yapma piksel boyutunda değerlendirme yapmada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle tıbbi görüntülerin değerlendirilmesinde klinisyenin bilgisayar destekli programlar ile birlikte çalışarak tümör heterojenitesi hakkında detaylı bilgiler edinebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle son zamanlarda bu konuyla ilgili çokça çalışma yapılmaktadır ve gelecekte de bu konunun önemli bir yer kaplayacağı düşünülmektedir (9).

Bu tez çalışmasında meme kanseri tedavi ve yönetiminde önemli bir yeri olan ER, PR, HER-2, Ki-67 moleküler belirteçlerinin F-18 FDG PET/BT görüntülemesine yansıyan fakat gözle ayırt edemeyeceğimiz heterojenitesini incelemek amacıyla tümörün doku analizini çıkartmak ve makine öğrenme yöntemleri ile araştırmak amaçlandı. Literatürde bu konu ile alakalı çeşitli çalışmalar yer almaktadır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların karşılaştırmalarının yapılabilmesi ve tekrarlanabilir veriler elde edilebilmesi için görüntü ediniminde kullanılan, doku özelliklerinin çıkarımında kullanılan parametreleri ve kullanılan istatistik yöntemlerini de incelemek gerekmektedir. Görüntü ediniminde farklı parametreler ile çalışma yapıldığında elde edilecek olan doku özelliklerinin sayısal sonuçları da farklılıklar göstermekte ve çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir. Farklı merkezlerden elde edilen görüntülerin edinim parametreleri farklı olabileceğinden çalışmalar karşılaştırılırken bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Doku özelliklerinin çıkarımı amacıyla kullanılabilen çeşitli programlar bulunmaktadır. Bu programlar ile elde edilen radyomik verilerinin isimlendirmeleri de programlar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu durum yapılan çalışmalar arasında karşılaştırma yaparken güçlükler neden olmaktadır. Çeşitli doku analizi programları ile elde edilecek radyomik verilerinin IPSI standartlarını karşılama gerekliliği dikkate alınması gereken önemli bir husustur. Bununla birlikte doku analizi programları ile doku özelliklerinin çıkarılması aşamasında belirlenecek olan parametreler de elde edilen sonuçları önemli derecede etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda parametrelerin nasıl belirlendiğinden ayrıntılı bir şekilde bahsedilmelidir. Ancak böylelikle çalışmalar arasında sağlıklı bir karşılaştırma yapılabilecektir. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde çoğu çalışmada kullanılan doku analizi parametrelerinden bahsedilmediği görülmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmaların karşılaştırması sağlıklı olmamaktadır. Bu tez çalışmamızda kullandığımız parametrelerden ayrıntılı bir şekilde bahsedilmiştir. Doku analizi çalışmalarında kullanılacak olan parametreler ile ilgili bir standardizasyon oluşturulması gerekmektedir. Doku analizi çalışmaları son dönemlerde oldukça popüler bir konu haline gelmiştir ve literatür incelendiğinde bu alanda yapılan çalışmaların sayısında son dönemlerde hızlı bir yükseliş olduğu görülmektedir. Bu konuda sahip olunan deneyimlerin artması ile yapılan çalışmaların oluşturulacak standardizasyonları karşılayacağı düşünülmektedir ve böylelikle aynı standartlarla yapılmış çalışmalar birbirleriyle sağlıklı bir şekilde kıyaslanabilecek ve belki de klinikte rutin kullanıma girebilecek veriler elde edilebilecektir.



Günümüze kadar bu konuda F-18 FDG PET/BT ile yapılmış literatür örneklerine göz atacak olursak;

Groheux ve arkadaşlarının 171 hasta ile yaptıkları çalışmada ER ve PR ekspresyonunun birkaç doku özellikleri ile arasında limitli bir ilişkili olduğunu, ayırt etme gücünün ise kısıtlı olduğunu göstermişlerdir (123).

Seunggyun ve arkadaşları tarafından ER, PR, Ki-67 ve HER-2 ekspresyonunun doku özellikleri ile ilişkisinin incelendiği 66 hasta popülasyonu ile yapılan çalışmada Ki-67 ile doku özellikleri arasında bir ilişki izlenmiş olup ( $p<0.006$ ) ER, PR, HER-2 arasında ilişki izlenmemiştir (124).

Antunovic ve arkadaşları tarafından 43 hasta popülasyonu ile yapılan çalışmada ise ER, PR, Ki-67 ile doku özellikleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (125).

Moscoso ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 127 hasta popülasyonu ile çalışılmış ve doku özellikleri ile ER arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiş, bir doku özelliğinde PR için AUC değeri 0,65, HER-2 için AUC değeri 0,63 bulunmuştur (126).

Acar ve arkadaşları yaptıkları 72 hastadan oluşan bir çalışmada ER negatif olan grupta ER pozitif olan gruba göre doku özelliklerinden olan GLRLM\_GLNU, GLRLM\_RLNU, GLZLM\_GLNU ve GLZLM\_ZLNU özelliklerinde anlamlı fark (sırasıyla  $P=0.047$ , 0.011, 0.022 ve 0.050) saptadıklarını belirtmişlerdir. PR, HER-2 ve Ki-67 için ise anlamlı bir doku özelliği saptayamamışlardır (127).

Soussan ve arkadaşlarının 54 hasta ile yaptıkları çalışmada GLRLM\_HGRE doku özelliği ile ER negatifliği ( $p=0.039$ ), PR negatifliği ( $p=0.036$ ) arasında bir ilişki göstermişlerdir. HER-2 ile ilişkili bir PET doku özelliği ise saptayamamışlardır (128).

Lemarignier ve arkadaşlarının 171 hasta ile yaptıkları çalışmalarında doku özellikleri ile HER-2 ve PR arasında bir ilişki bulamamışlardır (129).

Krajnc ve arkadaşları 170 hastanın doku özellikleri ile kurdukları modelde ER için sensitivite %82, spesifite %56, AUC 0,68; PR için sensitivite %78, spesifite %35, AUC 0,55; Ki-67 için sensitivite %65, spesifite %45, AUC 0,65; HER-2 için sensitivite %17, spesifite %84, AUC 0,46 bulmuşlardır (130).

Araz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 153 hasta ile meme kanserinde hormon reseptör durumu ile radyomik verilerinin ilişkisini incelemişler. İncelenen radyomik verilerinin hiçbirisi ile hormon reseptör durumu arasında bir ilişki saptanamamış (131).

Chen ve arkadaşları 217 hasta popülasyonu ile yaptıkları çalışmada HER-2 ekspresyonu ile radyomik verilerinin ilişkisini makine öğrenme modelleri ile incelemişler. 4 farklı makine öğrenmesi modeli kurmuşlar ve bu modelleri birbirleri ile kıyasladıklarında en başarılı modelin XGBoost modeli (AUC: 0,76) olduğunu görmüşlerdir (132).

Bizim çalışmamızda ER, PR ve Ki-67 moleküler özellikleri ile radyomik verileri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Fakat yaptığımız çalışmada HER-2 moleküler özelliği ile radyomik verileri arasında anlamlı bir ilişki (AUC: 0,76) saptanmıştır. Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Moscoso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya (AUC: 0,63) göre bizim çalışmamızda izlenen ilişki daha anlamlı çıkmıştır. Ayrıca HER-2 moleküler özelliğini tahmin etmede kullanılan modelimizden elde edilen sonuçta sensitivite %62,5 spesifite %90,0 bulunmuştur. Kurulan modelin HER-2 ekspresyonunun negatif olduğu durumları doğru tahmin edebilmede geçerli bir performans sergilediği görülmüştür.

HER-2 ekspresyonunun varlığı meme kanserinde tedavi seçimine doğrudan etki eden bir faktördür. Bu nedenle HER-2 ekspresyonunun pozitif ya da negatif olduğunun saptanması meme kanseri tedavi yönetiminde çok önemli bir yer kaplamaktadır. PET görüntülerinden HER-2 ekspresyonunun değerlendirilebilmesi invaziv bir işleme ihtiyaç kalmadan daha hızlı bir şekilde sonuç elde edebilmeyi ve tedaviye vakit kaybetmeden daha hızlı başlanabilmesini sağlayabilecektir. Ancak bu aşamaya gelinebilmesi için

immünohistokimya verilerinin başarısına çok daha yakın sonuçların elde edilmesi gerekmektedir.

İleride yapılacak çalışmalarda model performanslarının daha yüksek elde edilebilmesi için daha fazla hasta sayısı ile çalışılması önem arz etmektedir. Özellikle makine öğrenmesi modelleri oluştururken çalışılacak örneklem sayısının fazla olması ulaşılabilecek sonuçların daha güvenilir hale gelmesini sağlayacaktır. Makine öğrenmesi modeli oluştururken veriler test ve eğitim grubu olarak bölünmektedir. Örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalarda kurulan model daha fazla sayıda veri ile eğitildiğinden kurulan modellerin performansı da artmaktadır. Ayrıca bizim çalışmamızda ER moleküler özelliğini tahmin etmede kullandığımız modelde de izlediğimiz gibi örneklemin test ve eğitim grupları olarak bölünmesinden sonra test edilen verilerin sayısı azaldığından modelin gerçek performansı izlenemeyebilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı örneklem sayısının fazla olması yapılacak çalışmaların kalitesinin artmasını ve model performanslarının yükselmesini sağlayacaktır.

## 6. SONUÇ

Meme kanserinde F-18 FDG PET/BT radyomiklerinin tümör moleküler özellikleri ile ilişkisinin incelendiği bu çalışmada;

HER-2 ekspresyonunun öngörülmesinde PET radyomik özellikleri ile oluşturulan Random Forest makine öğrenmesi modelinin geçerli bir performans gösterdiği bulunmuştur. Random Forest modelinin accuracy değeri 0,82, AUC 0,76 bulunmuştur. Sensitivite %62,5, spesifite %90,0 hesaplanmıştır. Özellikle HER-2 ekspresyonu negatifliğinin PET radyomik özelliklerinden saptanmasında başarılı bir sonuç elde edilmiştir. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmalar da incelendiğinde yapılmış olan çalışmaların çoğundan daha iyi sonuçlara ulaşılmış olup bir çalışma ile benzer sonuca ulaşılmıştır. HER-2 ekspresyonu varlığı meme kanserinde tedavi seçiminde önemli bir parametredir. Bulunan sonuçlar ileride yapılacak çalışmalarla daha da geliştirilmesi durumunda, noninvaziv ve daha hızlı bir yöntemle HER-2 ekspresyonunun değerlendirilmesinde umut vadetmektedir.

ER, PR, Ki-67 moleküler özelliklerinin öngörülmesinde PET radyomik verileri ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu konu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda olan çalışmalardan birkaçında anlamlı sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Geçerliliği kanıtlanmış ve klinikte referans olarak kullanılacak verilere ulaşabilmek için daha geniş hasta popülasyonu ile çok merkezli dış validasyon yapılabilecek ve standardize edilmiş yöntemlerle çalışılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.



## 7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Breast Cancer “<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>” (Online). Erişim tarihi: 10.10.2022
2. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. 2020 Mar;112(1):25-41. doi: 10.32074/1591-951X-1-20. PMID: 32202537; PMCID: PMC8138497.
3. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412. PMID: 25114856; PMCID: PMC4127612.
4. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. 2010 Jun;4(3):192-208. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.004. Epub 2010 Apr 18. PMID: 20452298; PMCID: PMC5527938.
5. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21802721; PMCID: PMC3163848.
7. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One*. 2011;6(6):e21030. doi:

10.1371/journal.pone.0021030. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21695277; PMCID: PMC3111470.

8. ESMO Guidelines Committee, Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault Llorca F, Poortmans P, Rubio I.T, Zackrisson S. Early breast cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Of Oncology*. 2019 Aug 30(8):1194-1220. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>

9. Parlar, T . (2020). Meme Kanseri Teşhis ve Prognozunda Radiomics ile Yapay Zeka Yöntemleri Kullanımı Hakkında Bir İnceleme. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, Ejosat Özel Sayı 2020 (HORA) , 300-306 . DOI: 10.31590/ejosat.780052*

10. Skandalakis, J, Embryology and Anatomy of the Breast. In: Shiffman, M, editors. *Breast Augmentation*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-78948-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-540-78948-2_1)

11. Seltzer V. The breast: embryology, development, and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 1994 Dec;37(4):879-80. PMID: 7842554.

12. Bistoni, G, & Farhadi, J, Anatomy and Physiology of the Breast. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; 477–485. doi:10.1002/9781118655412.ch37

13. Gusterson BA, Stein T. Human breast development. *Semin Cell Dev Biol*. 2012 Jul;23(5):567-73. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.03.013. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22426022.

14. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (Oxford)* 2013; 31(1), 11-14.

15. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Mar;54(1):91-5. doi: 10.1097/GRF.0b013e318207ffe9. PMID: 21278507.

16. McGuire K. P. Breast anatomy and physiology. *Breast disease: diagnosis and pathology*. 2016: 1-14.

17. Macea J R, Fregnani J H T G. Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. *Int. J. Morphol.* 2006; 24(4), 691-704.
18. Inman JL, Robertson C, Mott JD, Bissell MJ. Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development.* 2015 Mar 15;142(6):1028-42. doi: 10.1242/dev.087643. PMID: 25758218.
19. McGhee DE, Steele JR. Breast Biomechanics: What Do We Really Know? *Physiology (Bethesda).* 2020 Mar 1;35(2):144-156. doi: 10.1152/physiol.00024.2019. PMID: 32027563.
20. Aranda-Gutierrez A, Diaz-Perez HM. Histology, Mammary Glands. 2022 May 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.* PMID: 31613512.
21. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287. PMID: 34503097; PMCID: PMC8428369.
22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
23. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Jun;72(2):333-8. doi: 10.1007/s12013-014-0459-6. PMID: 25543329.
24. Breast Cancer Facts and Statistics (Online). "https://www.breastcancer.org/facts-statistics?gclid=CjwKCAiAjPyfBhBMEiwAB2CCIkWYnMQj\_s1mrCRN8aN4JrDdx5rRDehNw8v9RORKBmvW3bDSKh3wyBoCEI8QAvD\_BwE". 01.03.2023

25. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1727-41. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66546-4. PMID: 15894099.
26. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59(4):651-672. doi: 10.1097/GRF.0000000000000239. PMID: 27681694.
27. Libson S, Lippman M. A review of clinical aspects of breast cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2014 Feb;26(1):4-15. doi: 10.3109/09540261.2013.852971. PMID: 24716497.
28. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
29. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. 2022 Sep 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29493913.
30. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:225-40. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183708. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23043248.
31. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439. PMID: 35480139; PMCID: PMC9038417.
32. Kispert S, McHowat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 Mar 7;9:127-132. doi: 10.2147/BCTT.S129746. PMID: 28331363; PMCID: PMC5348072.



33. Pettersson A, Hankinson SE, Willett WC, Lagiou P, Trichopoulos D, Tamimi RM. Nondense mammographic area and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011 Oct 21;13(5):R100. doi: 10.1186/bcr3041. PMID: 22017857; PMCID: PMC3262213.
34. Martin LJ, Melnichouk O, Guo H, Chiarelli AM, Hislop TG, Yaffe MJ, Minkin S, Hopper JL, Boyd NF. Family history, mammographic density, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Feb;19(2):456-63. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0881. PMID: 20142244.
35. Ramin C, Withrow DR, Davis Lynn BC, Gierach GL, Berrington de González A. Risk of contralateral breast cancer according to first breast cancer characteristics among women in the USA, 1992-2016. *Breast Cancer Res.* 2021 Feb 17;23(1):24. doi: 10.1186/s13058-021-01400-3. PMID: 33596988; PMCID: PMC7890613.
36. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21-32. doi: 10.1186/bcr970. Epub 2004 Nov 23. PMID: 15642178; PMCID: PMC1064116.
37. Sinn H P, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors. *Breast care.* 2013;8(2), 149-154.
38. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020 Aug;77(2):181-185. doi: 10.1111/his.14091. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32056259.
- 39 - Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020 Jan;27(1):27-35. doi: 10.1097/PAP.0000000000000232. PMID: 31045583.

- 40 - Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. 2020 Mar;112(1):25-41. doi: 10.32074/1591-951X-1-20. PMID: 32202537; PMCID: PMC8138497.
- 41 - Zhao H, Ming X, Yang Z. DCIS (Ductal carcinoma in situ)-like invasive ductal carcinoma of the breast. *Asian J Surg*. 2022 Oct;45(10):1855-1856. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.03.113. Epub 2022 Apr 9. PMID: 35410836.
- 42 - Chen W, Wang G, Zhang G. Insights into the transition of ductal carcinoma in situ to invasive ductal carcinoma: morphology, molecular portraits, and the tumor microenvironment. *Cancer Biol Med*. 2022 Nov 1;19(10):1487–95. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0440. PMID: 36350000; PMCID: PMC9630521.
- 43 - McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res*. 2021 Jan 7;23(1):6. doi: 10.1186/s13058-020-01384-6. PMID: 33413533; PMCID: PMC7792208.
- 44 - Zhao H. The prognosis of invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and mixed ductal and lobular carcinoma according to molecular subtypes of the breast. *Breast Cancer*. 2021 Jan;28(1):187-195. doi: 10.1007/s12282-020-01146-4. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32812198.
- 45 - Stauber J, Chevli N, Haque W, Messer JA, Farach AM, Schwartz MR, Geyer CE Jr, Bonefas E, Zuhour R, Wong A, Hatch S, Brian Butler E, Teh BS. Prognostic impact of radiation therapy in tubular carcinoma of the breast. *Radiother Oncol*. 2021 Jun;159:202-208. doi: 10.1016/j.radonc.2021.03.009. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33753158.
- 46 - Limaiem F, Ahmad F. Mucinous Breast Carcinoma. 2022 Sep 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30855918.
- 47 - Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, Bottini A, Canavese G, Rubino AO, Eboli MG, Rossetti CM, Testori A, Errico V,

De Luca A, Tinterri C. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020 Feb;49:87-92. doi: 10.1016/j.breast.2019.11.002. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31783314; PMCID: PMC7375663.

48 - Feng C, Zheng Q, Yang Y. Breast Microinvasive Carcinoma With Different Morphologies: Analysis of Clinicopathologic Features of 121 Cases. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020 Oct 5;14:1178223420948482. doi: 10.1177/1178223420948482. PMID: 33088178; PMCID: PMC7543174.

49 - Nangong J, Cheng Z, Yu L, Zheng X, Ding G. Invasive micropapillary breast carcinoma: A retrospective study on the clinical imaging features and pathologic findings. *Front Surg*. 2022 Sep 23;9:1011773. doi: 10.3389/fsurg.2022.1011773. PMID: 36211280; PMCID: PMC9538921.

50 - Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815; PMCID: PMC58566.

51 - Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34242744; PMCID: PMC9906308.

52 - Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA*. 2019 321(3), 288. doi:10.1001/jama.2018.19323

53 - Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love

R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784-95. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529. Epub 2010 Apr 19. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3543. PMID: 20404251; PMCID: PMC2881855.

54 - Fitzgibbons PL, Connolly JL. (2021). Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast (Online). <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>. Erişim tarihi: 14.03.2023

55 - Hanna W, O'malley FP, Barnes P, Berendt R, Gaboury L, Magliocco A, Pettigrew N, Robertson S, Sengupta S, Têtu B, Thomson T. Updated recommendations from the Canadian National Consensus Meeting on HER2/neu testing in breast cancer. *Curr Oncol*. 2007 Aug;14(4):149-53. doi: 10.3747/co.2007.131. PMID: 17710207; PMCID: PMC1948868.

56 - Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*. 2018 Jul;13(3):325-338. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.004. Epub 2018 May 7. PMID: 30100073.

57 - Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23917950; PMCID: PMC3755334.

58 - Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging.

AJR Am J Roentgenol. 2021 Aug;217(2):278-290. doi: 10.2214/AJR.20.25223. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33594908.

59 - Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug;1856(1):73-85. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071880.

60 - Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2:S26-35. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.008. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26253814.

61 - Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2014 Aug 27;16(4):427. doi: 10.1186/s13058-014-0427-5. PMID: 25436920; PMCID: PMC4303229.

62 - Koh J, Kim MJ. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean J Radiol*. 2019 Jan;20(1):69-82. doi: 10.3348/kjr.2018.0231. Epub 2018 Dec 27. Erratum in: *Korean J Radiol*. 2022 May;23(5):570. PMID: 30627023; PMCID: PMC6315072.

63 - Shao J, Rodrigues M, Corter AL, Baxter NN. Multidisciplinary care of breast cancer patients: a scoping review of multidisciplinary styles, processes, and outcomes. *Curr Oncol*. 2019 Jun;26(3):e385-e397. doi: 10.3747/co.26.4713. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31285683; PMCID: PMC6588064.

64 - Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Mar 9;50(3):225-229. doi: 10.1093/jjco/hyz213. PMID: 32147701.

65 - Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA*. 2019 Oct;32(10):13-17. doi: 10.1097/01.JAA.0000580524.95733.3d. PMID: 31513033.

66 - Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PMID: 30667505.

- 67 - Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin*. 2018 Jul;13(3):339-354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006. PMID: 30100074; PMCID: PMC6092031.
- 68 - Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges. *J Pers Med*. 2021 Aug 19;11(8):808. doi: 10.3390/jpm11080808. PMID: 34442452; PMCID: PMC8399130.
- 69 - Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician*. 2021 Aug 1;104(2):171-178. PMID: 34383430.
- 70 - Pernas S, Tolaney SM. Targeting HER2 heterogeneity in early-stage breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2020 Nov;32(6):545-554. doi: 10.1097/CCO.0000000000000685. PMID: 32925204.
- 71 - Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, Rahmati M, Mirzaei H, Kianmehr M. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018 Jul;233(7):5200-5213. doi: 10.1002/jcp.26379. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29219189.
- 72 - Fiorica JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59(4):688-709. doi: 10.1097/GRF.0000000000000246. PMID: 27741212.
- 73 - Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 23;5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2. PMID: 31548545.
- 74 – T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanseri Dairesi Başkanlığı. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları (Online). Erişim: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html> Erişim Tarihi: 21.03.2023
- 75 - Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? *Curr Oncol*. 2018 Jun;25(Suppl 1):S115-S124. doi:

10.3747/co.25.3770. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29910654; PMCID: PMC6001765.

76 - Fiorica JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59(4):688-709. doi: 10.1097/GRF.0000000000000246. PMID: 27741212.

77 - Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. 2022 Aug 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29083600.

78 - Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):642-59. doi: 10.1148/radiol.13121606. PMID: 23970509.

79 - Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jan;44(1):37-70. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29107353; PMCID: PMC6169997.

80 - Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Aug;50(2):377-390. doi: 10.1002/jmri.26654. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30659696; PMCID: PMC6767440.

81 - Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019 Sep;292(3):520-536. doi: 10.1148/radiol.2019182947. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31361209.

82 - Bougias H, Stogiannos N. Breast MRI: Where are we currently standing? *J Med Imaging Radiat Sci*. 2022 Jun;53(2):203-211. doi: 10.1016/j.jmir.2022.03.072. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35469751.

83 - Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra

OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruijm J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25452219; PMCID: PMC4315529.

84 - Anand SS, Singh H, Dash AK. Clinical Applications of PET and PET-CT. *Med J Armed Forces India*. 2009 Oct;65(4):353-8. doi: 10.1016/S0377-1237(09)80099-3. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27408291; PMCID: PMC4921358.

85 - Lameka K, Farwell MD, Ichise M. Positron Emission Tomography. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:209-227. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8. PMID: 27432667.

86 - Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Høilund-Carlsen PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin*. 2014 Oct;9(4):355-70, v. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.006. Epub 2014 Aug 5. PMID: 26050942.

87 - Radiologykey. Erişim Adresi: [https://radiologykey.com/imaging-of-tumour-metabolism-18-fdg-pet/\(online\)](https://radiologykey.com/imaging-of-tumour-metabolism-18-fdg-pet/(online)). Erişim tarihi: 03.04.2023

88 – Fanti S, Farsad M, Mansi L, Castellucci P. Atlas of PET-CT. Second edition. Springer, 2018.

89 – Huang G. Nuclear Medicine in Oncology. Shanghai Jiao Tong University Press, 2019.

90 – Hadebe B, Harry L, Ebrahim T, Pillay V, Vorster M. The Role of PET/CT in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 6;13(4):597. doi: 10.3390/diagnostics13040597. PMID: 36832085; PMCID: PMC9955497.

91 - Ulaner GA. PET/CT for Patients With Breast Cancer: Where Is the Clinical Impact? *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Aug;213(2):254-265. doi: 10.2214/AJR.19.21177. Epub 2019 May 7. PMID: 31063423.



- 92 - Hirata K, Tamaki N. Quantitative FDG PET Assessment for Oncology Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 19;13(4):869. doi: 10.3390/cancers13040869. PMID: 33669531; PMCID: PMC7922629.
- 93 - Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, Werner TJ, Alavi A. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019 Feb;21(1):1-10. doi: 10.1007/s11307-018-1181-3. PMID: 29516387.
- 94 - O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology*. 2016 Aug;280(2):576-84. doi: 10.1148/radiol.2016142043. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26909647; PMCID: PMC4976461.
- 95- Lei L, Wang X, Chen Z. PET/CT Imaging for Monitoring Recurrence and Evaluating Response to Treatment in Breast Cancer. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Mar-Apr;25(2):377-82. doi: 10.17219/acem/29853. PMID: 27627573.
- 96 - Seenu V, Sharma A, Kumar R, Suhani S, Prashanth A, Mathur S, Parshad R. Evaluation of estrogen expression of breast cancer using <sup>18</sup>F-FES PET CT-A novel technique. *World J Nucl Med*. 2020 Jul 22;19(3):233-239. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_71\_19. PMID: 33354178; PMCID: PMC7745867.
- 97 - Piccardo A, Fiz F, Treglia G, Bottoni G, Trimboli P. Head-to-Head Comparison between <sup>18</sup>F-FES PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Mar 30;11(7):1919. doi: 10.3390/jcm11071919. PMID: 35407526; PMCID: PMC8999922.
- 98 - Miladinova D. Molecular Imaging in Breast Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Oct;53(5):313-319. doi: 10.1007/s13139-019-00614-w. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31723360; PMCID: PMC6821902.
- 99 - Dehdashti F, Laforest R, Gao F, Aft RL, Dence CS, Zhou D, Shoghi KI, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Assessment of progesterone receptors in breast carcinoma by PET with 21-18F-fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(R)-(1' $\alpha$ -

furylmethylidene)dioxy]-19-norpregn-4-ene-3,20-dione. *J Nucl Med.* 2012 Mar;53(3):363-70. doi: 10.2967/jnumed.111.098319. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331216; PMCID: PMC3595048.

100 - Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, van Dongen GA, Schröder CP, Lub-de Hooge MN, de Vries EG. Biodistribution of <sup>89</sup>Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 May;87(5):586-92. doi: 10.1038/clpt.2010.12. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20357763.

101 - Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, Tsuda H, Suzuki J, Kono Y, Honda N, Kodaira M, Yamamoto H, Yunokawa M, Shimizu C, Hasegawa K, Kanayama Y, Nozaki S, Kinoshita T, Wada Y, Tazawa S, Takahashi K, Watanabe Y, Fujiwara Y. <sup>64</sup>Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med.* 2013 Nov;54(11):1869-75. doi: 10.2967/jnumed.112.118612. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24029656.

102 - Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, Mokgoro N, Nyakale N, Mokaleng B, Ebenhan T. <sup>68</sup>Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Aug;42(9):1482-3. doi: 10.1007/s00259-015-3066-x. Epub 2015 May 1. PMID: 25931036.

103 - Fowler AM, Strigel RM. Clinical advances in PET-MRI for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):e32-e43. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00577-5. PMID: 34973230; PMCID: PMC9673821.

104 - Kalles V, Zografos GC, Provatopoulou X, Koulocheri D, Gounaris A. The current status of positron emission mammography in breast cancer diagnosis. *Breast Cancer.* 2013 Apr;20(2):123-30. doi: 10.1007/s12282-012-0433-3. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23239242.

105 - Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, Morozova O, Maria Camila NM, Diana Ivonne RS, Delgado Bolton RC, Valdés Olmos RA, Mariani G. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer.

Semin Nucl Med. 2022 Sep;52(5):551-560. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.01.006. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35241267.

106 - Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, Cohen C, Larsen T, Waldrop S, Aarsvold JN. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma detecting probe. *Radiol Clin North Am.* 2001 Sep;39(5):947-56, viii. doi: 10.1016/s0033-8389(05)70322-5. PMID: 11587063.

107 - Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, Taylor AT. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med.* 1997 Jan;27(1):55-67. doi: 10.1016/s0001-2998(97)80036-0. PMID: 9122724.

108 - Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, Cook G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* 2020 Apr;61(4):488-495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060219; PMCID: PMC9374044.

109 - Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jan;1805(1):105-17. doi: 10.1016/j.bbcan.2009.11.002. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19931353; PMCID: PMC2814927.

110 - Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, Zegers CM, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJ. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012 Mar;48(4):441-6. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22257792; PMCID: PMC4533986.

111 - Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *Breast.* 2020 Feb;49:74-80. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.018. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31739125; PMCID: PMC7375670.

112 - Corrias G, Micheletti G, Barberini L, Suri JS, Saba L. Texture analysis imaging "what a clinical radiologist needs to know". *Eur J Radiol.* 2022 Jan;146:110055. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110055. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34902669.

113 - Conti A, Duggento A, Indovina I, Guerrisi M, Toschi N. Radiomics in breast cancer classification and prediction. *Semin Cancer Biol.* 2021 Jul;72:238-250. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.04.002. Epub 2020 May 1. PMID: 32371013.

114 - Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, Sanduleanu S, Larue RTHM, Even AJG, Jochems A, van Wijk Y, Woodruff H, van Soest J, Lustberg T, Roelofs E, van Elmpt W, Dekker A, Mottaghy FM, Wildberger JE, Walsh S. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Dec;14(12):749-762. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28975929.

115 - Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, Ashrafinia S, Bakas S, Beukinga RJ, Boellaard R, Bogowicz M, Boldrini L, Buvat I, Cook GJR, Davatzikos C, Depeursinge A, Desseroit MC, Dinapoli N, Dinh CV, Echegaray S, El Naqa I, Fedorov AY, Gatta R, Gillies RJ, Goh V, Götz M, Guckenberger M, Ha SM, Hatt M, Isensee F, Lambin P, Leger S, Leijenaar RTH, Lenkiewicz J, Lippert F, Losnegård A, Maier-Hein KH, Morin O, Müller H, Napel S, Nioche C, Orlhac F, Pati S, Pfaehler EAG, Rahmim A, Rao AUK, Scherer J, Siddique MM, Sijtsema NM, Socarras Fernandez J, Spezi E, Steenbakkens RJHM, Tanadini-Lang S, Thorwarth D, Troost EGC, Upadhaya T, Valentini V, van Dijk LV, van Griethuysen J, van Velden FHP, Whybra P, Richter C, Löck S. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology.* 2020 May;295(2):328-338. doi: 10.1148/radiol.2020191145. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32154773; PMCID: PMC7193906.

116 - Limkin EJ, Reuzé S, Carré A, Sun R, Schernberg A, Alexis A, Deutsch E, Ferté C, Robert C. The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features. *Sci Rep.* 2019 Mar 13;9(1):4329. doi: 10.1038/s41598-019-40437-5. PMID: 30867443; PMCID: PMC6416263.

117 – Nioche C, Orlhac F, Buvat I. (2023). Lifex Texture Guide. [www.lifexsoft.org/index.php/resources/documentation](http://www.lifexsoft.org/index.php/resources/documentation) (Online). Erişim tarihi: 10.04.2023

118 - Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Sci Rep.* 2017 Mar 23;7(1):358. doi: 10.1038/s41598-017-00426-y. PMID: 28336974; PMCID: PMC5428425.

119 - Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, Yip C, Chicklore S, Goh V. Radiomics in PET: principles and applications. *Clin Transl Imaging* **2**, 269–276 (2014). doi.org/10.1007/s40336-014-0064-0.

120 - Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, Pellot-Barakat C, Soussan M, Frouin F, Buvat I. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res.* 2018 Aug 15;78(16):4786-4789. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29959149.

121 - Hatt M, Krizsan AK, Rahmim A, Bradshaw TJ, Costa PF, Forgacs A, Seifert R, Zwanenburg A, El Naqa I, Kinahan PE, Tixier F, Jha AK, Visvikis D. Joint EANM/SNMMI guideline on radiomics in nuclear medicine : Jointly supported by the EANM Physics Committee and the SNMMI Physics, Instrumentation and Data Sciences Council. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023 Jan;50(2):352-375. doi: 10.1007/s00259-022-06001-6. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326868; PMCID: PMC9816255.

122 - Orlhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small

Cell Lung Cancer. PLoS One. 2015 Dec 15;10(12):e0145063. doi: 10.1371/journal.pone.0145063. PMID: 26669541; PMCID: PMC4682929.

123 - Groheux D, Majdoub M, Tixier F. et al. Do Clinical, Histological or Immunohistochemical Primary Tumour Characteristics Translate into Different  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Volumetric and Heterogeneity Features in Stage II/III Breast Cancer?. Eur J Nucl Med Mol Imaging . 2015 <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3110-x>

124 - Ha S, Park S, Bang JI et al. Metabolic Radiomics for Pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. Sci Rep 2017 7, 1556. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01524-7>

125 - Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Features for the Molecular Characterization of Primary Breast Tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017 44, 1945–1954. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3770-9>

126 - Moscoso A, Ruibal Á, Domínguez-Prado I et al. Texture Analysis of High-Resolution Dedicated Breast  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Images Correlates with Immunohistochemical Factors and Subtype of Breast Cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 45, 2018 196–206. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3830-1>

127 - Acar E, Turgut B, Yiğit S, Çapa Kaya G. Comparison of the Volumetric and Radiomics Findings of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Images with Immunohistochemical Prognostic Factors in Local/Locally Advanced Breast Cancer. Nuclear Medicine Communications July 2019 40(7):p 764-772| DOI: 10.1097/MNM.0000000000001019

128 – Soussan M, Orhac F, Boubaya M, Zelek L, Ziol M, Eder V, Buvat I. Relationship Between Tumor Heterogeneity Measured on FDG-PET/CT and Pathological Prognostic Factors in Invasive Breast Cancer. PLoS One. 2014 Apr 10;9(4):e94017. doi: 10.1371/journal.pone.0094017. PMID: 24722644; PMCID: PMC3983104.

129 - Lemarignier C, Martineau A, Teixeira L et al. Correlation between tumour characteristics, SUV measurements, metabolic tumour volume, TLG and textural features assessed with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in a large cohort of oestrogen receptor-positive breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44, 2017 1145–1154 <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3641-4>

130 - Krajnc D, Papp L, Nakuz TS, Magometschnigg HF, Grahovac M, Spielvogel CP, Ecsedi B, Bago-Horvath Z, Haug A, Karanikas G, Beyer T, Hacker M, Helbich TH, Pinker K. Breast Tumor Characterization Using [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET/CT Imaging Combined with Data Preprocessing and Radiomics. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 12;13(6):1249. doi: 10.3390/cancers13061249. PMID: 33809057; PMCID: PMC8000810.

131 - Araz M, Soydal Ç, Gündüz P, Kırmızı A, Bakırarar B, Dizbay Sak S, Özkan E. Can Radiomics Analyses in  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Images of Primary Breast Carcinoma Predict Hormone Receptor Status? *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2022 Feb 2;31(1):49-56. doi: 10.4274/mirt.galenos.2022.59140. PMID: 35114752; PMCID: PMC8814554.

132 - Chen, Y., Wang, Z., Yin, G. et al. Prediction of HER2 expression in breast cancer by combining PET/CT radiomic analysis and machine learning. *Ann Nucl Med* 36, 172–182 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01688-3>