T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA FLOR-18 FLORODEOKSİGLUKOZ POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİNİN RADYOMİKS ANALİZİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRÜ DEĞERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLEK ALGUR

Danışman
Prof. Dr. AHMET TUTUŞ

KAYSERİ-2024



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA FLOR-18 FLORODEOKSİGLUKOZ POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİNİN RADYOMİKS ANALİZİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRÜ DEĞERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLEK ALGUR

Danışman
Prof. Dr. AHMET TUTUŞ

KAYSERİ-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık tezim konusunda desteğini esirgemeyen, ana bilim dalı başkanımız ve tez danışmanı hocam değerli Prof. Dr. Ahmet TUTUŞ'a,

Asistanlığa başladığım günden itibaren bilgi ve deneyimiyle uzmanlık eğitimime ve tezime büyük katkıları olan, her alanda desteğini hissettiren değerli hocam Doç. Dr. Ümmühan ABDÜLREZZAK'a,

Birlikte çalışmaktan ilk günden beri mutluluk duyduğum, asistanlık sürecimizde güzel bir çalışma hayatı geçirdiğimiz, bilgi ve deneyimlerimizi paylaştığımız değerli meslektaşlarım Dr. Nihat Köylüce ile Dr. Emre Temizer'e ve bölümde beraber çalışma şansı bulduğum, aile ortamı oluşturduğumuz bütün teknisyen, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Her zaman beni destekleyen, tüm eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim, evlatları olmaktan gurur duyduğum, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli anneme, babama ve aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve saygılarımla,

Dr. Dilek ALGUR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...i

KISALTMALAR…….……...…..v

TABLO LİSTESİ……...……...…….viii

ŞEKİL LİSTESİ……...ix

ÖZET……...xi

ABSTRACT……...…...xiii

GİRİŞ VE AMAÇ……1

GENEL BİLGİLER……...3

2.1. MEME DOKUSU……..…...……..…..…..3

2.1.1. Memenin embriyolojisi ve gelişimi……...…..…….3

2.1.2. Meme anatomisi……..…….……...4

2.2. MEME KANSERİ……...……...……...……5

2.2.1. Epidemiyoloji……...…....……...……....5

2.2.2. Risk faktörleri……5

2.2.3. Histolojik sınıflandırma ……..……..……. 7

2.2.4. Moleküler sınıflandırma……...……...…….7

2.2.5. Evreleme……..……..……..9

2.2.6. Prognostik ve prediktif faktörler……...……12

2.2.7. Tedavi……...…….……..…..……12

2.2.7.1. Cerrahi……...……13

2.2.7.2. Neoadjuvan kemoterapi……..13

2.2.7.3. Adjuvan sistemik tedavi……..14

2.2.7.4. Radyoterapi…….15

2.2.8. Tanı ve görüntüleme yöntemleri……15

2.3. PET/BT…….16

2.3.1. PET görüntüleme hakkında temel bilgiler……..16

2.3.2. F-18 FDG PET/BT…….18

2.3.3. Meme kanserinde F-18 FDG PET/BT'nin yeri…….19

2.3.3.1. Tanı…….19

2.3.3.2. Evreleme ve yeniden evreleme……20

2.3.3.2. Tedavi yanıtı belirleme……20

2.3.3.2. Prognozu öngörme……..21

2.4. RADYOMİKS……...……...21

2.4.1. Tanım ve genel bilgiler…..…….21

2.4.2. İş akışı...…….22

2.5. MAKİNE ÖĞRENİMİ VE MODEL YAPIMI……..29

3. GEREÇ VE YÖNTEM……31

3.1. HASTA GRUBU…….....……30

3.2. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ…….....32

3.3. F-18 FDG PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ…….....32

3.3.1. Hasta hazırlığı ……...32

3.3.2. PET/BT çekimi……..33

3.4. RADYOMİKS ANALİZİ……...……..……33

3.5. MAKİNE ÖĞRENİMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ……...36

4. BULGULAR……...40

4.1 HASTALARA AİT GENEL BİLGİLER……...40

4.2. MAKİNE ÖĞRENİM VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ SONUÇLARI….46

5. TARTIŞMA…….……51

6. SONUÇLAR…….....…..59

KAYNAKLAR……61
EKLER……71
TEZ ONAY SAYFASI……....74

KISALTMALAR

AC: Adriamisin (Doksorubisin), siklofosfamid (Endoxan)

ACS: Amerikan Kanser Derneği

AJCC: Amerikan Kanser Sınıflandırma Ortak Komitesi

AUC: Area under curve; eğri altında kalan alan

BRCA1: Meme Kanseri 1

BRCA2: Meme Kanseri 2

C-11: Karbon-11

CSV: Comma separated values; virgülle ayrılmış değerler

CTAC: Computerised tomography attenuation correction; bilgisayarlı tomografi atenüasyon düzeltmesi

DKİS: Duktal karsinoma insitu

EC: Elektron yakalama

ER: Östrojen reseptörü

F-18 FDG PET/BT: Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografisi

FOV: Field of View; görüntüleme alanı

Ga-68: Galyum-68

GLCM: Grey-level co-occurence matrix; gri seviye birliktelik matrisi

GLRLM: Grey-level run length matrix; gri seviye tekrar uzunluğu matrisi

GLUT-1: Glikoz taşıyıcı protein tip 1

GLZLM: Gray-level zone length matrix; gri seviye bölge uzunluğu matrisi

HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2

HR: Hormon reseptörü

HRT: Hormon replasman tedavisi

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

IBSI: Image Biomarker Standardization Initiative; Görüntü Biyobelirteç Standardizasyon Girişimi

IDK-NST: Özel Tip Olmayan İnvaziv Duktal Karsinom

İHC: İmmünohistokimya

İSH: İn-situ hibridizasyon

IV: İntravenöz

keV: Kiloelektronvolt

LIFEx: Local Image Feature Extraction

LOR: Line of Response

LYSO: Lutesyum-itriyum oksiortosilikat

mCi: Miliküri

MeV: Megaelektronvolt

MIP: Maximum Intensity Projection

MK: Meme kanseri

MKC: Meme koruyucu cerrahi

ML: Makine öğrenimi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTV: Metabolik tümör volümü

N-13: Azot-13

NAK: Neoadjuvan kemoterapi

NB: Naive Bayes

NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NGLDM: Neighborhood grey-level difference matrix; komşu gri seviye fark matrisi

O-15: Oksijen-15

O-18: Oksijen-18

OS: Overall survival; genel sağkalım

PACS: Picture Archiving Communication Systems; görüntü arşivleme ve iletişim sistemi

PERCIST: PET Response Criteria in Solid Tumors; PET Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

PR: Progesteron reseptörü

PTY: Patolojik tam yanıt

R: Radyomiks nitelik

RECIST 1.1: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri sürüm 1.1

RF: Random forest; Rastgele orman

RFE: Recursive feature elimination; geriye dönük değişken eleme

ROI: Region of Interest; ilgi alanı

SBF: Select by filter; filtre tabanı seçim

SUVmax: Maksimum standardize uptake value

SVM: Support vector machines; Destek vektör makineleri

TLG: Total lezyon glikolizis

TLR: Tümör/karaciğer oranı

TNM: Tümör-Lenf nodu-Metastaz

USG: Ultrasonografi

VOI: Volume of Interest; ilgi hacmi

β+: Pozitron

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Meme kanserinde moleküler subtipler ……...8

Tablo 2: Meme kanserinde Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) sınıflaması ….…….9

Tablo 3: Meme kanseri evrelemesi …….11

Tablo 4: Semantik özelliklere örnekler……..……27

Tablo 5: Agnostik özelliklere örnekler……...……28

Tablo 6: Hastaların yaş özellikleri ……39

Tablo 7: 132 meme kanseri hastasının klinikopatolojik verileri …….40

Tablo 8: Hastaların evre ve grade özellikleri……..41

Tablo 9: Hastaların primer meme kanseri lezyonlarının metabolik parametreleri…..41

Tablo 10: Hastaların cerrahi eksizyon örneklerinin patolojik inceleme sonuçları….43

Tablo 11: Meme kanserli hastalarda immünohistokimyasal alt tipler ile patolojik tam yanıt durumu arasındaki ilişki…….44

Tablo 12: Patolojik tam yanıt tahmininde makine öğrenim modellerine giren radyomiks özellikler ve klinik parametreler ile modellerin sınıflama oranları…….47

Tablo 13: Patolojik tam yanıt tahmininde makine öğrenim modellerinin AUC ölçüm yöntemi ile sınıflama performansları……...48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Meme anatomisi-sagital kesit……..……4

Şekil 2: Anhilasyon reaksiyonu ve "Line of response"……...…….…....17

Şekil 3: Flor-18 florodeoksiglukoz **(**F-18 FDG) hücre içinde tutulum mekanizması...18

Şekil 4: Radyomiks iş akışı ……..……..…..…22

Şekil 5: Histogram grafikleri ve birinci derece istatistiğe dayalı agnostik özellikleri benzer dört farklı desene sahip, siyah-beyaz renklerden oluşan görüntüler…….24

Şekil 6: Histogram grafiği örneği……24

Şekil 7: Skewness ve Kurtosis histogram örnekleri……...……..27

Şekil 8: Gri düzey eş oluşum matrisinin (GLCM) oluşturulması…….26

Şekil 9: Komşu gri düzey fark matrisi (NGLDM)……...26

Şekil 10: Gri düzey koşu uzunluk matrisi (GLRLM)……27

Şekil 11: Gri düzey alan boyutu matrisi (GLZLM)……..27

Şekil 12: Local Image Feature Extraction (LIFEx) yazılımında lezyon segmentasyon ekranı…….33

Şekil 13: Farklı hastaların memedeki primer malign lezyonlarının aksiyel planda PET görüntülerinden çizilmiş ilgi alanları……...33

Şekil 14: Hastanın memedeki primer malign lezyonunun segmentasyon öncesi ve sonrası koronal planda PET görüntüleri ile aksiyel planlarda A. PET/BT füzyon görüntüsü, B. ROI çizilmiş PET görüntüsü ve C. BT görüntüsü……..34

Şekil 15: İstatistiksel analiz iş akışı…….37

Şekil 16: Nüks gelişen ve gelişmeyen grupların ortalama yaşam sürelerinin grafiği……..42

Şekil 17: Luminal ve nonluminal alt gruplar arasındaki genel yaşam süreleri…….43

Şekil 18: Patolojik tam yanıt (PTY) değişkenine ilişkin yaşam fonksiyonu grafiği….44

Şekil 19: Patolojik tam yanıtı öngörmede makine öğrenme algoritmalarının dengeli doğruluk performansı……..……45

Şekil 20: Değişken seçimi küme gösterimi…….49

Şekil 21: Random forest modelinde radyomiks ve klinik/demografik değişkenler arası ilişkiler……49

ÖZET

Amaç: Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisi (F-18 FDG PET/BT) ile ilk evreleme yapılan meme kanseri (MK) hastalarında PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomiks özellikler ve klinikopatolojik parametreler kullanılarak yapılan makine öğrenim yöntemlerinin patolojik tam yanıtı (PTY) öngörmedeki rolünün belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılan ve neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanan toplam 132 MK hastası çalışmaya dahil edildi. Radyomiks analizi için kullanılan LIFEx v7.4.0 uygulamasında her bir hastanın görüntüleri üzerinden memedeki primer malign lezyonu belirlenerek yarı-otomatik bölükleme yöntemi ile ilgi hacimleri oluşturuldu. Yazılım programı aracılığıyla segmente edilen her bir ilgi alanından 129 radyomiks özellik elde olundu ve özellik seçimi işlemleri yapıldı. Seçilen özellikler kombine modeller oluşturmak amacıyla hastanın klinikopatolojik verileri ile birlikte istatistiksel olarak değerlendirildi. Veri seti, eğitim ve test grubuna 7:3 oranında rastgele bölündü. Eğitim veri setleri üzerinde analizler yapılarak PTY ile güçlü korelasyonlara sahip en iyi radyomiks özellik setleri ile radyomiks ve klinikopatolojik parametrelerden oluşan setler belirlendi. ‘‘Naive Bayes’’ (NB), ‘‘support vector machines’’ (SVM) ve ‘‘random forest’’ (RF) olmak üzere üç farklı makine öğrenim yönteminin NAK sonrası PTY’ı öngörme gücü değerlendirildi. Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına bakıldı. Klinikopatolojik değişkenlerin genel sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmek için ise tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular: MK’li 132 hastanın 32’sinde PTY görülürken 100 hastada rezidü tümör bulunmaktaydı. PTY tahmininde makine öğrenim modellerinde 18 radyomiks özellik ve 5 klinikopatolojik değişken rol aldı. Klinikopatolojik değişkenler arasında

immünohistokimyasal alt tip ve Ki-67 değeri her üç makine öğrenme algoritması tarafından da seçilen ortak özellikler idi. Radyomiks özellik seçim yöntemi olarak ‘‘recursive feature elimination’’ (RFE) kullanıldığında ve radyomiks özelliklere klinikopatolojik veriler de dahil edilip özellik seçimi olarak ‘‘select by filter’’ (SBF) kullanıldığında RF modeli ile %87,2’lik en yüksek doğru sınıflama oranı elde edildi. Moleküler subtipler luminal grup ile nonluminal grup olarak iki alt sınıfa ayrıldığında nonluminal grupta mortalite riskinin 3.77 kat yüksek olduğu saptandı. Nonluminal alt grubun PTY oranı luminal gruba göre anlamlı daha yüksekti. NAK’ye PTY alınan 32 hastanın tamamı sağ olarak takip edilmekte olup hiçbirinde nüks gelişmedi.

Sonuç: MK’li hastalarda NAK öncesi yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemelerinden elde edilen radyomiks özellikler ile klinikopatolojik veriler birleştirildiğinde makine öğrenim yöntemlerinin PTY’ı yüksek bir doğrulukla tahmin edebildiği görüldü. Böylece yeterince etkin olmayan NAK’nin erkenden tespit edilebilmesi ile NAK’nin toksisitesinden kaçınılması, maliyet yükünün önlenmesi ve diğer tedavi seçeneklerinin dikkate alınması açısından önemli bir klinik değer sağlayan güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Makine öğrenimi, PET/BT, F-18 FDG, meme kanseri, patolojik tam yanıt, neoadjuvan kemoterapi, radyomiks, texture analizi, yapay zeka.

PREDICTIVE VALUE OF RADIOMICS ANALYSIS OF FLOR-18 FLURODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY IN RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Aim: To determine the role of machine learning methods using radiomics features and clinicopathologic parameters obtained from PET/CT images in predicting pathological complete response (PCR) in breast cancer (BC) patients undergoing initial staging with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (F-18 FDG PET/CT).

Materials and methods: A total of 132 BC patients who underwent pre-treatment F-18 FDG PET/CT imaging and neoadjuvant chemotherapy (NAC) between January 2017 and December 2021 were included in the study. In the LIFEx v7.4.0 application used for radiomics analysis, the primary malignant lesion in the breast was identified on the images of each patient and volumes of interest were created by semi-automatic segmentation method. From each segmented region of interest, 129 radiomics features were obtained and feature selection was performed. The selected features were statistically evaluated together with the patient's clinicopathologic data to create combined models. The data set was randomly divided into training and test groups in a 7:3 ratio. The training data sets were analyzed to determine the best radiomix feature sets with strong correlations with PCR and the sets consisting of radiomics and clinicopathologic parameters. The predictive power of three different machine learning methods, namely "Naive Bayes" (NB), "support vector machines" (SVM) and "random forest" (RF), for PCR after NAC was evaluated. Kaplan-Meier

analysis and log-rank test were used to determine whether there was a statistically significant difference in overall survival between the groups. Univariate and multivariate cox regression analyses were used to evaluate the effects of clinicopathologic variables on overall survival.

Results: PCR was observed in 32 of 132 patients with BC, while 100 patients had residual tumors. Machine learning models used 18 radiomics features and 5 clinicopathologic variables to predict PCR. Among the clinicopathologic variables, immunohistochemical subtype and Ki-67 value were the common features selected by all three machine learning algorithms. When "recursive feature elimination" (RFE) was used as the radiomics feature selection method and "select by filter" (SBF) was used for feature selection by including clinicopathologic data in the radiomics features, the highest correct classification rate of 87.2% was obtained with the RF model. When the molecular subtypes were divided into two subclasses as luminal group and nonluminal group, the mortality risk was 3.77 times higher in the nonluminal group. The PCR rate of the nonluminal subgroup was significantly higher than the luminal group. All 32 patients who underwent PCR to NAC were followed up alive and none of them developed recurrence.

Conclusion: Combining radiomics features obtained from F-18 FDG PET/CT imaging before NAC with clinicopathologic data, machine learning methods were able to predict PCR with high accuracy in patients with BC. Thus, it was concluded that early detection of ineffective NAC can be used as a reliable method that provides significant clinical value in terms of avoiding the toxicity of NAC, preventing cost burden and considering other treatment options.

Key words: Machine learning, PET/CT, F-18 FDG, breast cancer, pathological complete response, neoadjuvant chemotherapy, radiomics, texture analysis, artificial intelligence.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri (MK), önemli morbiditeye neden olan, yüksek insidansı ile sağlık sistemi üzerinde büyük bir yüke yol açan, mortalitesi yüksek malignitelerden biridir. MK kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin de önde gelen nedenlerindendir (1, 2).

Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünyanın birçok yerinde MK'nin görülme sıklığının artmasına rağmen yeni ortaya çıkan görüntüleme modaliteleri ile erken teşhis edilebilmesi ve artan tedavi seçenekleri ile Dünya Sağlık Örgütü mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır (2, 3).

MK tedavisinde hastaların klinik özellikleri, tümörün histopatolojik ve moleküler özellikleri gibi faktörler dikkate alınarak lokal tedavi yöntemleri olan cerrahi rezeksiyon ve postoperatif radyoterapi ile sistemik tedavi yöntemleri olan kemoterapi, hormonoterapi ve moleküler hedefe yönelik tedaviler kullanılır (4, 5). Neoadjuvan kemoterapi (NAK), erken ve lokal ileri evre meme kanseri tedavisinde ameliyattan önce uygulanan, tümör boyutunun küçülmesine, mevcut haliyle inoperabl olan tümörün cerrahiye uygun hale gelmesine veya mastektomi yerine meme koruyucu cerrahinin tercih edilebilmesine olanak sağlayan sistemik bir tedavidir (6).

NAK sonrası cerrahi eksizyon örneklerinin patolojik incelemesinde meme ve aksiller lenf nodlarında invaziv kanser kalmaması olarak tanımlanan patolojik tam

yanıt (PTY) hasta yaşam süreleri için önemli bir prognostik faktör olup rezidü tümör varlığı ise artan nüks riski ile ilişkilidir (7-9).

Yeterince etkin olmayan NAK'nin toksisitesinden kaçınılması, yüksek maliyet yükünün önlenmesi ve diğer tedavi seçeneklerinin dikkate alınması için NAK'den fayda görebilecek hastaların erken dönemde belirlenebilmesi önemlidir (8). Bu amaçla NAK yanıtı ile ilgili öngörücü faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte NAK verilen hastaların genel olarak nasıl takip edileceği ve görüntülemelerin değerlendirilmesi konusunda bugüne kadar standart bir yaklaşım söz konusu değildir.

Radyomiks, tıbbi görüntülerden çıkardığı özellikler ile veri setleri oluşturmayı hedefleyen bir görüntü analizi olup doku ve lezyonun heterojenite, şekil gibi özelliklerinin belirlenerek, demografik, histolojik ve genomik bilgilerle kombine edilebildiği hızlı, güvenilir ve doğru bilgi işlem gücü sağlama potansiyeli ile hastaların tedavi yanıtını değerlendirmede fayda sağlamaktadır (10, 11). Radyomikste amaç bir karar destek sistemi geliştirmek olup çok sayıda hastadan gelen görüntülerden elde edilen bilgiler ve bu alanda yapılan çalışmalar sistemin gücünü artırarak bu konudaki çelişkileri ortadan kaldıracaktır (11). Radyomiks ve yapay zekâ konusu bilim dünyasında son yıllarda oldukça popüler olup artarak ilgi gören, hızla gelişen bir araştırma alanı olmakla birlikte bu alanda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisi (F-18 FDG PET/BT) MK'li hastalarda tanı, evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme, uzak metastaz ve nüks saptamada uzun yıllardır kullanılan invaziv olmayan, tekrarlanabilen, duyarlı bir tetkiktir. Son yıllarda, PET/BT taramaları ile elde edilen radyomiks analizleri birçok kanser türünde tedavi yanıt tahminleri hakkında bilgiler vermektedir (12, 13).

Bu çalışmanın temel amacı MK'li hastalarda NAK öncesi yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinden elde edilen radyomiks özelliklerin klinik ve patolojik parametrelerle birlikte tedavi yanıtını öngörmedeki rolünün belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME DOKUSU

2.1.1. Memenin embriyolojisi ve gelişimi

Meme fetal yaşamın yaklaşık 5-6. haftasında aksilla ile inguinal bölge arasında uzanan süt çizgisi olarak da adlandırılan ektodermal kalınlaşmalardan gelişmeye başlayan apokrin bir salgı bezidir. Normal gelişim aşamasında ektodermal kalınlaşma sadece pektoral bölgede kalır ve altındaki mezoderme ilerlerken süt çizgisi boyunca diğer alanlardaki kalınlaşmalar atrofiye uğrar. Meme parankimi ektodermal, stroması ise mezodermal kökenlidir (14).

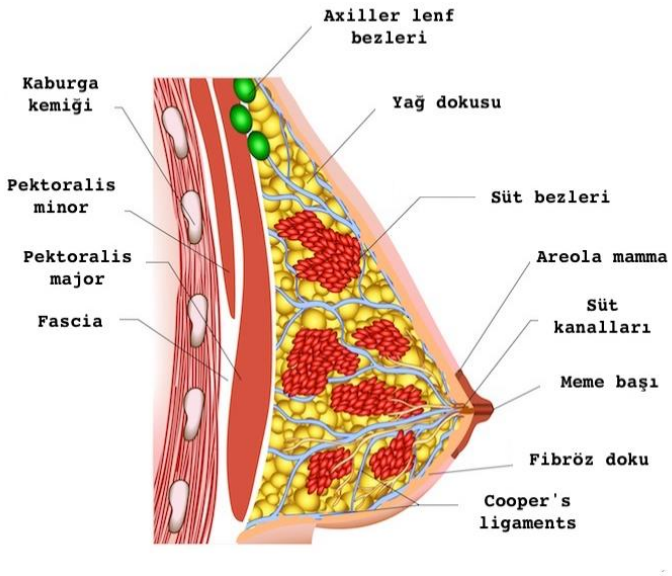
Ektodermal kalınlaşmalardan başlangıçta 15-20 adet tomurcuk oluşur ancak zamanla apoptoza uğrayarak 4 veya 5. interkostal boşlukta birincil meme tomurcuğu olarak adlandırılan bir çift meme tomurcuğu kalır (15). Birincil meme tomurcuğundan oluşan ikincil meme tomurcuğu içerisinde son trimesterde lümen gelişir, süt kanalları oluşur, sekonder dallanmalar ile duktus ve asinüsler ortaya çıkar (15). Meme gelişimi yaşamın ilk iki yılında devam ederken, iki yaş ile telarş arasında duraklamaya uğrar. Puberte döneminde hormonal etkilerle meme dokusu tekrar büyümeye, yağ ve destek dokusu artmaya başlar. Menapozla birlikte memedeki lobüler ve duktal yapılar atrofiye uğrar, glandüler dokunun yerini bağ ve yağ dokusu alır (16).

2.1.2. Meme anatomisi

Meme dokusu torakal fasyanın yüzeyel ve derin tabakaları arasında, toraks duvarı anterolateral kesimlerinde, 2-6. kaburgalar hizasında, sternum lateralinden orta aksiller çizgiye kadar uzanım gösteren bir çift bezdir (16).

Meme dokusu meme bezleri, yağ ve bağ doku olmak üzere üç ana komponentten oluşur. Meme bezi her biri ayrı salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 adet meme lobundan, her lob çok sayıda lobülden, lobüller ise asinüslerden oluşmaktadır. Areola meme başını çevreleyen koyu renkli alandır (Şekil 1).

Fibröz stroma ve destekleyici yapılar memeye şeklini veren Cooper ligamentini oluşturur. Memenin tabanı pektoralis majör kası, obliqus externus abdominis kası ile serratus anterior kası üzerine yerleşmiştir (16).



Şekil 1: Meme anatomisi-sagital kesit

Memenin duyusal innervasyonunu 2-6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları, areolanın inervasyonunu ise 4. interkostal sinir sağlar (17).

Memenin kanlanması başlıca internal torasik arterin dalları, interkostal arterler ve lateral torasik arterden sağlanmakla birlikte internal torasik arter memeyi besleyen asıl arterdir (16). Memenin venöz anatomisi derin meme dokularında arteriyel anatomiye eşlik ederken yüzeyel venöz anatomi değişkendir ve arterlere eşlik etmez (16).

Memenin yüzeyel ve derin lenfatik damarlar aracılığıyla sağlanan lenfatik drenajı ise intramammarian ve aksiller lenf düğümleri ile venöz anatomiye paraleldir. Derin lenfatik kanallar, özellikle meme başı çevresinde daha yüzeyel kutanöz lenfatik pleksusla ilişkilidir. Subareolar pleksustan lenfatik drenaj esas olarak aksiller lenf düğümlerine olur (16).

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

MK kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve neredeyse tüm ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölümlerin de önde gelen nedenidir (18, 19). Kadınlarda kanserlerin %31'ini tek başına MK oluşturmaktadır (20).

MK'nin görülme sıklığı dünya genelinde artarken mortalite oranları gelişmiş ülkelerde azalmakta, gelişmekte olan ülkelerde ise artmaya devam etmektedir (21). GLOBOCAN 2022 yılı verilerine göre dünya çapında tahmini 2.3 milyon yeni MK vakası tespit edilmiş ve tahmini 666.000 kadın MK nedeniyle ölmüştür, bu da tüm kanser ölümlerinin %6.9'una karşılık gelmektedir (1, 2).

MK insidansı ve mortalite oranları farklı coğrafi bölgelerde değişiklikler göstermektedir. En yüksek insidans (>80/100.000) Avustralya, Yeni Zelanda, Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da, en düşük insidans (<40/100.000) Orta Amerika, Doğu ve Orta Afrika ile Güney Orta Asya'da, en yüksek ölüm oranları ise (>20/100.000) Melanezya, Batı Afrika, Mikronezya/Polinezya'da gözlenmektedir (2).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın 2022 verilerine göre dünya genelinde MK insidansı 100.000'de 46.8, mortalite oranı 100.000'de 12.7 iken Türkiye'deki MK insidansı dünya geneli ile benzer şekilde 100.000'de 46.8 olup mortalite oranı ise 100.000'de 12.5'dir (22).

2.2.2. Risk faktörleri

MK'nin nedeni tam olarak bilinememekle birlikte genetik ve çevresel pek çok faktör hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. MK için tanımlanmış risk faktörleri cinsiyet, yaş, aile öyküsü, etnik köken, genetik özellikler, geçmişte MK öyküsü olması gibi değiştirilemeyen faktörler ile yaşam tarzı ve beslenme

alışkınlıkları, obezite, fiziksel hareketsizlik, alkol ve sigara kullanımı, menstrüel faktörler, radyasyon maruziyeti, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi (HRT) gibi değiştirilebilir faktörler olarak ikiye ayrılabilir (23, 24).

Kadın cinsiyet en önemli risk faktörüdür ve kadınlarda MK görülme sıklığı erkeklere göre 100 kat fazladır (25). Cinsiyetin yanı sıra ileri yaş da MK'nin önemli risk faktörlerinden biri olup MK açısından en yaygın demografik grup 50 ila 69 yaş arası kadınlardır (26).

Menarş meme gelişimini ve işlevini doğrudan etkileyen üreme sistemi ile ilişkili endokrin aktivitenin başlangıcını, menopoz ise bitişini ifade eder ve menarş ile menopoz arasındaki süre reprodüktif dönemdir. Östrojene maruz kalınan bu dönemin uzun olması yani erken menarş ve geç menopozun kadınlarda MK riskini artırdığı bilinmektedir (27). Doğum yapmak adet döngüsünü değiştirecek ve hormon maruziyetini azaltacağından hiç doğum yapmamış olmak veya geç yaşta doğum yapmak da MK riskini artırmaktadır. Menopoz öncesi overler tarafından üretilen endojen östrojen ve ana kaynakları oral kontraseptifler ile HRT olan ekzojen östrojenler artan MK riski ile ilişkilidir (28).

MK vakalarının yaklaşık %25'inde aile öyküsü vardır ve iki veya daha fazla birinci derece akrabasında MK olan kadınlarda risk en az 2.5 kat fazladır (29). MK'ne kalıtsal yatkınlık BRCA1 ve BRCA2 (Meme Kanseri 1 ve 2) gibi MK ile ilişkili genlerdeki mutasyonlara bağlanabilir (28).

Siyah ırkta MK insidansı beyaz ırka göre düşük olmasına rağmen MK nedeniyle ölüm oranı %40 daha yüksektir (30).

Yağdan zengin diyet ve kandaki östrojen ile ilişkili hormonların seviyesini yükseltip östrojen reseptör yollarını tetikleyebilmesi nedeniyle aşırı alkol tüketimi de MK riskini artıran faktörlerdendir (28). Sigara kullanımı ile MK arasındaki ilişki tartışmalı olsa da özellikle uzun süre ve erken yaşta sigara kullanımı artan MK riski ile ilişkili bulunmuştur (31). Yeterli fiziksel aktivite MK riskini %9 oranında azaltırken, aşırı kilo MK riskini %10 oranında artırmaktadır (32).

İyonize radyasyon maruziyeti özellikle de ergenlik dönemindeki kadınlarda MK riskini artırmaktadır (33). Menopozdan sonra radyasyon maruzyetinde ise MK riski daha azdır.

2.2.3. Histolojik sınıflandırma

MK histolojik olarak non-invaziv MK, yani kanser hücrelerinin bazal membranı aşmamış halini ifade eden; duktal epitel hücrelerinden köken alan duktal karsinoma in-situ ve lobüler epitel hücrelerinden köken alan lobüler karsinoma in-situ ile çok sayıda alt tipi olan invaziv MK olarak ikiye ayrılabilir (34, 35).

İnvaziv MK histolojik olarak heterojen bir grup olup çoğunluğunu terminal kanallardan kaynaklanan adenokarsinomlar oluşturur. En sık görülen invaziv duktal karsinom vakaların yaklaşık %85'ini, invaziv lobüler karsinom ise %5-15'ini oluşturur (36).

Müsinöz, tübüler ve papiller MK daha az sıklıkta görülen, hormon reseptörü (HR) genelde pozitif olan ve invaziv duktal karsinomlarla kıyaslandığında daha iyi prognoza sahip olan alt tiplerdir (37).

Medüller karsinom tipik olarak östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2) negatif olan kötü prognozlu alt tiptir. Adenoid kistik karsinom ile apokrin karsinom ise tipik olarak ER, PR ve HER2 negatif olan diğer nadir alt tiplerdir (36).

2.2.4. Moleküler sınıflandırma

MK immünohistokimyasal olarak ER, PR, HER2 gen amplifikasyonu ve hücre proliferasyonunu gösteren Ki-67 ekspresyonuna bakılarak Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif, Triple negatif (üçlü negatif, bazal benzeri tip olarak da bilinir) olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 1) (38).

Tablo 1: Meme kanserinde moleküler subtipler

Luminal A	● ER ve/veya PR pozitif ● HER2 negatif ● Ki-67 düşük (<%14)
Luminal B (HER2 negatif)	● ER ve/veya PR pozitif ● HER2 negatif ● Ki-67 yüksek (≥%14)
Luminal B (HER2 pozitif)	● ER ve/veya PR pozitif ● HER2 pozitif
HER2 aşırı eksprese	● HER2 pozitif ● ER ve PR negatif
Triple negatif	● ER ve PR negatif ● HER2 negatif

Tümör hücre çekirdeklerinin %1 ve üzerinde ER ve/veya PR pozitif boyanması HR pozitif olarak adlandırılırken %1-10 oranında boyanma düşük pozitiflik olarak kabul edilir (39).

Allred skorlama sistemine göre ER/PR ile pozitif hücrelerin yüzdesine bağlı olarak yaygınlığı ifade eden 0 ila 5 arasında değişen altı olası orantı skoru bulunmaktadır. ER/PR ile pozitif kanser hücrelerinin yoğunluğuna bağlı olarak ise 0 ila 3 puan arasında değişen dört olası yoğunluk skoru bulunmaktadır (sırası ile negatif, zayıf, orta ve güçlü). Daha sonra yaygınlık ve yoğunluğu ifade eden iki puan toplanarak sekiz olası değere sahip bir nihai puan elde edilir. Allred skorlama sistemine 0-2 puan: negatif, 3-8 puan: pozitif olarak kabul edilir (40, 41).

HER2 reseptörü, epitel hücre çoğalması ve farklılaşmasını kontrol eden tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteindir (42). HER2 ekspresyonu immünohistokimya (İHC) ve in-situ hibridizasyon (İSH) yöntemleri ile değerlendirilebilir. İHC ile HER2 0 ya da 1+ olması HER2 negatif, HER2 3+ olması HER2 pozitif anlamına gelirken, HER2 2+ olması İSH yöntemi ile ek değerlendirme gerektirir (43).

HR durumu ve HER2 gen amplifikasyonu tedavi yönetiminde etkili olduğu gibi prognoz hakkında da bilgi vermekte olup HR pozitif olmayan tümörler genellikle

daha agresif özelliklere sahiptir (44). HER2 amplifikasyonu azalan sağ kalım ve artan nüks riski ile kötü prognostik bir faktördür (45).

İnvaziv MK vakalarının %50'sini iyi prognoza sahip olan luminal A, %20'sini luminal B, %15'ini kötü prognoza işaret eden, lenf noduna metastaz yapma ihtimali yüksek HER2 aşırı eksprese tip ve yaklaşık %15'ini Triple negatif tip oluşturur (46).

Bir proliferasyon belirteci olan Ki-67'nin eşik değeri ile ilgili farklı fikirler bulunmakta olup yapılan bir çalışmada %72'lik duyarlılık ve %77'lik özgüllük ile luminal A'yı luminal B tümörlerinden ayırmak için Ki-67 eşik değeri %13.25 bulunmuş ve klinik kullanımda bu değer %14'e yuvarlanmıştır (47).

2.2.5. Evreleme

Amerikan Kanser Sınıflandırma Ortak Komitesi (AJCC) tarafından anatomik bulgulara dayanan uluslararası kabul görmüş bir evreleme sistemi olan Tümör-Lenf nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemi yayınlanmaktadır. AJCC TNM evrelemesinin 8. versiyonu ile MK evrelemesinde anatomik özelliklere ek olarak biyolojik faktörler gibi prognostik belirteçleri de dahil etmiştir. MK evrelemesi için anatomik özelliklere dayalı TNM sınıflaması Tablo 2'de ve MK evrelemesi Tablo 3'de verilmiştir (48).

Tablo 2: Meme kanserinde Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) sınıflaması

T – Primer tümör:
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor **T0**: Primer tümör yok **Tis (Duktal karsinoma insitu, DKİS)**: Duktal karsinoma in situ **Tis (Paget)**: İnvaziv karsinom ilişkisi olmayan meme başının Paget hastalığı **T1**: ≤20mm altında tümör • T1mi: ≤ 1 mm • T1a: 1 mm<T≤5 mm • T1b: 5 mm<T≤10 mm • T1c: 10 mm<T≤20 mm **T2**: 20 mm<T≤50 mm **T3**: Tümör 50 mm'den büyük **T4**: Herhangi bir boyutta tümör olabilir ancak direkt göğüs duvarı invazyonu veya meme cildi tutulumu varlığı • T4a: Göğüs duvarı invazyonu • T4b: Meme cildinde ülserasyon ve/veya satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange yani portakal kabuğu görünümü de dahil) • T4c: T4a+T4b • T4d: İnflamatuar meme karsinomu

N - Bölgesel lenf nodları:

Klinik Bölgesel Lenf Nodu (cN)

cNx: Değerlendirilemeyen lenf nodu durumu (rezeke edilmiş olabilir)

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)

cN1: İpsilateral mobil level I ve II metastatik lenf nod(ları)

- N1mi: Mikrometastaz, yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm<N< 2 mm lenf nodu metastazı

cN2: Klinik olarak sabit veya fikse ipsilateral seviye I ve II aksiller lenf nodlarına metastaz ya da aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğunda ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz varlığı

- cN2a: Fikse haldeki ipsilateral level I ve/veya II aksiller lenf nodlarında metastaz
- cN2b: Aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğunda sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastazlar

cN3: Seviye I ve II aksiller lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nod(lar)ında metastazlar; veya seviye I ve II aksiller lenf nodu metastazları olan ipsilateral internal mammarian lenf nod(lar)ında; veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

- cN3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ındaki metastaz
- cN3b: Aynı taraf internal mammarian lenf nod(lar)ında ve aksiller lenf nod(lar)ında metastaz
- cN3c: Aynı taraf supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

Patolojik Bölgesel Lenf Nodu (pN)

pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

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 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde mikrometastaz veya makrometastaz ile birlikte klinik olarak internal mammarian lenf nodlarının negatif olması

- pN1mi: Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2mm'den büyük fakat 2.0mm'den büyük değil)
- pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve en az bir metastaz 2.0mm'den büyük
- pN1b: İpsilateral internal mammarian sentinel lenf nodlarında metastaz
- pN1c: pN1a ve pN1b'nin birlikte olması

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemede ipsilateral internal mammarian lenf nodlarının pozitif olması

- pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tümör depositi 2.0mm'den geniş)
- pN2b: Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile birlikte mikroskopik konfirmasyon olsun veya olmasın internal mammarian lenf nodlarında klinik saptanan metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklaviküler lenf nodu metastazı, veya 1 veya daha fazla seviye I veya II aksiller lenf nodu pozitifliği

varlığında ipsilateral internal mammarian lenf nodunun görüntülemede pozitif olması; veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisinde mikrometastaz veya makrometastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

- pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tümör depositi 2.0mm'den geniş); veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
- pN3b: cN2b varlığında pN1a veya pN2a olması; veya pN1b varlığında pN2a olması
- pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

M - Uzak Metastaz

M0: Klinik ve radyolojik uzak metastaz olmaması

- M0(i+) Klinik ve radyolojik uzak metastaz saptanamayan hastada 0,2 mm küçük mikroskobik olarak veya moleküler teknikler kullanılarak kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan diğer lenf nodlarında saptanan uzak metastaz

M1: Klinik ve radyolojik yöntemlerle tespit edilen uzak metastaz (cM1) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik olarak kanıtlanmış metastaz olması (pM1)

Tablo 3: Meme kanseri evrelemesi

EVRE	**TNM Özellikleri**		
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1A	T1	N0	M0
EVRE 1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
EVRE 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EVRE 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EVRE 3C	Herhangi T	N3	M0
EVRE 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.2.6. Prognostik ve prediktif faktörler

Prognostik faktörler, tedavi yokluğunda hastalığın durumunu öngörürken, prediktif faktörler, spesifik bir tedaviye yanıtı öngörür (49). Birçok faktör ise hem prognostik hem prediktif özelliktedir. ER, hormonoterapiye yanıt için prediktif faktör iken aynı zamanda pozitif prognostik bir faktördür ve ER pozitif tümörlerde nüks ihtimali daha azdır. Benzer şekilde HER2, anti-HER2 tedavisine yanıtı öngörürken aynı zamanda kötü prognoz ile ilişkili bir faktördür ve tedavi edilmeyen HER2 pozitif tümörlerde nüks ihtimali daha yüksektir (36).

Aksiller lenf nodu metastazı nüks ve ölümün en önemli belirleyicisi olup tutulan lenf nodu sayısı, tutulum düzeyi, kapsül dışına invazyon durumu da prognozu etkileyen faktörlerdendir (50).

Tümör boyutu ikinci temel prognostik faktör olup büyük tümörler kötü prognoz ve artan aksiller lenf nodu metastaz olasılığı ile ilişkilidir (51). Aksiller lenf nodu tutulumunu etkileyen diğer faktörler tümör derecesi, neovaskülarizasyon, meme başı ve deri tutulumu olması, HR durumu ile HER2 ekspresyonu, yaygın intraduktal komponent varlığıdır (50).

Lenfatik invazyon rekürrens ve aksiller lenf nodu tutulum riskini artırdığı, vasküler invazyon ise uzak metastaz ile ilişkili olduğu saptanmış olan kötü prognostik faktörlerdendir (52).

Tümörde nekroz varlığı hızlı büyüme ile ilişkili olduğundan yaygın nekroz varlığı kötü prognostik faktörlerdendir (53).

NAK yanıtı hastalıksız yaşam süresi için önemli bir belirleyici olup NAK sonrası rezidü hastalık kalması kötü prognostik bir faktördür (7, 8).

2.2.7. Tedavi

Evre 1-3 MK'nin yönetimi radyoloji, nükleer tıp, patoloji, cerrahi onkoloji, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji gibi pek çok bölümün rol aldığı multidisipliner bir yaklaşımla olur. MK tedavisinde lokal tedavi yöntemleri olan cerrahi rezeksiyon

ve postopoeratif radyoterapi ile sistemik tedavi yöntemleri olan kemoterapi, hormonoterapi ve moleküler hedefe yönelik tedaviler kullanılır (4).

2.2.7.1. Cerrahi

MK tedavisinde uygun hastalarda primer tercih edilecek tedavi yöntemi cerrahidir. Hastalığın yaygınlığı, aile öyküsü gibi faktörlere bağlı olarak meme koruyucu cerrahi (MKC) veya mastektomiye karar verilebilir. Geçmiş yıllarda MK cerrahisinde radikal mastektomi tercih edilirken zamanla MKC daha çok tercih edilir hale gelmiştir. Memeye daha önceden radyoterapi uygulanmış olması, yaygın şüpheli mikrokalsifikasyonların varlığı, skleroderma gibi bağ doku hastalıklarının aktif döneminde olmak ve rölatif olarak da multisentrik hastalık MKC için kontrendikasyon oluşturur (54). MKC sonrası lokal nüks oranı %8-20 arasında olup MKC ile mastektomi arasındaki temel fark lokal nüks gelişme riskidir (55). Cerrahide aksilla pozitif vakalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu da yapılır. Aksilla negatif olan vakalarda ise sentinel lenf nodu biyopsisinin sonucuna göre aksiller diseksiyon kararı verilir. Yapılan çalışmalarda aksiller lenf nodu negatif olup aksilla diseksiyonu yapıldığında nüks oranı %0,9-1,4 iken diseksiyon yapılmamış vakalarda %12,5-18,8 olarak bulunmuştur (56). Profilaktik mastektomi özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu kişiler gibi MK açısından yüksek risk grubunda yer alan vakalarda uygulanabilmektedir.

2.2.7.2. Neoadjuvan kemoterapi

NAK erken ve lokal ileri evre MK tedavisinde ameliyattan önce uygulanan, subklinik mikrometastatik hastalığı tedavi etmek, tümör kitlesini azaltmak, mevcut hali ile inoperabl olan tümörün cerrahiye uygun hale gelmesini sağlamak veya mastektomi yerine MKC'nin tercih edilebilmesine olanak sağlamak amacıyla kullanılan sistemik bir tedavidir (6). NAK planlanmasında ve rejim seçiminde tümör histolojisi, derecesi, evresi, ER, PR ve HER2 ekspresyon durumu, tümörün ilaca duyarlılığı gibi faktörlere bakılarak maksimum anti-kanser etki elde edilmeye çalışılır (4). NAK'den fayda görebilecek hastaların erken dönemde tahmin edilebilmesi; yan etkilerden kaçınmak, maliyet yükünü önlemek ve erken dönemde diğer tedavi seçeneklerini dikkate almak açısından önemlidir.

Standart NAK rejimi AC [adriamisin (Doksorubisin), siklofosfamid (Endoxan)] sonrası taksan grubu bir ilaçtan (paklitaksel veya dosetaksel) oluşur. Özellikle BRCA1/2 mutasyonu olan triple negatif MK hastalarında standart rejime karboplatin eklenmesi faydalı olabilir (4). HER2 pozitif MK hastalarında ise transtuzumab (Herceptin) veya pertuzumab gibi Anti-HER2 ilaçlar da tedaviye eklenir (57).

NAK sonrası tümörler kısmi ya da tam yanıtlı olabileceği gibi stabil kalabilir veya progrese hale de gelebilir. Ultrasonografi (USG), mamografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri ile tedavi sonrası NAK yanıtı değerlendirilebilir. Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri sürüm 1.1 (RECIST 1.1)'e göre tam yanıt hedef lezyonların tamamen kaybolması ve kısa aksı 10 mm üzerinde lenf nodu olmamasıdır. Kısmi yanıt hedef lezyonun boyutlarında %30'dan fazla azalma, progresyon ise %20'den fazla artış olarak değerlendirilir (58). Radyolojik görüntülemeler ile klinik olarak yanıtlı hastalarda PTY öngörülmeye çalışılır ancak bazen radyolojik yanıt ile PTY uyumlu olmayabilir.

Bir dizi çalışma NAK sonrası cerrahi eksizyon örneklerinin patolojik incelemesinde meme ve aksiller lenf nodlarında invaziv kanser kalmaması anlamına gelen PTY'ın potansiyel prognostik rolünü araştırmıştır. PTY'ın önemli bir prognostik faktör olduğu, rezidü tümör varlığının ise artan nüks riski ile ilişkili olduğunu ifade eden yayınlar bulunmaktadır (7, 8). Anti HER2 ilaçlar HER2 pozitif MK hastalarında PTY oranını artırır (59). HR negatif hastalarda, reseptör pozitif hastalarla karşılaştırıldığında NAK yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur (60).

Neoadjuvan hormoterapi HR pozitif, kemoterapi alamayacak postmenopozal hastalarda tercih edilir ve MKC oranını artırmaktadır (61). Premenopozal dönemde neoadjuvan hormonoterapi ile ilgili veriler yetersiz olduğundan rutinde önerilmemektedir.

2.2.7.3. Adjuvan sistemik tedavi

Endokrin tedavi, kemoterapi veya moleküler hedefe yönelik tedavilerden oluşan adjuvan sistemik tedavide amaç mikrometastazları yok etmek ve sağ kalımı uzatmaktır. Tümörün özelliklerine göre hastalara hangi tedavinin uygulanacağına

karar verilir. HR pozitif hastaların endokrin tedaviden, HER2 pozitif hastaların anti HER2 tedaviden fayda görmesi beklenir. Aksiller lenf nodu metastazı olan veya nüks riski yüksek MK hastalarında antrasiklinli veya dosetaksel/siklofosfamid içeren ya da AC ve taksan grubundan oluşan adjuvan kemoterapiler önerilmektedir (62).

2.2.7.4. Radyoterapi

Radyoterapi memenin tamamına veya MKC sonrası bir bölümüne, mastektomi sonrası göğüs duvarına ya da lenf nodlarına uygulanabilir. Radyoterapi kararı verilirken yapılan ameliyatın şekli, tümörün özellikleri, ameliyat sonrası cerrahi sınırın durumu, patolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı saptanması, hastanın yaşı veya ek hastalıkları gibi faktörler göz önünde bulundurulur. Mastektomiden sonra bile bazı hastalarda göğüs duvarı veya lenf nodlarında rezidüel hastalık kalma riski nedeniyle radyoterapi ihtiyacı olabilir. Bir meta-analiz, konservatif cerrahi sonrası radyoterapinin yüksek riskli hastalara daha fazla yarar sağladığı, düşük riskli hastalarda ise radyoterapiden vazgeçilebileceğini göstermiştir (63).

2.2.8. Tanı ve görüntüleme yöntemleri

MK ağrı, ele gelen kitle, memede asimetri, ödem veya meme başında çekinti gibi muayene gerektiren bir semptomla teşhis edilebileceği gibi asemptomatik hastada tarama yoluyla da ortaya çıkabilir. Değerlendirme hastanın öyküsü, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ve biyopsiden oluşur. Hekimlerin fizik muayeneleri ve hastaların düzenli olarak her ay yapmaları önerilen kendi kendine meme muayenesi erken teşhis için önemlidir. Taramalar ile erken dönemde tanı alan hastalarda prognoz daha iyi seyredebilmektedir.

Mamografi, MK tespitinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış rutinde uzun zamandır kullanılan tek tarama yöntemidir (64). Mamografi taramasının MK nedeniyle ölüm oranını %15-30 azalttığı gösterilmiştir (65). Mamografi taramasıyla ilgili kılavuzların önerileri tartışmalı olsa da pek çoğu ortalama riskli kadınlarda 40 yaşından itibaren tarama yapılmasını önermektedir. Amerikan Kanser Derneği (ACS) 2015 yılında yayımladığı kılavuzunda 40 ile 44 yaşları arasında mamografi taramasına başlanmasını, 45 yaştan itibaren yıllık, 55 yaşından itibaren iki yılda bir mamografi yapılmasını önermektedir. ACS ayrıca hayat boyu MK riski %20'den fazla olan kadınlarda ek olarak MRG de önermektedir (66). Fibroglandüler ve stromal

komponent oranının yüksek olduğu, yoğun memelerde mamografinin duyarlılığı azalır. İlerleyen yaşlarda ise meme dokusunun yerini yağ dokusu aldıkça, mamografinin duyarlılığı artar.

USG özellikle mamografi duyarlılığının düşük olduğu yoğun meme dokusuna sahip genç kadınlarda MK tespitinde yarar sağlamaktadır (67). Ele gelen kitle varlığında veya mamografide şüpheli lezyon saptandığında USG yapılarak lezyonun boyutu, yerleşimi, solid veya kistik karakterde oluşu, malignite şüphesi, lezyondan biyopsi gerekliliği hakkında ek yararlar sağlanabilir ve gereklilik halinde USG eşliğinde meme biyopsisi yapılabilir.

Yüksek riskli kadınlarda mamografi ve USG'ye ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. On dört çalışmalık bir meta-analizde, MRG'nin (%84,6) mamografi (%38,6) veya USG'ye (%39,6) göre MK açısından daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu belirtilmektedir (68). Meme MRG aksillada patolojik lenf nodu tespit edilmiş hastalarda MK'nin tespiti, mamografi ve USG'de saptanan malignite şüpheli lezyonların preoperatif değerlendirilmesi, ipsilateral veya kontralateral ek tümör odaklarının saptanması, yapılacak cerrahi tipinin belirlenmesi, NAK yanıtının değerlendirilmesi gibi pek çok konuda öne çıkan önemli bir modalitedir (69). Ortalama MK riski taşıyan ve asemptomatik kadınlarda ise rutin meme MRG önerilmemektedir.

F-18 FDG PET/BT MK'nin erken teşhisi amacıyla kullanımı güncel literatür ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarına göre rutinde önerilmemektedir (70, 71). Ancak MK sistemik evrelemesinde, nüks durumunun değerlendirilmesinde ya da tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

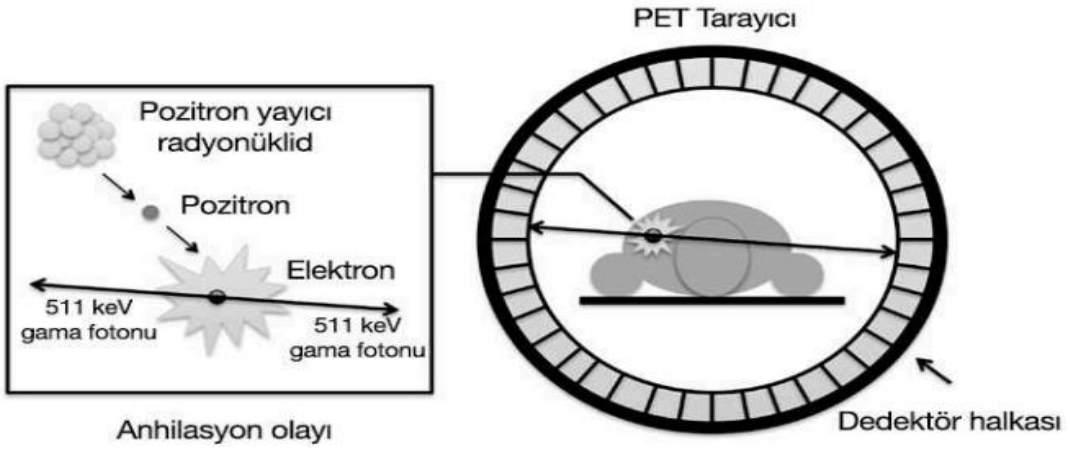
2.3. PET/BT

2.3.1. PET görüntüleme hakkında temel bilgiler

PET ilk klinik uygulamaları nöroloji, kardiyoloji ve onkoloji alanlarında ortaya çıkmış, günümüzde pek çok alanda kullanılan, farmasötiklerin pozitron (β+) yayan radyoizotoplar ile işaretlenmesi ile fonksiyonel görüntüleme imkanı sunan ileri teknolojiye sahip bir tetkiktir (72). İlk dönemde sadece PET cihazı kullanılmakta iken günümüzde BT ile bütünleşmiş halde işlev gören yeni nesil hibrid PET/BT veya

PET/MRG cihazları yaygınlaşmıştır. PET'in fonksiyonel ve metabolik bilgilerini BT'nin anatomik bilgileri ile birleştiren PET/BT yüksek tanısal potansiyeli ile rutin klinik uygulamada sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.

Çekirdeğinde proton fazlalığı olan radyonüklit atomların kararlı hale gelebilmeleri için elektron yakalama (EC) ya da β+ bozunma olmak üzere iki seçeneği vardır. Bir radyonüklit ile radyoaktif bozunum sonucunda ortaya çıkan elementin enerjileri arasındaki fark en az 1.022 Mega elektronvolt (MeV) olmadıkça β+ bozunma gerçekleşmez. β+ bozunmada nötron sayısı bir artarken proton sayısı bir azalmış olur ve kütle numarası değişmeden kalır. β+ çekirdekten salındıktan sonra elektronlar tarafından yavaşlatılır ve enerjisini kaybederek bir elektronla birleşip birbirini yok eder. Kütlenin enerjiye dönüştüğü bu olaya anhilasyon reaksiyonu adı verilir. Anhilasyon reaksiyonu sonucunda birbirine yaklaşık 180° açıyla 511 kiloelektronvolt (keV) enerjili iki gama fotonu oluşur. Oluşan zıt yönlü bu iki foton PET sistemindeki dedektör halkasında, karşılıklı iki dedektör tarafından algılanır. Fotonların yayıldığı "Line of Response" (LOR) adı verilen doğrultu üzerinde bir noktada anhilasyon fotonunun oluştuğu varsayılır (Şekil 2) (73).



Şekil 2: Anhilasyon reaksiyonu ve "Line of Response"

PET görüntüleri anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi amacıyla düşük doz BT görüntüleri ile üst üste çakıştırılarak füzyon hale getirilir ve PET/BT görüntüleri elde edilir. PET görüntülemede farmasötikler F-18, Galyum-68 **(**Ga-68), Karbon-11 (C-11), Azot-13 (N-13), Oksijen-15 (O-15) gibi β+ yayan pek çok

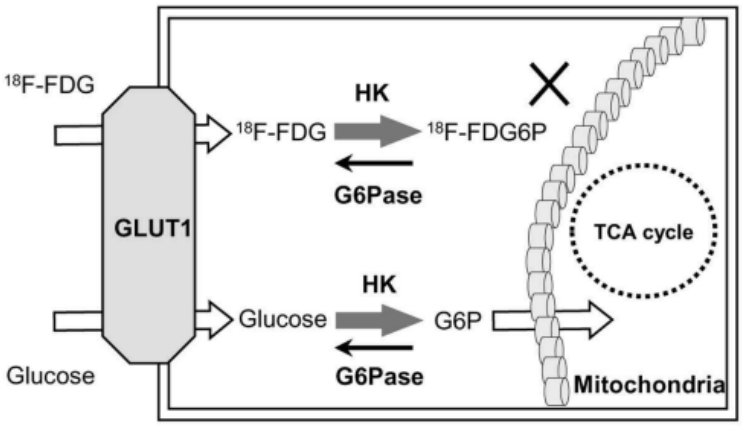
radyoizotop ile işaretlenebilmektedir. En sık kullanılan PET radyonükliti F-18 olup klinik görüntülemede en yaygın kullanılan radyofarmasötik ise F-18 FDG'dir (73).

2.3.2. F-18 FDG PET/BT

F-18 bir siklotron ürünü olup, Oksijen-18 (O-18) ile zenginleştirilmiş suyun yüksek enerjili protonlar ile bombardımana uğratılması sonucu elde edilir. Yüksek β+ bozunma oranı (%97), nispeten düşük maksimum β+ enerjisi (0.64 MeV) ile dokudaki menzilinin kısa olması (2.3 mm), kısmen daha yüksek rezolüsyon ve düşük radyasyon dozu maruziyeti sağlaması, aynı zamanda ideal bir yarı ömre sahip olması (109.7 dakika) gibi nedenlerle rutin klinik pratikte en fazla tercih edilen radyonüklittir (73).

FDG'nin yapısı ve davranışı glukoz ile benzerlik gösterdiğinden F-18 FDG PET/BT görüntülemesinin tekniği glukoz metabolizmasının in vivo görüntülenmesine dayanır. Tümör hücreleri normal dokuya göre yüksek glikolitik hıza sahiptir ve yeterli oksijen varlığında bile enerji ihtiyacını anerobik glikoliz ile sağlamaktadır. Bu duruma Warburg etkisi denir (74).

Tümör hücrelerinde glikoz taşıyıcı protein tip 1 (GLUT-1) başta olmak üzere glikoz taşıyıcılarının ekspresyonunda ve hekzokinaz aktivitesinde artış, glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesinde ise azalma dikkati çekmektedir. Glukoz ve FDG glukoz taşıyıcıları ile hücre içine alınıp hekzokinazlar ile fosforile edilir. Bu aşamadan sonra FDG glukozdan farklı olarak daha fazla metabolize edilmez ve glikoz kullanımıyla orantılı olarak hücre içinde hapsedilir. Böylece tümör hücrelerinde daha fazla F-18 FDG tutulur ve normal ile anormal dokular arasında görüntüleme farklılıkları oluşur (Şekil 3) (75-77).



Şekil 3: Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) hücre içinde tutulum mekanizması

F-18 FDG PET/BT görüntüleme benign ve malign lezyon ayrımı, ilk tanıda metastatik veya paraneoplastik hastalık ile gelen olgularda primer malignitenin bulunması, bilinen malignitenin evrelendirilmesi, tedavi yanıtı değerlendirmesi, rezidü veya rekürrens saptanması, biyopsi için en uygun yerin belirlenmesi, radyoterapi planlaması gibi endikasyonlar ile onkoloji alanında yaygın olarak kullanılır. Ayrıca enfeksiyon ve aterosklerozun değerlendirilmesi, miyokardiyal viabilite, vaskülit, enflamatuar ve romatolojik hastalıkların sistemik tutulumlarının değerlendirilmesi, nörodejeneratif hastalıkların tanısı ve epileptik odak tespiti gibi amaçlarla onkoloji dışı uygulamalarda da kullanımı giderek artış göstermektedir.

2.3.3. Meme kanserinde F-18 FDG PET/BT'nin yeri

Erken evre ve asemptomatik MK hastalarında rutin sistemik görüntüleme önerilmemekte olup şüpheli semptomları veya laboratuvar bulguları olan lokal ileri veya ileri evre MK hastalarında F-18 FDG PET/BT tek seferde tüm vücut görüntülemesine imkan vermesi ile sıklıkla tercih edilmektedir (71). F-18 FDG PET/BT meme parankim yoğunluğundan, uygulanan tedavilerden veya meme protezlerinden etkilenmez ve MK'de duyarlılığı % 68-100, özgüllüğü % 83-100 arasında değişmektedir (78). F-18 FDG PET/BT tanı, evreleme, prognozu öngörme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, nüks saptanması veya radyoterapi planlaması endikasyonlarıyla MK'de kullanılmaktadır (79).

2.3.3.1. Tanı

MK'nin erken teşhisinde rutin F-18 FDG PET/BT kullanımı önerilmemekle birlikte diğer endikasyonlar için yapılan incelemelerde tesadüfen saptanan memedeki fokal tutulumun yüksek malignite riski nedeniyle diğer görüntüleme yöntemleriyle araştırılması ve gereklilik halinde biyopsi ile değerlendirilmesi gerekmektedir (70, 80). Bertagna ve arkadaşlarının meta-analizi diğer endikasyonlar için yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde memede rastlantısal olarak tespit edilen F-18 FDG tutulumunun %60 oranında malignite riski taşıdığını ortaya koymuştur (80).

F-18 FDG PET/BT'nin düşük uzaysal çözünürlüğü nedeniyle memedeki küçük lezyonları tespitinde duyarlılığı düşüktür (81). F-18 FDG tutulumu tümörün diferansiyasyon özellikleri, derecesi, ER/PR durumu veya luminal tipi gibi özelliklerine göre de değişiklik göstermektedir. F-18 FDG tutulumunun maligniteye

özgü olmayıp mastit gibi enflamatuar veya enfeksiyöz durumlarda, fibroadenom, duktal adenom veya fibrokistik değişiklikler gibi benign lezyonlarda da izlenebilmesi düşük özgüllüğe neden olmaktadır (82). Fletcher ve arkadaşları F-18 FDG PET/BT'nin MK'de 2 cm'den büyük tümör boyutunda, agresif tipte veya tümör biyobelirteçlerinin yükselmesi durumunda kullanılmasını önermiş, tarama amacıyla kullanımını önermemiştir (83).

2.3.3.2. Evreleme ve yeniden evreleme

Aksiller lenf nodu metastazı MK'de en önemli prognostik faktörlerden biri olup değerlendirilmesinde altın standart yöntem aksiller lenf nodu diseksiyonu olmakla birlikte lenfödem gibi potansiyel komplikasyonları nedeniyle noninvaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. F-18 FDG PET/BT ise yüksek özgüllüğü ile invaziv yönteme bir alternatif olup aksiller lenf nodu diseksiyon ihtiyacını azaltmaktadır (50, 84).

Yeni tanı konmuş MK hastalarının yaklaşık %6'sı başvuru anında metastatik olup ilk evrelemede uzak metastaz saptanması tedaviyi etkileyeceğinden oldukça önemlidir (85). F-18 FDG-PET/BT'nin tek seferde tüm vücudu taraması ve uzak metastazları tespit edebilme yeteneği diğer görüntüleme yöntemlerine olan en temel üstünlüğüdür ve uzak metastaz tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksektir (86). Bir meta-analiz çalışmasında F-18 FDG PET/BT'nin uzak metastazları saptamada duyarlılığı %96, özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur (79).

MK'nin nüks riski, ilk tedaviden on yıllar sonra da devam etmekte olduğundan hastaların takibine devam edilmesi gerekmektedir (87). F-18 FDG PET/BT MK'de hem lokal nükslerin hem de uzak metastazların tespiti için şüpheli durumlarda yeniden evreleme amacıyla kullanılmakta ve klinik yönetimi etkilemektedir.

2.3.3.3. Tedavi yanıtı belirleme

NAK'ye verilen yanıt önemli bir prognostik faktör olup sonrasında yapılacak ameliyatın kapsamına ve tedavi planına da etki edeceğinden görüntüleme yöntemleri ile yanıt durumunu ve rezidü hastalık varlığını değerlendirmek önemlidir (7, 8). F-18 FDG PET/BT NAK'ye yanıtı değerlendirmede %71-87 arasında duyarlılık ve %66-85 arasında özgüllüğe sahiptir (88). Tedavi sonrası gelişen metabolik değişiklikler tipik olarak tümör boyutunda oluşan anatomik değişikliklerden daha önce

saptanabilmektedir (79). Dolayısıyla F-18 FDG PET/BT konvansiyonel yöntemlere göre tedavi yanıtını daha erken dönemde değerlendirerek mevcut tedavinin uygun olup olmadığına karar verilmesinde etkili olabilir (8).

PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST); PET Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri kılavuzuna göre F-18 FDG PET/BT ile tedaviye yanıt durumu tam metabolik yanıt, parsiyel metabolik yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olmak üzere kategorilere ayrılmaktadır (89).

2.3.3.4. Prognozu öngörme

Yüksek F-18 FDG aviditesi olan MK'lerinin daha kötü sonuçlarla korele olması nedeniyle F-18 FDG PET/BT prognozu öngörmede ek katkı sağlayabilir (90). Primer tümörün SUVmax (maksimum standardize uptake value) değeri, PET/BT'nin en sık kullanılan öngörücü parametresi olmakla birlikte son çalışmalarda MK'de MTV (metabolik tümör volümü) ve TLG (total lezyon glikolizis) gibi hacimsel metabolik parametrelerin sağkalım ile daha anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (91).

2.4. RADYOMİKS

2.4.1. Tanım ve genel bilgiler

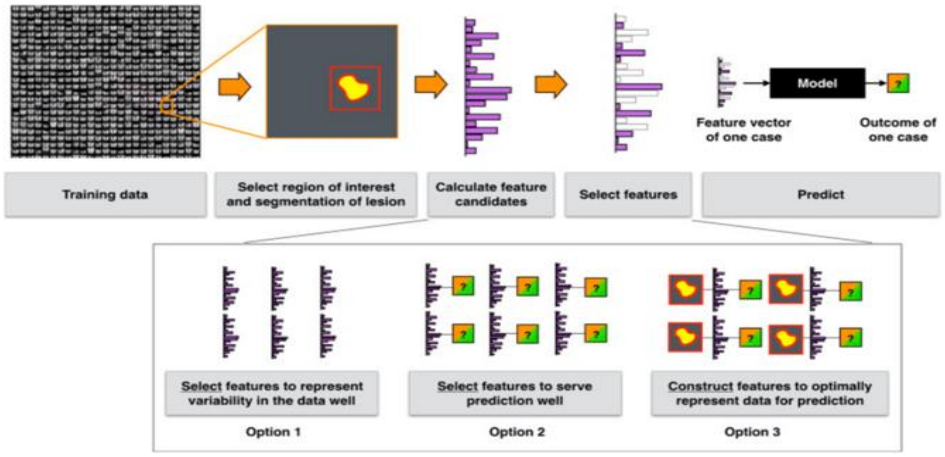
"-omiks" eki biyolojik moleküllerin karakterizasyonunu tanımlamak için kullanılır ve arkasına eklendiği kelimenin detaylı araştırılmasını ifade eder. Örneğin genetik çalışmalar için genomiks, RNA için transkriptomiks, proteinler için proteomiks ve metabolizma için metabolomiks terimleri kullanılır (92). Son yıllarda bu terim radyoloji kelimesinin arkasına eklenerek anatomik, fonksiyonel ve metabolik bilgi vermeyi amaçlayan tıbbi görüntülemelerin moleküler bilgi de verebileceğini ifade etmek için kullanılmaya başlandı. Radyomiks terimi ilk olarak Lambin ve arkadaşları tarafından 2012 yılında kullanılmıştır (93). Radyomiks tıbbi görüntüleri analiz edip doku veya lezyonun heterojenite, şekil gibi özellikleri ile veritabanları oluşturan ve bu verilerin klinik verilerle korelasyonunu araştıran oldukça popüler bir araştırma alanıdır (10, 11). Radiomiks tanısal görüntülerden elde ettiği ideal olarak tekrarlanabilir kalitatif ve kantitatif verilerle insan gözüyle değerlendirilemeyen parametrelerin değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır (94). Radyomiks hastalığın tanı, morbidite, tedavi yanıtı veya prognozu hakkında öngörülerde

bulunmayı, neoplastik lezyonların heterojenitesini değerlendirerek tedavinin hasta ve hastalık özelinde planlanabilmesini yani kişiselleştirilmesini amaçlamaktadır (10, 95).

Kanser oldukça kompleks bir hastalık olup farklı tümör hücrelerinin morfoloji, metabolizma, gen ekspresyonu, proliferasyon, anjiogenez gibi faktörler açısından taşıdığı farklılıklar tümör heterojenitesi olarak adlandırılır ve hastalık progresyonu, metastaz yapma potansiyeli ya da tedaviye direnci belirleyerek onkolojik çalışmaların başarısını etkileyen ana unsurlardan biridir (96). Tıbbi görüntülemeler tümörün mikroskopik değil makroskopik olarak değerlendirilmesine imkan tanıdığından elde edilen verilerin değeri sınırlıdır. Biyopsiler ise tümörün yalnızca küçük bir bölümündeki heterojenite hakkında bilgi sunabilir. Oysa radyomiks radyoloji ve nükleer tıp alanlarında klinik rutinde kullanılmıyor olsa da tıbbi görüntülerden ek özellikler çıkararak taşıdığı potansiyeller ile tüm tümör hacmindeki heterojeniteyi saptayabilmesi, biyopsi yapılmasına gerek kalmadan tümör agresifliğini öngörebilmesi, tedavi planlanması, prognoz ve tedavi yanıtını öngörebilmesi ile özellikle onkoloji alanında kişiselleştirilmiş tıp yolunda umut vadetmektedir (93).

2.4.2. İş akışı

I. Tıbbı görüntülerin elde edilmesi
II. Görüntü üzerinde anlamlı veri içerebilecek alanların belirlenip bölüklenmesi yani ROI **(**Region of Interest**,** ilgi alanı) seçimi ve segmentasyon
III. Segmente edilmiş alandan özellik çıkarma, özellikleri nitelendirme, model oluşturma
IV. Çıkarılan özellikleri kullanarak veri tabanı doldurulması (Şekil 4) (97).



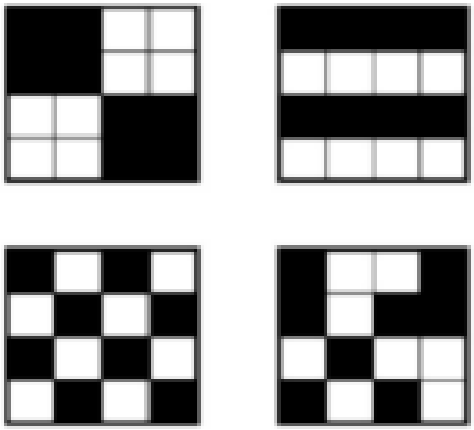
Şekil 4: Radyomiks iş akışı

Görüntü elde edilmesi aşamasında kullanılan cihazlar arasındaki farklar ya da aynı cihazdaki farklı parametre ya da protokollerin kullanılması sorun oluşturabileceğinden özellikle çok merkezli çalışmalarda dikkatli olunmalıdır.

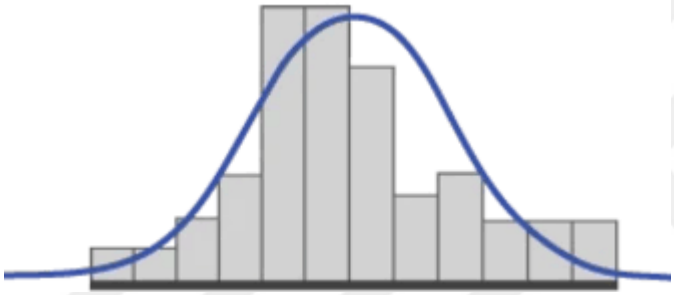
ROI belirlenmesi pek çok tümörün sınırları net olmadığından kritik ve zorlayıcı olabilen bir aşamadır. Bu aşamada tekrarlanabilirlik, zamanın verimli kullanımı, alanın doğru belirlenmesi ve yorumcular arasındaki değişkenlik düzeyi önemlidir. Manuel, otomatik ve yarı-otomatik olmak üzere üç çeşit bölükleme yöntemi vardır. Manuel bölükleme yönteminde tümör konturunun çizen kişiye göre değişkenlik gösterme ihtimali yüksektir. Yarı-otomatik bölükleme yönteminde ise bilgisayar destekli kenar tespitinin ardından manuel düzeltmeler yapılır (97).

Sonraki aşamada yazılım programları aracılığıyla segmente edilen alanın radyomiks özellikleri çıkarılır. Radyomikste çıkarılan özellikler "semantik" ve "agnostik" olmak üzere iki gruba ayrılır. Semantik özellikler şekil, boyut, lokalizasyon veya nekroz gibi rutin de kullanılan özellikler iken agnostik özellikler gözle ayırt edilemeyen, bilgisayar desteği gerektiren, piksel dağılımlarına dayalı nicel özelliklerdir (Tablo 4) (10).

Agnostik özellikler birinci, ikinci ve yüksek dereceli istatistiğe dayalı özellikler olarak üç grupta incelenebilir. Birinci derece istatistiğe dayanan agnostik özellikler mekansal ilişkileri dikkate almadan tek piksel veya tek voksel analize dayanan, ROI'deki gri seviye yoğunluk dağılımlarından bağımsız özelliklerdir (Şekil 5). Histogram, görüntü voksel intensitelerinin grafik haline getirilmesidir (Şekil 6). Histogram grafikleri üzerinden matematiksel hesaplamalar ile voksel intensitelerinin ortalama, ortanca, maksimum, minimum değerleri, intensite dağılımlarının farklılığı (varyans), standart sapma, rastlantısallık (düzensizlik-entropi), homojenlik, tekdüzelik (uniformity), çarpıklık (skewness-asimetri), basıklık (kurtosis) ve SUV değerleri gibi radyomiks özellikler elde edilebilir (98) (Tablo 5).



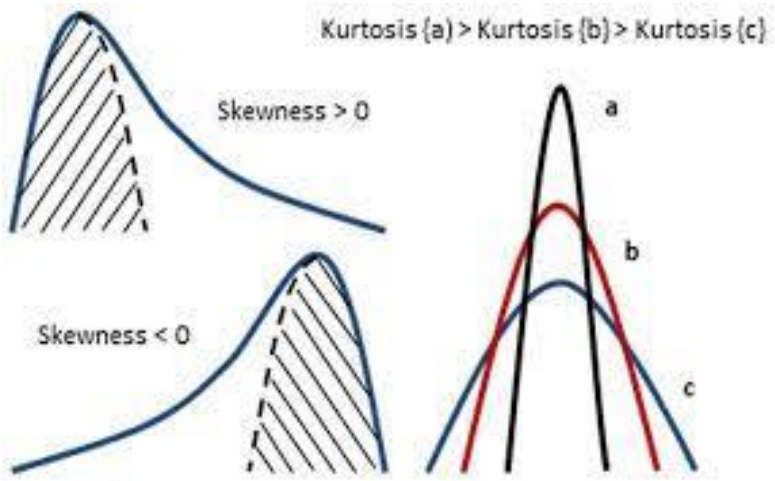
Şekil 5: Histogram grafikleri ve birinci derece istatistiğe dayalı agnostik özellikleri benzer dört farklı desene sahip, siyah-beyaz renklerden oluşan görüntüler



Şekil 6: Histogram grafiği örneği

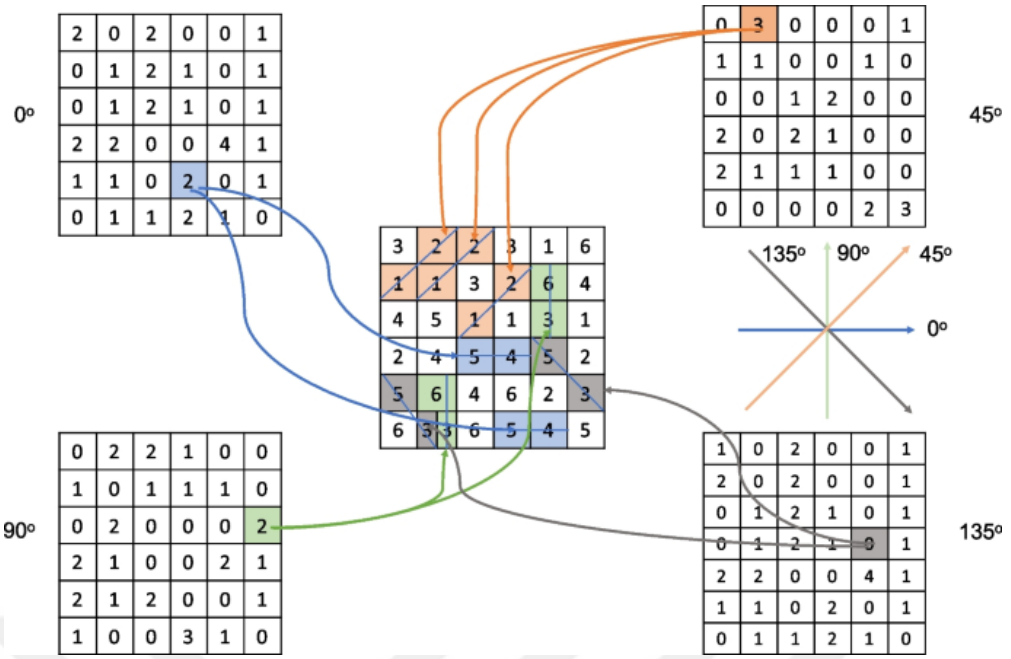
Çarpıklık (Skewness); asimetrisinin bir ölçüsü olup değeri pozitif veya negatif olabilir. Negatif çarpıklık, histogramın sol tarafındaki kuyruğun sağ taraftan daha uzun olduğunu gösterir. Pozitif çarpıklık, sağ taraftaki kuyruğun sol taraftan daha uzun olduğunu gösterir. Sıfır değeri, değerlerin ortalamanın her iki tarafına simetrik dağıldığını ifade eder (98).

Basıklık (Kurtosis); histogramın zirve noktasının bir ölçüsü olup değeri pozitif veya negatif olabilir. Pozitif basıklık, normal dağılımdan daha yüksek bir histogramı, negatif basıklık normal dağılımdan daha düz bir histogramı gösterir (98) (Şekil 7). Kurtosis; normal dağılımda "0" iken histogram basıklaştıkça negatif değerlere, sivrileştikçe pozitif değerlere doğru kayar.

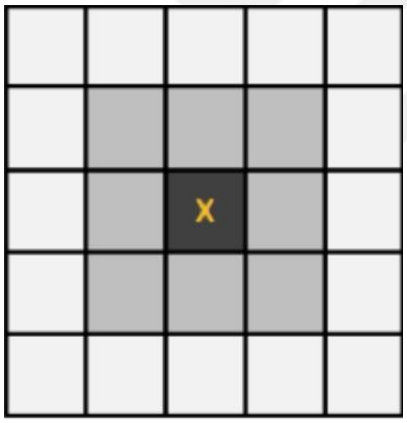


Şekil 7: Skewness ve Kurtosis histogram örnekleri

İkinci derece istatistiğe dayalı agnostik özellikler komşu vokseller arasındaki istatistiksel ilişkiyi inceleyen, doku özelliklerini tanımlayan özelliklerdir. Bu özellikler grey level co-occurence matrix (GLCM); gri düzey eş oluşum matrisi ve neighborhood grey level different matrix (NGLDM); komşu gri düzey fark matrisi adlı matrislerden hesaplanır (99, 100). GLCM, bir görüntüde belirli intensiteye sahip, belirli uzamsal ilişkideki voksel çiftlerinin sıklığını ifade eder. Görüntüdeki her 27 gri düzeyi için matriste bir satır ile bir sütun vardır ve voksel çiftlerinin tekrarlanma sayısına göre bu matris doldurulur (Şekil 8). NGLDM, bir voksel ile, 3 boyutta ona komşu olan 26 vokselin gri düzey farklılığını ölçer ve farklı yazılımlarda neighbouring grey tone difference matrix (NGTDM); komşu gri ton fark matrisi olarak da adlandırılabilir (Şekil 9).



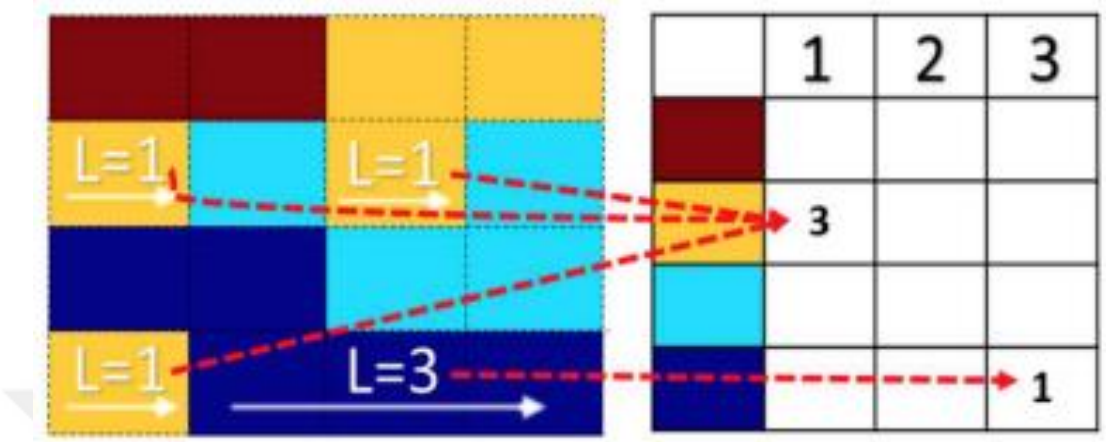
Şekil 8: Gri düzey eş oluşum matrisinin (GLCM) oluşturulması



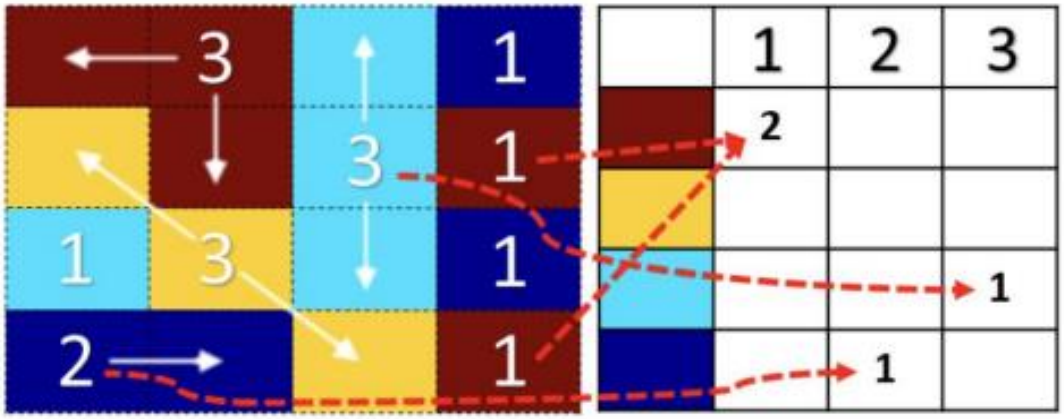
Şekil 9: Komşu gri düzey fark matrisi (NGLDM)

Üçüncü derece istatistiğe dayalı agnostik özellikler (üst düzey istatistik özellikler) 3 veya daha fazla vokselin birbiriyle olan ilişkisini inceleyen grey level run length matrix (GLRLM); gri düzey koşu uzunluk matrisi) ve grey level size zone matrix (GLSZM); gri düzey boyut bölge matrisi adlı matrislerden hesaplanır (101, 102). GLRLM, aynı gri seviyeye sahip voksellerin aralıksız olarak ne kadar devam ettiğini hesaplayarak matris oluşturur ve lezyondaki her gri seviyesi için bir satır, her uzanım mesafesi için bir sütun bulunur (Şekil 10) (10). GLSZM farklı yazılımlarda grey-level zone length matrix (GLZLM); gri seviye bölge uzunluğu matrisi olarak da adlandırılabilir. GLSZM yni gri seviye yoğunluğuna sahip komşu voksellerin sayısını,

komşulukları boyunca ne kadar devam ettiğini ifade eder. Bu matris homojenite alanlarının uzunluğunu değil toplam boyutunu dikkate aldığından, GLCM ve GLRLM'nin aksine, ölçüm yönünden bağımsız tek bir matristen oluşur (Şekil 11).



Şekil 10: Gri düzey koşu uzunluk matrisi (GLRLM)



Şekil 11: Gri düzey alan boyutu matrisi (GLZLM)

Farklı yazılım programları ile elde edilen radyomiks özelliklerin standardizasyonu ve tekrarlanabilirliği açısından dünya çapında kullanılan Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI); Görüntü Biyobelirteç Standardizasyon Girişimi oluşturulmuş olup kullanılan yazılım programının IBSI'ye uygun olması gerekmektedir (103).

Tablo 4: Semantik özelliklere örnekler

Semantik özellikler
Şekil
Boyut
Lokalizasyon
Vaskülarite
Spikülarite
Nekroz

Tablo 5: Agnostik özelliklere örnekler

Birinci dereceli istatistiğe dayalı özellikler	İkinci dereceli ve yüksek dereceli istatistiğe dayalı özellikler
• Ortalama • Ortanca • Çarpıklık • Basıklık • Entropi • Uniformite • SUVmax, SUVmean ve SUVpeak	• GLCM • NGLDM • GLRLM • GLZLM

Tanımlanan ilgi alanından semantik ve agnostik özellikler ile çok sayıda değişkenden oluşan büyük bir veri elde edilmiş olur. Ancak çıkarılan özelliklerin hepsi belirli bir görev için yararlı olmayabilir ya da özelliklerin sayısı çalışmadaki örnek sayısından daha yüksek olabilir. Bu da gerçekte olamayacak kadar yüksek uyumun izlenmesine ve gücün azalmasına neden olur. Bunu aşabilmek için göreve özgü özellikler seçilerek boyut indirgemesi yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılan farklı özellik seçme yöntemleri bulunmaktadır (97).

Elde edilen büyük boyutlardaki bu verinin değerlendirilmesi, gruplandırılması ve model oluşturulması aşamasında basit istatiksel yöntemler yerine makine öğrenimi (ML) ve derin öğrenme algoritmaları yani genel adı ile yapay zeka kullanılmaktadır.

2.5. MAKİNE ÖĞRENİMİ VE MODEL YAPIMI

Yapay zeka terimi, insan zekası gerektiren görevleri bilgisayarların yerine getirmesini ifade eder (104). ML yapay zekanın son yıllarda hızlı gelişim gösteren bir dalı olup kökeni 1950'lerdeki elektronik hesaplamalara dayanmaktadır (105). ML programcının açık bilgisi yerine gözlemlerden öğrenilenlere dayanarak programlanan, istatistiksel çıkarımlar yapabilen algoritmalardır.

Radyomiks özellikler seçildikten sonra hedef değişkenleri ve durumları tahmin etmek için kullanılır. Hedef, bir regresyon modeli veya bir sınıflandırma modeli ile tahmin edilebilir (106). ML modellerinde, eğitim setine dayanarak yüksek boyutlu radyomiks özellikler ile hedef değişkenler arasındaki ilişkiyi öğrenerek tek değişkenli veya kitlesel tek değişkenli regresyonun aksine, çok değişkenli modeller kullanılır (10).

Veriler genellikle eğitim seti ve test seti (doğrulama seti) alt kümelerine ayrılır. Eğitim verileri modeli eğitirken, test verileri eğitilen modelin performansını doğrular. Bu amaçla random forest (RF); rastgele orman, support vector machines (SVM); destek vektör makineleri, Naive Bayes (NB), yapay sinir ağları, doğrusal regresyon gibi modeller kullanılabilir (104).

NB modeli basit bir olasılık dağılımını takip eden özellikleri sınıflandıran ve özelliklerin birbirinden bağımsız olduğunu varsayan bir sınıflandırmadır (104).

SVM modelinde her sınıftaki en yakın noktalardan maksimum uzaklıkta olacak şekilde iki sınıfı ayıran bir eğri tanımlanır. Çizgiye en yakın veri noktalarına destek vektörleri adı verilir ve modelin adı da buradan gelir (104).

RF modeli karar ağaçlarından oluşur ve ormandaki her ağacı oluşturmak için rastgele bir vaka alt kümesini ile rastgele bir özellik alt kümesini seçer. Her ağaç farklı

veri alt kümeleriyle ilgilendiğinden farklıdır. Orman oluşturulduktan sonra her ağaca yeni veriler sunularak sonuçta tüm ağaçların kararları arasında en yaygın olan karar kabul edilir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.12.2023 tarih ve 2023/796 karar no'lu izni ve onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. HASTA GRUBU

Bu çalışmada Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında histopatolojik olarak MK teşhisi doğrulanmış ve ilk evreleme F-18 FDG PET/BT tetkiki amacıyla bölümümüze refere edilmiş kadın hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

NAK'si tamamlanamayan (n:8), tedavi sonrası cevaplı ya da cevapsız olduğunu değerlendirmek amaçlı yeterli veri elde edilemeyen/takibe gelmeyen (n:14), bilateral MK olan (n:3) ve primer MK lezyonu 64 vokselden küçük olan hastalar (n:5) çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç olarak MK nedeniyle NAK almış, tedavi öncesi ilk evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılmış ve NAK sonrasında MK nedeniyle opere edilmiş 132 kadın hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, tanı anında menopoz durumu, histopatolojik ve immünhistokimyasal özellikleri, Ki-67 değeri, grade ve evreleri, NAK protokolleri, operasyon tarihleri, nüks durumları, cerrahi eksizyon örneklerinin

patoloji sonuçları ile eğer ölmüşler ise ölüm tarihleri gibi verilerine hastane bilgi yönetim sistemi ve gereklilik halinde e-nabız sağlık sistemi üzerinden ulaşıldı.

Hastaların NAK öncesi yapılan F-18 FDG PET/BT tetkiklerine ise Picture Archiving Communication Systems (PACS); görüntü arşivleme ve iletişim sistemi üzerinden ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen 132 hastanın NAK sonrası cerrahi eksizyon örneklerinin patolojik incelemesinde meme ve aksiller lenf nodlarında invaziv kanser kalmaması PTY kabul edildi. Sonuç olarak kriterlere uyan ve verileri eksiksiz olan 132 hastanın F-18 FDG PET/BT görüntüleri değerlendirildi ve analizleri yapıldı.

3.2. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ

Hastanemizde meme konseyi kararı ile tedaviye NAK ile başlanması kararı verilen olgulara standart olarak AC sonrası taksan grubu bir ilaç başlanmaktadır. HER2 pozitif MK hastalarında ise transtuzumab veya pertuzumab gibi Anti-HER2 ilaçlar tedaviye eklenmektedir.

3.3. F-18 FDG PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ

3.3.1. Hasta hazırlığı

Kliniğimizde F-18 FDG PET/BT randevusu verilen tüm hastalara çekim öncesi uyulması gereken kurallar sözel ve yazılı olarak aktarılır, onam formu imzalatılır. Hastaların çekimden önce en az 4-6 saat aç kalmaları gerektiği belirtilir. F-18 FDG enjeksiyonu öncesinde kan şekeri ölçülür ve kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların çekimleri başka bir güne ertelenir. Hastalara 0.1 miliküri (mCi)/kg olacak şekilde F-18 FDG enjeksiyonu yapılır. F-18 FDG enjeksiyonu sonrası radyofarmasötiğin biyodağılımının tamamlanması amacıyla 45 dakika-bir saat süreyle hastaların sessiz ve sakin bir odada dinlenmeleri sağlanır. Hidrasyon amacıyla hastaların en az 1-1.5 litre su tüketmeleri istenir. Çekim saati gelen hastaların mesane içerisindeki aktivitelerini boşaltmaları için miksiyon yapması istenir ve hasta PET/BT tarayıcı yatağına yatırılır.

3.3.2. PET/BT çekimi

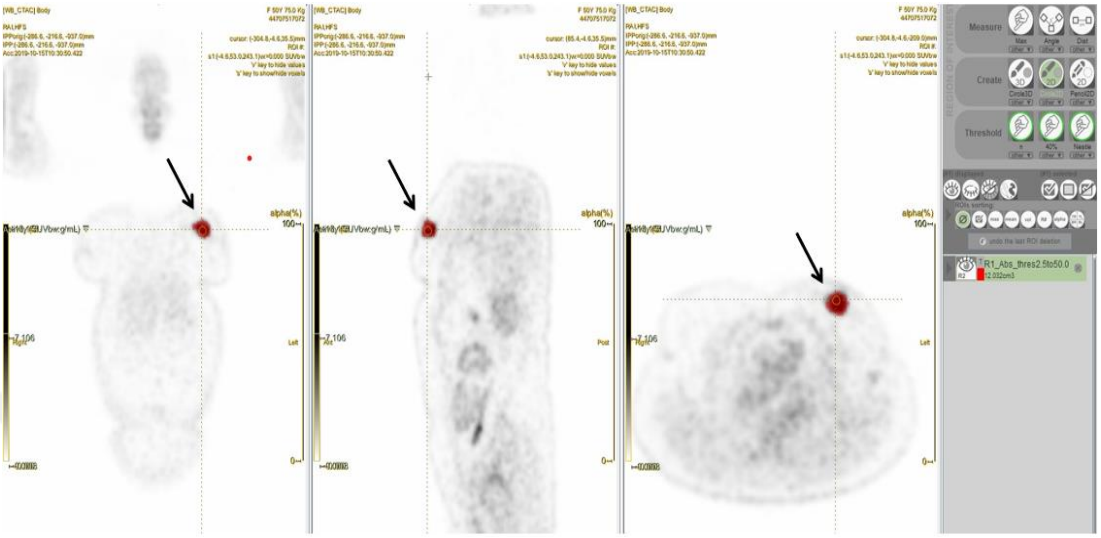
F-18 FDG PET/BT çalışmaları, time-of-flight (TOF) özelliği olan 3 boyutlu (3D) PET tarayıcı ve BT ile entegre Philips Gemini TF PET/BT (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA) tarayıcı sisteminde gerçekleştirildi. Cihazın 16 kesitli Brilliance çok dedektörlü sarmal BT kombinasyonunda (120 kVp; 40–120 mA; dilim kalınlığı: 3,75 mm), sürekli spiral tekniği ile görüntüler elde edildi. BT çekim parametreleri, hastaların vücut kitle indeksine göre 120-140 kV, 50-100 mAS, 0.5 sn BT rotasyonu, 512x512 matris olacak şekilde ayarlandı. PET görüntüleri anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi amacıyla düşük doz BT görüntüleri ile üst üste çakıştırılarak füzyon PET/BT görüntüleri elde edildi. BT görüntülerinin alınması sırasında oral veya intravenöz (IV) kontrast madde kullanılmadı. Hibrit cihazın PET bileşeninde lutesyum-itriyum oksiortosilikat (LYSO) kristali mevcut olup tarama alanı 193 cm uzunluğunda, 12-13 yatak pozisyonunda ve her yatak süresi 1 dk olacak şekilde TOF sistemi ile görüntüler elde edildi. Tarama alanları bazı hastalarda verteksten uyluk proksimaline, bazı hastalarda ise verteksten ayak tabanına kadar belirlendi. Tüm vücut taramalarındaki 3D çekim parametreleri, 128x128'lik bir matrise ve her yatak için %50 çakışma ile 18 cm'lik bir Field of View (FOV); görüntüleme alanına sahipti.

Görüntüler iş istasyonlarında işlenerek/rekonstrükte edilerek; transaksiyel, koronal ve sagital düzlemlerde kesitler ile 3D tüm vücut projeksiyonu (MIP-Maximum Intensity Projection) görüntüleri elde edildi. PET, BT ve ikisinin birleşimi olan füzyon görüntüler hem görsel hem de semikantitatif olarak eş zamanlı değerlendirildi.

3.4. RADYOMİKS ANALİZİ

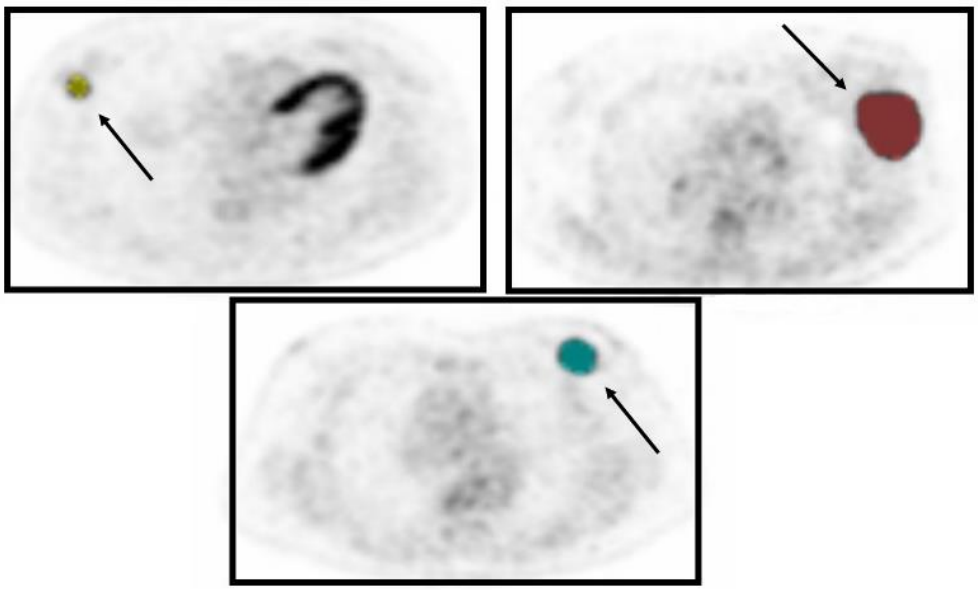
Hastalardaki MK lezyonlarının segmentasyonu ve radiomiks özelliklerinin elde edilmesi IBSI standartlarına uygun tekstür parametreleri bulunan, 3D rekonstrüksiyon tabanlı kesit görüntüleyici içeren, Java dilinde geliştirilmiş ücretsiz bir yazılım olan Local Image Feature Extraction (LIFEx) v7.4.0 (www.lifexsoft.org) kullanılarak yapıldı (107). Hastaların PACS üzerinden elde olunan DICOM formatında alınan görüntüleri farklı bir bilgisayardaki LIFEx yazılımına aktarıldı.

LIFEx uygulamasında hasta görüntüleri değerlendirildikten sonra memedeki primer malign proçesler belirlenerek segmentasyon işlemi yapıldı (Şekil 12).



Şekil 12: Local Image Feature Extraction (LIFEx) yazılımında lezyon segmentasyon ekranı

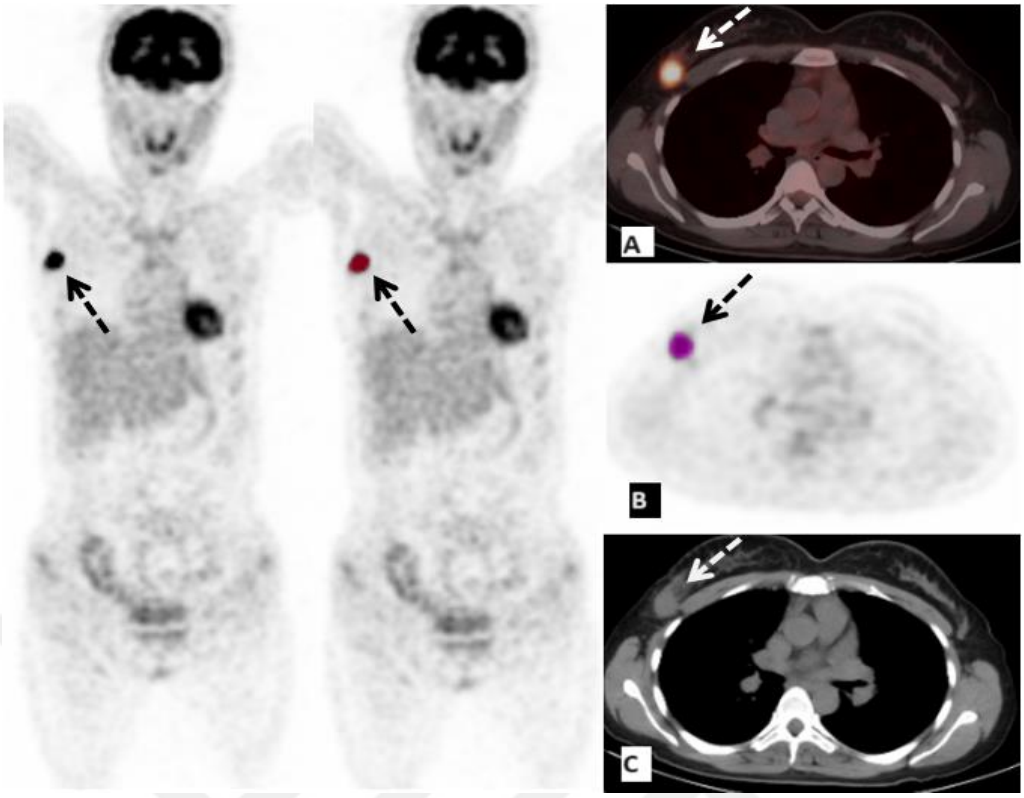
LIFEx kullanım kılavuzunun önerisi doğrultusunda her bir 3D ROI'in en az 64 voksel içermesine dikkat edildi. 3D ROI'ler bitişik voksellerden oluşan tek bir parça halinde computerised tomography attenuation correction (CTAC); bilgisayarlı tomografi atenüasyon düzeltmesi görüntüleri üzerinden artmış F-18 FDG tutulumu gösteren lezyonlar maksimum SUV değerinin %40'ı eşik değer olacak şekilde belirlenip manuel düzeltmeler yapılarak 3D Volume of Interest (VOI); ilgi hacimleri oluşturuldu. Doku analizinin doğru yapılması, lezyonun tamamının heterojenitesinin değerlendirilebilmesi ve parsiyel volüm etkisi gibi olası yanlışlıklardan korunmak için ROI'ler çizilirken özen gösterildi. Dokusal özellik haritası her hasta için yalnızca bir ROI üzerinden hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13: Farklı hastaların memedeki primer malign lezyonlarının aksiyel planda PET görüntülerinden çizilmiş ilgi alanları

Her bir kesitte lezyon sınırları değerlendirilirken komşu yapıların ROI dışında kalmasına dikkat edildi. Gerekli durumlarda BT kesitleri ve MIP görüntüleri ile korelasyon sağlanıp VOI sınırlarında düzeltmeler yapıldı (Şekil 14).

132 hastanın her birinden birer tane olacak şekilde toplamda 132 adet VOI oluşturuldu. Memede lezyon sayısı birden fazla olan hastalarda en büyük lezyon seçildi.



Şekil 14: Hastanın memedeki primer malign lezyonunun segmentasyon öncesi ve sonrası koronal planda PET görüntüleri ile aksiyel planlarda A. PET/BT füzyon görüntüsü, B. ROI çizilmiş PET görüntüsü ve C. BT görüntüsü

Elde edilen 3D VOI'lerden LIFEx uygulamasının Texture-Feature Extraction bölümü kullanılarak şekil ve boyut parametreleri, birinci-ikinci ve yüksek dereceli istatistiksel özellikler gibi semantik ve agnostik radyomiks özelliklerin çıkarım işlemi gerçekleştirildi. Sonuçların listelendiği CSV (comma separated values, virgülle ayrılmış değerler) formatındaki dosya bilgisayar ortamında kaydedilip ilerleyen zamanda CSV formatından excel formatına dönüştürüldü. Hastalardan elde edilen 132 adet VOI'ye ait radyomiks özellikler incelendi ve boyut indirgemesi ve özellik seçimi yapıldı. Seçilen özellikler kombine modeller oluşturmak amacıyla hastanın klinikopatolojik verileri ile birlikte istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.5. MAKİNE ÖĞRENİMİ VE İSTATİKSEL ANALİZ

Radyomiks ve klinik/demografik veriler R programlama dili (versiyon 4.3.2, https://cran.r-project.org/) ile analiz edildi (108). Sayısal ölçümlerin istatistiksel değerlendirmesinde normal dağılıma uygunluk grafiksel (Q-Q grafiği, histogram, vb.)

ve analitik (Shapiro-Wilk normallik testi) yaklaşımlar ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal ölçümleri tanımlamada ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan ölçümlerde ise ortanca ve çeyrekliklerden faydalanıldı. Nitel değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uygunluk, ölçüm türü (sayısal/nitel) ve karşılaştırılacak olan grup sayısı dikkate alınarak parametrik (t-testi, ANOVA, vb.) ve parametrik olmayan (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, vb.) hipotez testlerinden yararlanıldı. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

Hastaların radyomiks özellikleri daha ileri analizler için klinik parametreler ile birleştirilerek özellik vektörleri oluşturuldu. Her bir hastanın memedeki primer malign lezyonundan elde edilen radyomiks özelliklere özellik seçimi ve ML işlemleri yapıldı.

ML algoritmalarının performansı veri yapılarından önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle, modeller eğitilmeden önce verilerin kalite kontrollerinin yapılması ve çeşitli önişlemlerden geçirilmesine ihtiyaç duyulabilmektedir. Radyomiks analizi sonucu elde edilen ve her bir hasta için 129 adet olan radyomiks özellikler ile klinikopatolojik veriler PTY'ı öngörme gücünün değerlendirilmesi için analiz öncesinde çeşitli veri ön işleme aşamalarından geçirildi. Bu aşamalar aşağıda özetlenmiştir:

- Korelasyon filtresi: Birbiri ile yüksek ilişkili değişkenlerin belirlenerek modelden çıkartılması sağlanmıştır. Bu amaçla ilişkinin yönüne bakılmaksızın iki değişken arasında 0.90 ya da üzerinde bir ilişki olduğu durumda ilişkili değişkenlerden birisi analizden çıkartılmıştır.

- Varyans filtresi: İncelenen radyomiks değişkenler arasında sıfıra yakın varyasyona sahip olan değişkenler elenmiştir.

- Standartlaştırma: Radyomiks ölçümler analiz öncesinde z-skorlarına dönüştürülmüştür.

PTY durumunu öngörmede etkili olabilecek radyomiks özellikler ve klinik değişkenler çeşitli değişken seçim yöntemleri ile belirlendi. Bu amaçla iki farklı değişken seçim yöntemi üzerinde duruldu.

i. Recursive feature elimination (RFE); geriye dönük değişken eleme,
ii. Select by filter (SBF); filtre tabanı seçim.

Hastaların tedavi sonrası PTY durumlarının radyomiks ve klinik/demografik bulgular yardımıyla tahmin edilmesi amacıyla çeşitli ML ile modelleme yapıldı. Bu amaçla RF, NB ve SVM makine öğrenme modelleri ile PTY durumlarının öngörülmesi amaçlandı. Veri setinde çok fazla sayıda radyomiks özniteliğin yanında klinik ve demografik bilgilerin de bulunması nedeniyle modele en fazla katkı veren değişkenler seçilerek modelleme süreci yürütüldü.

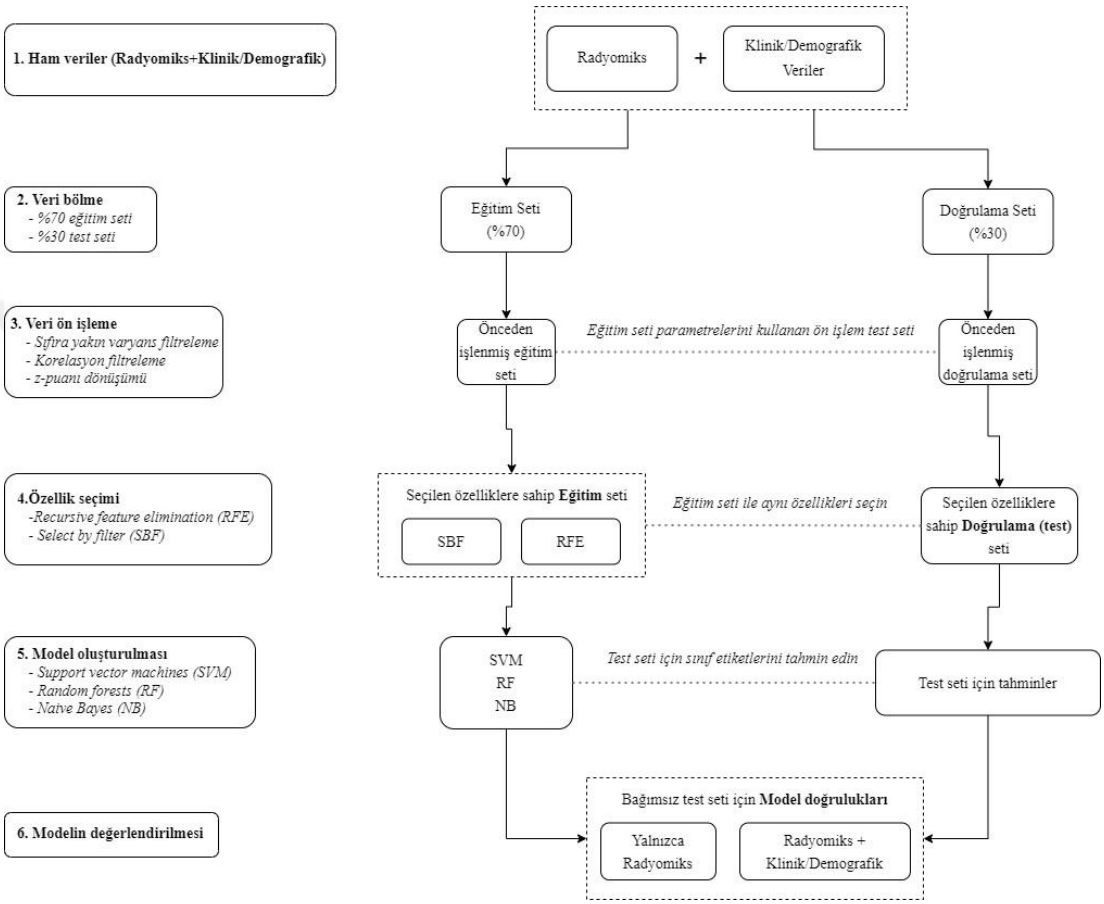
RFE ve SBF değişken seçim yöntemleri RF, SVM ve NB makine öğrenme teknikleri ile birlikte kullanılarak PTY sonuçlarını öngörmede etkili olan radyomiks ve klinik değişkenler seçildi. Değişken seçiminde 5 parça ve 10 tekrarlı çapraz geçerlilik (cross validation) yöntemi ile model parametreleri optimize edildi. Elde edilen sonuçların şansa bağlı etkilerini ortadan kaldırabilmek adına her değişken seçim yöntemi 21 defa tekrar edildi ve bu tekrarlı modeller içerisinde en az **11 ve üzeri defa** seçilen değişkenler belirlendi. Değişken seçim analizleri R programlama dilinde (versiyon 4.3.2, https://cran.r-project.org/) "**caret**" paketi ile gerçekleştirildi (108).

Sınıflandırma görevine ilişkin tahmin performansını değerlendirmek için eğitim (%70) ve doğrulama (%30) veri kümeleri oluşturuldu. Eğitim setinde 132 hastanın 93'ü (%70,45), doğrulama setinde ise 39'u (%29,54) ele alındı.

Eğitim veri setleri üzerinde ayrı ayrı analizler yapılarak PTY ile güçlü korelasyonlara sahip en iyi radyomiks özellik setleri ile radyomiks ve klinik parametrelerden oluşan setler belirlendi. En iyi korelasyon gösteren özellikler ve parametreler, sonraki adımlarda PTY tahmininin analizleri için kullanıldı. Eğitim setinde elde edilen doğruluklara dayalı olarak her bir ML yöntemi için en iyi model seti ayarladıktan sonra MLmsınıflandırıcılarının tahmin performansları, doğrulama setlerinde ölçüldü.

Sınıflandırma modellerinin performansları hem balanced accuracy (dengeli doğruluk), hem de AUC (area under curve; eğri altında kalan alan) ölçüm yöntemleri ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde izlenilen iş akışı Şekil 15'de verilmiştir.



Şekil 15: İstatistiksel analiz iş akışı

Overall survival; genel sağkalım (OS) hastaların MK tanısı aldığı tarih ile ölüm tarihi arasındaki zaman aralığı olup ay olarak ele alındı. Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile OS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına bakıldı. Klinikopatolojik değişkenlerin OS üzerindeki etkilerini değerlendirmek için ise tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizleri kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde p değeri 0,20'nin altında olan tüm değişkenler çok değişkenli cox regresyon modeline dahil edildi ve yapılan analizde 0,05'ten küçük olan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Analizler için TURCOSA (Turcosa Analitik Çözümlemeler Yazılım Teknoloji ve Tic. Ltd. Şti, Türkiye, https://www.turcosa.com.tr/) istatistik yazılımı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 HASTALARA AİT GENEL BİLGİLER

Çalışmaya dahil edilen 132 MK'li hastanın tamamı kadındı. Hastaların yaşları 24 ila 75 arasında değişmekteydi (Tablo 6)

Tablo 6: Hastaların yaş özellikleri

Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
132	**24**	**75**	**49,55**	**9,884**

Hastaların histopatolojik subgrupları; 127'si (%96,2) invaziv duktal karsinom, 3'ü (%2,3) invaziv lobüler karsinom, 1'i (%0,8) nöroendokrin diferensiyasyon gösteren karsinom, 1'i (%0,8) skuamoz hücreli karsinom idi.

Hastalar Allred skorlama sistemine göre ER/PR pozitifliği açısından incelendiğinde (0-2 puan: negatif, 3-8 puan: pozitif) 92 hasta (%69,7) HR+; 40 hasta (%30,3) HR- idi. HER2+ olan hasta sayısı 48 (%36,4) idi. Ki-67 indeksi <%14 olan hasta sayısı 17 (%12,9), ≥%14 olan hasta sayısı 115 (%87,1) idi. Ki-67 minimum değeri %5, maksimum değeri %90, ortalama Ki-67 değeri ise %46 idi.

Hastalar ER, PR, HER2 gen amplifikasyonu ve Ki-67 ekspresyonuna bakılarak immünohistokimyasal açıdan değerlendirildiğinde 11 hasta (%8,3) luminal A, 54 hasta (%40,9) luminal B HER2-, 27 hasta (%20,5) luminal B HER2+, 21 hasta (%15,9)

HER2 aşırı eksprese ve 19 hasta (%14,4) triple negatif idi. Hastaların klinikopatolojik verileri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: 132 meme kanseri hastasının klinikopatolojik verileri

Özellikler	**Kategori**	**N**	**%**
Menopoz Durumu	Premenopoz	67	50,8
	Postmenopoz	65	49,2
Aksiller metastaz		119	90,2
Uzak Metastaz		4	3,0
HR Pozitif		92	69,7
HR Negatif		40	30,3
HER2 Pozitif		48	36,4
Moleküler Subtip	Luminal A	11	8,3
	Luminal B HER2 negatif	54	40,9
	Luminal B HER2 pozitif	27	20,5
	HER2 aşırı eksprese	21	15,9
	Triple negatif	19	14,4
Histolojik Tip	İnvaziv duktal karsinom	127	96,2
	İnvaziv lobüler karsinom	3	2,3
	Diğer	2	1,6
Ki-67	<%14	17	12,9
	>%14	115	87,1
PTY	Var	32	24,2
	Yok	100	75,8
Nüks	Var	19	14,4
	Yok	113	85,6
Mortalite	Var	10	7,6
	Yok	122	92,4
N: Kişi sayısı, HR: Hormon reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2, PTY: Patolojik tam yanıt			

Hastaların operasyon öncesi patoloji raporları nihai grade açısından incelendiğinde 4 hastanın (%3) grade 1, 100 hastanın (%75,8) grade 2 ve 28 hastanın (%21,2) grade 3 olduğu saptanmıştır. Hastaların evre ve grade özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Hastaların evre ve grade özellikleri

		N	%
Evre	Evre 1B	6	4,5
	Evre 2A	19	14,4
	Evre 2B	37	28,0
	Evre 3A	35	26,5
	Evre 3B	17	12,9
	Evre 3C	14	10,6
	Evre 4	4	3,0
Grade	Grade 1	4	3
	Grade 2	100	75,8
	Grade 3	28	21,2

N: kişi sayısı

Hastaların primer malign lezyonları metabolik parametreler (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) açısından değerlendirildiğinde oldukça heterojen bir grup olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların primer meme kanseri lezyonlarının metabolik parametreleri

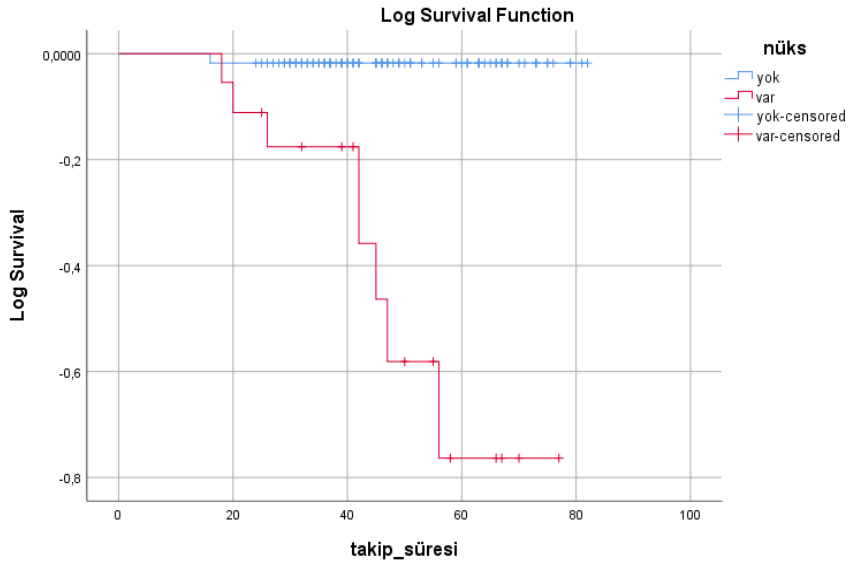
	Minimum	Maximum	Ortalama	Ortanca	Standart Sapma
SUV_{max}	1,3	29,6	8,661		5,5072
SUV_{mean}	0,8	13,7	4,887		2,7474
MTV	2,0	151,0		7,350	20,4649
TLG	3,199	1104,753		33,027	149,56

SUVmaks: Maksimum standardize uptake value, SUVmean: Ortalama standardize uptake value, MTV: Metabolik tümör volümü, TLG: Total lezyon glikolizis

MK'li 132 hastadan 84'üne (%63,6) tanıdan sonra standart NAK rejimi olarak AC+paklitaksel verilmiştir. HER2 pozitif olan 48 MK hastasında (%36,4) ise AC+paklitaksele ek olarak herceptin tedaviye eklenmiştir. Hastalara ortalama 12 kür NAK verilmiş ve NAK sonrası ortalama 1.5 ay içinde opere edilmişlerdir.

MK'li 132 hastanın tanı tarihinden itibaren en az iki yıldır takip edildiği bilinmekte olup ortanca takip süresi 45,5 aydır. Takip sona erdiğinde 19 hastada (%14,4) nüks gelişmiştir. 113 hastada (%85,6) ise nüks saptanmamıştır. Ortanca nükssüz sağ kalım süresi 72,739 (%95 CI: 68,930-76,548) aydır. Takip süresince nüks

gelişen 19 hastanın 8'i ölürken, nüks gelişmeyen hastaların ise 2'si ölmüştür (x^2:34,786, p<0.001). Nüks gelişenlerde ortanca OS 56,86 ay (%95 CI:46,55-67,17), nüks gelişmeyen grupta ise ortanca OS 80,83 ay (%95 CI: 79,23-82,44) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Şekil 16).

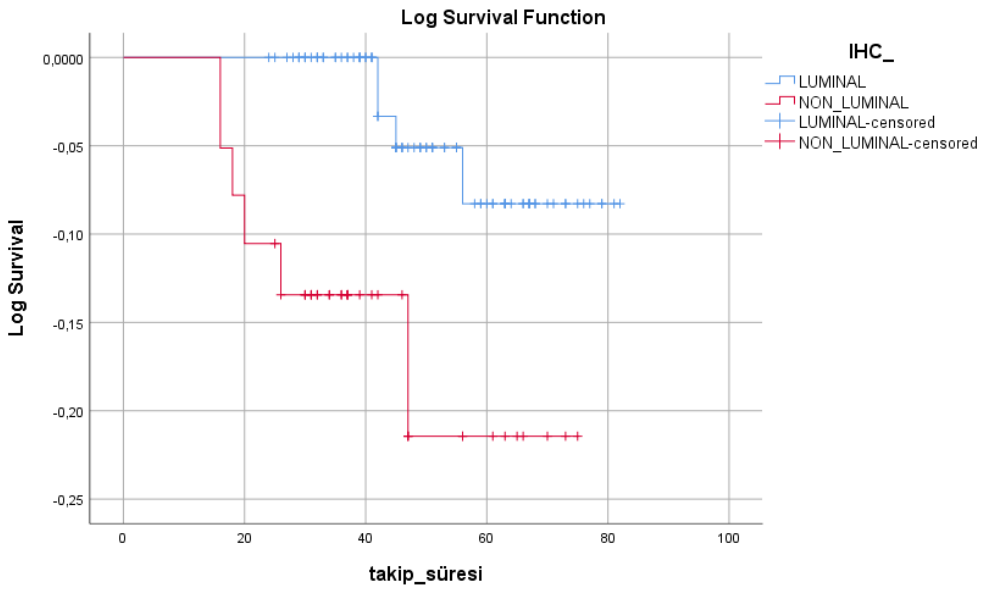


Şekil 16: Nüks gelişen ve gelişmeyen grupların ortalama yaşam sürelerinin grafiği

Hastaların 10'u (%7,6) takiplerde ölmüş ve 122'si (%92,4) sağ olarak takip edilmekte olup ortanca OS 77,013 (%95 CI: 74,061-79,965) aydır.

Moleküler subtipler beş alt sınıfa ayrıldığında mortalite üzerinde anlamlı etki saptanmazken luminal A ve B'den oluşan luminal grup (92 hasta) ile HER2 aşırı eksprese eden alt tip ve triple negatif alt tipten oluşan nonluminal grup (40 hasta) olmak üzere iki alt sınıfa ayrıldığında mortalite üzerine anlamlı etkiye sahip olabileceği belirlendi [p: 0,062, HR:3,769, (%95 CI:0,933-15,217)]. Böylece nonluminal tip MK hastalarında luminal tip MK hastalarına göre mortalite riskinin 3.77 kat yüksek olduğu saptandı.

Luminal alt grupta ortanca OS 79,29 ay (%95 CI:76,718-81,860) iken nonluminal alt grupta ise 66,11 ay (%95 CI:59,532-72,682) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır [p=0,018, HR:4,630 (%95 CI:1,295-16,556)] (Şekil 17).



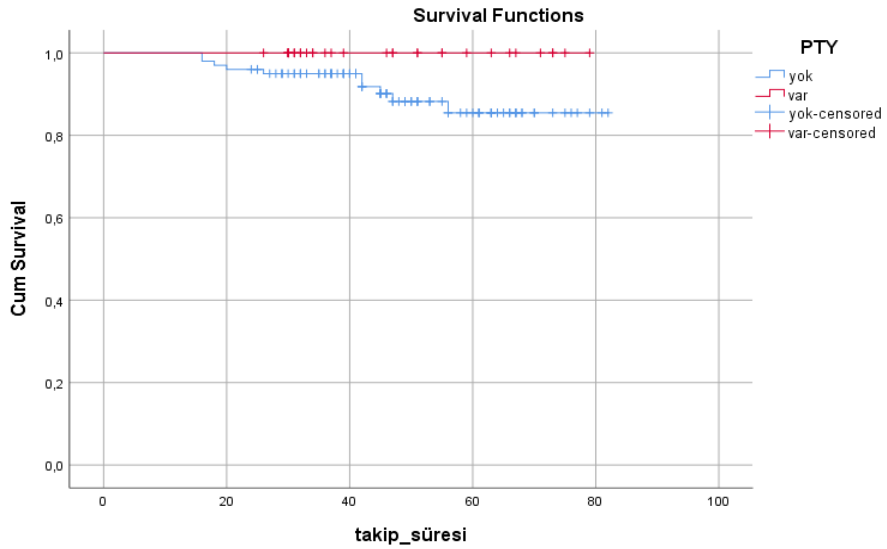
Şekil 17: Luminal ve nonluminal alt gruplar arasındaki genel yaşam süreleri

NAK sonrası cerrahi eksizyon örneklerinin patolojik incelemesinde 32 hastada (%24,2) meme ve aksiller lenf nodlarında invaziv kanser kalmamış olup PTY olarak kabul edilmiştir. 100 hastada (%75,8) ise rezidü tümör bulunmaktadır. PTY alınamayan 100 hastanın (%75,8) 7'sinde (%5,3) minimal rezidüel hastalık tespit edilmiş olup mikroskopik odaklar halinde tümör hücreleri izlenmiş ve rezidü tümör boyutu patoloji raporunda belirtilememiş idi. 80 hastada (%60,6) gros rezidüel hastalık izlenmiştir. 13 hastada (%9,8) ise memede rezidü tümör saptanmamış ancak aksiller lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların cerrahi eksizyon örneklerinin patolojik inceleme sonuçları

Histopatolojik cevap	Hasta sayısı (%)
Patolojik tam yanıt	32 (%24,2)
Minimal rezidüel hastalık	7 (%5,3)
Gros rezidüel hastalık	80 (%60,6)
Aksillada rezidüel metastaz	13 (9,8)

NAK'ye PTY alınan 32 MK hastasının tamamı sağ olarak takip edilmekte olup hiçbirinde nüks gelişmemiştir (Şekil 18).



Şekil 18: En az iki yıldır takip edilen ve ortanca takip süresi 45,5 ay olan hastalarda patolojik tam yanıt (PTY) değişkenine ilişkin yaşam fonksiyonu grafiği

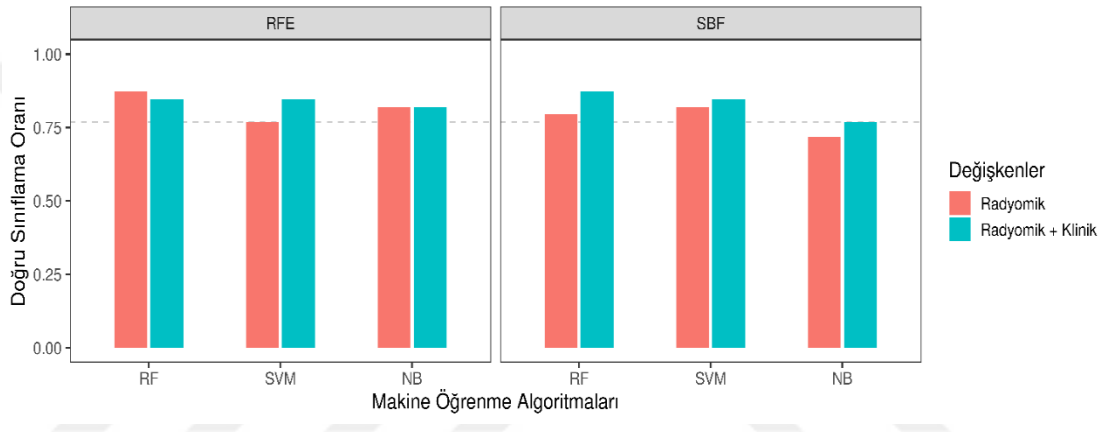
Hastaların İHC alt tipleri ile PTY arasındaki korelasyonuna bakıldığında nonluminal alt grubun PTY oranı luminal gruba göre anlamlı daha yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11: Meme kanserli hastalarda immünohistokimyasal alt tipler ile patolojik tam yanıt durumu arasındaki ilişki

İHC		**PTY**		**Karşılaştırma**	
		Yok n(%)	Var n(%)	X^2	p
Luminal		78(%78)	14 (%43.8)	13.465	<0.001
Non-luminal		22(%22)	18(%56.3)		
				16.852	0.002
	Luminal A	11 (%11)	0		
	Luminal B-HER2-	47(%47)	7(%21.9)		
	Luminal B-HER2+	20(%11)	7(%21.9)		
	HER2+	11(%11)	10(%31.3)		
	Triple-	11(%11)	8(%25)		
İHC:İmmünohistokimya, PTY: Patolojik tam yanıt, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2, x^2: ki kare değeri, p: olasılık değeri					

4.2. MAKİNE ÖĞRENİM VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ SONUÇLARI

PTY durumunu öngörmek amacıyla kurulan ML modellerine ait sonuçlar Tablo 12'de verilmiştir. Modellerin sınıflama performansları Şekil 19'da sunulmuştur. Bağımsız test kümesi PTY pozitif olan 9 hasta ve negatif olan 30 hasta olmak üzere 39 hastadan oluşmaktadır. Test kümesi için en düşük sınıflama performansının 30/39 = 0.769 olduğu görülmektedir. Bu eşik değeri Şekil 19'da kesikli çizgi ile gösterilmiştir. ML modelleri genel olarak değerlendirildiğinde NB modelinin, SVM ve RF modellerine göre düşük performans gösterdiği, her iki özellik seçim yöntemi ile en üstün performansa sahip modelin RF olduğu görülmektedir (Şekil 19).



Şekil 19: Patolojik tam yanıtı öngörmede makine öğrenme algoritmalarının dengeli doğruluk performansı (RFE: Recursive feature elimination; geriye dönük değişken eleme, SBF: Select by filter; filtre tabanı seçim, RF: Random forest; rastgele orman, SVM: Support vector machines; destek vektör makineleri, NB: Naive Bayes)

PTY tahmininde ML modellerine katkı sunan radyomiks özellikler ve klinik parametreler ile modellerin sınıflama oranlarının verildiği Tablo 12 incelendiğinde; tüm modellerin % 76,9 ila %87,2 değerleri arasında bir oranda PTY durumunu doğru tahmin ettikleri görülmektedir. Patolojik tam yanıt tahmininde makine öğrenim modellerinin AUC ölçüm yöntemi ile sınıflama performansları değerlendirildiğinde yine RF modeli 0.815 değeri ile her iki özellik seçiminde en iyi performansı göstermiştir (Tablo 13).

Modellere giren onsekiz adet radyomiks özellik mevcut olup bu özelliklerin isimleri ve IBSI referans kimlikleri şöyledir;

- Morphological compacity (IBSI no yok); radyomiks nitelik (R) 6,
- Morphological sphericity (IBSI no: QCFX); R10
- Morphological sphere diameter (IBSI no yok); R14,
- ()Intensity based area under curve CIVH (SUVbw) (IBSI no:yok); R36,
- Intensity histogram minimum grey level (IBSI no: 1PR8); R47
- Intensity histogram mode (IBSI no: AMMC); R55
- Intensity histogram maximum histogram gradient grey level (IBSI no: 8E6O); R69
- Grey level co-occurrence matrix (GLCM) based joint maximum (IBSI no: GYBY); R74
- GLCM based cluster prominence (IBSI no: AE86); R97
- GLRLM based long runs emphasis (IBSI no: W4KF); R99
- GLRLM based long run high grey level emphasis (IBSI no: 3KUM); R105
- Neighbourhood grey tone difference matrix (NGTDM) based contrast (IBSI no: 65HE); R110
- NGTDM based busyness (IBSI no: NQ30); R111
- NGTDM based strength (IBSI no: 1X9X); R113
- Grey level size zone matrix (GLSZM) based small zone emphasis (IBSI no: 5QRC); R114
- GLSZM based large zone low grey level emphasis (IBSI no: YH51); R120
- GLSZM based normalised grey level nonuniformity (IBSI no: Y1RO); R123
- GLSZM based zone size variance (IBSI no: 3NSA); R128 olarak görülmektedir.

Modellere dahil olan klinik özellikler ise;

- İHC
- Ki-67
- Evre
- Grade ve
- Yaş olarak görülmekte olup PTY tahmininde ML modellerine giren radyomiks özellikler ve klinik parametreler ile modellerin sınıflama oranları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Patolojik tam yanıt tahmininde makine öğrenim modellerine giren radyomiks özellikler ve klinik parametreler ile modellerin sınıflama oranları

ML algoritması	Özellik seçim yöntemi	Seçilen özellikler		Uygun ML modelleri (Test seti doğruluğu)	
		Radyomiks Özellik (IBSI kodu)	Klinik Özellik	Radyomiks	Radyomiks + Klinik
RF	RFE	R6, R14, R74(GYBY), R99(W4KF), R120(YH51), R123(Y1RO), R128(3NSA)	İHC, Ki-67, evre, grade, yaş	**0,872**	0,846
	SBF	R36, R47(1PR8), R55(AMMC), R69 (8E6O), R105(3KUM), R110(65HE), R111(NQ30), R113(1X9X), R114(5QRC), R123(Y1RO)	İHC, Ki-67	0,795	**0,872**
SVM	RFE	R10(QCFX) R113(1X9X), R114(5QRC), R97(AE86), R120(YH51), R123(Y1RO)	İHC, Ki-67	0,769	0,846
	SBF	R36, R47(1PR8), R55(AMMC), R69 (8E6O), R105(3KUM), R110(65HE), R111(NQ30), R113(1X9X), R114(5QRC), R123(Y1RO)	İHC, Ki-67	0,820	0,846
NB	RFE	R114(5QRC)	İHC, Ki-67	0,820	0,820
	SBF	R36, R47(1PR8), R55(AMMC) R69 (8E6O), R105(3KUM), R110(65HE), R111(NQ30), R113(1X9X), R114(5QRC), R123(Y1RO)	İHC, Ki-67	0,718	0,769

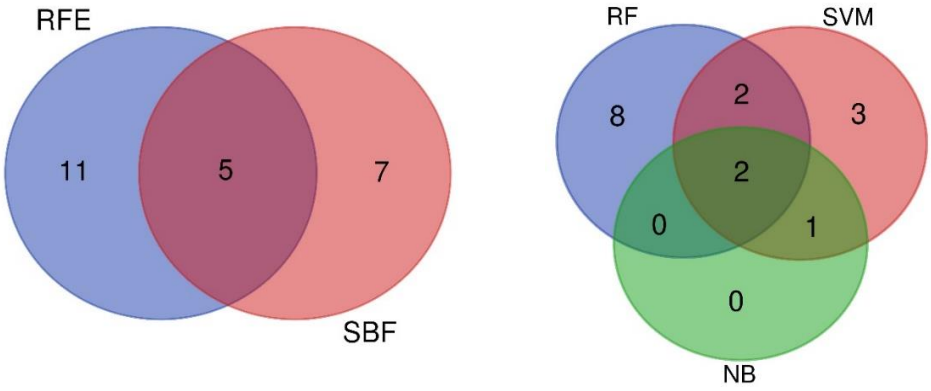
R: Radyomiks nitelik, ML: Makine öğrenimi, RFE: Recursive feature elimination, SBF: Select by filter, RF: Random forest, SVM: Support vector machines, NB: Naive bayes, İHC: İmmünohistokimya, IBSI: Image Biomarker Standardization Initiative

Tablo 13: Patolojik tam yanıt tahmininde makine öğrenim modellerinin AUC ölçüm yöntemi ile sınıflama performansları

ML algoritması	**Özellik seçim yöntemi**	**Uygun ML modelleri AUC değerleri**	
		Radyomiks	Radyomiks + Klinikopatolojik
RF	RFE	**0,815**	0,798
	SBF	0,731	**0,815**
SVM	RFE	0,714	0,733
	SBF	0,787	0,744
NB	RFE	0,611	0,781
	SBF	0,679	0,746

ML: Makine öğrenimi, RFE: Recursive feature elimination, SBF: Select by filter, RF: Random forest, SVM: Support vector machines, NB: Naive Bayes, AUC: Area under curve

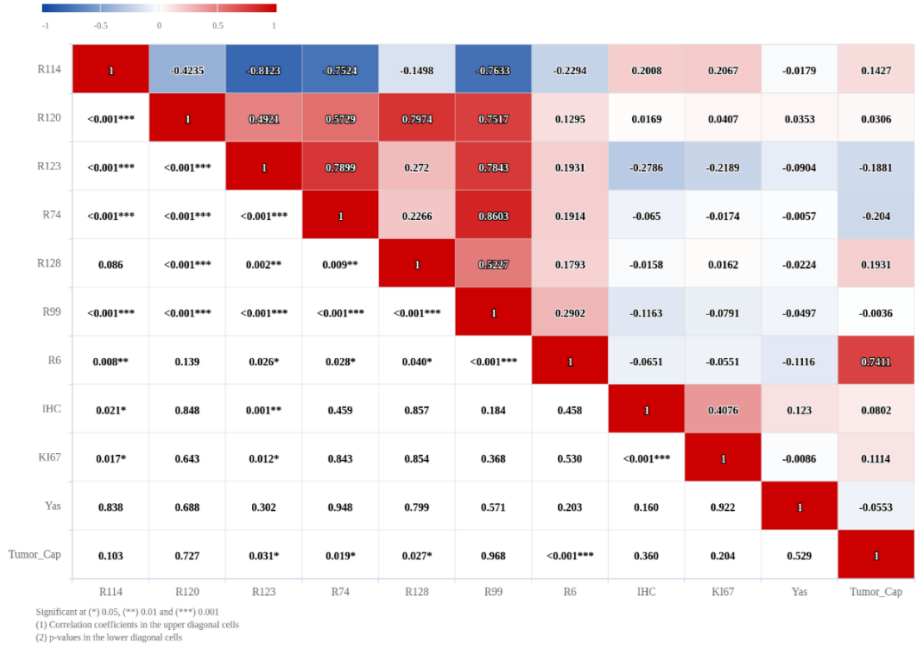
Değişken seçim algoritmalarına ait sonuçlar Şekil 20'de küme diyagramı ile verilmiştir. RFE ve SBF yöntemleri genel olarak değerlendirildiğinde 5 değişkenin ortak seçildiği görülmüştür (Şekil 20a). SBF yöntemi ile seçilen değişkenler ML algoritmalarına göre farklılık göstermemektedir. Ancak, RFE yöntemi değişken seçimi yaparken kullanılan ML algoritmasına göre farklı değişkenler seçebilmektedir. RFE yöntemi ile seçilen değişkenlerin ML algoritmalarına göre ayrı ayrı gösterimi Şekil 20b'de verilmiştir. İki değişken her üç ML algoritması tarafından da seçilmiştir. Bu değişkenler Ki-67 değeri ve İHC'dir. RF ve SVM yöntemleri dört değişkeni ortak seçmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde NB yönteminin diğer yöntemlere göre değişken seçiminde başarılı olamadığı, sınıflama performansının bu nedenle düşük çıktığı görülmektedir.



(a) **(b)**

Şekil 20: Değişken seçimi küme gösterimi

ML modellerine alınan radyomiks değişkenler ile klinik değişkenler arasındaki ilişki de ayrıca incelenmiştir. RF modeli için dikkate alınan radyomiks ve klinik/demografik değişkenler arasındaki ilişki Şekil 21'de verilmiştir. İlişki katsayıları değerlendirildiğinde radyomiks veriler ile klinik veriler arasındaki ilişkilerin orta düzeyi aşmadığı ve genellikle düşük seviyede olduğu görülmektedir. Ancak, modele alınan radyomiks değişkenlerin halen birbirleri ile orta düzey ve üzerinde bir ilişkiye sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil 21: Random forest modelinde radyomiks ve klinik/demografik değişkenler arası ilişkiler (kırmızı renk pozitif korelasyonu, mavi renk negatif korelasyonu, rengin tonu korelasyonun yoğunluğunu gösterir).

5. TARTIŞMA

Hangi MK'li hastaların NAK'den fayda görebileceğini tahmin edebilmek, invaziv olmayan yanıt belirteçlerini araştırmanın ana nedenlerinden biridir. Patolojik yanıtla ilişkili biyobelirteçleri tanımlamaya yönelik çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen, klinik uygulamada tedaviye dirençli ve duyarlı hastaları ayırt edilmesi ve dolayısıyla PTY olmayan hastalarda farklı tedavi olasılıkları ve kombinasyonların tanımlanmasına yardımcı olmak için kullanılabilecek ideal bir moleküler belirteç hala mevcut değildir ve MK'de tanı, prognoz ve ilaç seçiminde kullanılabilecek moleküler belirteçleri tanımlamak birçok çalışmanın hedefi olmuştur (109, 110). Artık günümüzde her alanda olduğu gibi sağlık alanında da kullanımı hızla artan yapay zeka destekli görüntüleme analizine dayalı yüksek performanslı prognoz ve risk sınıflandırması ile kişiselleştirilmiş tıbbın uygulanmasına olanak tanınmaktadır.

PET/BT görüntülemelerin vizüel ve konvansiyonel analiz parametreleri ile değerlendirmesi, standartlaştırılmış protokollerin ve radyofarmasötik tutulumunda kesin eşik değerlerin olmaması, tümör heterojenitesi, duyarlılık, özgüllük ve tekrarlanabilirliğin tam olarak değerlendirilmesi ihtiyacı nedeniyle zordur (111). Bu görüntülerde çıplak gözle analiz edilemeyen, büyük niceliksel görüntüleme tanımlayıcı setlerinin çıkarılması ile tanısal, prognostik ve öngörücü hedeflerle yüksek performanslı moleküler profil oluşturma, hesaplama araçları ile tedavileri ölçeklendirmek, tedavi yanıtını tahmin etmek ve böylece gereksiz tedavilerin iptali söz

konusu olabilmektedir. Radyomiks çalışmalarında standardize radyomiks imzalar geliştirmek için yeni çalışmalarla veri havuzunun desteklenmesine ihtiyaç vardır (13).

Bu çalışmadaki amaç MK'li hastalarda NAK'ye PTY'ı öngörmede tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT'ye dayalı radyomiks özellikler ve klinikopatolojik parametrelerin klinik yararlılığını göstermekti. PTY tahmini RF, SVM ve NB olmak üzere üç farklı makine öğrenim algoritması ile tespit edildi. Prediktif performansı optimize etmek için radyomiks modele klinikopatolojik parametreler de dahil edildi. Yeni tanı MK'li bir hastanın NAK'ye uygun olup olmadığı belirlenerek tedavi yönetiminde daha doğru bir stratejinin ortaya konması; böylece NAK'den yeterince fayda göremeyecek, tedaviye dirençli, agresif klinik seyir gösterebilecek hastaların gereksiz bir kemoterapi döngüsüne katlanmasını, toksisiteyi ve maliyetleri önlemek amaçlandı. Çalışmadaki üç farklı model incelendiğinde %76,9 ile %87,2 arasında farklı oranlarda doğru sınıflama yüzdesi ve 0,733 ile 0,815 arasında değişen AUC değerleri ile NAK sonrası PTY'ın öngörülebileceği belirlendi.

Radyomiks ve ML konusu bilim dünyasının üzerine yoğunlaştığı, oldukça popüler, son yıllarda artarak ilgi gören, hızla gelişen bir araştırma alanıdır (10, 11). Literatürde farklı kanser türlerine yönelik tedavi yanıtını veya prognozu öngörücü çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte; önceki çalışmaların pek çoğunun BT ve MR üzerine yoğunlaştığı görülmekte olup MK'li hastaların NAK sonrası PTY tahmininde F-18 FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomiks özellikler ve klinikopatolojik verileri ML ile birlikte değerlendirerek model oluşturan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (112, 113). ML uzun zamandır var olmasına rağmen tıbbi görüntüleme uygulamaları gelişme aşamasındadır ve hibrit görüntülemeler aynı anda elde edilebilecek farklı bilgi türleri düşünüldüğünde idealdir (114).

PTY, NAK sonrası cerrahi eksizyon örneklerinin histopatolojik incelemesi ile anlaşılmaktadır. Bazı çalışmalarda, tümörde NAK yanıtını erken dönemde noninvaziv yöntemle değerlendirebilmek için SUV, MTV ve TLG gibi tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT'den elde edilen metabolik parametrelerin kullanılması önerilmiştir (115). F-18 FDG PET/BT'den elde edilen bu semikantitatif parametrelerin bazı dezavantajları bulunmaktadır; örneğin, SUVmax yalnızca tek pikseli temsil ederken, MTV tümör heterojenitesini tam olarak yansıtamamaktadır (116). Bu nedenle son çalışmalarda

tıbbi görüntülerde tümör heterojenitesini değerlendirmek amacıyla ortaya çıkan dokusal analiz yöntemleri ile patolojik analiz bulguları arasındaki ilişki araştırılmaktadır (117). Bu noktada farklı kanser türlerinde tedavi yanıtını öngörmede görüntülerden elde edilen dokusal özellikleri yansıtan radyomiks özellikler ve bu özellikleri inceleyen ML yöntemleri devreye girmektedir. Bizim çalışmamızın da birincil sonlanım noktası MK'de NAK sonrası PTY tahminiydi.

Radyomiks analiz bulgularının farklı türde ML yöntemleri ile değerlendirilmesi mümkündür. Li ve arkadaşlarının (8) 2020 yılında yayımlanan, 100 MK hastasını dahil ederek tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT tabanlı radyomiks özellikleri kullanarak PTY'ı öngörecek bir model oluşturdukları çalışmalarında tahmin modeli RF ile oluşturulmuş ve eğitim setinde 0,857 (AUC: 0,844), bağımsız doğrulama setinde 0,767 (AUC: 0,722) tahmin doğruluğu elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da, NAK'ye PTY'ı tahmin etmek için memedeki primer tümörün NAK öncesi radyomiks özellikleri ve klinikopatolojik parametreler kullanılarak oluşturulan RF, SVM ve NB olmak üzere üç farklı çok değişkenli modelden RF modelinin en yüksek tanısal performansı gösterdiği tespit edildi (dengeli doğruluk %87,2, AUC 0,815).

Yang ve arkadaşlarının (113) 2022 yılında yayımlanan 124 MK'li hasta ile yaptıkları benzer bir çalışmada NAK'ye PTY tahmininde k-nearest neighbors (KNN); k-en yakın komşular, RF ve decision tree (DT); karar ağacı olmak üzere üç çok değişkenli model oluşturulmuş ve RF modelinin en yüksek tanısal performansı gösterdiği tespit edilmiştir (eğitim setinde AUC 0.894 ve doğrulama setinde AUC 0.849). Mevcut çalışmalarda (8, 113) ve bizim çalışmamızda RF modelinin diğer modellerden daha üstün performans gösterdiği görülmektedir. RF modelinin yüksek performansı sonuç odaklı yaklaşımı, rastgele seçilen eğitim verileriyle eğitilen bir dizi karar ağacından oluşması ve karar verirken yine rastgele bir özellik kümesi kullanması ile sağlanan özellikler arasında düşük korelasyon ve yüksek çeşitlilik ile açıklanabilir (118). Böylece modelin eğitim verileri üzerinde olağanüstü derecede iyi performans gösterirken eğitim setindekilerden farklı olabilecek test setindeki bilgi parçalarıyla başa çıkmakta ise zorluk çekmesi ile sonuçlanabilecek aşırı uyum da azaltılmış olur.

NAK sonrası PTY elde edilen lokal ileri MK'li hastalarda prognozun daha iyi olduğunu ifade eden yayınlar bulunmaktadır (7, 8). Bununla birlikte, bazı klinik çalışmalar, genel ve nükssüz sağkalım açısından PTY elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (119). Bizim çalışmamızda nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve PTY pozitif hasta sayısının az olması istatistiksel anlamlılığı gösterme konusunda dezavantaj oluştursa da literatür ile uyumlu olarak PTY alınan hastaların hiçbirinde nüks veya ölüm izlenmedi (120).

İHC alt tipleri ile NAK yanıtı arasındaki korelasyona bakıldığında HR negatif hastalarda, reseptör pozitif hastalarla karşılaştırıldığında NAK'a yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur (60). HER2 pozitif MK'li hastalarda tedaviye eklenen anti HER2 ilaçlar da PTY oranını artırmaktadır (59). Triple negatif MK'de hormonoterapi veya anti HER2 ilaçlar kullanılamadığından kemoterapi en çok kullanılan terapötik seçenektir (121). Kemoterapi ile tedavi edilen triple negatif MK'li hastaların yaklaşık %30-40'ında PTY alınmaktadır (122). Çalışmamızda HER2 aşırı eksprese eden alt tip (%31.3) ve triple negatif alt tipten (%25) oluşan nonluminal alt grubun PTY oranı luminal gruba göre anlamlı daha yüksek bulunmuş olup literatür ile uyumludur (123). NAK için en iyi adayların HR negatif ve/veya HER2 pozitif MK'li hastalar olması nedeniyle HR pozitif, HER2 negatif lokal ileri MK'li hastalarda NAK verilmesi tartışmalı bir konudur (124).

Yang ve arkadaşlarının (113) çalışmasında 35 hastada (%28.22) PTY, 17 hastada (%13,71) minimal rezidüel hastalık ve 72 hastada (%58,06) gros rezidüel hastalık tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 32 hastada (%24,2) PTY, 7 hastada (%5,3) minimal rezidüel hastalık, 80 hastada (%60,6) gros rezidüel hastalık izlenmiş olup 13 hastada (%9,8) ise memede rezidü tümör saptanmazken aksiller lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Çalışmamızda PTY oranı bu çalışmaya göre düşük olmakla birlikte literatür ile uyumludur (112, 125).

Antunovic ve arkadaşlarının (125) 2019 yılında yayımlanan NAK sonrası PTY'ı öngörmede PET/BT tabanlı radyomiks parametrelerin rolünü değerlendirmek amacıyla 79 lokal ileri MK hastası ile yaptıkları retrospektif çalışmada PET görüntülerindeki primer malign lezyonlar belirlenmiş ve LIFEx yazılımı kullanılarak birinci, ikinci ve daha yüksek dereceli görüntüleme özellikleri çıkarılarak bu

parametreler ile PTY ve NAK arasındaki ilişki çoklu lojistik regresyon modelleri ile analiz edilmiştir. Klinik veriler, tümörün biyolojik özellikleri ve birinci dereceden görüntüleme özelliklerini içeren model 1 ile ikinci ve daha yüksek dereceli özelliklerin eklendiği model 2 oluşturulmuştur. SUVmax ve TLG'nin, yaş ve moleküler alt tipi içeren model 1'e eklenmesinin öngörü gücünde bir iyileşmeye yol açmadığını ve model 1 ile model 2'nin benzer performans gösterdiğini yani beklenmedik şekilde ikinci ve daha yüksek dereceli özelliklerin modelin ayırt edici gücünü artırmadığını tespit etmişlerdir (model 1 AUC: 0,71 ve model 2 AUC: 0,72). Bu çalışmada 64 vokselden küçük lezyonu olan 8/79 hastada yalnızca birinci dereceden parametreler çıkarılabilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 64 vokselden küçük lezyonu olan hastaları çalışma dışı bırakıldığından ikinci ve daha yüksek dereceli görüntüleme özelliklerini elde edilemeyen hasta olmadı. Çalışmamızda hastaların radyomiks özellikleri ile klinikopatolojik parametreleri birleştirerek özellik vektörleri oluşturuldu ve her bir hastanın memedeki primer malign lezyonundan elde edilen radyomiks özelliklere SBF ve RFE yöntemleri ile özellik seçimi ve daha sonra da makine öğrenimi işlemleri uygulandı. RF, SVM ve NB olmak üzere üç farklı çok değişkenli makine öğrenim modelinden en yüksek performansı dengeli doğruluğu %87,2, AUC değeri 0,815 ile RF modelinin gösterdiği tespit edildi. Sonuç olarak Antunovic ve arkadaşlarının çalışması da (125) bizim çalışmamız da PET/BT'den elde edilen radyomiks özellikleri farklı yöntemler ile analiz ederek NAK'ye PTY tahmini için potansiyel bir öngörücü yöntem olarak kabul edilebileceğini belirtmektedir.

Chen ve arkadaşlarının (126) 2023 yılında yayımlanan çok merkezli, retrospektif çalışmalarında 193 MK'li hastaya NAK öncesi yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde sırasıyla manuel ve yarı otomatik mutlak eşik segmentasyonu ile BT ve PET görüntüleri üzerinden VOI segmentasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada orijinal radyomikslerin yerine TLR (tümör/karaciğer oranı) radyomiksleriyle çalışılmış ve çok merkezli bir çalışma olması ve farklı tarayıcılardan görüntü elde edilmiş olması nedeniyle toplu uyumlaştırma yöntemlerinden Combat ve Limma kullanılmıştır. Hastanın BT ve PET görüntülerinin (karaciğer dahil) VOI'sinden toplam 1964 özellik elde edilmiştir. Seçilen yedi modelin AUC değerine ve standart sapmalarına dayanarak en uygun model seçilmiş olup optimal model AUC değerini 0,7 ile 0,77 arasında tahmin etmiştir. TLR tercih ederek hastaların görüntüleme öncesi bekleme süreleri ve glikoz metabolizma hızları gibi farklılıkları kalibre edebilmeyi

amaçlamışlar ve TLR radyomiks özelliklerinin orijinal radyomiks özelliklerinden daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle bu çalışma gibi çok merkezli çalışmalarda orjinal radyomiks özellikler yerine TLR kullanılmış olması fizyolojik farklılıklara duyarlılığı azaltabilir (127). Bizim çalışmamızda ise görüntüler tek merkezde, tek tarayıcıdan elde edilmiş olduğundan uyumlaştırma yöntemleri kullanılmadı ve orijinal radyomiks özellikleri tercih edildi. Ayrıca bizim çalışmamızda segmentasyon işlemi PET ve BT'den ayrı ayrı yapılmak yerine CTAC görüntüleri üzerinden yapıldı ve böylece BT üzerinden ilgilenilen bölgelerin çizilmesi aşamasında oluşabilecek subjektiflik devre dışı bırakıldı. Her iki çalışma da F-18 FDG PET/BT tabanlı radyomiks özelliklerin dahil edildiği ML yöntemlerinin MK'li hastalarda NAK sonrası PTY'ı öngörme gücüne sahip olduğu görülmektedir.

Literatürü incelediğimizde metabolik radyomiks paternlerinin NAK sonrası PTY'ın elde edilmesi ve nüks riski ile ilişkili öngörücü ve prognostik potansiyele sahip olduğunu destekleyen yayınlar bulunmakla birlikte (112, 128) PET'ten türetilmiş radyomiks özelliklerin NAK'ye verilen PTY'ı öngörmede başarısız olduğu yayınlar da bulunmaktadır (115, 117). Lemarignier ve arkadaşları (115) 171 MK hastasını dahil ettikleri prospektif çalışmalarında NAK öncesinde değerlendirilen tüm PET parametrelerinin PTY'ı öngörmede başarısız olduğunu, kısmi patolojik yanıt dikkate alındığında ise SUV parametreleri ve TLG'nin NAK'ye verilen yanıtı tahmin edebilse nude radyomiks özelliklerin başarısız olduğunu belirtmişlerdir. Böylece radyomiks özellikler ne PTY, ne de kısmi patolojik yanıt tahmini ile ilişkilendirilebildi.

Çalışmamızda ayrıca mortalite üzerinde etkili olan değişkenler araştırılmıştır. Yapılan tek değişkenli cox regresyon analizi sonucunda moleküler subtipler beş alt sınıfa ayrıldığında mortalite üzerinde anlamlı etki saptanmazken luminal A ve B'den oluşan luminal grup ile HER2 aşırı eksprese eden alt tip ve triple negatif alt tipten oluşan nonluminal grup olmak üzere iki alt sınıfa ayrıldığında mortalite üzerine anlamlı etkiye sahip olabileceği belirlenmiştir. Luminal alt grupta ortanca OS 79,29 ay (%95 CI:76,718-81,860) iken nonluminal alt grupta 66,11 ay (%95 CI:59,532-72,682) olarak tespit edildi. Luminal ve nonluminal alt gruplar arasındaki genel yaşam süreleri kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmakta olup nonluminal tip MK hastalarında luminal tip MK hastalarına göre mortalite riskinin 3.77 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum literatür ile uyumlu olup triple

negatif alt tipin MK'ne özgü sağkalım açısından en zayıf grup olduğu, bunu luminal olmayan HER2 aşırı eksprese eden alt tip tanısı alan hastaların izlediği ve luminal A/B alt tip tanısı konulan özellikle genç yaş kadınlarda MK nedeniyle ölüm riskinin daha düşük olduğunu ifade eden yayınlar bulunmaktadır (129). Çalışmamızda moleküler subtipler beş alt sınıfa ayrıldığında mortalite üzerinde anlamlı etki saptanamaması subtiplere düşen hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda tüm hasta grupları için ortanca OS süresi 77,013 ay (%95 CI: 74,061-79,965), ortanca nükssüz sağ kalım ise 72,739 ay (%95 CI: 68,930-76,548) olarak tespit edildi. Nüks gelişenlerde ortanca OS 56,86 ay (%95 CI:46,55-67,17) iken nüks gelişmeyen grupta ortanca OS 80,83 ay (%95 CI: 79,23-82,44) olarak tespit edildi. Çalışmamızda nüks gelişmeyen hastaların nüks gelişen gruba kıyasla önemli ölçüde daha uzun yaşadığı tespit edilmiş olup beklendiği üzere bu sonuç literatür ile uyumludur (130).

Çalışmamızda;

- Tek merkezde, aynı tarayıcı ve protokol ile elde edilmiş görüntüler kullanılmış olması,
- Yalnızca primer MK lezyonu 64 voksel ve üzerinde olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi ile radyomiks özelliklerin tüm hastalarda eksiksiz elde edilebilmiş olması,
- NAK yanıtını tüm hastalarda cerrahi eksizyon örneklerinin patolojik incelemesinde PTY tespit edilmesi olan altın standart bir yöntemle değerlendirmiş olmamız,
- Radyomiks özelliklere ek olarak klinikopatolojik verileri de dahil etmemiz,
- Farklı özellik seçim yöntemleri ve ML algoritmaları kullanarak PTY'ı yüksek performansta ön görebilen modeli seçmiş olmamız literatürdeki bazı çalışmalara üstünlükleri olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışma, NAK öncesi yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemelerinden elde edilen radyomiks analiz bulgularının ve klinikopatolojik verilerin makine öğrenim

yöntemleri ile değerlendirilerek PTY'ı öngörme açısından yapılan az sayıda çalışmadan biri olmakla birlikte;

- Retrospektif olması,
- Elde edilen radyomiks özelliklerin sayısı düşünüldüğünde örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması,
- Tek merkezli bir çalışma olması,
- Yapılan görüntüleme ve tedavi protokolü ile radyomiks analiz yönteminin standardize edilmesinin güçlüğü gibi nedenler ile birtakım kısıtlılıklara sahiptir.

Çalışmamızda tümör sınırlarının belirlenmesi için kullanılan eşik değer literatürde en sık rastladığımız eşik değerdi (113, 125). Otomatik yöntemle yapılan tümör segmentasyonu tekrarlanabilir olmakla birlikte bazen tümörü tamamen temsil edemediğinden manuel düzeltmeler de yaptığımız yarı otomatik segmentasyon yöntemini tercih ettik. Gelecekteki çalışmalarda, tercih edilecek yöntemi belirlemek ve standardizasyonu sağlamak amacıyla segmentasyon yöntemleri karşılaştırılabilir. Çalışmamızda radyomiks özellikleri bu alanda yaygın olarak kullanılan bir yazılım ile elde etmiş olsak da farklı yazılımlar ile bulguların tekrarlanabilirliğinin gösterilmesi gerekmektedir. Ayrıca PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomiks analizler NAK yanıtını öngörmede olumlu bir performans gösterse de, PET/BT'nin yüksek maliyeti nedeniyle rutin pratikte kullanımı ile ilgili hala tartışmalar mevcuttur.

Çok daha büyük bir çalışma kohortu ile daha fazla radyomiks özellik ve klinikopatolojik veri kullanılarak yapılacak çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Radyomiks analiz yöntemlerinin yapay zeka çalışmaları ile tedavi yanıtını öngörme konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da henüz yapılan çalışma sayısı yeterli değildir ve bu alan yakın gelecekte daha fazla araştırmayı hak etmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar ile radyomiks verilerinin nasıl elde edileceği, görüntüleme yöntemleri ve protokolü, çekim yapılan cihazın özellikleri, görüntüden lezyonun segmentasyonu gibi aşamalarda çalışmalar arası farklılıkların azalarak standardizasyon sağlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, bu çalışma MK'li hastalarda NAK öncesi yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemelerinden elde edilen radyomiks analiz özelliklerine ve klinikopatolojik verilere dayanan ML yöntemlerinin, PTY'ı tahmin edebildiğini göstermiştir. RFE ve SBF özellik seçim yöntemleri ile özellik seçimi yapılmış ve en yüksek performansı RF modelinin gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışma tedavi henüz başlamadan hastaların invaziv olmayan ve yüksek doğruluğa sahip bir yöntem ile değerlendirilmeleri ile yeterince etkin olmayan NAK'nin toksisitesinden kaçınılması, maliyet yükünün önlenmesi ve diğer tedavi seçeneklerinin dikkate alınması açısından önemli bir klinik değer sağlayabilir. Bu yaklaşım kişiselleştirilmiş tıp alanında potansiyel bir rol oynayabilir ve gereksiz tedavi önlenmiş olur. Görüntülerden elde edilen radyomiks özellikler ve klinikopatolojik verilerden oluşturulan makine öğrenimi modeli rutin klinik uygulamaya girmeden önce klinik doğrulama ve ileri çalışmalar gerektirse de, verilerimiz MK'de PTY'ı öngörmede umut verici bir araç olduklarını doğrulamıştır.

Bu çalışmada ayrıca klinikopatolojik verilerin OS ile ilişkileri araştırılmış ve nonluminal tip MK hastalarında luminal tip MK hastalarına göre mortalite riskinin 3.77 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bu alanda yapılacak çok daha büyük bir çalışma kohortu, daha fazla radyomiks özellik ve klinikopatolojik veri kullanılarak yapılacak, görüntüleme, tedavi, radyomiks

analiz gibi aşamaların standardize edilebildiği çok merkezli, prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Teknolojideki ilerlemeler ve araştırmacıların çabaları ile radyomiks MK'de umut vaad eden, güvenilir bir alan haline gelecektir.

Kişiselleştirilmiş tedavi çağında, pek çok tedavi modalitesinin uygulanabileceği MK'de henüz herhangi bir tedavi başlanmadan yanıt ile ilgili öngörüde bulunabilmenin, en doğru stratejinin belirlenebilmesine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74:229-63.

2. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. Breast. 2022;66:15-23.

3. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. Lancet Glob Health. 2020;8:e1027-e37.

4. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2020;50:225-9.

5. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. Am Fam Physician. 2021;104:171-8.

6. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, van la Parra RF, Leung JW, Yang WT. Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. AJR Am J Roentgenol. 2017;208:290-9.

7. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Drug Des Devel Ther. 2020;14:2423-33.

8. Li P, Wang X, Xu C, et al. (18)F-FDG PET/CT radiomic predictors of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:1116-26.

9. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. Breast Cancer (Auckl). 2020;14:1178223420980377.

10. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics. J Nucl Med. 2020;61:488-95.

11. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016;278:563-77.

12. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. Pattern Recognit. 2009;42:1162-71.

13. Lee JW, Lee SM. Radiomics in Oncological PET/CT: Clinical Applications. Nucl Med Mol Imaging. 2018;52:170-89.

14. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. Semin Plast Surg. 2013;27:5-12.

15. Hughes ES. The Development of the Mammary Gland: Arris and Gale Lecture, delivered at the Royal College of Surgeons of England on 25th October, 1949. Ann R Coll Surg Engl. 1950;6:99-119.

16. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. Tech Vasc Interv Radiol. 2014;17:3-9.

17. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clin Anat. 1997;10:283-8.

18. Oliveira C, Oliveira F, Vaz SC, Marques HP, Cardoso F. Prediction of pathological response after neoadjuvant chemotherapy using baseline FDG PET heterogeneity features in breast cancer. The British journal of radiology. 2023;96:20220655.

19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.

20. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73:17-48.

21. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019;144:1941-53.

22. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today: International Agency for Research on Cancer; 2024 [25.05.2024]. Available from: https://gco.iarc.fr/today.

23. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2001;344:276-85.

24. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18:3201-6.

25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67:7-30.

26. Heer E, Ruan Y, Mealey N, Quan ML, Brenner DR. The incidence of breast cancer in Canada 1971-2015: trends in screening-eligible and young-onset age groups. Can J Public Health. 2020;111:787-93.

27. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012;13:1141-51.

28. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci. 2017;13:1387-97.

29. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat. 2017;165:193-200.

30. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72:524-41.

31. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. Int J Cancer. 2015;136:2204-9.

32. Poorolajal J, Heidarimoghis F, Karami M, et al. Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Res Health Sci. 2021;21:e00520.

33. Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Katz L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. Lancet. 1989;1:629-31.

34. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. J Pathol. 2008;216:141-50.

35. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. Virchows Arch. 2014;465:1-14.

36. Henry NL, Shah PD, Haider I, Freer PE, Jagsi R, Sabel MS. Cancer of the breast. Abeloff's Clinical Oncology: Elsevier; 2020. p. 1560-603. e12.

37. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. Oncologist. 2014;19:805-13.

38. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol. 2010;28:1684-91.

39. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38:1346-66.

40. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:595-601.

41. Ahmad Fauzi MF, Wan Ahmad W, Jamaluddin MF, et al. Allred Scoring of ER-IHC Stained Whole-Slide Images for Hormone Receptor Status in Breast Carcinoma. Diagnostics (Basel). 2022;12.

42. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:4995-5000.

43. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018;36:2105-22.

44. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. J Cancer. 2016;7:1281-94.

45. Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. Cancer Res. 1993;53:4960-70.

46. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin Med Insights Pathol. 2015;8:23-31.

47. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101:736-50.

48. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual: Springer; 2017.

49. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. 2012;6:140-6.

50. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. CA Cancer J Clin. 1997;47:28-51.

51. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63:181-7.

52. Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Wolfe HJ. Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma: a useful prognostic indicator? Hum Pathol. 1986;17:984-7.

53. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. Am J Surg Pathol. 2001;25:331-7.

54. Sabel MS. Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. Semin Radiat Oncol. 2011;21:10-9.

55. Groot G, Rees H, Pahwa P, Kanagaratnam S, Kinloch M. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. J Surg Oncol. 2011;103:212-6.

56. Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, et al. Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2011;125:301-13.

57. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3676-85.

58. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

59. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30:1796-804.

60. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol. 2006;24:1940-9.

61. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol. 2012;23:3069-74.

62. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012;379:432-44.

63. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378:1707-16.

64. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1784-92.

65. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016;164:279-96.

66. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. Jama. 2015;314:1599-614.

67. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. Eur Radiol. 2010;20:734-42.

68. Lehman CD. Clinical indications: what is the evidence? Eur J Radiol. 2012;81 Suppl 1:S82-4.

69. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. Radiology. 2019;292:520-36.

70. Lebron L, Greenspan D, Pandit-Taskar N. PET Imaging of Breast Cancer: Role in Patient Management. PET Clin. 2015;10:159-95.

71. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18:452-78.

72. Coleman RE, Delbeke D, Guiberteau MJ, et al. Concurrent PET/CT with an integrated imaging system: intersociety dialogue from the joint working group of the American College of Radiology, the Society of Nuclear Medicine, and the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance. J Nucl Med. 2005;46:1225-39.

73. 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;9:355-70, v.

74. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. J Gen Physiol. 1927;8:519-30.

75. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. Biochim Biophys Acta. 2013;1835:164-9.

76. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous, and neoplastic tissues. Cancer Res. 1955;15:105-8.

77. Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskil MM, Shvartsman AL, Neĭfakh SA. Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. J Natl Cancer Inst. 1978;61:27-34.

78. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med. 2001;28:1707-23.

79. Hadebe B, Harry L, Ebrahim T, Pillay V, Vorster M. The Role of PET/CT in Breast Cancer. Diagnostics (Basel). 2023;13.

80. Bertagna F, Treglia G, Orlando E, et al. Prevalence and clinical significance of incidental F18-FDG breast uptake: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Radiol. 2014;32:59-68.

81. Vercher-Conejero JL, Pelegrí-Martinez L, Lopez-Aznar D, Cózar-Santiago Mdel P. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. Diagnostics (Basel). 2015;5:61-83.

82. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. Mol Imaging Biol. 2019;21:1-10.

83. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008;49:480-508.

84. Liu Y. Role of FDG PET-CT in evaluation of locoregional nodal disease for initial staging of breast cancer. World J Clin Oncol. 2014;5:982-9.

85. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69:438-51.

86. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics. 2007;27 Suppl 1:S215-29.

87. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 2016;34:927-35.

88. Li H, Yao L, Jin P, et al. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2018;40:106-15.

89. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. Radiology. 2016;280:576-84.

90. Pak K, Seok JW, Kim HY, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in breast cancer: a meta-analysis. Nucl Med Commun. 2020;41:824-9.

91. Garcia-Vicente AM, Pérez-Beteta J, Amo-Salas M, et al. Predictive and prognostic potential of volume-based metabolic variables obtained by a baseline (18)F-FDG PET/CT in breast cancer with neoadjuvant chemotherapy indication. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2018;37:73-9.

92. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical T, Board on Health Care S, Board on Health Sciences P, Institute of M. In: Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS, editors. Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2012 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2012.

93. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer. 2012;48:441-6.

94. Yip SSF, Liu Y, Parmar C, et al. Associations between radiologist-defined semantic and automatically computed radiomic features in non-small cell lung cancer. Sci Rep. 2017;7:3519.

95. Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. Nature reviews Clinical Oncology. 2017;14:749-62.

96. Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. Biochim Biophys Acta. 2010;1805:105-17.

97. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. Magn Reson Imaging. 2012;30:1234-48.

98. Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method: what do the measurements mean? Cancer Imaging. 2013;13:400-6.

99. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics. 1973:610-21.

100. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. IEEE Transactions on systems, man, and Cybernetics. 1989;19:1264-74.

101. Galloway M. Texture classification using gray level run length. Comput Graph Image Process. 1975;4:172-9.

102. Thibault G, Angulo J, Meyer F. Advanced statistical matrices for texture characterization: application to cell classification. IEEE Trans Biomed Eng. 2014;61:630-7.

103. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. Radiology. 2020;295:328-38.

104. Uribe CF, Mathotaarachchi S, Gaudet V, et al. Machine Learning in Nuclear Medicine: Part 1-Introduction. J Nucl Med. 2019;60:451-8.

105. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. Psychological review. 1958;65:386.

106. Langs G, Röhrich S, Hofmanninger J, et al. Machine learning: from radiomics to discovery and routine. Radiologe. 2018;58:1-6.

107. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, et al. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. Cancer research. 2018;78:4786-9.

108. Kuhn M. Building predictive models in R using the caret package. Journal of statistical software. 2008;28:1-26.

109. Lee Y, Ni J, Beretov J, Wasinger VC, Graham P, Li Y. Recent advances of small extracellular vesicle biomarkers in breast cancer diagnosis and prognosis. Mol Cancer. 2023;22:33.

110. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. Theranostics. 2015;5:1122-43.

111. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. J Nucl Med. 2009;50 Suppl 1:11s-20s.

112. Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic Radiomics for Pretreatment (18)F-FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. Sci Rep. 2017;7:1556.

113. Yang L, Chang J, He X, et al. PET/CT-based radiomics analysis may help to predict neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast cancer. Front Oncol. 2022;12:849626.

114. Kohli M, Prevedello LM, Filice RW, Geis JR. Implementing machine learning in radiology practice and research. American journal of roentgenology. 2017;208:754-60.

115. Lemarignier C, Martineau A, Teixeira L, et al. Correlation between tumour characteristics, SUV measurements, metabolic tumour volume, TLG and textural features assessed with (18)F-FDG PET in a large cohort of oestrogen receptor-positive breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:1145-54.

116. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? Nucl Med Mol Imaging. 2018;52:5-15.

117. Cheng L, Zhang J, Wang Y, et al. Textural features of (18)F-FDG PET after two cycles of neoadjuvant chemotherapy can predict pCR in patients with locally advanced breast cancer. Ann Nucl Med. 2017;31:544-52.

118. Biau G, Scornet E. A random forest guided tour. TEST. 2016;25:197-227.

119. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. Lancet. 2004;364:858-68.

120. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020;9:32.

121. Bernemann C, Hülsewig C, Ruckert C, et al. Influence of secreted frizzled receptor protein 1 (SFRP1) on neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer does not rely on WNT signaling. Mol Cancer. 2014;13:174.

122. Harbeck N, Gluz O. Neoadjuvant therapy for triple negative and HER2-positive early breast cancer. Breast. 2017;34 Suppl 1:S99-s103.

123. Yao L, Jia G, Lu L, Ma W. Breast Cancer Patients: Who Would Benefit from Neoadjuvant Chemotherapies? Curr Oncol. 2022;29:4902-13.

124. Murillo SM, Gasol Cudós A, Rodriguez A, et al. 21-gene recurrence score assay as a predictor of pathological response in neoadjuvant chemotherapy administration for ER-positive/HER2-negative early-stage breast cancer. American Society of Clinical Oncology; 2020.

125. Antunovic L, De Sanctis R, Cozzi L, et al. PET/CT radiomics in breast cancer: promising tool for prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:1468-77.

126. Chen K, Wang J, Li S, Zhou W, Xu W. Predictive value of (18)F-FDG PET/CT-based radiomics model for neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer: a multi-scanner/center study with external validation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50:1869-80.

127. Ferreira M, Lovinfosse P, Hermesse J, et al. [(18)F]FDG PET radiomics to predict disease-free survival in cervical cancer: a multi-scanner/center study with external validation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48:3432-43.

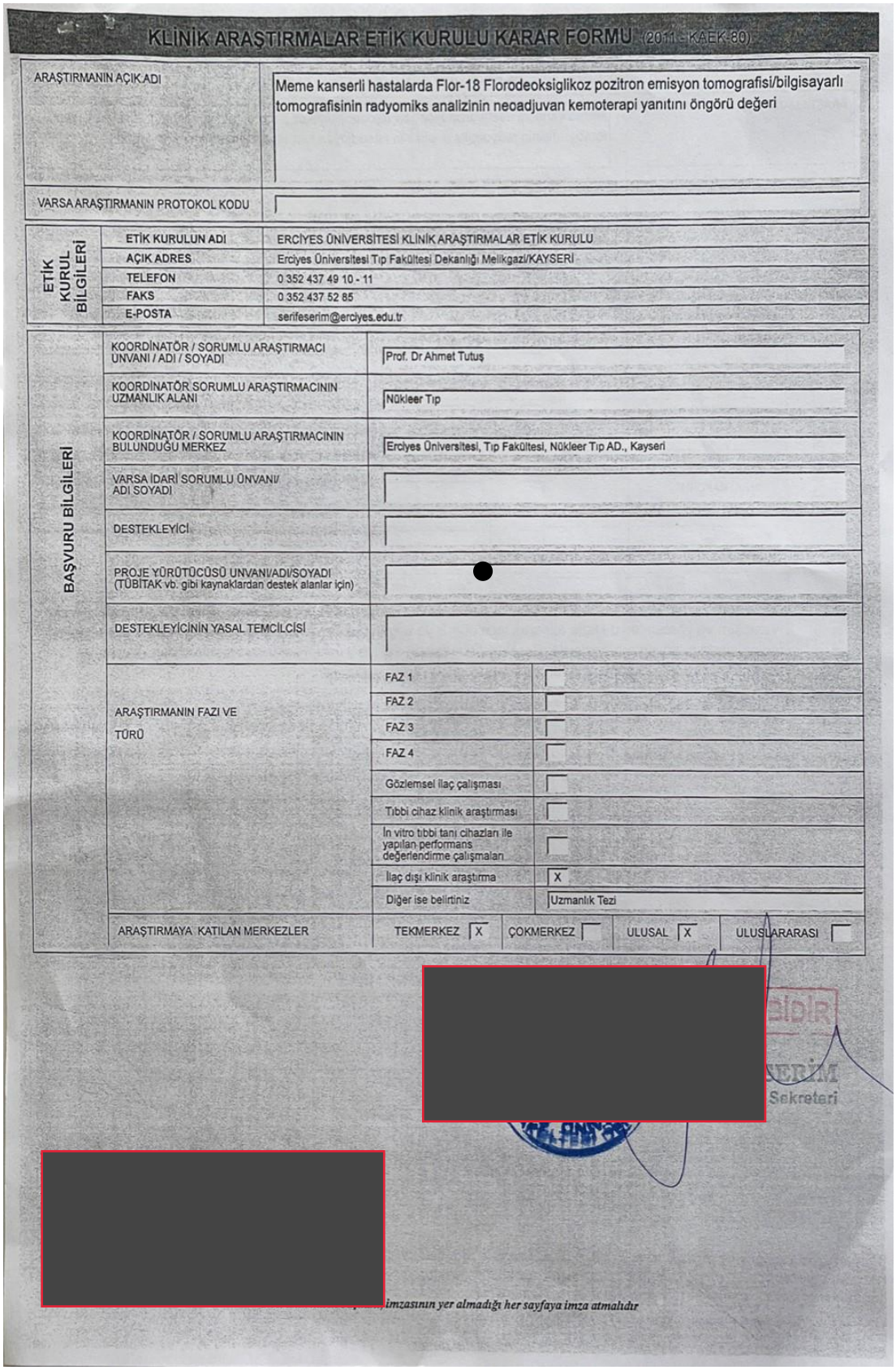
128. Yoon HJ, Kim Y, Chung J, Kim BS. Predicting neo-adjuvant chemotherapy response and progression-free survival of locally advanced breast cancer using textural features of intratumoral heterogeneity on F-18 FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging. Breast J. 2019;25:373-80.

129. Kulkarni A, Stroup AM, Paddock LE, Hill SM, Plascak JJ, Llanos AAM. Breast Cancer Incidence and Mortality by Molecular Subtype: Statewide Age and Racial/Ethnic Disparities in New Jersey. Cancer Health Disparities. 2019;3:e1-e17.

130. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. Am Fam Physician. 2010;81:1339-46.

EKLER

Ek-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-30)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme kanserli hastalarda Flor-18 Florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisinin radyomiks analizinin neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörü değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ETİK KURULUN ADI	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	0 352 437 49 10 - 11
FAKS	0 352 437 52 85
E-POSTA	serifeserim@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ		
KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr Ahmet Tutuş	
KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nükleer Tıp	
KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD., Kayseri	
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI		
DESTEKLEYİCİ		
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ		
ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
	FAZ 2	☐
	FAZ 3	☐
	FAZ 4	☐
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐
	İlaç dışı klinik araştırma	X
	Diğer ise belirtiniz	Uzmanlık Tezi
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ X	ÇOKMERKEZ ☐ ULUSAL X ULUSLARARASI ☐

[redacted]

[redacted]

imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme kanserli hastalarda Flor-18 Florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisinin radyomiks analizinin neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörü değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER

BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER

BELGE ADI		Açıklama
SİGORTA		
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		
İLAN		
YILLIK BİLDİRİM		
SONUÇ RAPORU		
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ		
DİĞER		

KARAR BİLGİLERİ

Karar No : 2023/796 Tarih : 06.12.2023

Yukarıda bilgileri verilen retrospektif başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/ çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nuri TUTAR

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma İle İlişki		Katılım (*)	
Prof. Dr. Nuri TUTAR	Göğüs Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E X	K	E	H X	E X	H
Prof. Dr. Adnan BAYRAM	Anest ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E X	K	E	H X	E X	H
Prof. Dr. Zuhal HAMURCU	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	K X	E	H X	E	H X
Doç.Dr.Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X	K	E	H X	E X	H
Doç. Dr. Hakan İMAMOĞLU	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X	K	E	H X	E X	H
Doç. Dr. Oktay BOZKURT	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E X	K	E	H X	E X	H
Doç. Dr. Duygu G. SEVİM	Göz Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E	K X	E	H X	E X	H
Doç.Dr.Sibel YEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E	K X	E	H X	E X	H
Doç.Dr.Murat TÜRK	Göğüs Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E X	K	E	H X	E	H X
Doç. Dr. Gökhan ÇOBAN	Ortodonti	E.Ü. Diş Hek.Fak.	E X	K	E	H X	E X	H
Doç. Dr. Mehmet PATMANO	Genel Cerrahi	Kayseri Şehir Hst.	E X	K	E	H X	E X	H
Doç. Dr. Gözde E. ZARARSIZ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E	K X	E	H X	E X	H
Dr.Öğr.Üyesi Ercan BABUR	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X	K	E	H X	E X	H
Av. Hasan TOSUN	Avukat	Kayseri Barosu	E X	K	E	H X	E X	H
Sevtap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E	K X	E	H X	E X	H

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul
Ünvanı/Adı
İmza:

başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

Ek-2: Hasta listesi

Ad-soyad baş harfleri	Protokol no	Ad-soyad baş harfleri	Protokol no	Ad-soyad baş harfleri	Protokol no
AG	2217641	SK	8123061354	BT	2351765
AE	55411154804	ZA	11771626214	YÖ	37283019092
ŞM	44752524070	AA	99749326212	DA	60238245796
AÖ	3450230414	AU	44179542084	DKG	2319306
AK	41107826650	AK	25433598368	YÇT	22640246310
DK	7628107194	EA	16961631542	DA	31214400836
EÇ	394907700	EA	13121367600	DY	41542880620
EÖB	3717226594	FK	53209230464	EK	2138011
FA	27731079792	GT	25316158832	ŞÇ	2381139
FD	2255839	GK	50245336952	ES	35131832848
ŞU	34579820288	GG	49069365248	EB	32053946158
GU	7142856982	GT	219110944	EB	1426622172
GY	7140439888	GM	2233596	ŞK	65140086932
ZA	4621864316	GA	44707517072	FE	22250518814
GÇ	52540291806	GO	60070260056	FG	38944959696
GT	48094645448	HU	2308943538	FG	13895544368
HD	2232895	HA	2302064	FÖ	55687151514
HG	38155526342	İD	57025568626	FK	35843157208
İK	1868068800	SY	2345916	SN	67177022686
KD	72199042734	İE	7094119422	FK	37375516232
MT	57034352650	KÖ	2313580	HA	2238905
MK	43429749754	LZ	49735385150	HÖY	7773450670
MY	48193397026	MA	8097159294	TSC	17900657500
MD	2356696	ME	42376304436	HK	1352310606
NY	10013856914	MK	31664306054	HK	48349831640
ND	35269863912	NY	56287140700	YA	2292596
NA	22115516788	ND	45163756906	HB	67969189870
NK	10769903634	SŞ	50095092572	KT	2351882
NG	229522424	SÖ	14659262016	KAG	99920955514
NG	3136340124	SE	1220224792	LM	2161399
NE	2319430	VT	2362150	MD	52891441318
ND	10406849776	AA	48814385012	MA	44491528018
NA	2312500716	AŞ	41332619942	SY	5661152738
RK	45421494328	AI	29776518960	SÇ	19727360724
RŞ	825080662	AY	48496852826	SÖ	45490487382
SM	8473720880	AB	23927206270	NS	27155102878
SS	2281640	ZK	21860269284	ND	27053541502
SE	5005091668	AB	30970732090	SD	18167415452
SK	2925577090	AC	39181948238	NA	43708804464
ŞU	38839716892	ZM	35659809476	NG	13673905442
ŞK	15464482576	AB	3993542010	ÖY	38770709236
ŞB	30647330512	ÜÖ	14072568092	SAE	49525364648
YA	9189275474	AG	2068018	GM	30781972456
ZB	1348638756	ZK	13774333236	VT	23551525334

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Dilek Algur'a ait "Meme kanserli hastalarda flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisinin radyomiks analizinin neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörü değeri" adlı çalışma, jürimiz tarafından Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 13.06.2024

Başkan
Prof. Dr. Ahmet TUTUŞ (Danışman)

Üye
Doç. Dr. Ümmühan ABDÜLREZZAK

Üye
Prof. Dr. Seyhan KARAÇAVUŞ
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı)