

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN
YENİ TANI MEME KANSERİ HASTALARINDA
GA68-FAPİ PET/BT'NİN KATKISI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MELİS OFLAS

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:

DOÇ. DR. DUYGU HAS ŞİMŞEK

İSTANBUL 2024

Her Hakkı Saklıdır.

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN
YENİ TANI MEME KANSERİ HASTALARINDA
GA68-FAPİ PET/BT'NİN KATKISI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MELİS OFLAS

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:

DOÇ. DR. DUYGU HAS ŞİMŞEK

İSTANBUL 2024

Her Hakkı Saklıdır.

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay Sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Melis OFLAS



TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince klinik ve akademik açıdan bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Ayşe Mudun'a, Sn. Prof. Dr. Seher Nilgün Ünal'a, Sn. Prof. Dr. Cüneyt Türkmen'e, Sn. Prof. Dr. Yasemin Şanlı'ya, Sn. Prof. Dr. Serkan Kuyumcu'ya, Sn. Prof. Dr. Zeynep Gözde Özkan'a ve Sn Dr. Öğr. Üyesi Emine Gökür Işık'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın başlangıcından itibaren tez çalışmamın planlanmasında, hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda çekinmeden her şeyi danışabildiğim; bilgisini, vaktini ve her konudaki yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli tez hocam Sn. Doç. Dr. Duygu Has Şimşek'e ayrıca saygı ve şükranlarımı sunarım.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimi boyunca Nükleer Tıpla ilgili temel bilgilerini aktararak bize bölüme karşı farklı bir bakış açısı kazandıran Dr. Öğr. Üyesi Fikret Büyükkaya ve Dr. Bilal Kovan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli doktor arkadaşlarım Dr. Seyfullah Karadoğan, Dr. Caner Civan, Dr. Murat Yılmaz Kıran, Dr. Edanur Topal, Dr. Dilara Denizmen , Dr. Dışat Fırat Arslan, Dr. Kübra Aslaner, Dr. Begüm Arça, Dr. Ekin İnal, Dr. Güney Deniz , Dr. Sarper Rucan Akar'a ve ayrıca Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda farklı görevleri özveriyle yapan değerli personel arkadaşlarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca bana klinik yönden katkıda bulunan başta Sn. Prof. Dr. Neslihan Cabioğlu ve Sn. Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu olmak üzere Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na, başta Sn. Prof. Dr. Semen Önder olmak üzere Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na , başta Sn. Doç. Dr. Ravza Sümeyye Yılmaz ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Rana Günöz Cömert olmak üzere Radyoloji Anabilim Dalı'na ve başta Sn. Prof. Dr. Adnan Aydın olmak üzere İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Son olarak başta annem Aysel Oflas, babam Halit Oflas, ablam Sedef Oflas Uyar ve biricik yeğenlerim Kuzey, Koray ve Oğuz olmak üzere bana her koşulda destek olan sevgili aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Melis Oflas
İstanbul 2024



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
RESİMLER DİZİNİ	xviii
TÜRKÇE ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1 Kadınlarda Meme Embriyolojisi	7
2.2. Kadınlarda Meme Anatomisi ve Histolojisi	7
2.3.Kadınlarda Meme Fizyolojisi	10
2.4.Memenin Primer Benign Lezyonları	10
2.4.1.Atipi Göstermeyen Meme Lezyonları	10
2.4.2. Atipi Gösteren Proliferatif Meme Lezyonları	11
2.5.Kadınlarda Meme Kanseri	11
2.5.1. Epidemiyolojisi	11
2.5.2. Risk Faktörleri	12
2.5.3. Klinik Özellikleri	14
2.5.4. Laboratuvar Bulguları	15
2.5.5. Tümör İlişkili Lenfositler (TIL)	15
2.5.6. Evreleme	15
2.5.7. Histopatolojik Sınıflandırma	17
2.5.7.1. İn Situ Meme Karsinomu	17
2.5.7.1.1.Duktal karsinoma in situ (DKİS)	17
2.5.7.1.2.Lobuler karsinoma in situ (LKİS)	18

2.5.7.1.3. Paget Hastalığı	18
2.5.7.2. İnvaziv Meme Karsinomu	19
2.5.7.2.1. İnvaziv Meme Karsinomu -Non Spesifik Tip (İMK-NST)	19
2.5.7.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)	20
2.5.7.2.3. Metaplastik Meme Kanseri	20
2.5.8. Meme Kanserinde Prognostik Sınıflandırma	20
2.5.8.1. Moleküler Sınıflama	20
2.5.8.2. Derecelendirme	22
2.6. Meme Kanserinde Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri	23
2.6.1. Radyolojik Yöntemler	23
2.6.1.1. Mamografi	24
2.6.1.2. Ultrasonografi (USG)	25
2.6.1.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme	25
2.6.2. Nükleer Tıp Yöntemleri	27
2.6.2.1. Sintigrafik Yöntemler	27
2.6.2.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	28
2.6.2.2.1. PET Cihazları	28
2.6.2.2.1.1. Tüm vücut PET/BT	28
2.6.2.2.1.2. Memeye özgü PET cihazları	28
2.6.2.2.1.3. PET/MR	30
2.6.2.2.2. Meme Kanserinde Kullanılan PET ajanları	30
2.6.2.2.2.1. F18-FDG	30
2.6.2.2.2.2. Ga68-FAPI	32
2.6.2.2.2.3. Diğer PET radyofarmasötikleri	33
2.7. Meme Kanserinde Histopatolojik Tanı Yöntemleri	34
2.7.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	34
2.7.2. Kalın İğne (Tru-cut) Biyopsisi	34
2.7.3. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)	35
2.8. Meme Kanserinde Tedavi Seçenekleri	35
2.8.1. Cerrahi	35
2.8.2. Radyoterapi	37
2.8.3. Sistemik Tedavi	37
2.8.3.1. Kemoterapi	37
2.8.3.2. Endokrin Tedavi	38

2.8.3.3. Hedefe Yönelik Tedaviler	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1.Hasta Seçimi	40
3.2.Etik Kurul Onayı	40
3.3.Çekim Protokolü	40
3.3.1.F18-FDG PET/BT	40
3.3.2.Ga68-FAPI PET/BT	40
3.3.3.MAMMI PET	41
3.4.Görüntülerin Analizi	41
3.5.Patolojik Değerlendirme	42
3.6.İstatistiksel Analiz	43
4.BULGULAR	44
4.1. Final Evreleme Bulguları:	48
4.2. Evreleme Görüntüleme Bulguları:	49
4.2.1.T evreleme	49
4.2.1.1.F18-FDG PET/BT Bulguları	49
4.2.1.2.F18-FDG MAMMI PET Bulguları	50
4.2.1.3.Ga68-FAPI PET/BT Bulguları	50
4.2.1.4.Ga68-FAPI MAMMI PET	52
4.2.2.N evreleme	52
4.2.2.1.F18-FDG PET bulguları	52
4.2.2.2.Ga68-FAPI PET bulguları	54
4.2.2.3.MR Bulguları	54
4.2.3.M evreleme	54
4.2.3.1.F18-FDG PET/BT Bulguları	55
4.2.3.2.Ga68-FAPI PET bulguları	55
4.3.Hastaların Aldığı Tedaviler	60
4.4.Tedavi Yanıtı Bulguları	62
4.4.1.Primer Lezyonda Tedavi Yanıtı	62
4.4.1.1.Patoloji Bulguları	62
4.4.1.2.Görüntüleme Bulguları	62
4.4.1.2.1.F18-FDG PET/BT	62

4.4.1.2.2.F18-FDG MAMMI PET	63
4.4.1.2.3.Ga68-FAPI PET/BT	64
4.4.1.2.4.Ga68-FAPI MAMMI PET	65
4.4.1.2.5.Dinamik Kontrastlı MR	67
4.4.2.Nodal Metastazlarda Tedavi Yanıtı	71
4.4.2.1. Patoloji Bulguları	71
4.4.2.2.Görüntüleme Bulguları	71
4.4.2.2.1.F18-FDG PET/BT	71
4.4.2.2.2.Ga68-FAPI PET/BT	72
4.4.2.2.3.MR	73
4.5. Klinik ve PET/BT Semikantitatif Bulgularının İstatistiksel Analizi	74
4.6. F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT’de Saptanan Ek Bulgular	78
4.6.1.Tiroid	78
4.6.2.Akciğer	78
4.6.3.Kemik	78
4.6.4.Diğer	79
5.TARTIŞMA	82
6.LİMİTASYONLAR	92
7.SONUÇ	93
8.KAYNAKÇA	95
9.ETİK KURUL KARARI	117
10. ÖZGEÇMİŞ	118

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 2. 1. Memenin atipi göstermeyen primer benign lezyonları	11
Tablo 2. 2. Meme kanseri riskini artıran faktörler	14
Tablo 2. 3. Klinik T evrelemesi	16
Tablo 2. 4. Klinik N ve M evrelemesi	16
Tablo 2. 5. Meme kanserinde anatomik evre gruplaması	17
Tablo 2. 6. İnvaziv meme karsinomu alt tipleri	19
Tablo 2. 7. Meme kanserinde moleküler sınıflama	20
Tablo 2. 8. Modifiye Bloom-Richardson Derecelendirme Sistemi	23
Tablo 2. 9. Birads Sınıflaması	23
Tablo 2. 10. Meme dokusu kategorileri	24
Tablo 2. 11. Meme Kanserinde yapılan cerrahil yöntemler	38
Tablo 2. 12. Metastatik olmayan meme kanserinde kullanılan tedavi rejimleri (193)	34
Tablo 3. 1. Tedavi yanıt skorlaması	42
Tablo 4. 1. Hastaların klinik özellikleri ve T evre bulguları (Pre: Premenopozal, Post: Postmenopozal, Peri: Perimenopozal; ADK: Alt Dış Kadran, ÜDK: Üst Dış Kadran, AİK: Alt İç Kadran, ADK: Alt Dış Kadran, DKİS: Duktal karsinoma in situ)	45
Tablo 4. 2. Hastaların histopatolojik, moleküler özellikleri ve TNM evreleri (IMK-NST: İnvaziv Meme Karsinomu -Non Spesifik Tip, IMPK: invaziv Mikropapiller Karsinom) (-) :negatif (+):zayıf pozitif; (++) :ER ve PR için kuvvetli pozitif; (+++) : HER2 için kuvvetli pozitif	46
Tablo 4. 3. F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT'deki ve final tanıdaki T,N ve M evreleri ve TNM evreleri	47
Tablo 4. 4. T, N ve M Evrelerine Göre Hasta Sayıları	49
Tablo 4. 5. Evreleme amacıyla çekilen tüm vücut F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT'de saptanan kantitatif veriler	59
Tablo 4. 6. F18-FDG PET/BT ,Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET'in evrelemede duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk değerleri	60
Tablo 4.7. Hastaların aldığı Kemoterapiler	61
Tablo 4.8. Hastalara Uygulanan Cerrahi Yöntemler	62

Tablo 4.9. NAKT sonrası çekilen tüm vücut F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET’te memede saptanan kantitatif veriler	69
Tablo 4.10. NAKT Sonrası F18-FDG PET/BT F18-FDG MAMMI PET, Ga68-FAPI PET/BT Ga68-FAPI MAMMI PET ve dinamik kontrastlı MR’ın memede rezidü tümörü saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk değerleri	70
Tablo 4.11. NAKT Sonrası F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve dinamik kontrastlı MR’ın aksillada rezidü tümörü saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk değerleri	73
Tablo 4.12. PET parametrelerinin primer tümörde rezidü tümör tespitindeki etkinliği	75
Tablo 4.13. Patolojik yanıt ile istatistiksel olarak ilişkili saptanan primer tümör parametrelerinin tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	76
Tablo 4.14. PET görüntülerinde izlenen benign bulgular	80

KISALTMALAR DİZİNİ

NAKT	: Neoadjuvan kemoterapi
pTY	: Patolojik tam yanıt
MAMMI PET	: Mammography with Molecular Imaging PET
SUDmax	: Standardize edilmiş maksimum tutulum değeri, maximum standard uptake value
SUDmean	: Standardize edilmiş ortalama tutulum değeri, mean standard uptake value
TAO	: Tümör arkaplan oranı
ALND	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
CAF	: Kanser ilişkili fibroblastlar (cancer associated fibroblasts)
FAP	: Fibroblast aktive edici protein
FAPI	: Fibroblast aktive edici protein inhibitörü
TDLÜ	: Terminal duktal lobüler ünite
LH	: Luteinizan hormon
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
DEA	: Düz epitelyal atipi
ALH	: Atipik lobüler hiperplazi
ADH	: Atipik duktal hiperplazi
LKİS	: Lobuler karsinoma in situ
DKİS	: Duktal karsinoma in situ
İMKNST	: İnvaziv Meme Karsinomu -Non Spesifik Tip
İLK	: İnvaziv lobuler karsinom
ER	: Östrojen reseptörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
HR	: Hormon reseptörü
OKİ	: Oral kontraseptif ilaç
HRT	: Hormon replasman tedavisi
PR	: Progesteron reseptörü
HER2	: İnsan epitelyal büyüme faktörü reseptörü 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
RT	: Radyoterapi
ALN	: Aksiller lenf nodu

TIL	: Tümör ilişkili lenfositler
T	: Tümör boyutu
N	: Lenf nodu durumu
M	: Uzak metastaz
İMA	: İnternal mamaryan lenf nodu
İHK	: İmmünohistokimyasal
mm	: Milimetre
İMPK	: İnvaziv Mikropapiller Karsinom
İDK	: İnvaziv duktal karsinom
NOS	: Başka türlü tanımlanmamış (not otherwise specified)
FDG	: Florodeoksiglukoz
mRNA	: Ribonükleik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
SISH	: Gümüş (silver) in situ hibridizasyon
KT	: Kemoterapi
cm	: Santimetre
USG	: Ultrasonografi
MR	: Manyetik Rezonans
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
CC	: Kraniokaudal
MLO	: Mediolateral oblik
DWI	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (diffusion weighted image)
ADC	: Görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient)
Tc-99m MIBI	: Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile
MBI	: Moleküler meme görüntüleme (molecular breast imaging)
SPECT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computer Tomography)
SLN	: Sentinel lenf nodu
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
ROLL	: Radyoaktif madde ile gizli lezyon lokalizasyonu (Radioguided Occult Lesion Localization)
RSL	: Radyoaktif tohum lokalizasyonu (Radioactive Seed Localization)

PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
SUD	: Standardize edilmiş tutulum değeri
ROI	: İlgi alanı (region of interest)
MTV	: Metabolik tümör volümü
TLG	: Total lezyon glikolizi
PEM	: Pozitron emisyon mamografi
PÖD	: Pozitif öngörü değeri
NÖD	: Negatif öngörü değeri
F18-FES	: 16a-18F-fluoro-17b-estradiol
F18-NaF	: F18-Sodyum florür
F18-FLT	: F18-florotimidin
F18-FDHT	: F18-dihidrotestesteron
PD-L1	: Programlı ölüm-ligandı 1(programmed death-ligand 1)
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
RM	: Radikal mastektomi
MRM	: Modifiye radikal mastektomi
BM	: Basit mastektomi
LND	: Lenf nodu diseksiyonu
SSM	: Cilt koruyucu mastektomi (Skin sparing mastectomy)
NSM	: Meme başı koruyucu mastektomi (Nipple sparing mastectomy)
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
ALNB	: Aksiller lenf nodu biyopsisi
AC	: Adriamisin +Siklofosfamid
AC+T	: Adriamisin +Siklofosfamid /Paklitaksel
TC	: Doksetaksel + Siklofosfamid
SERM	: Seçici östrojen reseptör düzenleyicileri (Selective estrogen receptor modulators)
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
PARP	: Pol(ADP-riboz) polimeraz
EANM	: Avrupa Nükleer Tıp Derneği
pKY	: Patolojik Kısmi Yant
IMPK	: İnvaziv mikropapiller karsinom

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2. 1.a)** Kadınlarda normal meme dokusunun yerleşimi b) Lateral planda kadınlarda normal meme dokusunun yapısı (15) 8
- Şekil 2. 2.** Memenin vasküler yapısı (15) 9
- Şekil 2. 3.** Memenin lenfatik drenajı (15) 9
- Şekil 4.1:** 39 yaş kadın hasta . F18-FDG PET/BT (A,C), F18-FDG MAMMI PET (I), Ga68-FAPI PET/BT (B,E) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (J) görüntülerde sol meme üst iç kadranda ve alt dış kadranda hipermetabolik lezyon alanlarında artmış aktivite tutulumları izlenmektedir (F18-FDG SUDmax: 5,9, Ga68-FAPI SUDmax: 7,24). Bilateral meme parankiminde glandüler yapılarda Ga68-FAPI PET/BT’de daha belirgin olmak üzere fizyolojik süreçler lehine değerlendirilen artmış aktivite tutulumları saptandı (F18-FDG SUDmax: 1,2, Ga68-FAPI SUDmax: 2,1). Ayrıca F18-FDG PET/BT (F) ve Ga68-FAPI PET/BT (H) görüntülerde sol aksillada artmış aktivite tutulumu gösteren metastatik lenf nodu izlenmektedir (mavi oklar). 51
- Şekil 4.2:** 43 yaş premenopozal kadın hasta. T2N0M0 meme kanseri tanılı. Evreleme amacıyla çekilen F18-FDG PET/BT (SUDmax:2) (A) ve F18-FDG MAMMI PET’te (SUDmax:7,6)(B,C) görüntülerinde retroareolar bölgede ek tutulum açısından şüpheli olarak saptanan odakta Ga68-FAPI PET/BT’de (SUDmax:3,9) (D) ve Ga68-FAPI MAMMI PET’te (SUDmax:6,7) (E,F) artmış FAP ekspresyonu saptandı (mavi oklar). Dinamik kontrastlı MR görüntülerde retroareolar bölgede patolojik kontrastlanma izlendi (G)(kırmızı ok). Ameliyat sonrası patolojide retroareolar bölgede regresyonel değişiklikler ile uyumlu bulgular saptandı. Ayrıca F18-FDG PET/BT (H) görüntülerde sol aksillada düşük yoğunlukta FDG tutulumu gösteren lenf nodunda (SUDmax:1,1) Ga68-FAPI PET/BT (I) görüntülerde kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış olup yapılan İİAB sonucunda bu lenf nodunda metastaz saptanmadı (yeşil oklar). 53
- Şekil 4.3.1:** 39 yaş premenopozal hasta . T4N3M1 evre meme kanseri tanısı mevcut. Sol meme üst iç kadranda ve alt dış kadranda F18-FDG PET/BT (SUDmax:17,3) (A,C,D) ve F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:47,3)(E) görüntülerde hipermetabolik lezyon alanları izlenmektedir. Ga68-FAPI PET/BT(SUDmax:7,7)(B,F,G) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:33,8)(H) görüntülerde bu alanlarda yoğun FAP ekspresyonu ile uyumlu

görünüm izlenmiş olup alt dış kadranda F18-FDG PET görüntülere kıyasla daha yoğun aktivite tutulumu dikkati çekmektedir. Dinamik kontrastlı MR görüntülerde (I) sol meme üst iç kadrındaki (kırmızı ok) ve alt dış kadrındaki (pembe ok) lezyon alanları gösterilmiştir. Ayrıca hastanın sternumda FDG tutulumu ve FAP ekspresyonu gösteren metastatik lezyonu saptanmıştır (mavi oklar) 56

Şekil 4.3.2. (Devamı) Aynı hastanın sol 2. interkostal aralıkta izlenen IMA lenf nodunda F18-FDG PET/BT görüntülerinde düşük yoğunlukta FDG tutulumu izlenmekte olup (SUDmax:2,4)(A) bu lenf nodunda Ga68-FAPI PET/BT artmış FAP ekspresyonu izlenmiştir (SUDmax:5,2)(B)(kırmızı oklar). Ayrıca hastanın mediastende prevasküler alanda F18-FDG PET/BT görüntülerde (C) kayda değer FDG tutulumu göstermeyen lenf nodunda artmış FAP ekspresyonu saptanmıştır (SUDmax:2,6)(D)(yeşil oklar). 56

Şekil 4.4.1. 75 yaş postmenopozal kadın hasta. T4N3M0 meme kanseri tanısı mevcut . F18-FDG PET/BT görüntülerde(SUDmax:8,9) (A-D) ve Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde (SUDmax:14,4) (E-H) sağ meme üst dış kadranda izlenen primer tümörde NAKT sonrası minimal düzeyde aktivite tutulumları izlendi (F18-FDG PET/BT SUDmax:1,2; Ga68-FAPI PET/BT SUDmax:0,6)(yeşil oklar). 57

Şekil 4.4.2.(devamı) Aynı hastanın evreleme F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:20,7)(A), Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:33,6)(B) ve MR (C) görüntülerinde primer tümöral lezyon izlenmektedir. NAKT sonrası çekilen F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:4) (D), Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:5,4) (E) ve MR (F) görüntülerde rezidü tümöral lezyon tüm vücut PET görüntülere kıyasla daha net seçilebilmektedir (kırmızı oklar)(Tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET TAOMax:6).Hastanın sakrum sol yarımında evreleme F18-FDG PET/BT çalışmasında FDG tutulumu gösteren lezyonunda (SUDmax:3,2) (G) Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde (I) kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış olup lezyon benign olarak değerlendirildi (beyaz oklar). Ayrıca sağ hiler bölgede düşük düzeyde FDG tutulumu gösteren lenf nodunda (SUDmax:3,9)(J) kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış olup (L) reaktif süreçler lehine değerlendirilmiştir (yeşil oklar)

Şekil 4.5. 68 yaş kadın hasta. T4N2M0 meme kanseri tanılı. Evreleme F18-FDG PET/BT'de meme FDG tutulumu gösteren lezyonu mevcuttur (SUDmax:7,7)(A,C). Evreleme Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde lezyon alanında ve bu lezyon komşuluğundan üst dış kadrana uzanan DKİS alanında yoğun FAP ekspresyonu saptandı (SUDmax:27,1) (E,G) . Tüm vücut görüntülerde tedavi sonrası F18-FDG PET/BT'de tam yanıt düşündürülen bulgular saptanmış olup (B,D) Ga68-FAPI PET/BT 'de ise rezidü lezyonda FAP ekspresyonu izlenmektedir (SUDmax:6,1)(F,H). Hastanın MAMMI PET görüntüleri değerlendirildiğinde; meme başındaki primer lezyonda evreleme F18-FDG MAMMI PET (I,N) görüntülerde (SUDmax: 18,6) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (J,O) görüntülerde(SUDmax:36) artmış aktivite tutulumu izlenmekte olup ve Ga68-FAPI MAMMI PET görüntülerde ek olarak DKİS alanlarındaki tutulum seçilebilmektedir. Ayrıca evreleme F18-FDG MAMMI PET (L) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (M) görüntülerde primer lezyonun inferiorunda ek odak seçilebildi . Evreleme MR çalışması ile bu ek odak gösterilebildi (K). Tedavi sonrası F18-FDG MAMMI PET (P,S,U) ,Ga68-FAPI MAMMI PET (Q,T,V) görüntüleri ve MR görüntüleri (R) ile meme başındaki rezidü lezyon izlenmekte (F18-FDG MAMMI PET SUDmax:6,8 ve Ga68-FAPI MAMMI PET SUDmax:16,8) olup ek odak kaybolmuştur (Tedavi sonrası Ga68-FAPI PET/BT TAOmax:4,8). Patoloji sonucu meme başındaki rezidü lezyonda pKY ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

66

Şekil 4.6 39 yaş premenopozal kadın hasta. Sol memede T2N0M0 meme kanseri tanısı mevcut. Tedavi öncesi F18-FDG PET/BT (SUDmax:5,9) (A-D) Ga68-FAPI PET/BT (SUDmax:3,5) (E-H) F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:33,51)(I,J) Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:8,39) (K,L) ve MR görüntülerinde (M) izlenen primer tümörde tedavi sonrası görüntülerde F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT, F18-FDG MAMMI PET (N,O) ve Ga68-FAPI MAMMI PET'te (P,R) vizüel ve kantitatif değerlendirmede pTY ile uyumlu bulgular izlenirken MR'da tümör sahasında minimal rezidü hastalık olarak yorumlanan kontrastlanmalar saptanmıştır. (S). Hastanın patoloji sonucu pTY + DKİS olarak sonuçlanmış olup F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde vizüel ve kantitatif olarak pTY doğru tanımlanırken (Ga68-FAPI MAMMI PET TAOmax:1,2) MR ile yanlış pozitif yorumlanmıştır.

68

Şekil 4.7.57 yaş kadın hasta. Evreleme F18-FDG PET/BT görüntülerinde (A-C) sol meme üst iç kadranda hipermetabolik lezyon saptandı(SUDmax:28,6). Evreleme Ga68-FAPI PET/BT görüntülerinde(D-F) ve Ga68 MAMMI PET (M) üst iç kadranda ve alt dış kadranda primer lezyona (SUDmax:21,1) FAP ekspresyonu gösteren ek odaklar saptandı (SUDmax:3)(yeşil oklar) . NAKT sonrası F18-FDG PET/BT (G-I) F18-FDG MAMMI PET (N) ve Ga68-FAPI PET/BT (J-L) görüntülerde rezidü düşündüren bulgu saptanmadı. Ancak NAKT sonrası Ga68 MAMMI PET (O) ve MR görüntülerinde (P) lezyon alanında vizüel değerlendirmede rezidü şüpheli alan izlendi (kırmızı oklar). Bu lezyon alanındaki Ga68-FAPI MAMMI PET TAO SUDmax değeri 1,3 olarak hesaplanmış olup kantitatif değerlendirmede pTY olarak tanımlandı .Yapılan patolojik değerlendirmede bu alanda pTY ve rezidü DKİS ile uyumlu bulgular saptandı.



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. MAMMI PET Cihazı (İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul 2024[©])

29



ÖZET

Amaç: Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası patolojik tam yanıt (pTY) sağlanan hastalarda sağkalımın daha yüksek olduğu bilinmekte olup, NAKT yanıtının değerlendirilmesi; prognozun öngörülebilmesi ve tam yanıtın sağlanmadığı hasta grubunda ek tedavilerin planlanmasında oldukça önem taşımaktadır. Çalışmanın primer amacı meme kanseri nedeniyle NAKT alan hastalarda Ga68-FAPI PET/BT ve ‘‘Mammography with Molecular Imaging PET (MAMMI PET)’’ ile kombine görüntülemenin katkısını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Meme kanseri tanısı alan ve NAKT uygulanan hastalar geriye dönük taranarak, tedavi öncesi-sonrası F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET görüntüleri bulunan, PET çekimi sonrası yakın tarihte ameliyat edilen, Ki-67 değeri %35 ve üzeri olan Luminal B tip ile HER2 pozitif ve üçlü negatif kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların, tedavi öncesi ve sonrası mamografi, MR+/-USG , F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT, Ga68-FAPI MAMMI PET ve var ise F18-FDG MAMMI PET görüntüleri ile NAKT öncesi biyopsi sonuçları ve ameliyat sonrası histopatolojik bulguları dökümente edilerek değerlendirildi. PET görüntüleri üzerinden; lezyon standart uptake değeri (SUDmax ve SUDmean), tümör/arkaplan oranı (TAO) değerleri, MTV/TLG, FAPI-TV/FAPI-TL değerleri hesaplanarak NAKT sonrası patolojik yanıtın tespitinde patolojik bulgular ile PET/BT bulgularının etkinliği ROC analizi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler için eşik değer hesaplanarak meme ve aksillada rezidü tümör tespitinde tanısal etkinliği belirlendi. Anlamlı parametreler için lojistik regresyon modeli ile tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. İstatistiksel olarak p değeri 0,05’in altı anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 20 kadın hastanın birinde bilateral meme kanseri mevcuttu. Histopatolojik özelliklerine göre 10 lezyon Luminal B, 5 lezyon HER2 pozitif ve 6 lezyon üçlü negatif meme kanseri idi. Toplam 5 hasta lokal evre (%25), 13 hasta lokal ileri evre (%65) ve 2 hasta (%10) ileri evre meme kanseri idi. NAKT sonrası vizüel değerlendirmede memede rezidü tümör tespitinde F18-FDG PET/BT nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla; %73, %70 ve %71, Ga68-FAPI PET/BT’nin sırasıyla %73, %80 ve %76, Ga68-FAPI MAMMI PET’in (tüm lezyonlar dahil) %64, %70 ve %67, Ga68-FAPI MAMMI PET’in (görüntü alanına giren lezyonlar dahil) %70,%70 ve %70, MR’ın ise %100, %50 ve %76 olarak hesaplandı. Kantitatif değerlendirmede ise memede rezidü tümör tespitinde en yüksek tanısal etkinlik Ga68-FAPI MAMMI PET ile hesaplanan primer tümör TAO SUVmax

değeri olup eşik değer 1,35 alındığında duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %91, %80, %83, %89 ve %86 olarak bulundu. NAKT sonrası vizüel değerlendirmede aksillada rezidü tümör tespit etmede F18-FDG PET/BT nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla; %33, %91 ve %71, Ga68-FAPI PET/BT'nin sırasıyla %50, %100 ve %82, MR'ın ise %50, %70 ve %63 olarak hesaplanırken kantitatif parametrelerin hiçbiri aksillada rezidü tümörü saptamada istatistiksel anlamlı olarak bulunmadı. Ga68-FAPI PET/BT sonrası hastaların %15'inde TNM evresi azalırken, %5'inde ise TNM evresinde artış görüldü.

Sonuç: Ga68-FAPI PET/BT ile kombine MAMMI PET'den elde edilen kantitatif verilerin primer tümörde patolojik yanıtın tespitinde tanısal gücü mevcut diğer görüntüleme yöntemlerine göre çok daha yüksek bulunmuş olup kantitatif değerlendirmede pTY'nin doğru tanısı ile gereksiz cerrahilerin önüne geçilebilmesi sağlanabilir. Aksillada ise NAKT yanıtının değerlendirmesinde Ga68-FAPI PET/BT'nin katkısı sınırlı olup SLNB'nin yerine geçecek tanısal etkinliği görülmemekle birlikte daha geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalar ile doğrulanması gereklidir. Ga68-FAPI PET/BT'nin ek olarak TNM evrelemesini değiştirerek meme kanserinde tedavi yaklaşımını önemli ölçüde etkileyebileceği öngörülmektedir.

Anahtar: Meme kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, Ga68-FAPI PET/BT, F18-FDG PET/BT , MAMMI PET

ABSTRACT

Aim: It is known that the survival is longer in patients who achieve pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer. The evaluation of NACT response is quite important for predicting the prognosis and additional therapy planning in patients who could not achieve pCR. The primary aim of the study is to investigate the contribution of Ga68-FAPI PET/CT combined with ‘‘Mammography with Molecular Imaging PET (MAMMI PET)’’ in breast cancer patients receiving NACT.

Materials and Methods: The patients who diagnosed breast cancer and had NACT treatment were retrospectively screened. Female patients who had pre/post-treatment F18-FDG PET/CT, Ga68-FAPI PET/CT, Ga68-FAPI MAMMI PET images, underwent surgery shortly after PET acquisitions, and had Luminal B with Ki-67%35, HER2 or triple negative disease, were included into the study. Pre/post-treatment mammography, MRI+/-USG, F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT, Ga68-FAPI MAMMI PET and if available, F18-FDG MAMMI PET findings, pre-NACT biopsy results, and post treatment histopathological findings were documented and evaluated. Lesion standard uptake value (SUV_{max} and SUV_{mean}), tumor/background rate (TBR), MTV/TLG, FAPI-TV/FAPI-TL values were calculated on PET images. Diagnostic performance of PET/CT and pathological parameters in detecting pathological response after NACT were evaluated by ROC analysis. A threshold value was calculated for statistically significant parameters in detection of residual tumor for breast and axilla were determined. Univariate and multivariate analysis were performed with statistically significant parameters. A p value below 0.05 was considered statistically significant.

Results: One of 20 female patients who were included in the study had bilateral breast cancer. According to the histopathological characteristics, 10 lesions were Luminal B, 5 were HER2 positive and 6 were triple negative. In total, 5 patients (25%) had local stage, 13 patients (65%) had locally advanced, and 2 patients (10%) had advanced breast cancer. In visual assessment, the sensitivity, specificity and accuracy for detecting residual tumor in the breast after NACT were 73%, 70% and 71% for of F18-FDG PET/CT; 73%, 80% and 76% for Ga68-FAPI PET/CT; 64%, 70% and 67% for Ga68-FAPI MAMMI PET (including all lesions); 70%, 70% and 70% for Ga68-FAPI MAMMI PET (including the lesions in the field of view); and 100%, 50% and 76% for MRI, respectively. In quantitative analysis, the primary

tumor TBR SUVmax value derived from Ga68-FAPI MAMMI PET images had the highest diagnostic performance in detecting residual tumor in the breast. A threshold value of 1,35 for the TBR SUVmax value had 91% sensitivity, %80 specificity, 83% PPV, %89 NPV and %86 accuracy. In visual assessment, the sensitivity, specificity and accuracy for detecting residual tumor in the axilla were 33%, 91% and 71% for F18-FDG PET/CT, 50%, 100% and 82% for Ga68-FAPI PET/CT, and 50%, 70% and 63% for MRI, respectively. None of the quantitative parameters have been found statistically significant in detecting residual tumor on the axilla. Ga68-FAPI PET/CT downstaged TNM in 15% of patients and upstaged TNM in 5% of the patients.

Conclusion: The diagnostic performance of quantitative parameters derived from Ga68-FAPI PET/ BT combined MAMMI PET was found superior to current diagnostic methods in determination of pathological response of primary tumor, which may prevent unnecessary surgeries by accurate assessment of pCR. The contribution of Ga68-FAPI PET/CT for determination of NACT response in the axilla is limited. The diagnostic performance of Ga68-FAPI PET/CT seems not sufficient to replace SLNB, however, further studies with a larger patient population are required to confirm. Moreover, it is predicted that Ga68-FAPI PET/CT may significantly impact the treatment approach in breast cancer by altering the TNM stage.

Key Words: Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Ga68-FAPI PET/CT, F18-FDG PET/CT, MAMMI PET

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi (NAKT), lokal ileri hastalıkta ve ameliyat edilemeyen tümörlerde tümör boyutunun küçültülerek operasyona olanak sağlanması ve aksiller lenf nodu diseksiyonundan (ALND) kaçınılabilmemesinden dolayı ilk sırada tercih edilen tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmakta olup son yıllarda, erken evre meme kanseri tedavisinde de NAKT seçeneği önem kazanmaktadır (1,2) .

Literatürde, NAKT sonrası patolojik tam yanıt (pTY) sağlanan hastalarda sağkalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu yüzden NAKT yanıtının değerlendirilmesi hem hastalarının prognozunun öngörülebilmesi hem de tam yanıtın sağlanmadığı hasta grubunda ek tedavilerin planlanmasında oldukça önem taşımaktadır (5) .

Meme kanserinde anatomik ve moleküler görüntüleme yöntemleri ile NAKT'ye tedavi yanıtı değerlendirilmektedir. Literatürde, NAKT'ye yanıtın değerlendirilmesinde dinamik kontrastlı MR'ın özgüllüğünün F18-FDG PET/BT'ye göre daha düşük olduğu belirtilmekle birlikte (%69 ve %78), duyarlılığı (%88 ve %77) ve pTY'yi saptamadaki doğruluğu (AUC 0.88 ve 0.84) F18-FDG PET/BT'ye kıyasla daha üstün bir yöntem olarak gösterilmiştir (6).

Patolojik TY'yi öngörmedeki başarının artırılabilmesi için dinamik kontrastlı MR ve F18-FDG PET/BT görüntülemeye ek olarak kullanılacak başka yöntemler araştırılmaktadır. Tokuda ve ark., memeye özgü PET cihazları ile yapılan F18-FDG-PET görüntülemenin pTY'yi öngörmede duyarlılığı ve özgüllüğünün %85,7 ve %72,7 (AUC: 0.82), tüm vücut F18-FDG PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğünü %71,4 ve %77,3 (AUC: 0.73) ve dinamik kontrastlı MR'ın duyarlılığı ve özgüllüğünü %100 ve %50 (AUC: 0.773) olarak hesaplamış olup pTY'yi öngörmede memeye özgü PET cihazlarının tanısal doğruluğunun tüm vücut F18-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (7) .

Son yıllarda; kanser ilişkili fibroblastlarda (cancer-associated fibroblasts, CAF) sentezlenen fibroblast aktive edici proteinleri (FAP) hedef alan FAP inhibitörü (FAPI) molekülünün nükleer tıptaki önemi giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda; Ga68-FAPI PET/BT ile çeşitli tümörlerin görüntülenebileceği bildirilmiştir (8). Literatürde meme kanserinde evrelemede primer lezyonları tespit etmede Ga68-FAPI PET/BT'nin F18-FDG PET/BT'yle benzer duyarlılıkta olduğu ancak daha yüksek özgüllük ve doğruluğa sahip olduğu

belirtilmiştir (9). Ga68-FAPI PET/BT'nin NAKT yanıtını değerlendirmedeki etkinliği hakkındaki çalışmalar ise sınırlı olup Backhaus ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada meme ve aksilladaki tedavi yanıtının Ga68-FAPI PET/MR ile MR'a kıyasla daha iyi tespit edilebildiği gösterilmiş olmakla birlikte bu konu hakkında daha fazla sayıda çalışmanın gerekliliği vurgulanmıştır (1,10).

Bu çalışmada; NAKT alan meme kanseri tanılı hastalarda Ga68-FAPI PET/BT'nin klinik katkısı araştırılmıştır. Çalışmanın primer amacı NAKT sonrası pTY'ın tespitinde Ga68-FAPI PET/BT ve 'Mammography with Molecular Imaging PET (MAMMI PET)' ile kombine görüntülemenin etkinliğinin araştırılması olup sekonder amaç olarak Ga68-FAPI PET/BT'nin evrelemeye katkısı değerlendirilecektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kadınlarda Meme Embriyolojisi

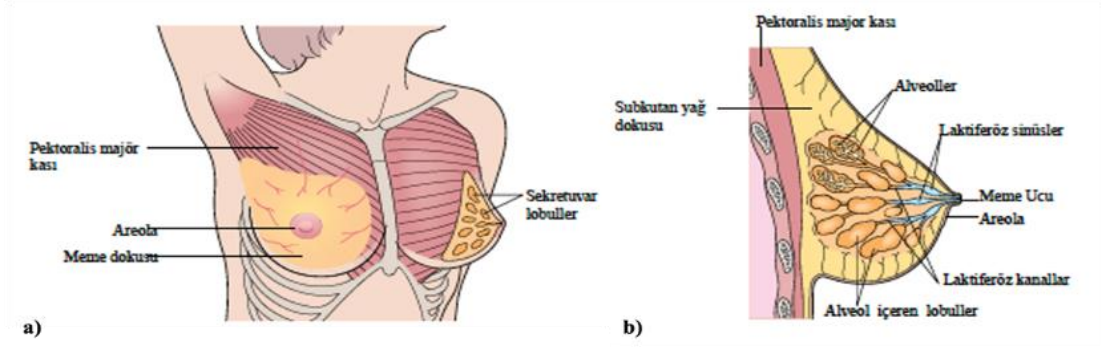
Embriyogenezin 5-6. haftasında epidermin kalınlaşması ile belirginleşen bilateral ventral bantlar süt çizgilerini oluşturmakta olup birçok memelide meme dokusu bu süt çizgilerinden gelişmektedir. Meme dokusu; ektoderm dokusunun alttaki mezoderm dokusuna doğru büyümesi ile oluşur. Mezenkim içerisindeki ektoderm, primer doku tomurcuğunu oluşturur ve bu primer tomurcuktan 15-20 adet sekonder tomurcuk gelişir (11) .

Doğum öncesi dönemin sonunda, sekonder tomurcuklar laktifer kanalları oluşturmakta olup bu kanallar küçük bir epitelyal çukura açılmaktadır. Doğum sonrası epitelyal çukur bölgesinde altta kalan mezoderm dokusundan meme başı oluşmaktadır(12) . Embriyolojik dönemde ektoderm dokusunun altında sıkışan mezoderm dokusu ise meme stromasını oluşturmaktadır (13).

2.2. Kadınlarda Meme Anatomisi ve Histolojisi

Meme dokusu, anterior torasik duvarda 2-6. kostalar arasında bilateral yerleşim göstermekte olup medialde sternum, lateralde ise midaksiller çizgi seviyesine uzanmaktadır. Meme dokusunun üçte ikisi pektoralis major kasının üzerinde yer alırken, memenin geri kalan kısmı serratus anterior kası ve abdominal oblik kasın superior kısmına uzanmaktadır (ŞEKİL 2.1-a)(14). Meme dokusunun en fazla olduğu kısım üst dış kadranda olup bu alan meme kanserinin en sık geliştiği kadrandır (15).

Meme dokusu dermin derinindeki yüzeysel fasyada yerleşim göstermekte ve cilde Cooper ligamanları ile bağlanmaktadır. Cooper ligamanları; memenin toraks duvarında rahatça hareket etmesini sağlar. Meme kanserinde bu ligamanların malign infiltrasyonu sonucu kontraksiyonu ile meme cildinde portakal kabuğu görüntüsü (peau d'orange) ortaya çıkar (15,16).



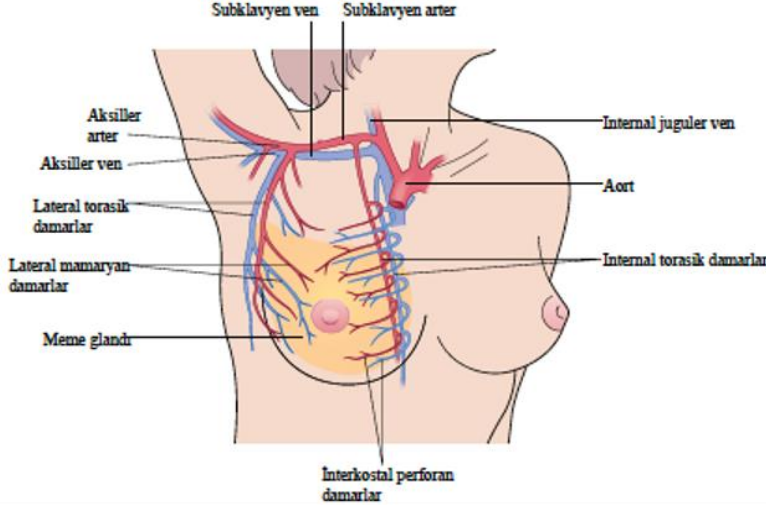
ŞEKİL 2.1: a) Kadınlarda normal meme dokusunun yerleşimi b) Lateral planda kadınlarda normal meme dokusunun yapısı (15)

Her meme dokusu 15-20 adet tubuloalveolar tipte lobdan oluşmaktadır. Loblar birbirinden bağ dokusu ve yağ dokusu ile ayrılmaktadır. Her lobun kendi salgısını boşalttığı laktifer kanallar bulunmakta olup bu kanallar birbirinden bağımsız olarak meme başına açılmaktadır. Loblarda çok sayıda lobül bulunmakta olup, lobüller laktasyon sırasında süt salgılama görevi bulunan alveolleri içermektedir. Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu meme glandının terminal lobüllerindeki epitelyal hücrelerden (terminal duktal lobüler ünite, TDLÜ) gelişmektedir (17) (ŞEKİL 2.1-b).

Meme başı-areola kompleksi; yoğun bazal melanin birikimi içeren keratinize stratifiye skuamöz epitelden oluşmaktadır. Meme başı-areola cildinde melanosit sayısının fazla olmasından dolayı bu alan memenin geri kalan kısımlarından daha koyu renkte izlenmektedir (15).

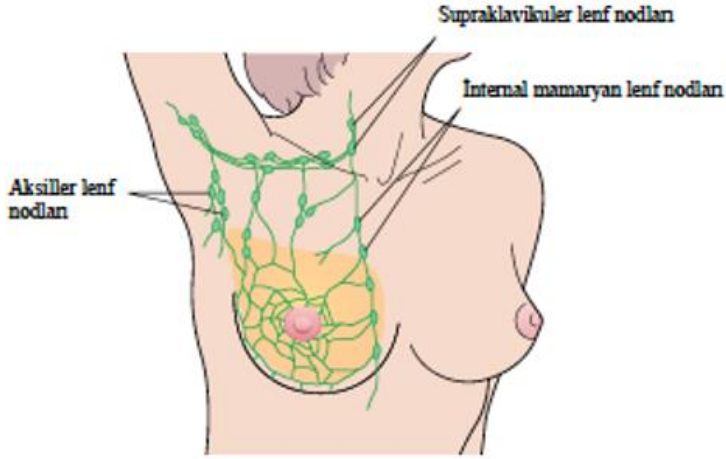
Memeyi besleyen esas arter; memenin orta kısmını ve medialini sulayan internal torasik (mamaryan) arterdir. Lateral torasik arter ise meme parankiminin superolateralini beslemektedir. Subklavyen ve aksiller arterlerin dalları da memenin superior kesimini sulamaktadır (18)(ŞEKİL 2.2).

Memenin venöz drenajı esas olarak posterior interkostal venler, internal torasik (mamaryan) ven ve aksiller vene doğru olmaktadır. Meme başı çevresinde circulus venosus adı verilen dairesel venöz anastomoz ağı izlenmekte olup bu alandan mediale doğru internal torasik vene, laterale doğru ise lateral torasik vene drenaj mevcuttur. Ayrıca yüzeysel venler, kontralateral meme ile bağlantılı olabilir (14,18) (ŞEKİL 2.2).



ŞEKİL 2.2: Memenin vasküler yapısı (15)

Memede yüzeysel ve derin olmak üzere iki farklı lenfatik sistem bulunmakta olup derin lenfatik kanallar subareolar alanda ve meme başı düzeyinde yüzeysel lenfatik sisteme ulaşırlar. Subareolar lenfatik pleksus esas olarak aksiller lenf nodlarına drene olur. Memenin medial kısmının drenajı ise parasternal (internal mamaryan) alana doğru olmaktadır (ŞEKİL 2. 3) (14,18).



ŞEKİL 2.3: Memenin lenfatik drenajı (15)

Aksiller lenf nodları yerleşim yerlerine göre üç gruba ayrılmaktadır: Pektoralis minör kasının lateralindeki aksiller lenf nodları seviye 1; pektoralis minör kasının yüzeysel veya derininde yer alan aksiller lenf nodları seviye 2; pektoralis minör kasının medialinde yer alan aksiller lenf nodları ise seviye 3 lenf nodları olarak isimlendirilmiştir (14,15)

2.3.Kadınlarda Meme Fizyolojisi

Meme fizyolojisini etkileyen hormonlar; östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, büyüme hormonu, kortizol ve tiroid hormonlarıdır. Bu hormonlar içerisinde üç temel hormon; östrojen, progesteron ve prolaktin meme gelişiminde ön plana çıkmaktadır. Östrojen ve progesteron; overlerden salgılanmakta olup bu hormonların salınımı hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) tarafından kontrol edilmektedir. FSH ve LH; ergenlik dönemine kadar negatif feedback etkisinde olup ergenlik döneminde negatif feedback ortadan kalkar. Bu sayede ergenlik döneminde artan östrojen ve progesteron hormonları meme büyümesi ve epitelyal proliferasyonu sağlar. Prolaktin ise esas olarak hipofiz bezinden salgılanmakla birlikte meme hücreleri tarafından da üretilmektedir (11,15,19)

Östrojen etkisi ile memenin stromal dokusu ve duktal epitelyal organlar gelişir; memede yağ dokusu depolanması sağlanır. Östrojen, alveol ve lobül gelişiminde az da olsa etkilidir. Terminal duktusun ve lobuloalveolar yapıların proliferasyonundan ve alveollerin sekretuar duruma gelmesinden esas sorumlu hormon ise progesterondur. Alveollerden süt salgılanması ise prolaktin sayesinde olmaktadır (15,19)

2.4.Memenin Primer Benign Lezyonları

2.4.1.Atipi Göstermeyen Meme Lezyonları

Atipi göstermeyen meme lezyonları tablo 2.1’de belirtilmiştir (20). Yapılan bir meta analiz çalışmasına göre; meme kanseri gelişme riskinin non proliferatif meme lezyonu bulunan hastalarda 1.17 katına; proliferatif atipisiz meme lezyonu bulunan hastalarda ise 1.76 katına çıktığı saptanmıştır (21).

Tablo 2.1. Memenin atipi göstermeyen primer benign lezyonları

Non Proliferatif Meme Lezyonları	Atipi Göstermeyen Proliferatif Meme Lezyonları
Meme kistleri	Olağan duktal hiperplazi
Duktal ektazi	Fibroadenom
Apokrin metaplazi	İntraduktal papillom
	Sklerozan adenozis
	Radyal skar (Kompleks sklerozan lezyon)

2.4.2. Atipi Gösteren Proliferatif Meme Lezyonları

Atipi gösteren proliferatif meme lezyonları; düz epitelyal atipi (DEA), atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve atipik duktal hiperplazidir (ADH) (22).

DEA; meme epitelindeki kolumnar hücrelerin hiperplazisi sonucu oluşmakta olup düşük gradeli in situ ve invaziv meme neoplazmalarının prekürsörü olarak kabul edilmektedir (23).

ALH; TDLÜ'den gelişen atipik proliferatif epitelyal hücrelerden oluşmakta olup asinüslerin %50'sinden azında neoplastik hücreler bulunmaktadır. Bu özelliği ile lobüler karsinoma in situ (LKİS)'dan ayrımı yapılmaktadır (24) .

ADH; TDLÜ'den gelişen bir proliferatif lezyondur. Duktal karsinoma in situ (DKİS) ile benzerlikler taşımakla birlikte; daha küçük boyutlu olması ve duktuslara kısmi yayılımın olması ile DKİS'ten ayrımı yapılmaktadır (25).

2.5.Kadınlarda Meme Kanseri

2.5.1.Epidemiyolojisi

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi olup, 2020 yılında dünyada 2.261.419 kadın hasta meme kanseri tanısı almıştır. Meme kanseri dünyada kansere bağlı ölümün en sık beşinci nedeni olup 2020 yılında 684.996 kadın hasta meme kanseri nedeniyle vefat etmiştir (26).

Türkiye’de 2018 yılında 100.000’de 48,6 kişiye meme kanseri tanısı konulmuştur. Özellikle 25-49 yaş arası ve 50-69 yaş arası kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı diğer yaş gruplarına göre daha fazla olarak bulunmuştur. Kadınlarda en sık görülen histolojik alt tipler İnvaziv Meme Karsinomu -Non Spesifik tip (İMK-NST) (%84,2) ve invaziv lobüler karsinom (İLK) (%7,1) olmuştur. Yeni tanı alan hastaların %48,2’sinde lokal hastalık bulunmakta iken; %41,6 hastada tanı anında bölgesel metastaz; %10,2 hastada ise uzak metastaz saptanmıştır (27).

ABD’de 5 yıllık genel sağkalım, evre 1 hastalıkta %99, evre 2 hastalıkta %93, evre 3 hastalıkta %75 ve evre 4 hastalıkta %29 olarak saptanmıştır (28). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 5 yıllık genel sağkalım lokalize hastalıkta %94,1, lokal ileri evrede %71,1 ve metastatik hastalıkta %39,1 olarak bulunmuştur (29).

2.5.2.Risk Faktörleri

Meme kanseri riski; 35-40 yaşından sonra artmakta olup 70 yaşından itibaren meme kanseri riskinde hafifçe azalma izlenmektedir (30). 50 yaşın altındaki kadınlarda östrojen reseptörü (ER) negatif meme kanseri riski daha fazla iken artan yaşla birlikte ER pozitif meme kanseri sıklığı artış göstermektedir (31).

Erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ilk doğumun ileri yaşta olması ve vücut kitle indeksi (VKİ) yüksekliği; özellikle östrojen maruziyetini artıran faktörler olup, bu risk faktörlerinin hormon reseptör (HR) pozitif meme kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (11,32).

Oral kontraseptif ilaç (OKİ) kullanmanın meme kanseri ile ilişkisi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Yapılan bir meta analiz çalışmasında; OKİ kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde artış saptanmış olup hayatının herhangi bir döneminde OKİ kullanan bir kadında yaşamı boyunca meme kanseri gelişme riski %0,89 olarak hesaplanmıştır (33). Uzun süreli postmenopozal hormon replasman terapisi (HRT) alan hastalarda özellikle ER pozitif meme kanseri riskinde artış izlenmiştir(34).

Meme dansitesinin fazla olması, premenopozal kadınlarda ER ve progesteron reseptörü (PR) pozitif, insan epitelyal büyüme faktörü reseptörü 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) negatif hastalık ve triple negatif hastalık (ER,PR ve HER2 negatif) ile ilişkili

bulunmuştur (35).

Geçirilmiş meme kanseri öyküsü bulunan hastalarda 10 yıl içerisinde %7.3, 20 yıl içerisinde ise %20 oranında ikincil meme kanseri gelişme riski bulunmakta olup radyoterapi (RT) alan hastalarda ikincil meme kanseri, akciğer kanseri ve AML gelişme riski daha yüksek olarak saptanmıştır (36). Meme kanseri nedeniyle RT alan hastalarda radyasyon ilişkili sarkom gelişme riskinin diğer kanser türlerine göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (%0.02) (37). Ayrıca özellikle Hodgkin lenfoma nedeniyle RT alan 30 yaş altı kadınlarda yıllar içerisinde meme kanseri gelişme riski bulunmakta olup bu hastalara daha erken yaşlarda meme taraması önerilmektedir (38). Meme kanseri taraması amacıyla mamografi yapılan 40 yaş üzeri kadınlarda mamografi çekimine bağlı meme kanseri riskini çok düşük olduğu saptanmış olup, olası meme kanseri tanısı ile mortalitenin düşürülebileceği göz önüne alındığında bu riskin ihmal edilebileceği belirtilmiştir (39).

VKİ yüksekliği ve sigara kullanımının hem kanser gelişme riskini hem de kanser ile ilişkili mortaliteyi artırdığı ortaya konulmuştur (40). Alkol tüketimi ise vücuttaki östrojen miktarını artırdığı için ER pozitif meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır (41).

Benign proliferatif lezyonlarda meme kanseri gelişme riski bulunmakta olup ADH'de meme kanseri gelişme riskinin 3.28 katına; ALH'de ise 3.96 katına çıktığı saptanmıştır. (21)

Meme kanserine en sık neden olan genetik mutasyonlar; meme kanserlerinin %5-10'undan sorumlu olan, otozomal dominant olarak kalıtılan BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları olup BRCA-1 mutasyonu daha çok triple negatif, BRCA-2 mutasyonu ise ER, PR pozitif HER2 negatif meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur (42,43). 80 yaşına kadar meme kanseri geçirme kümülatif riski; BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda %72, BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda ise %69 olarak hesaplanmıştır (44). Ayrıca P53 gen mutasyonu sonucu oluşan Li Fraumeni sendromu, PTEN gen mutasyonu sonucu oluşan Cowden sendromu ile ATM ve PALB2 gibi gen mutasyonları meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur. (31) .Meme kanserinin risk faktörleri Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Meme kanseri riskini artıran faktörler

Hormon Maruziyeti ile İlişkili Faktörler	Diğer Faktörler
Erken Menarş (<12 yaş)	Yaş
Geç Menopoz (>55 yaş)	Dens Meme Paterni
Nulliparite	Radyasyon Maruziyeti
İlk doğumun ileri yaşta olması (>30-35 yaş)	Alkol Tüketimi
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) yüksekliği	Sigara Kullanımı
Eksojen Hormon Maruziyeti <ul style="list-style-type: none"> • Oral Kontraseptif İlaç (OKİ) kullanımı • Hormon Replasman Tedavisi (HRT) 	Geçirilmiş Meme Kanseri Öyküsü
	Ailede meme kanseri öyküsü
	Meme Kanseri ile İlişkili Genetik Mutasyonların Varlığı
	Memede benign proliferatif lezyon varlığı

2.5.3. Klinik Özellikleri

Meme kanserinin en sık bulgusu memede ele gelen kitle olmakla birlikte memede büyüme veya asimetri, meme başı çekintisi, meme cildinde kızarıklık veya yara ve aksiller kitle saptanması da meme kanserinin bulguları arasına girmektedir (11,32). Meme kanseri bölgesel lenf nodlarına lenfatik yayılım göstermekte olup aksiller lenf nodu (ALN) yayılımı meme kanserinde gidişatı belirleyen önemli bir belirteçdir (45). Meme kanserinde en sık organ metastazı kemikte görülmekle birlikte karaciğer, akciğer ve beyin metastazları da sık olarak saptanmaktadır (46).

2.5.4. Laboratuvar Bulguları

Meme kanseri tanısı alan hastalarda tedavi öncesi rutin kan tahlili yapılmaktadır. Literatürde tedavi öncesi dönemde karaciğer metastazı olmayan hastalarda; ALP ve LDH yüksekliği, albümin düşüklüğü ve normal sınırların altında total bilirubin değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (47,48).

Yapılan çalışmalarda; Ca15-3, Ca125 ve CEA gibi meme kanseri ile ilişkili olduğu bulunan tümör belirteçleri değerlerinin ölçümü ile erken meme kanseri tanısı konulmasının uygun olmadığı saptanmıştır (49,50). Ancak yeni tanı alan meme kanseri hastalarında Ca15-3 ve CEA değerleri yüksekliği ile düşük sağkalım arasında ilişki bulunmaktadır (51). Ca15-3 ve CEA'nın metastatik hastalığın tespitinde ve tedavi sonrası takip edilen hastada nüks hastalığın erken teşhisinde yardımcı olan tümör belirteçleri olduğu saptanmıştır (52).

2.5.5. Tümör İlişkili Lenfositler (TIL)

Tümör infiltre eden lenfositler (TIL); tümör mikro çevresinde bulunan ve tümöre karşı bağışıklık yanıtı adaptasyonunu sağlayan lenfositlerdir. TIL oranı yüksek hastalarda NAKT sonrası pTY, TIL oranı düşük olan tümörlere kıyasla daha fazla oranda izlenmiştir (53). Tümördeki TIL miktarı, özellikle üçlü negatif tümörlerde hastalık gidişatı ile ilişkili olarak bulunmuş olup TIL değeri yüksek olan hastalarda daha iyi prognoz ve daha yüksek sağkalım saptanmıştır (54).

2.5.6. Evreleme

İnvaziv meme karsinomunda; tümör boyutu ve invazyonu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazların (M) değerlendirilmesi ile kanser evrelemesi yapılmaktadır (55) (Tablo 2.3 ve Tablo 2.4).

Tablo 2.3 Klinik T evrelemesi

Tx	Primer tümör tespit edilemez
T0	Primer tümör ile ilişkili bulgu yokluğu
Tis	İnvaziv karsinom yokluğunda duktal karsinoma in situ (DKİS) veya memenin Paget hastalığı varlığı
T1	Tümör uzun çapı 20 mm'den az
T2	Tümör uzun çapı 20 mm'den fazla ancak 50 mm'den az
T3	Tümör uzun çapı 50 mm'den fazla
T4a	Tümörün boyutundan bağımsız olarak göğüs duvarına invazyon (pektoral kas invazyonu sayılmamaktadır)
T4b	Tümörün boyutundan bağımsız cilde invazyon (sadece dermis invazyonu T4 evre sayılmamaktadır)
T4c	Göğüs duvarına ve cilde invazyon
T4d	İnflamatuvar meme kanseri

Tablo 2.4: Klinik N ve M evrelemeleri

cNx	Bölgesel lenf nodları tespit edilemez
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yokluğu
cN1	İpsilateral aksilla seviye 1 ve 2'de hareket ettirilebilen metastatik lenf nodları varlığı
cN2a	İpsilateral aksilla seviye 1 ve 2 'de hareket ettirilemeyen veya birbiri ile/başka yapılara bitişik görünümde metastatik lenf nodları varlığı
N2b	Aksilla seviye 1 ve 2 lenf nodu metastazı yok iken ipsilateral internal mamaryan (İMA) lenf nodu metastazı varlığı
cN3a	İpsilateral aksilla seviye 3'te lenf nodu metastazları varlığı
cN3b	Aksilla seviye 1 ve 2 lenf nodu metastazı var iken ipsilateral İMA lenf nodu metastazı varlığı
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı varlığı
M0	Uzak metastaza yönelik klinik ve radyolojik bulgu yokluğu
M1	Klinik veya radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz varlığı

Kontralateral aksilla, internal mamaryan lenf nodu (İMA), supra-infraklaviküler bölgede saptanan lenf nodları, N evrelemede tanımlanmayan alanlarda izlenen lenf nodları ve uzak organ tutulumu varlığı uzak metastaz lehine değerlendirilmiş olup evre M1 olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2.5. Meme kanserinde anatomik evre gruplaması

	N0	N1	N2	N3
T0	0	IIA	IIIA	IIIC
T1	IA	IIA	IIIA	IIIC
T2	IIA	IIIB	IIIA	IIIC
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIC
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC
M1	IV	IV	IV	IV

T, N ve M evrelerine göre anatomik evre gruplaması oluşturulmuş olup Tablo 2.5'te gösterilmiştir. Anatomik evre gruplaması ile hastanın klinik evrelemesi yapılmakla birlikte, bu gruplama sistemi hastanın klinik gidişatını tahmin etmekte tek başına yetersiz kalmaktadır. Amerikan Birleşik Kanser Komitesinin Meme Kanseri Evreleme Kılavuzu 8. Baskısında önceki baskıdan farklı olarak; hastanın ER, PR, HER2 reseptör durumuna ve tümör derecesine göre prognostik evreleme grubu oluşturulmuştur (55). Reseptör pozitifliği ve tümör derecesinin düşük olması evreyi düşürebilen faktörler iken reseptör negatifliği ve tümör derecesinin yüksek olması evreyi yükseltebilmektedir.

2.5.7. Histopatolojik Sınıflandırma

2.5.7.1. İn Situ Meme Karsinomu

2.5.7.1.1. Duktal karsinoma in situ (DKİS)

DKİS, meme duktuslarında TDLÜ içerisinde çoğalan ancak bazal membranı aşmayan malign epitelyal hücrelerden oluşan bir lezyondur. DKİS'in düşük veya yüksek gradeli farklı türleri bulunmakta olup; az diferansiyasyon ve yüksek agresiflik ile ilişkili bulunan komedo tipi

DKİS 'in invaziv meme karsinomuna dönüşme riski bulunmaktadır (56,57)

Mamografi çekimlerinin yaygınlaşması sonrasında DKİS saptanma oranı yükselmiş olup günümüzde tanı konulan meme kanserlerinin %20-25'i DKİS'tir (58).Mamografide memede izlenen mikro kalsifikasyonlar DKİS tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır (57). Tedavi ise cerrahi olup adjuvan RT ve tamoksifen tedavisi verilebilmektedir (56)

2.5.7.1.2.Lobuler karsinoma in situ (LKİS)

LKİS; TDLÜ'den gelişen, atipik proliferasyon gösteren epitelyal hücrelerden oluşan bir lobüler neoplazi tipidir. LKİS'te TDLÜ'deki asinüslerin %50'den fazlasında neoplastik hücreler bulunmakta olup bu özelliği ile ADH'dan ayrılmaktadır (59). LKİS'te e-cadherin glikoproteinini oluşturan gendeki mutasyon sonucu e-cadherin ekspresyonunda azalma izlenebilmektedir. Bunun sonucunda hücreler arası bağlantı kaybı izlenmekte olup immunohistokimyasal (İHK) incelemeler ile e-cadherin ekspresyonundaki azalmanın gösterilmesi ile LKİS'in DKİS'ten ayrımı yapılabilmektedir (60). Klasik tip LKİS'te genellikle ER ekspresyonu saptanırken HER2 ekspresyonu nadiren görülür (61).

LKİS saptanan hastalarda meme kanseri gelişme riskinde artış olmakla birlikte DKİS'in aksine meme kanseri öncüsü bir lezyon sayılmamaktadır (62).

Tedavi seçeneği olarak cerrahi; eşlik eden kanseri dışlamak amacıyla yapılabilmekte olup, tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanımının meme kanseri riskini azalttığı ortaya konulmuştur (61,62).

2.5.7.1.3. Paget Hastalığı

Memenin Paget hastalığı; meme başını ve meme cildini etkileyen, nadir görülen noninvaziv bir meme malignitesidir. %15 hastada eşlik eden invaziv meme karsinomu görülebilmektedir. Tedavi olarak cerrahi (\pm ALN eksizyonu) yapılmakta olup cerrahi sonrasında adjuvan RT uygulanabilmektedir (63,64).

2.5.7.2. İnvaziv Meme Karsinomu

İnvaziv meme karsinomu; malign epitelyal hücrelerin oluşturduğu bir neoplazm olup malign hücrelerin bazal membranı aşması ile karakterizedir (65). Kadınlarda invaziv meme karsinomu alt tipleri Tablo 2.6’da gösterilmiştir (66).

Tablo 2.6. İnvaziv meme karsinomu alt tipleri

İnvaziv Meme Karsinomu		
İnvaziv Meme Karsinomu-Nonspesifik Tip (İMK-NST)	Asinik Hücreli Karsinom	İnvaziv Mikropapiller Karsinom
Mikroinvaziv Karsinom	Adenoid Kistik Karsinom	Apokrin Diferansiasyon Gösteren Karsinom
İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)	Sekretuar Karsinom	Metaplastik Karsinom
Tubuler Karsinom	Mukoepidermoid Karsinom	Nöroendokrin Neoplazmlar
Kribriform Karsinom	Polimorföz Adenokarsinom	Papiller Neoplazmlar
Müsinöz Karsinom	Ters Polariteye Sahip Uzun Hücreli Karsinom	Epitelyal-Myoepitelyal Neoplazmlar

Yapılan bir meta analiz çalışmasına göre; İMK-NST’nin İLK, müsinöz, tubuler ve kribriform tip meme karsinomlarına göre daha kötü prognoza sahip olduğu izlenmiş olup metaplastik karsinomun en kötü prognoza sahip olan tip olduğu saptanmıştır (67).

2.5.7.2.1. İnvaziv Meme Karsinomu -Non Spesifik Tip (İMK-NST)

Özel bir histolojik tipi bulunmayan invaziv meme karsinomu tipleri İMK-NST grubu içerisine alınmakta olup bu grup geçmişte “infiltratif karsinom“, “invaziv duktal karsinom (İDK)”, “başka türlü tanımlanmamış (not otherwise specified, NOS) infiltratif duktal karsinom” gibi farklı şekillerde tanımlanmıştır (66). İnvaziv meme kanserlerinin %75’i İMK-NST grubu içerisinde bulunmaktadır (67). İMK-NST’nin prognozu İLK’ya göre daha kötü olarak seyretmektedir (68).

2.5.7.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

İLK; en sık görülen ikinci meme kanseri tipi olup meme kanserlerinin %10-15'lik kısmını oluşturmaktadır (69). İLK'da genellikle ER ve PR pozitif HER2 negatif olup hormon reseptör negatif olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır (70). İDK'da lezyonların FDG afinitesinin İMK-NST'ye göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (71).

2.5.7.2.3. Metaplastik Meme Kanseri

Agresif özelliklere sahip ve kötü prognoz gösteren meme kanseri tipidir. Bu tümörler yüksek florodeoksiglukoz (FDG) afinitesi göstermektedir (71).

2.5.8. Meme Kanserinde Prognostik Sınıflandırma

2.5.8.1. Moleküler Sınıflama

Meme kanserinde standart histopatolojik sınıflamaya ek olarak mesajcı ribonükleik asit (mRNA) gen ekspresyonu durumuna göre moleküler sınıflama yapılmaktadır. Bu sınıflamaya göre; ER, PR ve HER2 reseptör durumuna bağlı olarak Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif (triple negatif) olmak üzere 4 ana grup oluşturulmuştur (72,73)(Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Meme kanserinde moleküler sınıflandırma

	ER	PR	HER2	Ki-67
Luminal A	+	±	-	≤%20
Luminal B	+	±	±	>%20
HER2 pozitif	-	±	+	
Üçlü Negatif	-	-	-	

ER ve PR; normal veya neoplastik meme epitelinin büyümesini teşvik eden seks steroidi hormon reseptörleridir. ER ve PR'nin İHK olarak %1 oranında gösterilmesi pozitif olarak kabul edilmektedir (74).

HR pozitif meme kanseri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır (75). HR pozitifliği, proliferasyonu düşük olan düşük gradeli tümörlerde daha sık olarak görülmekte olup ER ve PR negatifliği ise agresif gidişat ile ilişkilendirilmektedir (76). Çoğu hastada ER ve PR pozitifliği birlikte izlenmekle birlikte %12 hastada ER pozitif iken PR negatif olabilmektedir. PR negatif grupta yüksek histolojik derece (grade) ve HER2 pozitifliği görülme olasılığı PR pozitif gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır (77) .

Luminal A tümörler düşük metabolik aktivite ile karakterize olup bu gruptaki tümörlerin FDG afinitesi diğer gruplara göre düşük olarak saptanmıştır (78). Luminal B tümörler; genel olarak Luminal A tümörlere kıyasla daha kötü gidişata sahip tümörler olup genellikle bu tümörlerin FDG afinitesi Luminal A tümörlerden daha yüksek olarak izlenmektedir (79,80) . Luminal B tümörlerde Luminal A'ya göre HT tedavi yanıtı daha düşüktür, ancak Luminal B tümörlerde NAKT'ye pTY Luminal A'ya göre daha iyi olarak izlenmektedir (81).

Bir epitelyal büyüme faktörü reseptörü olan HER2; meme kanseri hastalarının %15'inde pozitif olarak izlenmektedir. Eski dönemlerde HER2 pozitifliği kötü gidişat ile ilişkilendirilirken günümüzde trastuzumab gibi anti-HER2 ilaçların kullanılması ile bu olgularda iyi tedavi yanıtı izlenmektedir (82). HER2 reseptör durumu İHK veya deoksiribonükleik asit (DNA) in situ hibridizasyon teknikleri ile belirlenmektedir (74). İHK'da HER2 protein overekspresyonu (İHK 3 pozitif) saptanan hastalar HER2 pozitif kabul edilmekte olup İHK'da zayıf veya yetersiz boyanan olgularda (İHK 2 pozitif) veya derece 3 tümörlü olgularda İHK'da HER2 negatif saptanırsa floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya gümüş (silver) in situ hibridizasyon (SISH) yöntemleri ile HER2 reseptör durumu tekrar değerlendirilebilir (83,84). HER2 pozitif tümörlerde FDG afinitesi Luminal tiplere kıyasla daha yüksektir. Ancak en yüksek FDG afinitesine sahip tümörlerin üçlü negatif tümörler olduğu saptanmıştır (80). Şanlı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2 cm (santimetre)'den büyük tümörlerde ER negatifliği ve HER2 pozitifliği ile tümör SUDmax değeri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (85) .

ER, PR ve HER2; tedavi yanıtını ve prognozu ön görmeye yardımcı olan önemli biyobelirteçlerdir (74). HR negatif, HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerin Luminal tip tümörlere oranla NAKT'ye daha iyi cevap verdiği saptanmıştır. Buna rağmen HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerin klinik gidişatı özellikle kemoterapiye (KT) yetersiz yanıtı hastalarda Luminal tip tümörlere göre daha kötü olarak izlenmektedir (86,87).

Ki-67; aktif bölünen hücrelerde sentezlenen, aktif hücre bölünmesinin olmadığı G0 fazındaki hücrelerde ise sentezlenmeyen, hücrelerin proliferasyon oranını gösteren bir proteindir. Bu özelliği nedeniyle Ki-67; birçok kanser türünde kullanılabilen bir biyobelirteç olma özelliğini taşımaktadır. Tümörlerdeki Ki-67 değeri İHK yöntemleri ile belirlenmektedir (88).

Bustreo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ki-67 değeri %20'nin üzerinde saptanan Luminal tip meme kanserli hastalarda hastalık ilişkili sağkalımının Ki-67 değeri %20'den düşük olan Luminal tip meme kanserli hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (89). Fasching ve ark. yaptığı bir çalışmada Ki-67 değerinin NAKT'ye yanıtı değerlendirmede bağımsız öngörücü faktör olduğu belirlenmiş olup yüksek proliferasyon endeksine sahip tümörlerde NAKT yanıtının ve tedavi sonrası hastalık prognozunun daha iyi olduğu saptanmıştır (90). Mohamadien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Ki-67 değeri ile FDG PET parametreleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olup SUDmax değerinin yüksek Ki-67 seviyesini öngörmedeki duyarlılığı %76.5, özgüllüğü ise %75 olarak saptanmıştır (91).

2.5.8.2. Derecelendirme

Meme kanserinin derecesinin (grade) belirlenmesinde Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Nottingham modifikasyonu kullanılmaktadır. Bu derecelendirme sistemine göre tümör hücrelerinin morfolojik özellikleri olan tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitotik aktiviteleri 1-3 arasında puan verilerek toplam skor oluşturulmaktadır. Tümörün derecesi prognoz tayini açısından önem taşımakta olup tümör derecesinin yüksekliği prognostik evreyi yükseltmektedir (Tablo 2.8) (55).

Tablo 2.8. Modifiye Bloom-Richardson Derecelendirme Sistemi

Derece	Kombine Skor
Derece 1	3-5
Derece 2	6-7
Derece 3	8-9

Sueoka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüm vücut F18-FDG PET/BT ve memeye özgü F18-FDG PET görüntüleri değerlendirildiğinde; yüksek dereceli meme tümörlerinin SUDmax değerinin düşük dereceli tümörlere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (92).

2.6.Meme Kanserde Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri

2.6.1.Radyolojik Yöntemler

Mamografi, Ultrasonografi (USG) ve Manyetik Rezonans (MR) meme hastalıklarının tanısında kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Memeye yönelik yapılan radyolojik görüntülerinin değerlendirilmesinde Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.9) (93). BIRADS sınıflamasına göre meme dokusu kategorileri Tablo 2.9’da gösterilmiştir (94,95).

Tablo 2.9. BIRADS sınıflaması

Kategori	Tanı	Yaklaşım	Kanser Gelişme Riski
Kategori 0	Yetersiz Tanı	Ek Görüntüleme Yöntemi	Belirsiz
Kategori 1	Negatif	Rutin Tarama	%0
Kategori 2	Benign	Rutin Tarama	%0
Kategori 3	Muhtemelen Benign	Takip	> %0- ≤%2
Kategori 4	A: Düşük Risk B: Orta Risk C: Yüksek Risk	Biyopsi	>%2 - ≤%10 >%10- ≤%50 >%50- ≤%95
Kategori 5	Muhtemelen Malign	Biyopsi	≥%95
Kategori 6	Malign	Uygunsa Cerrahi Eksizyon	

Tablo 2.10. Meme dokusu kategorileri

Kategori A	Neredeyse tamamen yağlı dokudan oluşan meme
Kategori B	Seyrek fibroglandüler doku
Kategori C	Heterojen yoğunlukta doku
Kategori D	Oldukça yoğun doku

2.6.1.1.Mamografi

Mamografi; x-ray ışınları kullanılarak meme dokusunun görüntülediği bir radyolojik görüntüleme yöntemi olup 1963 yılından itibaren dünyada meme kanseri taramasında kullanılmaktadır (96). Mamografide rutin olarak; meme başının ortalandığı kraniokaudal (CC) ve 45 derecelik açıyla çekilen mediolateral oblik (MLO) görüntülemeler alınmaktadır (97). Günümüzde klasik mamografinin yerine dijital mamografi daha yaygın kullanılmakta olup dijital mamografiye ek olarak dijital meme tomosentez görüntülemenin yapılmasıyla saptanan lezyon sayısında artış belirtilmiştir (98).

Mamografide izlenen lezyonların radyolojik özelliklerine göre malign olma olasılığı belirlenmektedir. Memedeki lezyonlar yuvarlak, oval veya irregüler görünüme sahip olabilmekte olup irregüler görünümdeki bir lezyonun malign olma olasılığı daha yüksektir. Mamografide memede kalsifikasyonlar saptanabilmekte olup rim (çerçeve) tarzı kalsifikasyonlar genellikle benign patolojileri işaret etmektedir. Heterojen, amorf veya pleomorfik tarzda kalsifikasyonlar ise malignite açısından şüpheli bulgular arasında sayılmaktadır. Ayrıca mamografide meme dansitesi, cilt değişiklikleri ve meme dokusundaki asimetri değerlendirilmekte olup takipler sırasında belirginleşen asimetri alanlarında malignite riski daha yüksek olarak saptanmıştır (94,95,99).

Meme kanseri tanısında mamografinin duyarlılığı meme dokusu tipine göre farklılık göstermekte olup; yağlı meme dokusunda duyarlılık %76-98 iken yoğun meme dokusunda %30-64'e düşmektedir (100). Mamografi görüntülerinde meme dansitesinin fazla olması meme kanseri gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmekte olup yoğun meme dokusunda

yağlı meme dokusuna göre 4.64 katı kadar meme kanseri gelişme riskinin olduğu saptanmıştır (101,102) .

Türk Radyoloji Derneği 40 yaşından itibaren meme kanseri taraması amacıyla mamografiyi önermektedir. Tanısal amaç ile mamografi 25 yaşından itibaren yapılabilir (103). Mamografi ile meme kanseri taramaları sonucunda meme kanserine bağlı ölüm oranı %15-25 arasında azalmış olup %30 hastaya ise yanlış olarak meme kanseri tanısı konulmaktadır (104). Mamografi çekimine bağlı çok düşük oranda meme kanseri gelişme riski mevcut olup mamografi taramaları sonucu azalan hastalık mortalitesi ile karşılaştırıldığında bu risk ihmal edilebilir düzeyde olarak kabul edilmektedir (39).

2.6.1.2.Ultrasonografi (USG)

Meme USG, meme lezyonlarının tespitinde mamografinin yetersiz kaldığı 40 yaş altı genç yaş grubunda tercih edilen bir radyolojik görüntüleme yöntemidir (105,106). Yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda tanı duyarlılığını artırmak amacıyla mamografiyle birlikte meme USG görüntülemesi yapılabilir (107). Meme USG görüntülemesinde; spiküle kontürlü olmak, hipoekojenite, posterior akustik gölgelenmeye sahip olmak, mikrokalsifikasyon, duktal ekstansiyon içermek ve mikrolobülasyon göstermek malignite ile ilişkilendirilen özellikler arasında sayılmaktadır (108).

USG ile aksiller lenf nodları değerlendirildiğinde; kortikal kalınlığın 2.5-3 mm 'den fazla olması; yağlı hilusun kaybolması, fokal kortikal lobülasyon varlığı; non hiler kortikal akım varlığı lenf nodlarında malignite açısından şüpheli bulgular olarak değerlendirilmektedir (109).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında meme USG'nin meme kanseri tespitinde havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80.1 ve %88.4 olarak bulunmuştur (110). ALN metastazı tespitinde meme USG'nin özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça değişken olup farklı çalışmalarda özgüllük %26-94 ve duyarlılık %53-98 arasında saptanmıştır (111).

2.6.1.3.Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Meme MR görüntüleme; diğer görüntüleme yöntemlerinde memede şüpheli bulgular saptanan hastalarda tanı konulması amacıyla, yeni tanı alan meme kanseri hastalarında evreleme

amacıyla, BRCA mutasyonuna sahip kadınlar gibi yüksek risk grubuna giren hastalarda tarama amacıyla, NAKT yanıtının değerlendirilmesinde, nüksün saptanmasında, meme implantı yapılan hastaların takibinde, gizli primer meme kanseri şüphesinde ve meme başı akıntısı varlığında kullanılan bir radyolojik görüntüleme yöntemidir (112). MR görüntülemeye USG ve mamografiye göre daha iyi uzaysal çözünürlük bulunmaktadır. Ayrıca MR görüntülemeye göğüs duvarı daha iyi değerlendirilmekte olup diğer görüntüleme yöntemlerinde seçilemeyen lezyonlar MR görüntülemeye ayırt edilebilmektedir (113).

Meme MR görüntülemeye lezyonların daha iyi tespit edilebilmesi amacıyla; gadolinyum kontrastlı T1 görüntüleme, ultrafast meme MR'ı, T2 ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeler yapılmaktadır. Kontrast madde verilmeden önce ve verildikten sonra T1 görüntülemeler alınmakta olup kontrast madde verildikten sonraki görüntüler ile lezyon karakterizasyonu yapılmaktadır. Ultrafast meme MR görüntüleme ile kontrast maddenin lezyona erken dönemde geçişi değerlendirilmekte olup hızlı kontrastlanma malignite ile ilişkilendirilmektedir. T2 görüntüleme ile sinyal artışı gösteren lezyonlar ise ön planda benign lezyonları düşündürmektedir (114). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (diffusion weighted image, DWI) ve görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) haritalama ile kontrast madde verilmesine gerek olmadan benign-malign lezyon ayrımı yapılabilmektedir (115).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında meme kanseri tanısında mamografi ile karşılaştırıldığında meme MR'ın havuzlanmış duyarlılığı daha yüksek olmasına rağmen (sırasıyla %91 ve %97) mamografinin birleştirilmiş özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla %74 ve %69) (116). NAKT yanıtını değerlendiren bir meta analiz çalışmasına göre ise; pTY'yi tespit etmede DWI-MR görüntülemenin havuzlanmış duyarlılığının kontrastlı MR görüntülemeye kıyasla daha yüksek olduğu (sırasıyla %93 ve %64), ancak havuzlanmış özgüllüğünün daha düşük olduğu (sırasıyla %88 ve %92) saptanmıştır (117).

NAKT yanıtını değerlendirmede F18-FDG PET/BT ile karşılaştırmalı olarak yapılan farklı meta analiz çalışmalarında MR'ın özgüllüğü F18-FDG PET/BT'den yüksek saptanmış olup, F18-FDG PET/BT ve MR'ın duyarlılığı konusunda tartışmalı sonuçlar çıkmıştır. Bu açıdan NAKT yanıtını değerlendirmede ilk seçenek olarak MR tercih edilmektedir (6,118).

2.6.2.Nükleer Tıp Yöntemleri

2.6.2.1.Sintigrafik Yöntemler

Katyonic lipofilik radyonüklid ajanlar olan Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (Tc-99m MIBI) ve Tc-99m tetrofosmin, tümörlerde tutulum göstermekte olup bu ajanlar meme görüntülemesinde kullanılabilir (119).Bu ajanlar ile yapılan meme görüntülemelerine ‘‘moleküler meme görüntüleme (molecular breast imaging, MBI)’’ ismi de verilmektedir. MBI; geleneksel gama kameralarda planar veya Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computer Tomography, SPECT) görüntülemeler ile yapılabileceği gibi memeye spesifik gama kameralar (sintimamografi) ile de yapılabilmektedir (120). Yapılan bir çalışmada; BIRADS 4 meme lezyonların değerlendirilmesinde Tc-99m MIBI SPECT/BT’nin özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen (%92) duyarlılığının oldukça düşük olduğu saptanmış (%42) olup yöntemin doğruluğu %68 olarak hesaplanmıştır. Günümüzde Tc-99m MIBI ile yapılan sintigrafik görüntülemeler yerini PET/BT-MR görüntülemelere bırakmıştır.

Teknesyum ile bağlı difosfonat ajanlar kullanılarak yapılan kemik sintigrafisi; meme kanserinde osteoblastik kemik metastazlarının tespitinde kullanılabilir. Literatürde meme kanserinde kemik sintigrafisinin havuzlanmış duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %90 ve %91, F18-FDG PET/BT’nin %92 ve %99, F18-NaF PET/BT’nin ise %96 ve %82 olarak saptanmış olup F18-FDG PET/BT ve F18-NaF PET/BT’nin doğruluğunun kemik sintigrafisinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (AUC 0.99, 0.99 ve 0.93)(121). Yapılan başka bir çalışmada F18-FDG PET/BT’ın tanısal güvenilirliği kemik sintigrafisine kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. (4.16 ± 0.71 vs. 3.93 ± 0.26 , $p= 0.0003$)(121,122).

Sentinel lenf nodu (SLN), primer tümörün ilk drene olduğu, ilk metastazın görüldüğü lenf nodu olup sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) öncesi SLN’nin belirlenmesi için Tc-99m albumin nanocolloid, Tc-99m antimon trisülfid, Tilmanocept gibi teknesyum bağlı radyonüklidlerin kullanıldığı SLN sintigrafisi yapılmaktadır (123). SLN tespitinde SPECT/BT görüntülemenin planar görüntülemeye kıyasla daha başarılı olduğu saptanmıştır(124).

Palpe edilemeyen meme tümörlerinin ameliyat öncesi lezyon lokalizasyonunu belirlemek için kullanılan nükleer tıp yöntemleri arasında; ‘‘radyoaktif madde ile gizli lezyon lokalizasyonu (Radioguided Occult Lesion Localization, ROLL)’’ ve ‘‘radyoaktif tohum lokalizasyonu (Radioactive Seed Localization, RSL)’’ yöntemleri sayılabilir (125)

2.6.2.2.Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

2.6.2.2.1. PET Cihazları

2.6.2.2.1.1.Tüm vücut PET/BT

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET); elektronun karşı parçacığı olan pozitif yüklü pozitron içeren radyonüklidler kullanılarak yapılan bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Pozitronlar, elektronlar ile çarpışarak birbirine zıt yönde (180° açı ile) ilerleyen 511 keV enerjiye sahip anihilasyon fotonlarını oluştururlar. Bu fotonların PET dedektörleri tarafından tespiti sonucu SPECT görüntülerden daha yüksek kalitede görüntü elde edilmektedir. Lezyonların anatomik lokalizasyonunun belirlenmesi ve atenüasyon düzeltme amacıyla, PET cihazlarında eş zamanlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekimine imkân sağlayan hibrit PET/BT cihazları geliştirilmiştir (126).

PET/BT görüntüleri vizüel olarak değerlendirilebileceği gibi dokulardaki radyoaktif madde birikiminin nicel olarak belirlenmesi için bazı parametreler de kullanılmaktadır. Standardize edilmiş tutulum miktarı (SUD); bir ilgi alanı (region of interest, ROI) içerisindeki radyoaktif madde yoğunluğunu gösteren bir parametredir. SUD hesaplaması aşağıdaki gibi yapılmaktadır (127,128) :

$$SUD = \frac{\text{radyoaktif madde konsantrasyonu (mCi/mL veya kBq/mL)}}{\text{enjekte edilen radyoaktivite (bozunma düzeltilmiş)(mCi veya kBq)} \times \text{hasta ağırlığı (g)}}$$

SUDmax; ilgi alanına giren doku/lezyon içerisindeki en yüksek SUD değeridir. ROI içerisinde metabolik olarak aktif lezyonun hacmini belirleyen parametre; metabolik tümör volümü (MTV) olarak adlandırılmaktadır. SUDmax ve MTV değerinin çarpımı ise total lezyon glikolizi (TLG) parametresini meydana getirmektedir (129).

2.6.2.2.1.2.Memeye özgü PET cihazları

Tüm vücut PET/BT görüntülemenin 5-6 mm'den daha küçük lezyonları tespit etmedeki başarısı düşüktür. Küçük boyutlu meme lezyonlarının tespiti için daha yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip memeye özgü PET cihazları geliştirilmiştir (130).

Pozitron emisyon mamografi (PEM); meme görüntüleme için özelleşmiş bir PET cihazıdır. PEM cihazında 2 adet planar dedektör bulunmakta olup meme bu iki dedektörün

arasına yerleştirilmektedir. PEM ile görüntüleme ile küçük boyutlu lezyonlar ve DKİS daha iyi tespit edilebilmektedir (131–133).

MAMMI PET ve ELMammo-O-Scanner; yüzük şekilli dedektörlere sahip memeye özgü PET cihazları arasında sayılmaktadır. Bu iki cihaz birbirine benzer özellikler göstermekle birlikte bu cihazların dedektör cinsinin farklı olması iki cihaz arasındaki temel farkı oluşturmaktadır. Bu cihazlarda hasta yüzüstü (prone) pozisyonda yatırılıp meme yüzük dedektör içerisine yerleştirilerek çekim alınmaktadır (132). MAMMI PET cihazı Resim 2.1’de gösterilmiştir.



Resim 2.1. MAMMI PET Cihazı (İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, 2024©)

MAMMI PET’in yüksek uzaysal çözünürlüğü nedeniyle 3 mm’ye kadar olan lezyonlar seçilebilmektedir (134). Ancak hasta pozisyonlaması nedeniyle pektoral kasa yakın lezyonlar görüntü alanı dışında kalabilmektedir (132).

Teixeira ve ark. nın 235 meme lezyonunu değerlendirdiği bir çalışmada; primer meme tümörü evrelemesinde F18-FDG MAMMI-PET’in görüntü alanındaki lezyonların %98,6’sını tespit edebildiği; ancak görüntü alanı dışında kalan lezyonlar dahil edildiğinde; F18-FDG MAMMI-PET’in duyarlılığının F18-FDG PET/BT’den daha düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla %98 ve %91) Ayrıca aynı çalışmada MAMMI PET’teki tutulumun tümörün derecesi ile ilişkili olduğu, ancak tümör subtipi, boyutu ve hormon reseptör durumundan bağımsız olduğu saptanmıştır (135). Başka bir çalışmada ise yeni tanı meme kanseri hastalarında memeye

özgü PET cihazı ile hastaların %10,5'inde ek insidental malign bulgular saptanmıştır (136). Sueoka ve ark. yaptığı bir çalışmada; memeye özgü F18-FDG PET görüntüleme ile tüm vücut F18-FDG PET/BT'ye göre düşük nükleer dereceli meme tümörlerinin daha iyi ayırt edilebildiği saptanmıştır (92).

Sasada ve ark. yaptığı bir çalışmada; NAKT sonrası tedaviye tam yanıtı değerlendirmede F18-FDG MAMMI PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu %77,1, %83,3 ve %78,7; tüm vücut F18-FDG PET/BT'nin ise %54,3, %83,3 ve %61,7 olarak bulunmuş olup tedavi yanıtını değerlendirmede F18-FDG MAMMI PET'in daha başarılı olduğu gösterilmiştir (137). Aynı çalışmada tümör/arkaplan oranının (TAO) patolojik yanıtı değerlendirmede SUD'dan daha iyi bir gösterge olduğu belirlenmiştir.

Literatürde F18-FDG PET/BT'te kayda değer FDG tutulumu saptanmayan ve MR'da cilt ve meme başı tutulumu izlenmeyen yeni tanı Luminal A meme kanseri hastasında Ga68-FAPI MAMMI PET ile cilt ve meme başı tutulumunun tespit edilebildiği gösterilmiştir (138).

2.6.2.2.1.3.PET/MR

Son yıllarda eş zamanlı PET ve MR görüntüleme yapabilen PET/MR cihazları kullanıma sunulmuştur (126). Yapılan bir meta analiz çalışmasında; meme kanseri evrelemesinde PET/MR'ın hasta bazlı havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98 ve %87; lezyon bazlı havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %91 ve %95 olarak hesaplanmıştır (139). Lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesinde F18-FDG PET/MR VE F18-FDG PET/BT'yi karşılaştırmalı olarak değerlendiren bir çalışmada; hasta bazlı değerlendirmede her iki yöntemin benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu, lezyon bazlı analizde ise F18-FDG PET/MR'ın duyarlılığının daha yüksek, özgüllüğünün ise daha düşük olduğu saptanmıştır (140).Yapılan başka bir çalışmada ise F18-FDG PET/MR'ın aksiller lenf nodlarını değerlendirmede MR ve USG'den daha başarılı olduğu belirlenmiştir(141).

2.6.2.2.2.Meme Kanserinde Kullanılan PET ajanları

2.6.2.2.2.1. F18-FDG

FDG; bir şeker analogu olup, heksokinaz ile fosfatlanarak hücre içerisinde kalır, ancak glikozdan farklı olarak hücre içerisinde metabolize olmaz. Özellikle glikoz ihtiyacının arttığı

kanser, enflamasyon gibi durumlarda ve glikozu aktif kullanan dokularda birikme eğiliminde bulunur. FDG'nin radyoaktif F-18 ile bağlanması sonucu oluşan F18-FDG; vücuttaki glikoz metabolizmasını göstermekte olup nükleer tıpta rutin pratikte en sık kullanılan radyofarmasötiktir (142) .

Meme kanserinde FDG afinitesini etkileyen önemli faktörlerden biri tümörün histopatolojik özelliğidir. İLK'nin FDG afinitesi İMK-NST'ye göre daha düşüktür. HR negatif olan ve yüksek dereceli agresif tümörlerin FDG afinitesi genellikle daha yüksek olmaktadır (144). Ki-67 değeri yüksek olan tümörler, yüksek SUDmax değerine sahip olma eğilimi göstermektedir (143). Ayrıca p53 değeri yüksek tümörlerin daha yüksek FDG afinitesine sahip olduğu saptanmıştır (71).

Meme kanseri evrelemesinde F18-FDG PET/BT'nin rolü özellikle 2-3 cm'den küçük tümörlerde oldukça sınırlıdır (144). F18-FDG PET/BT ile değerlendirme evre IIB'den itibaren önerilmektedir. Rutin olarak önerilmemek ile birlikte evre IIA hastalarda da F18-FDG PET/BT yararlı olmaktadır (145). Yeni tanı alan meme kanseri hastaları ile yapılan bir çalışmada; F18-FDG PET/BT ile değerlendirme sonrasında %35 hastanın evresinde artış meydana gelmiştir (146).

Yapılan bir çalışmada, F18-FDG PET/BT'nin lenf nodu evrelemesinde yüksek pozitif öngörü değerine (PÖD) sahip olduğu saptanmış olup F18-FDG PET/BT çekimi yapılarak gereksiz SLNB yapılmasının önüne geçilebileceği gösterilmiştir (147). Ayrıca F18-FDG PET/BT ile IMA gibi aksilla dışındaki lenf nodlarının metastaz açısından değerlendirilmesi yapılabilmektedir. (45) .

Bir meta analiz çalışmasında; F18-FDG PET/BT'nin NAKT sonrası pTY'yi öngörmedeki havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %81,9 ve %%79,3 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,84) (148). F18-FDG PET/BT ve MR'ın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise NAKT sonrası rezidü hastalığın tespitinde F18-FDG PET/BT'nin havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %71 ve %88, MR'ın ise sırasıyla %88 ve %63 olarak belirlenmiştir (149).

NAKT sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede; tedavi sonrası SUDmax değeri ve tedavi öncesi ve sonrasındaki SUDmax değeri değişimi önemli parametreler olarak belirlenmiştir

(150,151). Hulikal ve ark. yaptığı bir çalışmada Δ SUDmax değeri %50 eşik değeri üzerinde olan hastalarda pTY'yi öngörmeye duyarlılık, özgüllük, PÖD, negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk sırasıyla %64, %75, %75, %65 ve %69 olarak hesaplanmış olup pTY'yi öngörmek için eşik Δ SUDmax değeri %75 duyarlılık ve %91 özgüllük ile %85,85 olarak hesaplanmıştır (152). Şengöz ve ark. yaptığı bir çalışmada tek değişkenli analiz ile yaş, tümör çapı ve bazal SUDmax değeri ile %90 üzeri tedavi yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tek değişkenli analiz ile anlamlı çıkan tedavi sonrası SUDmax ve Δ SUDmax değerleri çoklu değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde Δ SUDmax değeri , tedavi yanıtını bağımsız olarak öngören tek faktör olarak belirlenmiştir (150).

Aksiller lenf nodu metastazı bulunan HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri hastalarında NAKT sonrası tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, bazal aksilla SUDmax değeri 4,89 g/ml eşik değeri altında olan hastalarda %90 duyarlılık ve %69 özgüllükle pTY'nin öngörülebileceği bildirilmiştir (AUC:0,82)(153).

Ayrıca NAKT sonrası F18-FDG PET/BT ile yapılan görüntüleme ile yapılan tedavi yanıt değerlendirmesi ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalımın öngörülebileceği literatürde belirtilmiştir (154).

F18-FDG PET/BT, nüks şüpheli hastalarda bölgesel veya uzak metastazları (özellikle kemik metastazlarını) tespit etmede geleneksel yöntemlerden daha başarılı olarak bulunmuştur (155).Yapılan bir çalışmada yüksek riskli meme kanseri tanısı alan hastalarda yapılan F18-FDG PET/BT görüntüleme ile %23 hastada uzak metastaz saptanmıştır (156).

2.6.2.2.2.2. Ga68-FAPI

FAP; tümör çevresindeki stromadaki CAF'lar tarafından eksprese edilen bir glikoproteindir. CAF; özellikle meme kanseri gibi güçlü desmoplastik reaksiyon gösteren tümörlerde yoğun olarak bulunmaktadır (159). Ga-68 işaretli FAPI molekülü, CAF'ları hedefleyen bir radyofarmasötik olup son yıllarda Ga-68 FAPI PET/BT'nin klinik önemi giderek artmaktadır (157,158).

Farklı tümörlerde Ga-68 FAPI tutulumunun değerlendirildiği çalışmalar değerlendirildiğinde; meme kanserinin FAPI afinitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (8,159).

Literatürde meme kanserinde Ga-68 FAPI PET/BT'nin primer tümörü ve metastazı saptamada F18-FDG PET/BT'ye göre daha başarılı olduğu ve tümör/arka plan oranının Ga68-FAPI PET/BT'de daha yüksek olduğu gösterilmiştir(160). Ga68-FAPI PET/BT'de F18-FDG PET/BT'nin aksine hormon reseptör durumu, ki-67% değeri ve tümör derecesi ile lezyonlardaki aktivite tutulumu arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiş olup düşük FDG afiniteli tümörlerde Ga-68 FAPI PET/BT'de daha yüksek SUDmax değerleri ve primer tümörü saptamada daha yüksek duyarlılık saptanmıştır (161).

Backhaus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAKT sonrası pTY'yi MR'a kıyasla Ga68-FAPI PET/MR'ın daha yüksek doğrulukla saptadığı belirlenmiştir (10). Chen ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada ise tedavi öncesi ve sonrası Ga68-FAPI PET/BT'de tümör SUDmax ve TAO değişiminin pTY'yi öngörmeye yardımcı parametreler olduğu saptanmış olup Ga68-FAPI PET/BT ile erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirilebileceği belirtilmiştir (162).

2.6.2.2.2.3. Diğer PET radyofarmasötikleri

16a-18F-fluoro-17b-estradiol (F18-FES); östradiole benzer davranış göstererek vücuttaki ER'lere bağlanan bir radyofarmasötik olup ER pozitif lezyonların gösterilmesinde kullanılmaktadır (163). Yeni tanı ER pozitif meme kanseri tanısı alan hastalar ile yapılan bir çalışmada; F18-FES PET/BT'nin duyarlılığı F18-FDG PET/BT'den daha yüksek olarak saptanmış olup (sırasıyla %90.8 ve %82.8) % 26.3 hastada F18-FES PET/BT sonrası tedavi yönetiminde değişiklik gözlenmiştir (164).

Zr89-Trastuzumab; vücuttaki HER2 reseptörlerine bağlanarak HER2 pozitif lezyonların görüntülenmesine imkân sağlayan bir radyofarmasötiktir. Yapılan bir çalışmada HER2 pozitif hastaları HER2 negatif hastalardan ayırmada Zr89-Trastuzumab'ın duyarlılığı ve özgüllüğü %75,8 ve %61,5 olarak hesaplanmıştır (165).

F18-Sodyum florür (F18-NaF) PET/BT; kemik metastazlarının tespitinde kullanılabilen bir görüntü yöntemidir (166). Meme kanserinde kemik metastazlarını tespit etmede duyarlılığı F18-FDG PET/BT'den daha yüksek olmasına rağmen özgüllüğü daha düşük olarak saptanmıştır (170). Tedavi sonrası F18-NaF PET/BT'de flare fenomeni görülmesi nedeniyle

F18-NaF PET/BT'nin erken tedavi yanıtını değerlendirmede başarısının düşük olduğu belirtilmiştir (167,168)

F18-florotimidin (F18-FLT); radyoaktif işaretlenmiş bir timidin analogu olup, hücre çoğalmasını gösteren bir radyoaktif ajandır (169). Lokal ileri meme kanseri hastalarında NAKT öncesi ve sonrası yapılan F18-FLT PET/BT görüntülemeye; %87 hastada PET/BT bulguları ile histopatolojik değerlendirme sonucu birbiriyle uyumlu bulunmuştur. Bu açıdan F18-FLT PET/BT'nin NAKT yanıtını değerlendirmede kullanılabilir bir görüntü yöntemi olabileceği belirtilmiştir (170).

Ayrıca tümördeki androjen reseptörlerini gösteren F18-dihidrotestosteron (F18-FDHT) ve immünoterapi tedavi uygunluğunu değerlendirmek için tümörlerdeki programlı ölüm-ligandı 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)'i tespit eden Z89-atezolizumab; meme kanserinde kullanılan diğer PET ajanlarıdır (163).

2.7. Meme Kanserinde Histopatolojik Tanı Yöntemleri

2.7.1.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

ALN metastazı varlığını değerlendirmek amacıyla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmaktadır (171). Yapılan bir çalışmada; ALN metastazını belirlemede İİAB'nin duyarlılığı ve özgüllüğü %69 ve %99,6 olarak bulunmuş olup %31 oranında yanlış negatif sonuç elde edilmiştir (172). İİAB sonucu metastaz ile uyumlu gelen olgularda tedavi yönetimi lenf nodu metastazı ile uyumlu olarak yapılabilen olup sonucun negatif gelmesi halinde yüksek yanlış negatiflik oranı nedeniyle klinik bulgulara göre SLN biyopsisi veya ALND yapılabilir (173).

Literatürde; metastatik ALN'lerde NAKT sonrası tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılan İİAB'de yüksek yanlış negatif oranı saptanması nedeniyle NAKT sonrası aksiller cerrahi önerilmektedir (173).

2.7.2.Kalın İğne (Tru-cut) Biyopsisi

Kalın iğne (tru-cut) biyopsisi; meme kanseri tanısında İİAB ve cerrahi eksizyona kıyasla daha çok tercih edilen histopatolojik tanı yöntemidir (174). Yapılan çalışmalarda, BIRADS III,

IV ve V olan şüpheli meme lezyonlarda tru-cut biyopsi ile yüksek duyarlılık ve özgüllük (sırasıyla %95,4 ve %100) saptanması nedeniyle bu lezyonların tanısında kalın iğne biyopsisi güvenilir bir yöntem olarak saptanmıştır (175,176)

Kalın iğne biyopsisi; ALN'leri değerlendirmek için de kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda kalın iğne biyopsisinin duyarlılığının İİAB'den daha yüksek olduğu izlenmiş olup (sırasıyla %95 ve %74); her iki yöntemin özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır (177).

2.7.3.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Meme kanserinde hastalığın bölgesel kontrolünü sağlamak amacıyla aksiller cerrahi yapılmaktadır. Son yıllarda uygun hastalarda ameliyata bağlı morbiditeyi azaltmak amacıyla ALND yerine SLNB yapılma sıklığında artış meydana gelmiştir (178). Literatürde tedavi almamış meme kanseri hastalarında SLNB'nin yüksek etkinliğe sahip olduğu gösterilmiş olup NAKT sonrası yapılan SLNB'de ise lezyonların saptanma oranının daha düşük olduğu ve yanlış negatiflik oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, yapılan bir çalışmada SLNB yapılan hastalar ile ALND yapılan hastalar arasında hastaliksız sağkalım arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (179).

SLNB tespitinde SLN sintigrafisi veya mavi boya yöntemleri kullanılmaktadır. Literatürde SLN sintigrafisinin lezyonları tespit etmede başarılı olduğu gösterilmiş olup mavi boya yönteminin duyarlılığı artırmada SLN sintigrafisine yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (180).

2.8.Meme Kanserinde Tedavi Seçenekleri

2.8.1.Cerrahi

Erken evre meme kanseri; meme kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır olup bu hastalarda ilk tedavi seçeneğini cerrahi oluşturmaktadır (181). Meme kanserinde yapılan cerrahi yöntemler Tablo 2.11'de belirtilmiştir (182,183) .

Tablo 2.11. Meme kanserinde yapılan cerrahi yöntemler

Koruyucu Olmayan Yöntemler	Koruyucu Yöntemler
Radikal Mastektomi (RM)	Cilt koruyucu mastektomi (SSM)
Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)	Meme başı koruyucu mastektomi (NSM)
Basit Mastektomi (BM)	Meme koruyucu cerrahi (MKC)

Radikal mastektomi (RM); Halsted mastektomi olarak da bilinmekte olup tüm meme dokusunun çıkarılıp pektoral kasların korunduğu bir cerrahi yöntemdir. Modifiye radikal mastektomi (MRM) 'de ise mastektomiye ek olarak standart olarak ALND yapılmaktadır. Basit mastektomide (BM) ise lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılmadan mastektomi yapılmaktadır. Günümüzde MRM yerine BM+SLNB yapılarak gereksiz aksiller cerrahinin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır (183).

Cilt koruyucu mastektomi (Skin sparing mastectomy, SSM); meme cildinin korunduğu ve ameliyat ile eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu yapılabilmesini sağlayan bir cerrahi yöntemidir (182). İleri evre hastalarda ve RT planlanan hastalarda ameliyat ile eş zamanlı rekonstrüksiyon uygun olmamaktadır (184) .

Meme başı koruyucu mastektomi (nipple sparing mastectomy, NSM); cerrahi sonrası daha iyi bir kozmetik görünüm için tercih edilebilen bir yöntemdir. Ancak bu yöntem sadece retroareolar bölgeden en az 2 cm uzaklıkta bulunan ALN metastazı bulunmayan T1 ve T2 tümörler için uygundur (185).

Meme koruyucu cerrahi (MKC); küçük boyutlu tümörlerde tümörün çevre meme dokusuyla birlikte alınıp geri kalan meme dokusunun korunduğu bir cerrahi yöntemi olup MKC sonrası RT gerekmektedir (181). Yapılan bir çalışmada MKC sonrası adjuvan RT yapılan hastalarda sadece mastektomi yapılan hastalara göre daha iyi hastalık kontrolü ve daha yüksek sağkalım saptanmıştır (186).

NAKT alan hastalarda tedavi sonrası tümör boyutunda azalma saptanan uygun hastalarda mastektomi yerine MKC yapılabilir. NAKT'nin cerrahi sonrası hastaliksız

sağkalımı etkilemediği; ancak hastalığın bölgesel kontrolünde faydalı olduğu ve hastalık ilişkili morbiditeyi azalttığı saptanmıştır (187,188) .

Erken evre meme kanserinde klinik ALN pozitifliği mevcut ise ameliyat öncesi dönemde aksiller lenf nodu biyopsisi (ALNB) önerilmektedir (189). N2 ve N3 evre tümörlerde ise ALND önerilmektedir (190) .

2.8.2.Radyoterapi

Erken evre meme kanserinde ve DKİS'te MKC sonrası adjuvan RT önerilmekte olup adjuvan RT ile meme kanserinde mortalitenin altıda bir oranına indirilebileceği saptanmıştır (191,192) .

İleri evre meme kanserinde ise adjuvan RT ile bölgesel kontrol sağlanmakta olup nüks riski azaltılmakta ve sağkalım artışı sağlanabilmektedir(192) .

Literatürde, ALN pozitifliği bulunan hastalarda veya lenf nodu negatifliği bulunmasına rağmen yüksek riskli grupta yer alan hastalara aksillaya yönelik adjuvan RT uygulamanın toplam sağkalıma bir etkisinin bulunmadığı; ancak bölgesel nüks oranını belirgin azalttığı ve hastaliksız sağkalımı artırdığı belirtilmiştir (193) .

2.8.3.Sistemik Tedavi

2.8.3.1.Kemoterapi

Metastatik olmayan meme kanserinde yüksek riskli hastalarda riski azaltmak amacıyla antrasiklin ve taksan içeren rejimler kullanılmakta olup (3.1), özellikle lenf nodu yayılımı olan hastalarda ve üçlü negatif meme kanserinde antrasiklin içeren rejimlerin yararlı olduğu saptanmıştır (193) .

Tablo 2.12. Metastatik olmayan meme kanserinde kullanılan tedavi rejimleri (193)

HR Pozitif HER2 negatif Tümörler	HER2 pozitif Tümörler	Üçlü Negatif Tümörler
Doksorubisin + Siklofosfamid (AC)	AC + Trastuzumab ± pertuzumab	AC
AC + Paklitaksel/ Doseetaksel (AC/T)	AC/T + Trastuzumab ± pertuzumab	AC/T
Doseetaksel + Siklofosfamid (TC)	TC + Trastuzumab ± pertuzumab	TC
Endokrin Terapi	HR pozitif ise Endokrin Terapi	-

Cerrahi yapılan erken evre meme kanserinde nüks riskini azaltmak için adjuvan KT uygulanabilmektedir (194). NAKT ise; eski dönemlerde lokal ileri veya ameliyat edilemeyen tümörlere uygulanır iken günümüzde KT'ye pTY'nin iyi prognozla ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle daha iyi tedavi yönetiminin sağlanması amacıyla erken evre meme kanserinde de yapılabilmektedir (2). NAKT ile hastaların daha az radikal yöntemlerle ameliyat edilmesi mümkün olabilmektedir(195).

Metastatik hastalıkta ise; metotreksat, kapesitabin, 5-florourasil, gemitabin, doksorubisin, mitoksantron, sisplatin, karboplatin, doseetaksel gibi KT ajanları tedavide kullanılmaktadır (196).

2.8.3.2.Endokrin Tedavi

Vücuttaki östrojen sentezine veya ER'lere etki eden endokrin terapi, HR pozitif tümörlerde tercih edilen bir sistemik tedavi seçeneğidir (193,197). Seçici östrojen reseptör düzenleyicileri (Selective estrogen receptor modulators, SERM); östrojenle yarışarak ER'lere bağlanan antiöstrojen moleküller olup en sık kullanılan SERM olan tamoksifen adjuvan olarak 5-10 yıl süre ile kullanılmaktadır (198).

Anastrozol, eksomestan, letrozol gibi aromataz inhibitörleri östrojen sentezini engellemektedir (199). Fulvestrant ise ER reseptör antagonisti olup ER aşağı doğru düzenlenmesi (down regülasyonu) yapmaktadır (75,200).

2.8.3.3. Hedefe Yönelik Tedaviler

HER2 pozitif tümörler; HER2 negatif tümörlere göre daha agresif tümörler olup tedavi edilmediği takdirde daha kötü gidişata sahiptirler (201). Bu tümörlerde HER2'yi hedefleyen trastuzumab veya pertuzumab tedavileri yapılmaktadır. (202). Trastuzumab tedavisi ile HER2 pozitif hastalığa iyi tedavi yanıtı elde edilebilmekte olup trastuzumab tedavisinin nüksü ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (203,204)

HER2 pozitif hastalık tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib kullanılabilmekte olup lapatinib ve trastuzumabın etkinliği karşılaştırıldığında trastuzumab'ın çok daha etkin bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (205).

HT'ye dirençli ER pozitif tümörlerde endokrin tedaviye pablosiklib gibi siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri eklenerek tedavi uygulanabilmektedir (206).

BRCA1/2 mutasyonu bulunan hastalarda talazoparib gibi Pol (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri kullanılmaktadır (189) .

PD-L1 eksprese eden üçlü negatif tümörlerde atezolizumab, pembrolizumab gibi PD-L1 inhibitörleri ile tedavi tek başına veya KT ile kombine olarak yapılabilmektedir (202).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Lokal, lokal ileri evre veya oligometastatik meme kanseri tanısı alan ve tanı sonrası NAKT uygulanan, Nisan-Ekim 2023 tarihleri arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT görüntülemeleri bulunan, tedavinin ardından yapılan PET çekimi sonrası yakın tarihte ameliyat edilen erişkin kadın hastalar geriye dönük taranarak uygun bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Primer tümörden yapılan biyopsi sonuçları ile oluşturulan moleküler sınıflamaya göre; literatür ile uygun olarak, NAKT sonrası pTY'ın daha sık görüldüğü Ki-67% değeri %35 ve üzeri olan Luminal B tip hastalar ile HER2 pozitif ve Üçlü negatif hastalar çalışmaya alınırken NAKT yanıtı sınırlı olan Luminal A ve ki-67% değeri %35'ten küçük Luminal B tip meme kanseri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (207). Multimetastatik hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca memeye RT öyküsü bulunan hastalar ve eş zamanlı sekonder malignitesi tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2.Etik Kurul Onayı

Çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2023/2077 dosya numarası ile 01.12.2023 tarihinde onaylanmıştır.

3.3.Çekim Protokolü

3.3.1.F18-FDG PET/BT

En az 6 saat açlık sonrasında yapılan kan glikozu kontrolünde, kan glukoz seviyesinin 200 mg/dL'den az saptandığı durumda hastalara 0.1-0.2 mCi/kg F18-FDG enjeksiyonları yapıldı. Enjeksiyon sonrası ortalama 1. saatte GE Healthcare IQ Discovery PET/BT cihazı ile düşük doz BT (140 kV ve 50 mAs) çekiminden sonra 6-8 yatak ve 2 dakika/yatak olacak şekilde verteksten dize kadar hasta supin pozisyonda iken PET görüntüleri alındı. Görüntüleme sonrasında klinik gereklilik halinde ilgili bölgelerden geç görüntüler alındı.

3.3.2.Ga68-FAPI PET/BT

Ga68-FAPI PET/BT çekimi; Ga68-FAPI-04 radyofarmasötiği kullanılarak yapıldı. Ga68-FAPI-04; literatürde belirtilen protokole uygun şekilde üretildi (208).Ga68-FAPI

PET/BT çekimi öncesi özel hasta hazırlığı gerekmediği için hasta hazırlığı yapılmadı. Hastalara 0.05-0.1 mCi/kg Ga68-FAPI enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan sonra 25-45. dakikalarda GE Healthcare IQ Discovery PET/BT cihazı ile hasta supin pozisyonda iken düşük doz BT (140 kV ve 50 mAs) çekiminden sonra 6-8 yatak ve 4 dakika/yatak olacak şekilde verteksten uyluk ortasına kadar PET görüntüleri alındı. Görüntüleme sonrasında klinik gereklilik halinde ilgili bölgelerden geç görüntüler alındı.

3.3.3.MAMMI PET

Hastaların tüm vücut PET/BT görüntülemeleri alındıktan sonra, hastalara ek radyofarmasötik enjeksiyonu yapılmadan, F18-FDG enjeksiyonu sonrası yaklaşık 90. dakikada ve Ga68-FAPI enjeksiyonu sonrası yaklaşık 30-60. dakikada olacak şekilde hastalardan MAMMI PET görüntüleri alındı. Hastalar prone pozisyonda iken, çekim yapılacak olan meme yüzük dedektör içerisine tamamen girecek şekilde yerleştirilerek 3-7 yatak ve 3,5 dakika/yatak olacak şekilde MAMMI PET cihazı ile çekim yapıldı. Hastalarda rutin olarak primer tümörün olduğu memenin çekimi yapılmış olup klinik gereklilik halinde karşı memenin görüntülenmesi yapıldı.

3.4.Görüntülerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastaların F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve MAMMI PET görüntüleri, deneyimli iki nükleer tıp uzmanı ile, radyolojik görüntülemeleri ise deneyimli radyoloji uzmanı ile birlikte değerlendirilmiştir. Hastaların klinik bulguları, yaşı, klinik evresi, lezyonun bulunduğu meme ve lokalizasyonu, soliter veya multifokal/multisentrik tümör varlığı, ALN tutulumu ve seviyesi ile uzak metastaz varlığı dokümente edildi. Ayrıca; tedavi öncesi ve sonrası mamografi, USG ve MR görüntülemeleri, NAKT öncesi biyopsi sonuçları ve ameliyat sonrası histopatolojik bulguları dökümente edilerek PET bulguları ile birlikte değerlendirildi.

Hastaların F18-FDG MAMMI PET görüntüleri vizüel olarak, F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET görüntüleri hem vizüel hem de kantitatif olarak değerlendirildi. PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET görüntülerinden elde edilen bir semikantitatif değer olan SUDmax sayısal değerlendirmede kullanıldı. Lezyon SUDmax değeri ve PET/BT görüntülerinde karşı meme parankiminden, MAMMI PET görüntülerinde ise lezyon ile aynı memeden, lezyon ile aynı kadranda lezyona en uzak noktadan veya lezyona komşu

kadrandan alınan arka plan SUDmax değeri oranlanarak TAO hesaplandı. Ayrıca; Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) tarafından 2015 yılında yayınlanan tümör görüntüleme kılavuzuna uygun olarak %41 eşik değeri baz alınarak MTV ve TLG değerleri hesaplandı (209). Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET için MTV ve TLG ile benzer şekilde FAPI-TV ve FAPI-TL değerleri hesaplandı.

Hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET görüntüleri değerlendirilerek tedavi yanıtını değerlendiren skorlama sistemi oluşturuldu (Tablo 3.1). Tedavi yanıt skorlaması ile elde edilen sonuçlar, hastanın radyolojik bulguları ve histopatolojik bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Tablo 3.1 Tedavi Yanıt Skorlaması

Skor	Yanıt Oranı
0: FDG/FAPI tutulumu yok	Tam Yanıt
1: FDG/FAPI tutulumu %30 ve üzeri azalmış	Kısmi Yanıt
2: FDG/FAPI tutulumu <%30'dan az azalmış veya <%30'dan az artmış	Stabil Hastalık
3: FDG/FAPI tutulumu >%30 üzeri artmış	Progresif Hastalık

3.5. Patolojik Değerlendirme

Meme eksizyon materyalinde veya mastektomi materyalinde radyolojik bilgiler ışığında makroskopik olarak tariflenen tama yakın veya küçük boyutlu tümör yatağı alanı ve çevresi tümüyle örneklenerek mikroskopik incelemeye alınarak değerlendirildi. Çıkmaya alınan hasta grubunda tam yanıt ihtimali yüksek olduğu için örnekleme sayısı artırılarak incelendi (20-30 parça). Mikroskopik incelemede invaziv tümör varlığı araştırılarak memedeki regresyonel fibrozis oranı yaklaşık bir yüzde değer verilerek değerlendirildi. Yüksek riskli meme kanserinde NAKT sonrası pTY/patolojik kısmi yanıt (pKY) tanımlaması günümüzde kabul gören literatür verilerine göre yapıldı (210). Regresyon izlenen ancak invaziv odak saptanan olgular pKY olarak tanımlanırken invaziv odak görülmeyen olgular DKİS varlığına bakılmaksızın pTY kabul edildi. Aksilladaki değişiklikler ve regresyon varlığı da belirtilerek rezidü makrometastaz varlığı pKY kabul edilirken mikrometastaz (<2 mm) ve izole tümör hücreleri varlığına bakılmaksızın makrometastaz görülmemesi pTY olarak kabul olarak yorumlandı.

3.6.İstatistiksel Analiz

Hastaların klinik, patolojik, PET/BT ve radyolojik bulguları IBM SPSS versiyon 24.0 programı ile değerlendirildi. NAKT sonrası pKY'ın tespitinde patolojik bulgular ile PET/BT bulgularının etkinliği ROC analizi ile tespit edildi. Yapılan ROC analizinde kategorik olmayan parametrelerden tümör boyutu, ki-67%, bazal ve tedavi sonrası F18-FDG PET/BT ile Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET bulgularından elde edilen primer tümör SUDmax, SUDmean, MTV, TLG, FAPI TV, FAPI-TL, TAO SUDmax, TAO SUDmean değerleri, tedavi öncesi ve sonrası görüntülerden elde edilen SUDmax değerlerinin değişim yüzdesi (delta %SUDmax/SUDmean) ROC analizi ile incelendi.

ROC eğrisinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler için eşik değer hesaplanarak meme ve aksillada pKY tanımlanmasında duyarlılık ve özgüllük değerleri belirlendi. Anlamlı parametreler için lojistik regresyon modeli ile tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. İstatistiksel olarak p değeri 0,05'in altı anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya tanımlanan kriterleri karşılayan 20 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 50,7 olarak hesaplandı (23-75). Tanı anında 10 hasta (%50) premenopozal dönemde iken, 10 hasta (%50) ise postmenopozal dönemde idi. Toplam 7 (%35) hastada lezyon sağ memede, 12 (%60) hastada sol memede izlenmekte olup 1 (%5) hastada eş zamanlı bilateral meme kanseri bulunmaktaydı.

Histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; 21 meme lezyonundan 19'u (%90,5) İMK-NST, 1'i (%4,7) metaplastik karsinom ve 1'i (%4,7) mikst tip (İMK-NST ve invaziv mikropapiller karsinom (İMPK) idi. Moleküler özelliklerine göre değerlendirildiğinde; 10 lezyon (%47,6) Luminal B (4 lezyon HER2 pozitif, 6 lezyon HER2 negatif), 5 lezyon (%23,8) HER2 pozitif ve 6 lezyon (%28,6) üçlü negatif meme kanseri olarak saptandı. Ki-67% değerine göre değerlendirildiğinde; tüm lezyonların ki-67% değeri %20'nin üzerinde olup 4 lezyonda (%19) ki-67% değeri %35'in altında, 17 lezyonda (%81) ise %35'e eşit ve %35'in üzerinde saptandı. Nükleer derecelerine göre değerlendirildiğinde 21 lezyondan 9'unun (%42,9) nükleer derecesi 2 ve 12'sinin (%57,1) nükleer derecesi 3 idi. Hastaların klinik özellikleri ve T evre bulguları Tablo 4.1'de, histopatolojik ve moleküler özellikleri ile TNM evreleri Tablo 4.2'de, F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT'deki ve final tanıdaki T,N ve M evreleri ve TNM evreleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.1.Hastaların klinik özellikleri ve T evre bulguları (*Pre: Premenopozal, Post: Postmenopozal, Peri: Perimenopozal; ADK:Alt Dış Kadran, ÜDK: Üst Dış Kadran, AİK: Al İç Kadran, ADK: Alt Dış Kadran, DKİS: Duktal karsinoma in situ*)

Hasta No	Yaş	Menopozal Durum	Tümör Yerleşim Yeri	Kadran	Multifokalite veya Multisentrisite	DKİS	Meme Cildi Tutulumu	Pektoral Kas İnvazyonu
1	39	Pre	Sol	ADK	Multifokal	+	-	-
2	75	Post	Sağ	ÜDK	-	-	+	-
3	23	Pre	Sol	ÜDK	-	+	-	+
4	68	Post	Sağ	ÜDK	Multifokal	+	+	-
5	33	Pre	Sağ	AİK+ÜİK	Multisentrik	+	+	-
6	44	Pre	Sağ	ADK	Multifokal	-	-	-
7 (Sağ)	39	Pre	Sağ	ÜİK	-	-	-	-
7 (Sol)	39	Pre	Sol	ÜDK	-	+	+	-
8	72	Post	Sol	ÜDK	-	+	+	-
9	55	Post	Sol	ÜİK	-	-	-	-
10	39	Pre	Sol	ÜİK+ADK	Multisentrik	+	+	-
11	57	Pre	Sol	ÜİK+ADK	Multisentrik	+	+	-
12	62	Post	Sağ	ÜDK	-	+	-	-
13	38	Pre	Sağ	ÜDK+ADK	Multisentrik	+	-	-
14	43	Pre	Sol	ÜDK	Multifokal	+	-	-
15	59	Post	Sağ	ÜDK+ÜİK	Multisentrik	+	-	-
16	69	Post	Sol	ÜİK+ÜDK	Multisentrik	+	-	-
17	60	Post	Sol	ÜDK	-	+	+	-
18	39	Post	Sol	ADK+ÜİK	Multisentrik	+	-	-
19	50	Pre	Sol	AİK	-	-	-	-
20	58	Post	Sol	ÜDK	-	-	-	+

Tablo 4.2. Hastaların histopatolojik, moleküler özellikleri ve TNM evreleri

(IMK-NST: **İnvaziv Meme Karsinomu -Non Spesifik Tip**, IMPK: invaziv Mikropapiller Karsinom) (-) :negatif (+):zayıf pozitif; (++):ER ve PR için kuvvetli pozitif; (+++): HER2 için kuvvetli pozitif, Lum B: Luminal B , HER2 + : Her2 Pozitif, ÜNMK: üçlü negatif meme kanseri)

Hasta No	Histopatolojik Alt Tip	ER	PR	HER 2	Moleküler Tip	Ki-67%	Nükleer derece	Anatomik TNM Evresi	Prognostik TNM Evresi
1	IMK-NST	++	++	+	Lum B	40%	3	2A	1B
2	IMK-NST	-	-	-	ÜNMK	25%	3	3C	3C
3	Metaplastik	+	-	-	Lum B	35%	3	3A	3A
4	IMK-NST	++	-	+++	Lum B	25%	2	3B	3A
5	Mikst tip (IMK-NST+İMPK)	++	+	-	Lum B	40%	3	3C	3B
6	IMK-NST	+	-	+++	Lum B	70%	3	4	4
7 (Sağ)	IMK-NST	-	-	-	ÜNMK	60%	3	1A	1B
7 (Sol)	IMK-NST	-	-	-	ÜNMK	60%	3	3B	3C
8	IMK-NST	-	-	-	ÜNMK	45%	2	3B	3C
9	IMK-NST	++	++	-	Lum B	40%	2	3C	3B
10	IMK-NST	-	-	+++	HER2 +	20%	2	4	4
11	IMK-NST	-	-	+++	HER2 +	50%	3	3B	3B
12	IMK-NST	-	-	-	ÜNMK	60%	3	3A	3C
13	IMK-NST	++	++	+++	Lum B	%40	2	3A	2A
14	IMK-NST	-	-	+++	HER2 +	40%	3	2A	2A
15	IMK-NST	-	-	+++	HER2 +	40%	2	2B	2B
16	IMK-NST	++	++	-	Lum B	55%	3	3A	3A
17	IMK-NST	-	-	-	ÜNMK	20%	2	3B	3C
18	IMK-NST	++	++	-	Lum B	40%	2	2A	1B
19	IMK-NST	-	-	+++	HER2 +	60%	3	2B	2B
20	IMK-NST	++	++	-	Lum B	40%	2	3A	2A

Tablo 4.3: F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT'deki ve final tanıdaki TNM evreleri

Hasta No	F18-FDG PET/BT TNM Evresi		Ga68-FAPI PET/BT TNM Evresi		Final Evre		Ek Bulgu
1	T2N0M0	2A	T2N0M0	2A	T2N0M0	2A	Evre değişmedi
2	T4N3M1	4	T4N3M0	3C	T4N3M0	3C	Sakrumda FDG yanlış + FAPI ile evre azaldı
3	T3N2M0	3A	T3N2M0	3A	T3N2M0	3A	Evre değişmedi
4	T4N1M0	3B	T4N1M0	3B	T4N1M0	3B	Evre değişmedi
5	T4N3M0	3C	T4N3M0	3C	T4N3M0	3C	Evre değişmedi
6	T1N2M1	4	T1N2M1	4	T1N2M1	4	Evre değişmedi
7(sağ)	T1N0M0	1A	T1N0M0	1A	T1N0M0	1A	Evre değişmedi
7(sol)	T4N1M0	3B	T4N1M0	3B	T4N1M0	3B	Evre değişmedi
8	T4N1M0	3B	T4N1M0	3B	T4N1M0	3B	Evre değişmedi
9	T2N3M0	3C	T2N3M0	3C	T2N3M0	3C	Evre değişmedi
10	T4N3M1	4	T4N3M1	4	T4N3M1	4	Evre değişmedi
11	T2N0M0	2A	T2N0M0	2A	T4N1M0	3B	FDG ve FAPI: cilt tutulumu ve N1 yanlış - MR ile evre arttı
12	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	Evre değişmedi
13	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	Evre değişmedi
14	T2N1M0	2B	T2N0M0	2A	T2N0M0	2A	FDG aksilla yanlış + FAPI ile evre azaldı
15	T2N1M0	2B	T2N1M0	2B	T2N1M0	2B	Evre değişmedi
16	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	Evre değişmedi
17	T1N0M0	1A	T4N1M0	3B	T4N1M0	3B	FDG: Cilt tutulumu ve N1 yanlış - FAPI gerçek+ FAPI ile evre arttı
18	T1N1M0	2A	T1N1M0	2A	T1N1M0	2A	Evre değişmedi
19	T3N1M0	3A	T3N0M0	2B	T3N0M0	2B	FDG aksilla yanlış + FAPI ile evre azaldı
20	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	T3N1M0	3A	Evre değişmedi

4.1.Final evreleme bulguları

Hastaların F18-FDG PET/BT, F18-FDG MAMMI PET, Ga68-FAPI PET/BT, Ga68-FAPI PET, MR görüntüleri ve patolojik bulgularına göre yapılan tanıda; toplam 35 adet malign invaziv lezyon, 15 adet DKİS ile uyumlu alan ve 7 adet benign lezyon saptandı. 8 hastada cilt tutulumu tanımlandı. 21 primer indeks lezyonun 3'ü (%14,3) T1 evre, 4'ü (%19) T2 evre, 6'sı (%28,6) T3 evre ve 8'i (%38,1) T4 evre olarak tanımlandı (Tablo 4.4). 4 memede (%15) lokal hastalık bulunmakta olup bilateral meme kanseri bulunan hastanın sağ memesinde lokal hastalık, sol memesinde ise lokal ileri hastalık ile uyumlu bulgular mevcut idi. Toplam 5 hasta lokal evre (%25), 13 hasta lokal ileri evre (%65) ve 2 hasta (%10) ileri evre meme kanseri idi.

Lenf nodu evrelemeleri değerlendirildiğinde; 20 hastanın 17'sinde (%85) en az bir lenf nodu metastazı saptandı. Lenf nodu metastaz olan tüm hastalarda ipsilateral aksiller lenf nodu bulunurken aksiller metastaza ek olarak hastaların 2'sinde supraklavikuler lenf nodu metastazları, 2'sinde ipsilateral IMA lenf nodu metastazları mevcut idi. İzole ipsilateral aksiller lenf nodu metastazları bulunan 13 hastanın 6'sında hastada lenf nodları konglomere idi. Toplamda 3 hastada (%15) N0 evre, 11 hastada (%35) N1 evre, 2 hastada (%30) N2 evre ve 4 hastada (%20) N3 evre hastalık bulunmaktaydı.

2 hasta (%10) M1 evre olup bu hastalarda oligometastaz mevcut idi (Tablo 4.4). Hastaların birinde sternumda kemik metastazı ile uyumlu lezyon saptandı. Uzak lenf nodu metastazları değerlendirildiğinde; kemik metastazı bulunan hastanın prevasküler alanda lenf nodu metastazı tespit edilmiş olup ayrıca 1 hastada (%5) kontralateral aksiller lenf nodu metastazı saptanmıştır. Hastaların birinde sakrum sol yarımında izlenen düşük yoğunlukta FDG tutulumu gösteren ancak belirgin FAPI tutulumu göstermeyen odak MR ve takip BT bulguları ile değerlendirildiğinde benign olarak kabul edildi. Bir hastada ise sağ hiler bölgede düşük yoğunlukta FDG tutulumu gösteren NAKT sonrası stabil olan lenf nodu reaktif lenfoid hiperplazi lehine değerlendirildi.

Ga68-FAPI PET/BT'nin, F18-FDG PET/BT çalışması bulunan hastaların %15'inde TNM evresini azaltarak, %5'inde ise TNM evresini artırarak tedavi yaklaşımını etkilediği saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. T, N ve M Evrelerine Göre Hasta Sayıları

T Evresi	Meme sayısı (n)	N Evresi	Hasta Sayısı (n)	M Evresi	Hasta Sayısı (n)
T1	3	N0	3	M0	18
T2	4	N1	11		
T3	6	N2	2	M1	2
T4	8	N3	4		
Toplam	21	Toplam	20	Toplam	20

4.2. Evreleme Görüntüleme Bulguları:

4.2.1.T evreleme

4.2.1.1.F18-FDG PET/BT Bulguları

Evreleme amacıyla yapılan F18-FDG PET/BT çalışmaları değerlendirildiğinde; 16 memede (%76,2) yalnızca primer invaziv tümör (14-64 mm) tanımlanırken, 5 memede (%23,8) birden fazla invaziv tümör odağı tespit edildi. F18-FDG PET/BT görüntüleri ile multifokal/multisentrik lezyonları olan 6 memede F18-FDG PET/BT ile sadece tek lezyon saptayabilinmiş iken ek invaziv odaklar tespit edilemedi.

F18-FDG PET/BT multisentrik (>5 tümör) vaka dışında final tanıda belirlenen toplam 35 invaziv odaktan 29'unu (%82,8) saptayabilmiş iken benign olarak değerlendirilen 7 lezyon gerçek negatif olup bu lezyonlarda kayda değer FDG tutulumu izlenmedi. F18-FDG PET/BT'nin lezyonları saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluğu sırasıyla %83, %100,%100 ve %54 ve %86 olarak hesaplandı.

Primer tümör alanı dışında 15 memede DKİS tanımlanmış olup F18-FDG PET/BT'nin bu odakların 4'ünü %27 duyarlılık ile tespit edebildi. Cilt tutulumu olan 8 hastanın 6'sında F18-

FDG PET/BT ile cilt tutulumunu %75 duyarlılık ile saptandı. Ayrıca 2 hastada (%9,5) pektoral kas invazyonu F18-FDG PET/BT’de görüldü.

Hastaların evreleme F18-FDG PET/BT çalışmasında invaziv tümörlerin medyan SUDmax değeri 10,3 g/ml (2,19-28,67 g/ml), medyan SUDmean değeri ise 5,87 g/ml (1,29-17,18 g/ml), medyan TAO SUDmax değeri 10,8 (2,83-100,46), medyan TAO SUDmean değeri 8,94 (1,93-71,84), medyan MTV değeri 11,1 cm³ (0,65-63,97 cm³) ve medyan TLG değeri 67,34 g (3,29-384,83 g) olarak hesaplandı (Tablo 4.5)

4.2.1.2.F18-FDG MAMMI PET Bulguları

Evreleme amacıyla yapılan F18-FDG MAMMI PET çalışması bulunan 11 hasta değerlendirildiğinde, MAMMI PET ile 11 hastada mevcut 16 lezyonunun tamamı (%100) tespit edilebildi. DKİS tanımlanan 10/11 memenin 7’sinde (%70) DKİS alanları F18-FDG MAMMI PET ile saptanabilirken bu hastaların yalnızca 3’ünde F18-FDG PET/BT’de DKİS pozitif idi. F18-FDG PET/BT ve MAMMI PET kombine edildiğinde DKİS tespitinde duyarlılık %53 bulundu. 11 memenin 5’inde cilt tutulumu mevcut olup F18-FDG MAMMI PET ile 4’ünde (%90) cilt tutulumu pozitif idi. 2 hastada F18-FDG PET/BT’de saptanamayan ek 2 adet invaziv odak F18-FDG MAMMI PET ile görüntülenebildi. Tüm hastalarda F18-FDG MAMMI PET çalışması bulunmadığından tanısal etkinlik verileri hesaplanmadı.

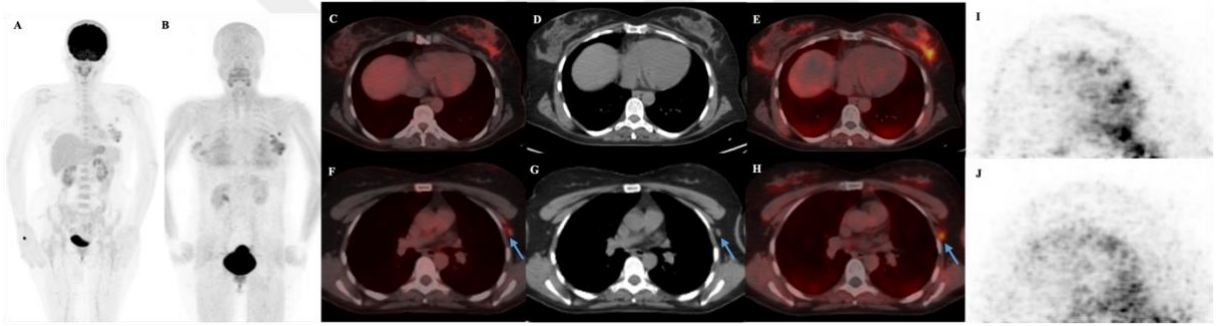
4.2.1.3.Ga68-FAPI PET/BT Bulguları

Evreleme amacıyla çekilen Ga68-FAPI PET/BT çalışmaları değerlendirildiğinde; 10 memede (%47,7) tek lezyon (14-64 mm), 11 memede (%52,3) birden fazla invaziv tümör saptandı. 1 memede (%4,7) F18-FDG PET/BT çalışması ile benzer şekilde lezyonlar multisentrik (>5) idi. Ga68-FAPI PET/BT çalışmasında toplamda 4 memede (%19) multifokal, 7 memede (%33,3) multisentrik lezyonlar tanımlandı. Ga68-FAPI PET/BT ile tüm multifokal/multisentrik invaziv odaklar tespit edilebildi (Şekil 4.1).

Ga68-FAPI PET/BT ile 35 invaziv tümörün tamamı tanımlanabilirken benign olarak değerlendirilen 7 lezyonda gerçek negatif olup kayda değer FAP ekspresyonu izlenmedi. Ga68-FAPI PET/BT’nin invaziv tümörleri lezyonları saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %100, %100, %100, %100, ve %100 olarak hesaplandı.

Primer tümör dışında DKİS saptanan 15 memenin 11'inde Ga68-FAPI PET/BT'de DKİS %73 duyarlılık ile tespit edilebildi. Cilt tutulumu bulunan 8 hastanın 7'sinde Ga68-FAPI PET/BT ile cilt tutulumu %88 duyarlılık ile saptandı. Ayrıca 2 hastada F18-FDG PET/BT ile benzer şekilde pektoral kas invazyonu tespit edilebildi.

Evreleme Ga68-FAPI PET/BT çalışmasında invaziv tümörlerin medyan SUDmax değeri 16,1 g/ml (3,52-27,23 g/ml), medyan SUDmean değeri 9,39 g/ml (1,4-16,5 g/ml), medyan TAO SUDmax değeri 11,43 (3,03-51,65) medyan TAO SUDmean değeri 11,52 (2,09-67,05), medyan FAPI-TV değeri 18,77 cm³ (0,69-102 cm³), medyan FAPI-TL değeri ise 123,65 g (7,88-781,66 g) olarak hesaplandı (Tablo 4.5).



Şekil 4.1: 39 yaş kadın hasta . F18-FDG PET/BT (A,C), F18-FDG MAMMI PET (I), Ga68-FAPI PET/BT (B,E) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (J) görüntülerde sol meme üst iç kadranda ve alt dış kadranda hipermetabolik lezyon alanlarında artmış aktivite tutulumları izlenmektedir (F18-FDG SUDmax: 5,9, Ga68-FAPI SUDmax: 7,24). Bilateral meme parankiminde glandüler yapılarda Ga68-FAPI PET/BT'de daha belirgin olmak üzere fizyolojik süreçler lehine değerlendirilen artmış aktivite tutulumları saptandı (F18-FDG SUDmax: 1,2, Ga68-FAPI SUDmax: 2,1). Ayrıca F18-FDG PET/BT (F) ve Ga68-FAPI PET/BT (H) görüntülerde sol aksillada artmış aktivite tutulumu gösteren metastatik lenf nodu izlenmektedir (mavi oklar).

4.2.1.4.Ga68-FAPI MAMMI PET

Hastaların tamamında evreleme Ga68-FAPI MAMMI PET görüntülemesi mevcut olup Ga68-FAPI MAMMI PET ile 35 invaziv tümör odağının 32'si (%91,4) tespit edilebildi. Tanımlanan 7 adet benign lezyonda MAMMI PET gerçek negatif olup kayda değer FAP ekspresyonu izlenmedi. Ga68-FAPI MAMMI PET'in memedeki invaziv tümörleri saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %91, %100, %100, %70 ve %93 olarak hesaplandı. 3 adet lezyon, MAMMI PET görüntü alanı dışında kaldığı için tespit edilemedi. Görüntü alanı dışında kalan lezyonlar dışlandığında Ga68-FAPI MAMMI PET'in duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %100, %100, %100, %100 ve %100 olarak hesaplandı.

Primer tümör dışında DKİS saptanan 15 memenin 13'ünde DKİS alanları Ga68-FAPI MAMMI PET ile tespit edilebildi. Ga68-FAPI MAMMI PET'in DKİS saptamadaki duyarlılığı %87 olarak hesaplandı. Cilt tutulumu bilinen 8 hastanın 6'sında (%75) Ga68-FAPI MAMMI PET ile cilt tutulumu pozitif olup 1 hastada lezyon görüntü alanı dışında kaldığı için Ga68-FAPI PET/BT'de pozitif olan cilt tutulumu MAMMI PET ile saptanamadı.

Evreleme Ga68-FAPI MAMMI PET çalışmasında; invaziv tümörlerin medyan SUDmax değeri 32,61 g/ml (8,3-83,45 g/ml), medyan SUDmean değeri 7,65 g/ml (2,75-17,1 g/ml), medyan TAO SUDmax değeri 6,85 (2,19-14,13) ve TAO SUDmean oranı 6,29 (2,8-17,27) olarak hesaplandı.

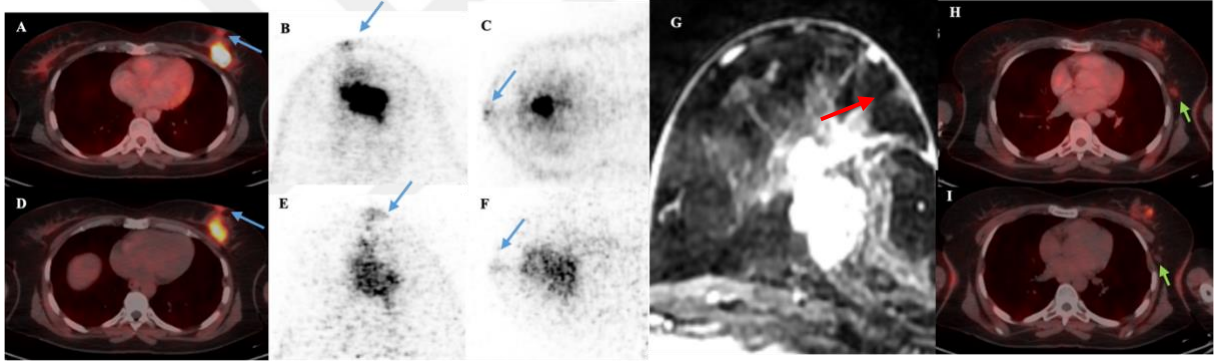
4.2.2.N evreleme

4.2.2.1.F18-FDG PET bulguları

Evreleme amacıyla yapılan F18-FDG PET/BT ile lenf nodları değerlendirildiğinde; F18-FDG PET/BT ile 3 hastada hastalık memeye lokalize olup lenf nodu metastazı izlenmedi. F18-FDG PET/BT ile 17 hastada (%85) en az bir ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı raporlanırken bunların hastaların 2'sinde supraklaviküler lenf nodu metastazları, 2'sinde ipsilateral IMA lenf nodu metastazları mevcut idi. İzole ipsilateral ALN metastazları bulunan 13 hastanın 2'sinde lenf nodları konglomere idi. Final tanıya göre F18-FDG PET/BT ile nodal metastaz tanımlanan 2 hastada lenf nodu metastazı izlenmezken (Şekil 4.2), lenf nodu metastazı bulunan 2 hastada ise F18-FDG PET/BT yanlış negatifti. Supraklavikuler ve ipsilateral IMA'da

tanımlanan FDG pozitif lenf nodları ise gerçek pozitif olarak sonuçlandı. Aksiller lenf nodu metastazını saptamada F18-FDG PET/BT'nin hasta bazlı duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluğu %88, %33, %88, %33 ve %80 olarak hesaplandı. Nodal evrelemede F18-FDG PET/BT'nin hasta bazlı duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve %88, %33, %88, %33 ve %80 olarak hesaplandı.

Verifiye aksiller lenf nodu metastazlarının medyan SUDmax değeri 9,88 g/ml (2,13-20,07 g/ml), medyan SUDmean değeri 6,58 g/ml (1,4-13 g/ml), medyan MTV değeri 3,25 cm³ (0,77-109 cm³) ve medyan TLG değeri 19,99 g (2,03-411,72 g) olarak hesaplandı (Tablo 4.5). Supraklaviküler lenf nodu metastazlarının SUDmax değerleri 5,35-8,24 g/ml, IMA lenf nodu metastazlarının SUDmax değerleri 1,13-2,43 g/ml idi.



Şekil 4.2: 43 yaş premenopozal kadın hasta. T2N0M0 meme kanseri tanılı. Evreleme amacıyla çekilen F18-FDG PET/BT (SUDmax:2) (A) ve F18-FDG MAMMI PET'te (SUDmax:7,6)(B,C) görüntülerinde retroareolar bölgede ek tutulum açısından şüpheli olarak saptanan odakta Ga68-FAPI PET/BT'de (SUDmax:3,9) (D) ve Ga68-FAPI MAMMI PET'te (SUDmax:6,7) (E,F) artmış FAP ekspresyonu saptandı (mavi oklar). Dinamik kontrastlı MR görüntülerde retroareolar bölgede patolojik kontrastlanma izlendi (G)(kırmızı ok). Ameliyat sonrası patolojide retroareolar bölgede regresyonel değişiklikler ile uyumlu bulgular saptandı. Ayrıca F18-FDG PET/BT (H) görüntülerde sol aksillada düşük yoğunlukta FDG tutulumu gösteren lenf nodunda (SUDmax:1,1) Ga68-FAPI PET/BT (I) görüntülerde kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış olup yapılan İİAB sonucunda bu lenf nodunda metastaz saptanmadı (yeşil oklar).

4.2.2.2. Ga68-FAPI PET bulguları

Ga68-FAPI PET/BT ile lenf nodları değerlendirildiğinde, 3 hastada hastalık memeye lokalize olup lenf nodu metastazı izlenmedi. Ga68-FAPI PET/BT ile 16 hastada (%80) en az bir ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı raporlanırken bunların hastaların 2'sinde supraklaviküler lenf nodu metastazları, 2'sinde ipsilateral IMA lenf nodu metastazları mevcut idi. İzole ipsilateral aksiller lenf nodu metastazları bulunan 12 hastanın 2'sinde hastada lenf nodları konglomere idi. Final tanıya göre Ga68-FAPI PET/BT ile nodal metastaz tanımlanan tüm lenf nodları gerçek pozitif. Yalnızca bir hastada izole ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı Ga68-FAPI PET/BT'de yanlış negatifti. Supraklaviküler ve ipsilateral IMA'da tanımlanan FDG pozitif lenf nodları ise gerçek pozitif olarak sonuçlandı. Nodal evrelemede Ga68-FAPI PET/BT'nin hasta bazlı duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu %94, %100, %100, %75 ve %95 olarak hesaplandı. Aksiller lenf nodu metastazını saptamada Ga68-FAPI PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu %94, %100, %100, %75 ve %95 olarak hesaplandı.

Aksiller lenf nodlarının medyan SUDmax değeri 12,61 g/ml (2,06 -20,9 g/ml), medyan SUDmean değeri 7,54 g/ml (1,72-14,07 g/ml), medyan FAPI-TV değeri 5,38 cm³ (0,39-78,21 cm³) ve medyan FAPI-TL değeri 42,13 g (0,67-409,73 g) olarak hesaplandı (Tablo 4.5). Supraklaviküler lenf nodu metastazlarının SUDmax değerleri: 2,57-11,23, IMA lenf nodu metastazlarının SUDmax değerleri: 1,33-5,22 g/ml idi.

4.2.2.3. MR Bulguları

Evreleme amacıyla yapılan MR ile aksiller lenf nodları değerlendirildiğinde; 1 hastada hastalık memeye lokalize olup lenf nodu metastazı izlenmedi. MR ile 19 hastada en az bir ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı raporlandı. İpsilateral aksiller lenf nodu metastazları bulunan hastaların 6'sında lenf nodları konglomere idi. Final tanıya göre MR ile nodal metastaz tanımlanan 2 hastada lenf nodu metastazı izlenmez iken, 17 hastada gerçek pozitif olarak lenf nodu metastazı bulundu. MR'da aksiller lenf nodu yanlış negatif olan hasta saptanmadı. Aksiller lenf nodu metastazını saptamada MR'ın duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu %100, %33, %90, %100 ve %90 olarak hesaplandı.

4.2.3.M evreleme

4.2.3.1.F18-FDG PET/BT Bulguları

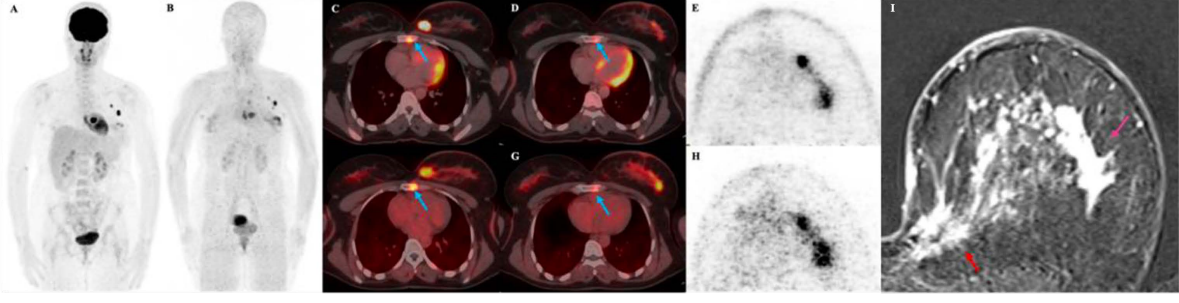
F18-FDG PET/BT çalışmaları değerlendirildiğinde uzak metastazı olan 2 hastadan (%10) kontralateral aksiller lenf nodu metastazı (SUDmax:8,13, SUDmean:5,13) ve sternum metastazında (SUDmax:7,82 g/ml, SUDmean:4,98 g/ml) F18-FDG PET/BT gerçek pozitif olup artmış FDG tutulumu saptandı. Aynı hastanın prevasküler alanda izlenen takip görüntüleri ile metastaz lehine değerlendirilen lenf nodunda ise kayda değer FDG tutulumu izlenmemekle birlikte hastanın bilinen kemik metastazı nedeniyle hastanın evresinde bir değişiklik meydana gelmedi.

Bir hastada; sakrum sol yarımında izlenen düşük yoğunlukta FDG tutulumu (SUDmax:3,22, SUDmean:2,09) MR bulguları ve takip BT görüntülemeleri ile birlikte değerlendirildiğinde benign lezyon olarak kabul edilirken F18-FDG PET/BT yanlış pozitif olarak yorumlandı. Aynı hastada; sağ hiler bölgede düşük yoğunlukta FDG tutulumu gösteren metastaz kuşkulu lenf nodu (SUDmax:3,96, SUDmean:2,62) takip görüntülemeler ile birlikte reaktif lenfoid hiperplazi lehine değerlendirildi.

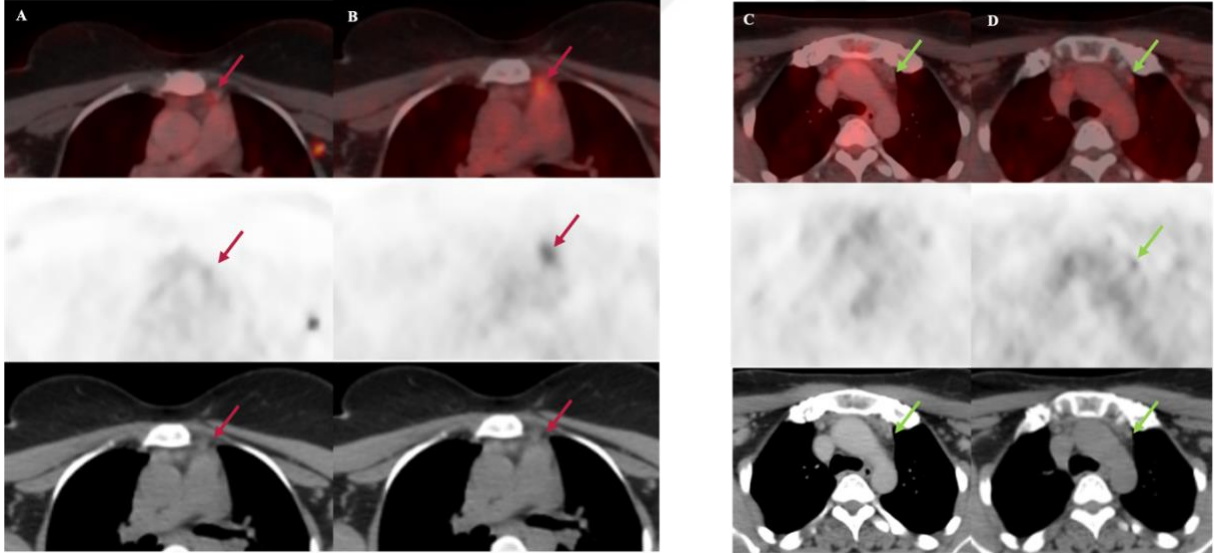
4.2.3.2.Ga68-FAPI PET bulguları

Ga68-FAPI PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde; uzak metastazlardan kontralateral aksiller lenf nodu metastazı (SUDmax:1,84 g/ml, SUDmean:1,3 g/ml) ve sternum metastazında (SUDmax:7,48, SUDmean:4,58) Ga68-FAPI PET/BT gerçek pozitif olup artmış FAP ekspresyonu saptandı. Sternum metastazı olan aynı hastanın mediastende prevasküler alanda kayda değer FDG tutulumu göstermeyen metastatik lenf nodunda artmış FAP ekspresyonu saptandı (SUDmax:2,63, SUDmean: 1,43)(Şekil 4.3.1 ve 4.3.2).

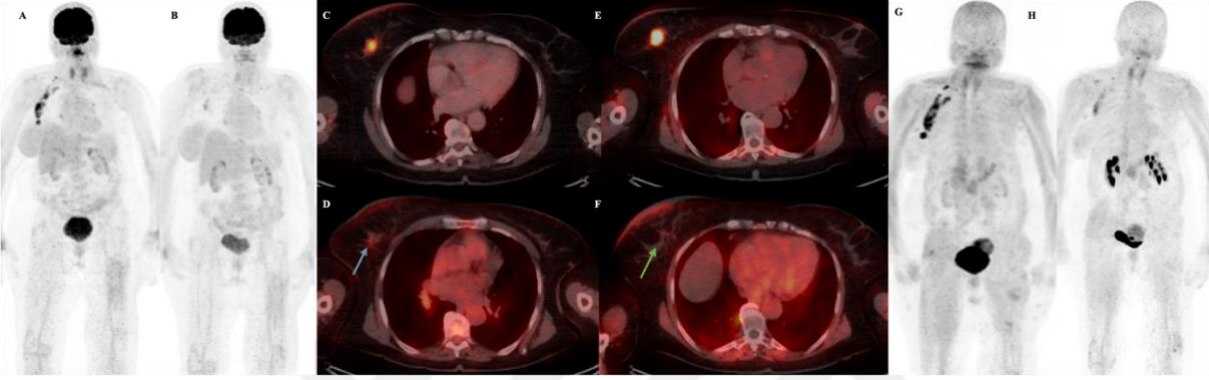
Sakrum sol yarımında düşük yoğunlukta FDG tutulumu gösteren benign lezyonda ve aynı hastada sağ hiler bölgede düşük yoğunlukta FDG tutulumu gösteren lenf nodunda kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış olup Ga68-FAPI PET/BT gerçek negatif (Şekil 4.4.1 ve Şekil 4.4.2).



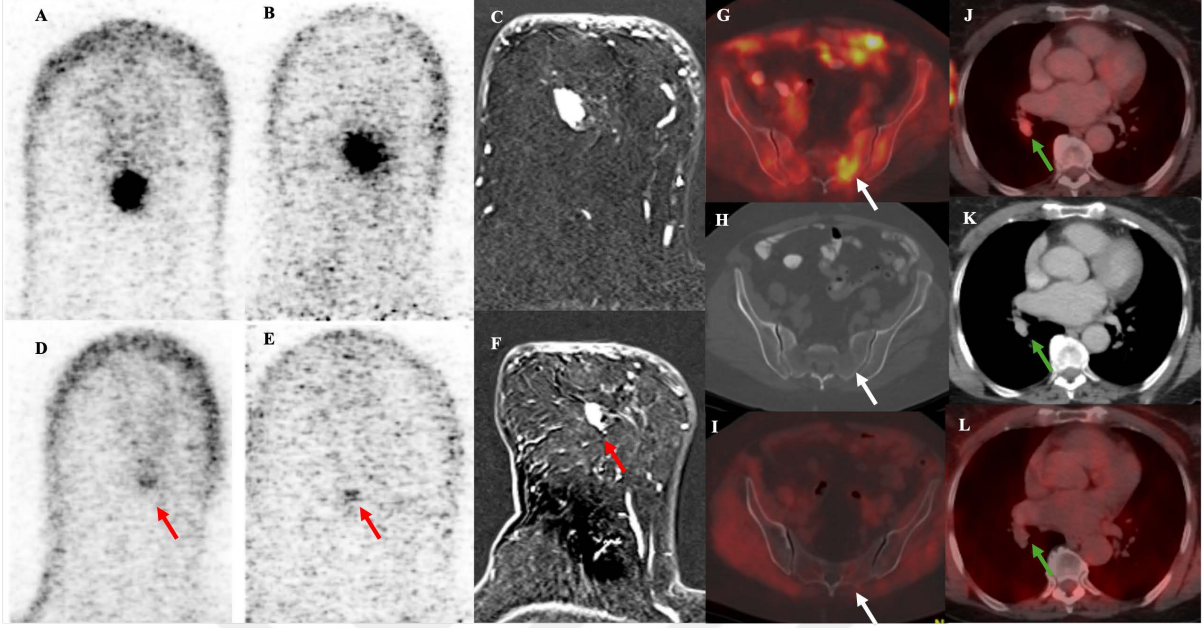
Şekil.4.3.1 39 yaş premenopozal hasta . T4N3M1 evre meme kanseri tanısı mevcut. Sol meme üst iç kadranda ve alt dış kadranda F18-FDG PET/BT (SUDmax:17,3) (A,C,D) ve F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:47,3)(E) görüntülerde hipermetabolik lezyon alanları izlenmektedir. Ga68-FAPI PET/BT(SUDmax:7,7)(B,F,G) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:33,8)(H) görüntülerde bu alanlarda yoğun FAP ekspresyonu ile uyumlu görünüm izlenmiş olup alt dış kadranda F18-FDG PET görüntülere kıyasla daha yoğun aktivite tutulumu dikkati çekmektedir. Dinamik kontrastlı MR görüntülerde (I) sol meme üst iç kadrandaki (kırmızı ok) ve alt dış kadranda (turuncu ok) lezyon alanları gösterilmiştir. Ayrıca hastanın sternumda FDG tutulumu ve FAP ekspresyonu gösteren metastatik lezyon saptanmıştır (mavi oklar)



Şekil.4.3.2.(Devamı) Aynı hastanın sol 2. interkostal aralıkta izlenen IMA lenf nodunda F18-FDG PET/BT görüntülerinde düşük yoğunlukta FDG tutulumu izlenmekte olup (SUDmax:2,4)(A) bu lenf nodunda Ga68-FAPI PET/BT artmış FAP ekspresyonu izlenmiştir (SUDmax:5,2)(B)(kırmızı oklar). Ayrıca hastanın mediastende prevasküler alanda F18-FDG PET/BT görüntülerde (C) kayda değer FDG tutulumu göstermeyen lenf nodunda artmış FAP ekspresyonu saptanmıştır (SUDmax:2,6)(D)(yeşil oklar).



Şekil 4.4.1: 75 yaş postmenopozal kadın hasta. T4N3M0 meme kanseri tanısı mevcut . F18-FDG PET/BT görüntülerde(SUDmax:8,9) (A-D) ve Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde (SUDmax:14,4) (E-H) sağ meme üst dış kadranda izlenen primer tümörde NAKT sonrası minimal düzeyde aktivite tutulumları izlendi (F18-FDG PET/BT SUDmax:1,2; Ga68-FAPI PET/BT SUDmax:0,6)(yeşil oklar).



Şekil 4.4.2. (devamı) Aynı hastanın evreleme F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:20,7)(A), Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:33,6)(B) ve MR (C) görüntülerinde primer tümöral lezyon izlenmektedir. NAKT sonrası çekilen F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:4) (D), Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:5,4) (E) ve MR (F) görüntülerde rezidü tümöral lezyon tüm vücut PET görüntülere kıyasla daha net seçilebilmektedir (kırmızı oklar)(Tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET TA0max:6).Hastanın sakrum sol yarımında evreleme F18-FDG PET/BT çalışmasında FDG tutulumu gösteren lezyonunda (SUDmax:3,2) (G) Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde (I) kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış olup lezyon benign olarak değerlendirildi (beyaz oklar). Ayrıca sağ hiler bölgede düşük düzeyde FDG tutulumu gösteren lenf nodunda (SUDmax:3,9)(J) kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış olup (L) reaktif süreçler lehine değerlendirilmiştir (yeşil oklar)

Tablo 4.5. Evreleme amacıyla çekilen tüm vücut F18-FDG PET/BT , Ga68-FAPI PET/BT ve MAMMI PET’de saptanan kantitatif veriler

		F18-FDG PET/BT	Ga68-FAPI PET/BT	Ga68-FAPI MAMMI PET
Meme	Medyan SUDmax	10,3 g/ml (2,19- 28,67 g/ml)	16,1 g/ml (3,52-27,23 g/ml)	32,61 g/ml (8,3- 83,45 g/ml)
	Medyan SUDmean	5,87 g/ml (1,29- 17,18 g/ml)	9,39 g/ml (1,4- 16,5 g/ml)	7,65 g/ml (2,75- 17,1 g/ml)
	Medyan TAO SUDmax	10,8 (2,83- 100,46)	11,43 (3,03- 51,65)	6,85 (2,19- 14,13)
	Medyan TAO SUDmean	8,94 (1,93- 71,84)	11,52 (2,09- 67,05)	6,29 (2,8-17,27)
	Medyan MTV/FAPI-TV	11,1cm ³ (0,65- 63,97 cm ³)	8,77 cm ³ (0,69- 102 cm ³)	-
	Medyan TLG/FAPI-TL	67,34 g (3,29- 384,83 g)	23,65 g (7,88- 781,66 g)	-
Aksilla	Medyan SUDmax	9,88 g/ml (2,13- 20,07 g/ml)	12,61 g/ml (2,06 -20,9 g/ml)	-
	Medyan SUDmean	6,58 g/ml (1,4- 13 g/ml)	7,54 g/ml (1,72- 14,07 g/ml)	-
	Medyan MTV/FAPI-TV	3,25 cm ³ (0,77- 109 cm ³)	5,38 cm ³ (0,39- 78,21 cm ³)	-
	Medyan TLG/FAPI-TL	19,99 g (2,03- 411,72 g)	42,13 g (0,67- 409,73 g)	-

Tablo 4.6. F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET'in evrelemede duyarlılık, özgülük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk değerleri

	Görüntüleme Yöntemi	Duyarlılık	Özgülük	Doğruluk	PÖD	NÖD
MEME	F18-FDG PET/BT	%83	%100	%86	%100	%54
	Ga68-FAPI PET/BT	%100	%100	%100	%100	%100
	Ga68-FAPI MAMMI PET (Tüm lezyonlar)	%91	%100	%93	%100	%70
	Ga68-FAPI MAMMI PET (Görüntü alanına giren lezyonlar)	%100	%100	%100	%100	%100
AKSİLLA	F18-FDG PET/BT	%88	%33	%80	%88	%33
	Ga68-FAPI PET/BT	%94	%100	%95	%100	%75
	MR	%100	%33	%90	%90	%100

4.3. Hastaların Aldığı Tedaviler

Tüm hastalar ameliyat öncesi NAKT tedavisi almış olup hastaların tedavileri mevcut güncel onkoloji rehberlerine uygun şekilde planlanmıştır(196). Hastaların aldığı kemoterapiler Tablo 4.7'de belirtilmiştir.

Tablo 4.7 Hastaların aldığı Kemoterapiler

Kemoterapi Şeması	Doz	Hasta Sayısı (n)
<u>4 AC</u> Doksorubisin Siklofosfamid	60 mg/m ² 600 mg/m ²	20
<u>12 T</u> Paklitaksel	80 mg/m ²	18
<u>4T</u> Dosetaksel	100 mg/m ²	2
Trastuzumab	Yükleme: 8 mg/kg İdame : 6 mg/kg	9

NAKT sonrası 1. ay içerisinde hastalar opere edildi. 11 memeye yönelik (%52,4) meme koruyucu cerrahi (MKC), 4 memeye yönelik (%19) modifiye radikal mastektomi (MRM), 2 memeye yönelik (%9,5) basit mastektomi (BM), 4 memeye yönelik meme başı koruyucu mastektomi (NSM), ameliyatı yapıldı. 15 hastaya ameliyat sırasında aksillaya yönelik sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmış iken, 6 hastaya aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yapıldı (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 Hastalara Uygulanan Cerrahi Yöntemler

Mastektomi Yöntemi	Hasta Sayısı (n)	Aksiller Cerrahi Yöntemi	Hasta Sayısı (n)
Basit Mastektomi (BM)	2	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)	15
Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)	4		
Meme başı koruyucu cerrahi (NSM)	4	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND)	6
Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)	11		
Toplam	21		21

4.4.Tedavi Yanıtı Bulguları

4.4.1.Primer Lezyonda Tedavi Yanıtı

4.4.1.1.Patoloji Bulguları

Yapılan patolojik değerlendirmede; 10 memede (%47,6) pTY saptanırken, 11 memede (%52,4) patolojik kısmi yanıt (pKY) saptandı. pTY saptanan hastaların 4'ünde DKİS sahası tanımlandı. Evrelemede cilt tutulumu saptanan 8 memenin 2'sinde (%25) ameliyat sonrası patolojilerde ciltte rezidü tümör belirlendi.

4.4.1.2.Görüntüleme Bulguları

4.4.1.2.1.F18-FDG PET/BT

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen F18-FDG PET/BT çalışmasında; pTY tanımlanan 10 memenin 7'sinde F18-FDG PET/BT NAKT yanıtını doğru değerlendirirken, pKY tanımlanan 11 memenin 8'inde rezidü lezyon F18-FDG PET/BT ile tespit edilebildi. F18-FDG PET/BT pTY tanımlanan 3 memede yanlış negatif iken, pKY tanımlanan ancak patolojide

pTY olarak sonuçlanan 3 memenin birinde DKİS mevcut olup bu hastalar yanlış pozitif kabul edildi. F18-FDG PET/BT çalışmasının memede rezidü tümörü tespit etmedeki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %73, %70, %73, %70 ve %71 olarak hesaplandı (Tablo 4.10).

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen F18-FDG PET/BT çalışmasında; primer tümöral lezyon alanının medyan SUDmax değeri 1,35 g/ml (0,38-10,95 g/ml), medyan SUDmean değeri 0,89 g/ml (0,3-7,38 g/ml) , medyan TAO SUDmax değeri 2,08 (0,9-10,95), medyan TAO mean/mean değeri 2,36 (0,76-11,53), medyan MTV değeri 1,65 cm³ (0-5,47 cm³), medyan TLG değeri 1,74 g (0-9,97 g) olarak hesaplandı. Ayrıca medyan %ΔSUDmax değeri %86,41 (%45-%97,47), %ΔSUDmean değeri ise %83,3 (%43-%96,78) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

Patolojik tam yanıt elde edilen lezyon alanlarında medyan SUDmax 1,22 g/ml (0,38-1,57 g/ml), medyan SUDmean 0,79 g/ml (0,3-1,08 g/ml) , medyan TAO SUDmax 1,58 (0,89-3,4 g/ml), medyan TAO SUDmean 1,41 (0,89-3,31), medyan MTV 0 cm³ (0-4,46 cm³) medyan TLG 0 g (0-3,26 g), %ΔSUDmax değeri %91,19 (%59,81-%97,47) ve %ΔSUDmean değeri ise %87,02 (%44,96- %96,78) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

Patolojik kısmi yanıt elde edilen lezyonlarda medyan SUDmax değeri 1,6 g/ml (0,75-10,95 g/ml), medyan SUDmean değeri 0,98 g/ml (0,48-7,38), medyan TAO SUDmax değeri 2,39 (1,26-10,95), medyan TAO SUDmean değeri 2,58 (1,37- 11,53) , medyan MTV değeri 1,74 cm³ (0-17,51cm³)ve medyan TLG değeri 3,82 g (0-15,3 g) %ΔSUDmax değeri %79,24 (%45-%93) ve %ΔSUDmean değeri %75,33 (%43,79 -%92,87) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

4.4.1.2.2.F18-FDG MAMMI PET

Unilateral meme tümörü bulunan 17 hastada (8 pTY, 9 pKY) tedavi sonrası F18-FDG MAMMI PET çekimi bulunmakta idi. F18-FDG MAMMI PET pTY tanımlanan 8 hastanın 6'sında F18-FDG MAMMI PET NAKT yanıtını doğru değerlendirirken, pKY tanımlanan 9 hastanın 8'inde rezidü lezyon F18-FDG MAMMI PET ile tespit edilebildi. F18-FDG MAMMI PET'te pTY tanımlanan 1 hastada yanlış negatif iken, pKY tanımlanan ancak patolojide pTY olarak sonuçlanan 2 hastanın birinde DKİS mevcut olup bu hastalar yanlış pozitif kabul edildi.

Tüm hastalarda F18-FDG MAMMI PET çalışması bulunmadığından tanısal etkinlik verileri hesaplanmadı.

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen F18-FDG MAMMI PET çalışmasında; primer tümöral lezyon alanının medyan SUDmax değeri 5,02 g/ml (3,51-40,88), medyan SUDmean değeri 2,05 g/ml (0,72-16,57) , medyan TAO SUDmax değeri 1,6 (0,65-10,14) medyan TAO mean/mean değeri 1,61 (0,96-10,04) olarak hesaplandı .

Tedavi sonrası pTY saptanan hastaların medyan SUDmax değeri 4,32 g/ml (3,51-7,45), medyan SUDmean değeri 1,58 (0,72-3), medyan TAO SUDmax değeri 1,25 (0,83-2,78) ve medyan TAO SUDmean değeri 1,17 (0,99-1,61) hesaplandı .

Tedavi sonrası pKY saptanan hastaların medyan SUDmax değeri 10,2 g/ml (4,01-40,88), medyan SUDmean değeri 2,96 g/ml (1,62-16,57) , medyan TAO SUDmax oranı 4,72 (0,65-10,14) ve medyan TAO SUDmean oranı 2,97 (0,96-10,04) olarak hesaplandı .

4.4.1.2.3.Ga68-FAPI PET/BT

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen Ga68-FAPI PET/BT çalışmasında; pTY tanımlanan 10 memenin 8'inde Ga68-FAPI PET/BT NAKT yanıtını doğru değerlendirirken, pKY tanımlanan 11 memenin 8'inde rezidü lezyon Ga68-FAPI PET/BT ile tespit edilebildi. Ga68-FAPI PET/BT ile pTY tanımlanan 3 hastada yanlış negatif iken, pKY tanımlanan ancak patolojide pTY olarak sonuçlanan 2 hastanın birinde DKİS mevcut olup bu hasta yanlış pozitif kabul edildi. Ga68-FAPI PET/BT çalışmasının memede rezidü tümörü tespit etmedeki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu %73, %80, %80 , %73 ve %76 olarak hesaplandı (Tablo 4.10).

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen Ga68-FAPI PET/BT çalışmasında primer tümöral lezyon alanının medyan SUDmax değeri 1,13 g/ml (0,38-10,87) medyan SUDmean değeri 0,87 g/ml (0,32-7,31), medyan TAO SUDmax değeri 1,97 (0,98-15,09), medyan TAO mean/mean değeri 2,1 (0,98-13,05), medyan FAPI-TV değeri 0,56 cm³ (0-16,34), medyan FAPI-TL değeri 0,44 g (0-22,69), medyan %ΔSUDmax değeri %91,57 (%46,51-%97,86) , medyan %ΔSUDmean değeri ise %88,04 (%26,28-%97,16) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

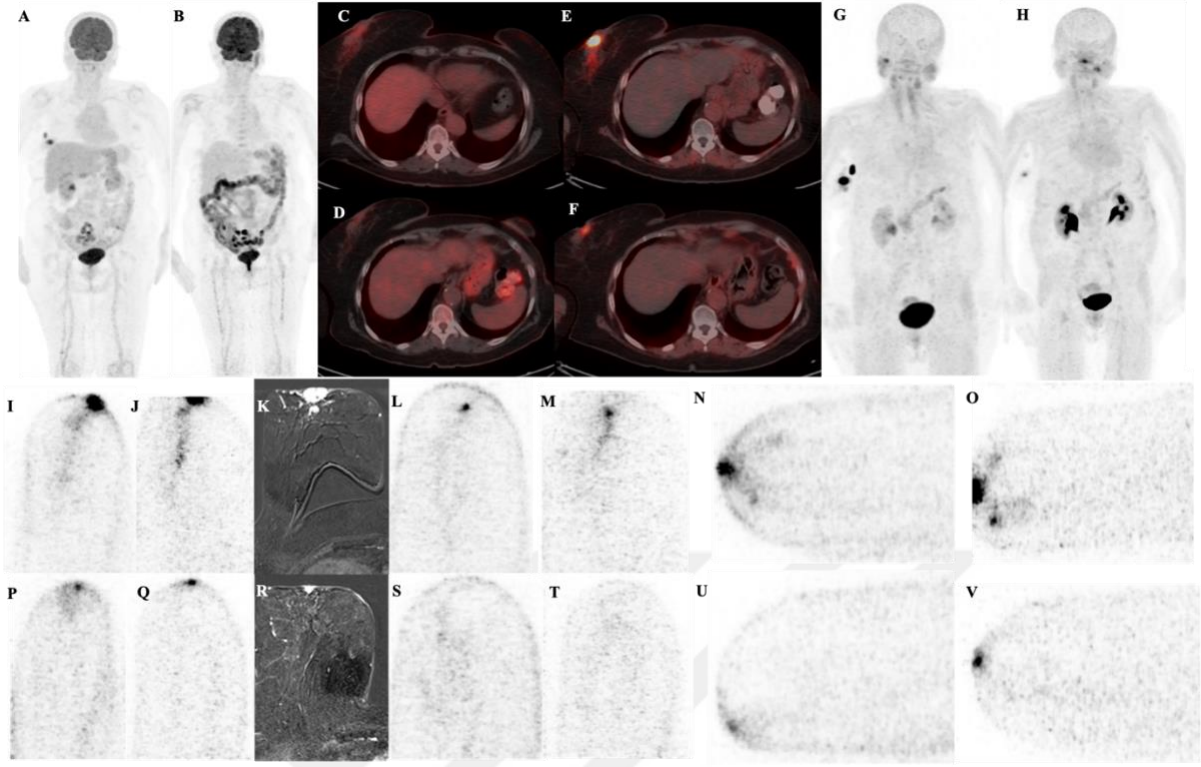
Patolojik tam yanıt elde edilen lezyon alanlarında medyan SUDmax 1,01 g/ml (0,61-1,94 g/ml), medyan SUDmean 0,81 (0,33-1,44 g/ml), medyan TAO SUDmax 1,61 (0,98-3,08) , medyan TAO SUDmean 1,5 (0,9-3,57), medyan FAPI-TV 0 cm³ (0-16,34cm³) medyan FAPI-TL 0 g (0-22,69 g), %ΔSUDmax değeri %92 (%66,2-%97,1) ve %ΔSUDmean değeri ise %88,09 (%40-%96,35) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

Patolojik kısmi yanıt elde edilen lezyonlarda medyan SUDmax değeri 2,67 g/ml (0,38-10,87 g/ml), medyan SUDmean değeri 1,96 g/ml (0,32-7,31 g/ml), medyan TAO SUDmax değeri 3,86 (1,4-15,09), medyan TAO SUDmean değeri 3,5 (1,39-13,05) , medyan FAPI-TV değeri 1,86 cm³ (0-9,1 cm³) ve medyan FAPI-TL değeri 4,98 g (0-17,82 g) %ΔSUDmax değeri %77,5 (%46,5-%97,9) ve %ΔSUDmean değeri %76,39 (%34-%97,16) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

4.4.1.2.4.Ga68-FAPI MAMMI PET

Hastaların tamamında tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET görüntüleri mevcut olup pTY tanımlanan 10 hastanın 7'sinde Ga68-FAPI MAMMI PET NAKT yanıtını doğru değerlendirirken, pKY tanımlanan 11 hastanın 7'sinde rezidü lezyon Ga68-FAPI MAMMI PET ile tespit edilebildi (Şekil 4.5). Ga68-FAPI MAMMI PET'de pTY tanımlanan yanlış negatif 4 hastadan birinde rezidü tümör görüntü alanı dışında idi. Ga68-FAPI MAMMI PET'de pKY tanımlanan ancak patolojide pTY olarak sonuçlanan 3 hastanın ikisinde ise DKİS mevcut olup bu hasta yanlış pozitif kabul edildi. Ga68-FAPI MAMMI PET çalışmasının memede rezidü tümörü tespit etmedeki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %64, %70, %70, %64 ve %67 olarak hesaplandı. Görüntü alanı dışındaki lezyon dışlandığında Ga68-FAPI MAMMI PET'in memede rezidü tümörü tespitindeki duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %70, %70, %70, %70, %70 olarak hesaplandı(Tablo 4.10).

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen Ga68-FAPI MAMMI PET çalışmasında; primer tümöral lezyon alanının medyan SUDmax değeri 5,62 g/ml (2,26-37,25), medyan SUDmean değeri 1,63 g/ml (0,5-8,4), medyan TAO SUDmax değeri 1,43 (0,94-7,69) medyan TAO mean/mean değeri 1,59 (0,81-18,9), medyan %ΔSUDmax değeri %81,22(%33-%91,32) medyan %ΔSUDmean değeri %79,15(%18-%94,16) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).



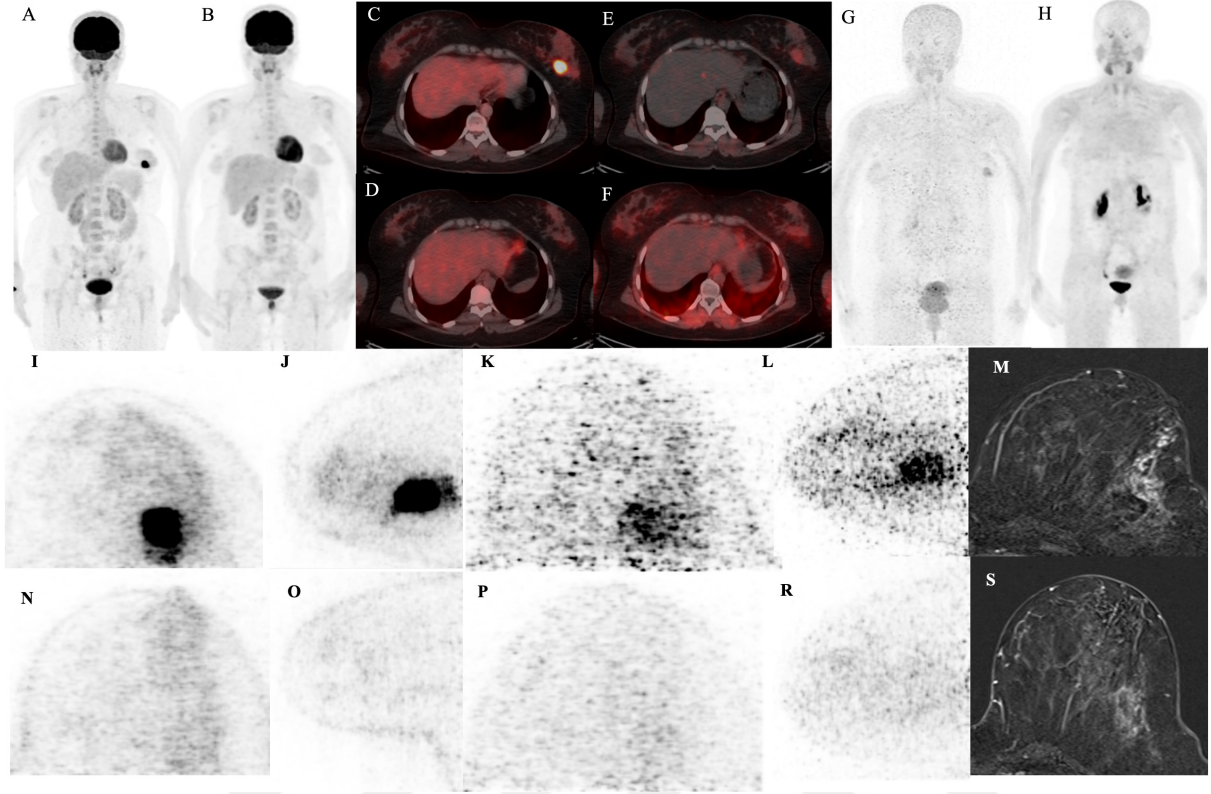
Şekil 4.5: 68 yaş kadın hasta. T4N2M0 meme kanseri tanılı. Evreleme F18-FDG PET/BT’de meme başında FDG tutulumu gösteren lezyonu mevcuttur (SUDmax:7,7)(A,C). Evreleme Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde lezyon alanında ve bu lezyon komşuluğundan üst dış kadrana uzanan DKİS alanında yoğun FAP ekspresyonu saptandı (SUDmax:27,1) (E,G) . Tüm vücut görüntülerde tedavi sonrası F18-FDG PET/BT’de tam yanıt düşündürülen bulgular saptanmış olup (B,D) Ga68-FAPI PET/BT ‘de ise rezidü lezyonda FAP ekspresyonu izlenmektedir (SUDmax:6,1)(F,H). Hastanın MAMMI PET görüntüleri değerlendirildiğinde; meme başındaki primer lezyonda evreleme F18-FDG MAMMI PET (I,N) görüntülerde (SUDmax: 18,6) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (J,O) görüntülerde(SUDmax:36) artmış aktivite tutulumu izlenmekte olup ve Ga68-FAPI MAMMI PET görüntülerde ek olarak DKİS alanlarındaki tutulum seçilebilmektedir. Ayrıca evreleme F18-FDG MAMMI PET (L) ve Ga68-FAPI MAMMI PET (M) görüntülerde primer lezyonun inferiorunda ek odak seçilebildi . Evreleme MR çalışması ile bu ek odak gösterilebildi (K). Tedavi sonrası F18-FDG MAMMI PET (P,S,U) ,Ga68-FAPI MAMMI PET (Q,T,V) görüntüleri ve MR görüntüleri (R) ile meme başındaki rezidü lezyon izlenmekte (F18-FDG MAMMI PET SUDmax:6,8 ve Ga68-FAPI MAMMI PET SUDmax:16,8) olup ek odak kaybolmuştur (Tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET TAOMax:4,8). Patoloji sonucu meme başındaki rezidü lezyonda pKY ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

Tedavi sonrası pTY saptanan hastaların medyan SUDmax değeri 4,85 g/ml (2,26-8,06 g/ml), medyan SUDmean değeri 1,05 (0,5-2,86 g/ml), medyan TAO SUDmax değeri 1,07 (0,76-2,43) ve medyan TAO SUDmean değeri 1,17(0,89-1,95) , medyan $\% \Delta$ SUDmax değeri %84,17 (%33,01-%91,05) , medyan $\% \Delta$ SUDmean değeri %83,81 (%29,09-%94,16) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

Tedavi sonrası pKY saptanan hastaların medyan SUDmax değeri 7,71 g/ml (2,77-37,25), medyan SUDmean değeri 2,97 g/ml (0,69-8,4) , medyan TAO SUDmax oranı 2,52 (1,97-3,82) ve medyan TAO SUDmean oranı 3,92 (0,52-0,9), medyan $\% \Delta$ SUDmax değeri %67,84 (%42,41-%91,32) medyan $\% \Delta$ SUDmean değeri %74,25 (%18,84-%91,3) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

4.4.1.2.5.Dinamik Kontrastlı MR

Hastaların tamamında NAKT sonrası dinamik kontrastlı MR görüntüleri bulunmakta olup, tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen MR görüntüleri değerlendirildiğinde; pTY tanımlanan 10 hastanın 5'inde MR NAKT yanıtını doğru değerlendirirken, pKY tanımlanan 11 hastanın tamamında rezidü lezyon MR ile gösterilebildi. MR ile pKY tanımlanan patolojide pTY olarak sonuçlanan 5 hastanın 3'ünde ise DKİS mevcut olup bu yanlış pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 4.6). Dinamik kontrastlı MR'ın memede rezidü tümörü tespit etmedeki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %100, %50, %69, %100 ve %76 olarak hesaplandı (Tablo 4.10).



Şekil.4.6 39 yaş premenopozal kadın hasta. Sol memede T2N0M0 meme kanseri tanısı mevcut. Tedavi öncesi F18-FDG PET/BT (SUDmax:5,9) (A-D) Ga68-FAPI PET/BT (SUDmax:3,5) (E-H) F18-FDG MAMMI PET (SUDmax:33,51)(I,J) Ga68-FAPI MAMMI PET (SUDmax:8,39) (K,L) ve MR görüntülerinde (M) izlenen primer tümörde tedavi sonrası görüntülerde F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT, F18-FDG MAMMI PET (N,O) ve Ga68-FAPI MAMMI PET'te (P,R) vizüel ve kantitatif değerlendirmede pTY ile uyumlu bulgular izlenirken MR'da tümör sahasında minimal rezidü hastalık olarak yorumlanan kontrastlanmalar saptanmıştır. (S). Hastanın patoloji sonucu pTY + DKİS olarak sonuçlanmış olup F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde vizüel ve kantitatif olarak pTY doğru tanımlanırken (Tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET TAOMax:1,2) MR ile yanlış pozitif yorumlanmıştır.

Tablo 4.9. NAKT sonrası çekilen tüm vücut F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET’te memede saptanan kantitatif veriler

	F18-FDG PET/BT	Ga68-FAPI PET/BT	Ga68-FAPI MAMMI PET
Medyan SUDmax	pTY: 1,22 g/ml (0,38-1,57)	pTY: 1,01 g/ml (0,61-1,94)	pTY: 4,85 g/ml (2,26-8,06)
	pKY: 1,6 g/ml (0,75-10,95)	pKY: 2,67 g/ml (0,38-10,87)	pKY: 7,71 g/ml (2,77-37,25)
	Toplam: 1,35 g/ml (0,38-10,95)	Toplam: 1,13 g/ml (0,38-10,87)	Toplam: 5,62 g/ml (2,26-37,25)
Medyan SUDmean	pTY: 0,79 g/ml (0,3-1,08)	pTY: 0,81 (0,33-1,44)	pTY: 1,05 g/ml (0,5-2,86)
	pKY: 0,98 g/ml (0,48-7,38)	pKY: 1,96 g/ml (0,32-7,31)	pKY: 2,97 g/ml (0,69-8,4)
	Toplam: 0,89 g/ml (0,3-7,38)	Toplam: 0,87 g/ml (0,32-7,31)	Toplam: 1,63 g/ml (0,5-8,54)
Medyan TAO SUDmax	pTY: 1,58 (0,89-3,4)	pTY: 1,61 (0,98-3,08)	pTY: 1,43 g/ml (0,9-7,69)
	pKY: 2,39 (1,26-10,95)	pKY: 3,86 (1,4-15,09)	pKY: 2,52 g/ml (1,97-3,82)
	Toplam: 2,08 (0,9-10,95)	Toplam: 1,97 (0,98-15,09)	Toplam: 1,43 g/ml (0,94-7,69)
Medyan TAO SUDmean	pTY: 1,41 (0,89-3,31)	pTY: 1,5 (0,9-3,57)	pTY: 1,59 g/ml (0,81-18,9)
	pKY: 2,58 (1,37- 11,53)	pKY: 3,5 (1,39-13,05)	pKY: 3,92 g/ml (0,52-8,4)
	Toplam: 2,36 (0,76-11,53)	Toplam: 2,1 (0,98-13,05)	Toplam: 1,59 g/ml (0,81-18,9)
Medyan MTV/FAPI-TV	pTY: 0 cm ³ (0-4,46)	pTY: 0 cm ³ (0-16,34cm)	-
	pKY: 1,74 cm ³ (0-17,51)	pKY: 1,86 cm ³ (0-9,1)	-
	Toplam: 1,65 cm ³ (0-5,47)	Toplam: 0,56 cm ³ (0-16,34)	-
Medyan TLG/FAPI-TL	pTY: 0 g (0-3,26)	pTY: 0 g (0-22,69 g)	-
	pKY: 3,82 g (0-15,3)	pKY: 4,98 g (0-17,82 g)	-
	Toplam: 1,74 g (0-9,97)	Toplam: 0,44 g (0-22,69)	-
Medyan %ΔSUDmax	pTY: %91,19 (%59,81-%97,47)	pTY: %92 (%66,2-%97,1)	pTY: %84,17 (%33,01-%91,05)
	pKY: %79,24 (%45-%93)	pKY: %77,5 (%46,5-%97,9)	pKY: %67,84 (%42,41-%91,32)

	Toplam: %86,41 (%45- %97,47)	Toplam: (%46,51-%97,86)	Toplam: %81,22 (%33-91,32)
Medyan %ΔSUDmean	pTY: %87,02 (%44,96- %96,78)	pTY: %88,09 (%40-%96,35)	pTY: %83,81 (%29,09- %94,16)
	pKY: %75,33 (%43,79 - 92,87)	pKY: %76,39 (%34-%97,16)	pKY: %74,25 (%18,84- %91,3)
	Toplam: %83,3 (%43- %96,78)	Toplam: %88,04 (%26,2- 97,1)	Toplam: %79 (%18-%94,16)

Tablo 4.10 NAKT Sonrası F18-FDG PET/BT F18-FDG MAMMI PET, Ga68-FAPI PET/ BT Ga68-FAPI MAMMI PET ve dinamik kontrastlı MR'ın memede rezidü tümörü saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD),negatif öngörü değeri (NÖD)ve doğruluk değerleri

Görüntüleme Yöntemi	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PÖD	NÖD
F18-FDG PET/BT	%73	%70	%71	%73	%71
Ga68-FAPI PET/BT	%73	%80	%76	%80	%73
Ga68-FAPI MAMMI PET (Tüm lezyonlar dahil)	%64	%70	%67	%70	%64
Ga68-FAPI MAMMI PET (Görüntü alanı dışındaki lezyonlar dışlanınca)	%70	%70	%70	%70	%70
Dinamik Kontrastlı MR	%100	%50	%76	%69	%100

4.4.2.Nodal Metastazlarda Tedavi Yanıtı

4.4.2.1. Patoloji Bulguları

NAKT öncesinde 17 hastada tanımlanan ipsilateral aksiller lenf nodu metastazları patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 11’inde aksiller lenf nodlarında pTY, 6 hastada pKY saptandı. Aksillada pTY tanımlanan 1 hastada izole tümör hücreleri mevcuttu. Biri supraklavikular ve biri IMA lenf nodu olan 2 hastada aksiller lenf nodlarında pTY mevcut olup aksilla dışındaki lenf nodları görüntüleme bulguları ile birlikte tam yanıtı kabul edildi. Aksilla dışı lenf nodu metastazı olan iki hastada lenf nodlarında görüntüleme/patoloji sonuçları ile kısmi yanıt tanımlanırken aksiller lenf nodlarında benzer şekilde pKY mevcut idi.

4.4.2.2.Görüntüleme Bulguları

4.4.2.2.1.F18-FDG PET/BT

Evreleme çalışmasında 17 hastada tanımlanan ipsilateral aksiller lenf nodu metastazlarından pTY tanımlanan 11 hastanın 10’unda F18-FDG PET/BT NAKT yanıtını doğru değerlendirdi. pKY tanımlanan 6 hastanın 2’sinde rezidü lenf nodu metastazı F18-FDG PET/BT ile tespit edilebildi. F18-FDG PET/BT’de tam yanıtı olarak tanımlanan 4 hastada pKY yanlış negatif iken, pKY tanımlanan ancak patolojide pTY olarak sonuçlanan bir hastada olup bu hasta yanlış pozitif kabul edildi. F18-FDG PET/BT çalışmasının hasta bazlı aksillada rezidü metastazı tespitindeki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla, %33, %91, %67, %71 ve %71 olarak hesaplandı (Tablo 4.11). Evreleme çalışmasında supraklaviküler bölgede tanımlanan 2 lenf nodundan birinde tam yanıt, diğerinde kısmi yanıt; IMA’da tanımlanan 2 lenf nodundan birinde tam yanıt, diğerinde kısmi yanıt ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen F18-FDG PET/BT çalışmasında; aksillada evreleme çalışmasında metastaz tanımlanan lenf nodlarının medyan SUDmax değeri 0,45 g/ml (0,15-3,7 g/ml), medyan SUDmean değeri 0,38 g/ml (0,11-2,25 g/ml), medyan MTV değeri 0 cm³ (0-11,74 cm³) medyan TLG değeri 0 g (0-25,41 g), medyan %ΔSUDmax değeri %78,18 (%27,27 - %98,36) medyan %ΔSUDmean değeri %53,09 (%12,76-%98,08) olarak hesaplandı .

Aksillada pTY saptanan lenf nodlarının medyan SUDmax değeri 0,47 g/ml (0,15-2,77 g/ml), medyan SUDmean değeri 0,31 g/ml (0,11-1,57 g/ml), medyan MTV değeri 0 cm³ (0-2,93 cm³), medyan TLG değeri 0 g (0-4,05 g), medyan %ΔSUDmax değeri %94,12 (%27,27-%98,36), medyan %ΔSUDmean değeri %93 (%12,76-%98,08) olarak hesaplandı.

Aksillada pKY saptanan lenf nodlarının medyan SUDmax değeri 0,71 g/ml (0,43-3,7g/ml), medyan SUDmean değeri 0,51 g/ml (0,66-2,25g/ml), medyan MTV değeri 0 cm³ (0-11,71 cm³), medyan TLG değeri 0 g (0-25,41 g), medyan %ΔSUDmax değeri %86,04 (%67,77-%85,15), medyan %ΔSUDmean değeri %85,4 (%68,83-%94,94) olarak hesaplandı.

4.4.2.2.2.Ga68-FAPI PET/BT

Evreleme çalışmasında 17 hastada tanımlanan ipsilateral aksiller lenf nodu metastazlarından pTY tanımlanan 11 hastanın tamamında Ga68-FAPI PET/BT NAKT yanıtını doğru değerlendirirken, pKY tanımlanan 6 hastanın 3'ünde rezidü lenf nodu metastazı Ga68-FAPI PET/BT ile tespit edilebildi. Ga68-FAPI PET/BT'nin pTY olarak değerlendirdiği 3 hastada yanlış negatifti. F18-FDG PET/BT çalışmasının hasta bazlı aksillada rezidü lenf nodu metastazını tespit etmede duyarlılığı, özgülüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %50, %100, %100, %79 ve %82 olarak hesaplandı (Tablo 4.11). Evreleme çalışmasında supraklavikuler bölgede tanımlanan 2 lenf nodundan birinde tam yanıt, diğerinde kısmi yanıt; IMA'da tanımlanan 2 lenf nodundan birinde tam yanıt, diğerinde kısmi yanıt ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekilen Ga68-FAPI PET/BT çalışmasında; aksillada evreleme çalışmasında metastaz tanımlanan lenf nodlarının medyan SUDmax değeri 0,82 g/ml (0,31-7,34 g/ml), medyan SUDmean değeri 0,7 g/ml (0,24-4,24 g/ml), medyan FAPI-TV değeri 0 cm³ (0-20,67cm³) medyan FAPI-TL değeri 0 g (0-80,66 g), medyan %ΔSUDmax değeri %91,88(%25,68-%95) medyan %ΔSUDmean değeri %88,44 (%13,41-%95,48) olarak hesaplandı .

Aksillada pTY saptanan lenf nodlarının medyan SUDmax değeri 0,79 g/ml (0,31-1,84 g/ml), medyan SUDmean değeri 0,62 g/ml (0,24-1,48 g/ml), medyan FAPI-TV değeri 0 cm³

(0-0 cm³), medyan FAPI-TL değeri 0 g (0-0 g), medyan % Δ SUDmax değeri %91,88 (%25,68-95,87), medyan % Δ SUDmean değeri % 89,41 (%13,41-%95,48) olarak hesaplandı.

Aksillada pKY saptanan lenf nodlarının medyan SUDmax değeri 1,06 g/ml (0,39-7,34 g/ml), medyan SUDmean değeri 0,75 g/ml (0,27-4,24 g/ml), medyan FAPI-TV değeri 0 cm³ (0-20,67 cm³), medyan FAPI-TL değeri 0 g (0-80,66 g), medyan % Δ SUDmax değeri %90,22 (%36,06-%94,83), medyan % Δ SUDmean değeri %87,20 (%51,03-%95,02) olarak hesaplandı.

4.4.2.2.3.MR

Aksiller lenf nodu metastazı tanımlanan 17 hastanın 1'inde lenf nodu görüntü alanına girmediği için değerlendirme yapılamamış olup; değerlendirmeye alınan 16 hastanın ipsilateral aksiller lenf nodu metastazlarından pTY tanımlanan 10 hastanın 7'sinde NAKT yanıtı MR ile doğru değerlendirilebilirken, pKY tanımlanan 6 hastanın 3'ünde rezidü lenf nodları MR ile tespit edilebildi. MR'da tam yanıtı olarak değerlendirilen 3 hastada pKY yanlış negatif iken pKY tanımlanan ancak patolojide pTY olarak sonuçlanan 3 hasta olup bu hastalar yanlış pozitif kabul edildi. MR çalışmasının hasta bazlı aksillada rezidü lenf nodu metastazlarını tespitindeki duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %50, %70, %50, %70 ve %63 olarak hesaplandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. NAKT Sonrası F18-FDG PET/BT, Ga68-FAPI PET/BT ve dinamik kontrastlı MR'ın aksillada rezidü tümörü saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk değerleri

Görüntüleme Yöntemi	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PÖD	NÖD
F18-FDG PET/BT	%33	%91	%71	%67	%71
Ga68-FAPI PET/BT	%50	%100	%82	%100	%79
Dinamik Kontrastlı MR	%50	%70	%63	%50	%70

4.5. Klinik ve PET/BT Semikantitatif Bulgularının İstatistiksel Analizi

Yapılan ROC analizinde kategorik olmayan parametrelerden tümör boyutu, ki-67%, bazal (evreleme) ve tedavi sonrası F18-FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen primer tümör SUDmax, SUDmean, MTV, TLG, tümör/zemin aktivite SUDmax, tümör/zemin aktivite SUDmean değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası görüntülerden elde edilen delta % SUDmax, delta SUDmean değerlerinin hiçbirinin primer tümörde rezidü tespitinde istatistiksel olarak anlamlı etkinliği saptanmadı ($p > 0,05$).

Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET bulgularından bazal Ga68-FAPI MAMMI PET ile elde edilen TAO SUDmean değerinin NAKT sonrası primer tümörde rezidü tespitinde istatistiksel olarak anlamlı etkinliği gösterilmiş olup TAO SUDmean için eşik değer 6,0 kabul edildiğinde duyarlılık %82, özgüllük %70 olarak bulundu. ($p: 0,035$; AUC: 0,773, %95 CI: 0,569-0,976). Bazal çalışmadaki diğer Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET parametrelerinin ise bazal F18-FDG PET/BT bulguları ile benzer şekilde primer tümörde rezidü tespitinde istatistiksel olarak anlamlı etkinliği saptanmadı ($p > 0,05$)(Tablo 4.12).

Tedavi sonrası Ga68-FAPI PET/BT bulgularından TAO SUDmax değerinin NAKT sonrası primer tümörde rezidü tespitinde istatistiksel olarak anlamlı etkinliği gösterilmiş olup TAO SUDmax için eşik değer 1,9 kabul edildiğinde duyarlılık %73, özgüllük %60 olarak bulundu ($p: 0,035$; AUC: 0,773, %95 CI: 0,570-0,976). Ga68-FAPI PET/BT görüntülerinden elde edilen diğer parametrelerin ise primer tümörde rezidü tespitinde istatistiksel olarak anlamlı etkinliği saptanmadı ($p > 0,05$). Tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET bulgularından ise primer tümör SUDmean, TAO SUDmax ve SUDmean değerleri primer tümör pKY tespitinde istatistiksel olarak etkin bulundu. Bu parametreler içerisinde tanısal etkinliği en üstün olan TAO SUDmax değeri için eşik değer 1,35 kabul edildiğinde duyarlılık %91, özgüllük %80 olarak hesaplandı ($p: 0,002$; AUC: 0,900, %95 CI: 0,765-1,000)(Şeki4.7). Diğer iki parametreden primer tümör SUDmean için eşik değer 1,1 kabul edildiğinde duyarlılık %82, özgüllük %70 ($p: 0,002$; AUC: 0,800, %95 CI: 0,599-1,000), TAO SUDmean değerleri için eşik değer 1,5 kabul edildiğinde duyarlılık %82, özgüllük %70 olarak bulundu ($p: 0,011$; AUC: 0,827, %95 CI: 0,630-1,000)(Tablo 4.12).

ROC analizinde primer tümör pKY tespitinde anlamlı olarak kabul edilen parametrelerden bazal Ga68-FAPI MAMMI PET TAO SUDmean değeri, tedavi sonrası

Ga68-FAPI PET/BT TAO SUDmax değeri, tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET primer tümör SUDmean, TAO SUDmax ve SUDmean değerleri verilen eşik değerlere göre iki gruba ayrılarak logistik regresyon analizi ile incelendiğinde; tek değişkenli analizde tedavi sonrası Ga68-FAPI PET/BT TAO SUDmax ile istatistiksel olarak anlamlı etkinlik gözlenmezken ($p > 0,05$) diğer parametreler anlamlı olarak bulundu ($p: 0,005-0,024$). Anlamlı bulunan ve birbiri ile korele olmayan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde bu parametrelerden yalnızca tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET TAO SUDMax değeri istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p: 0,015$) (Tablo 4.13)

Tablo 4.12. PET parametrelerinin primer tümörde rezidü tespitindeki etkinliği

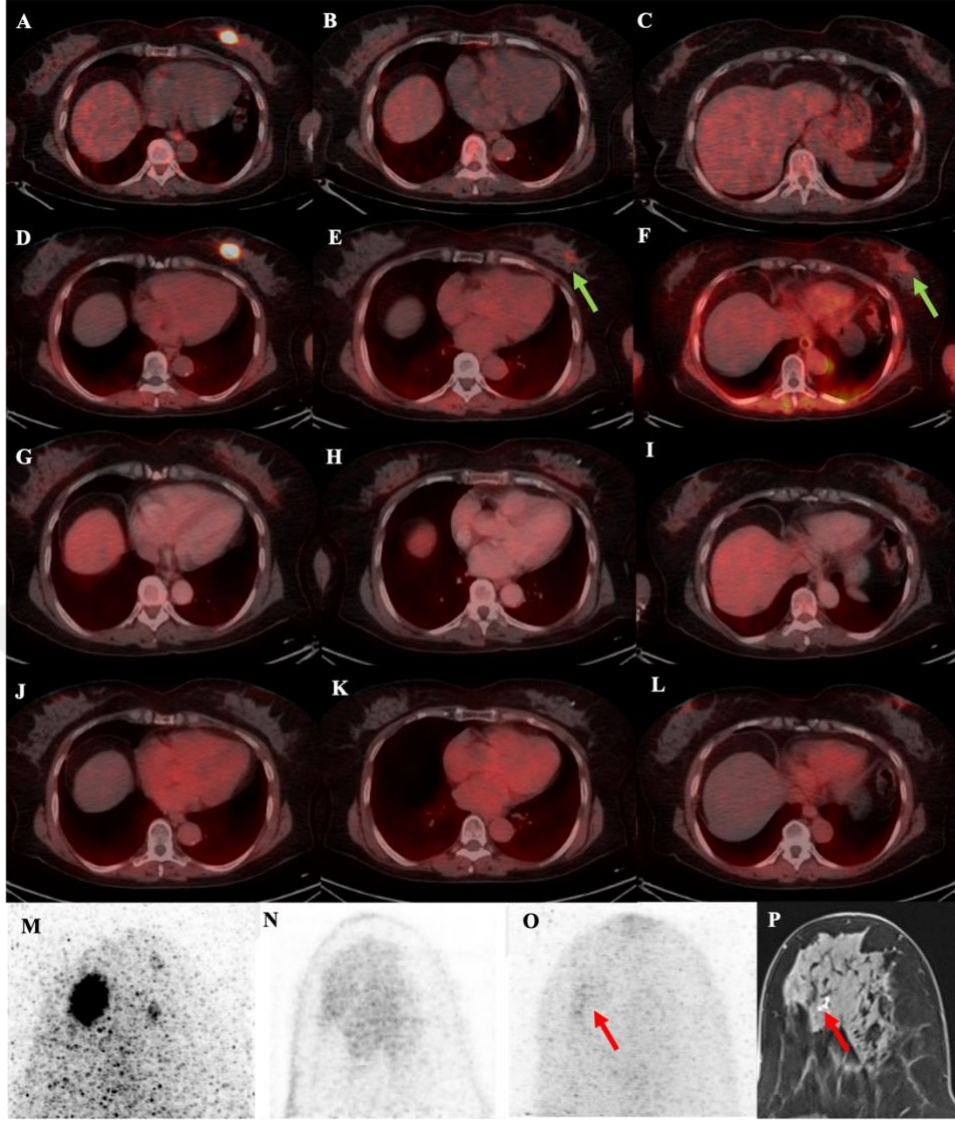
Parametre	P	Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PÖD	NÖD	AUC (%95 CI)
Bazal Ga68-FAPI MAMMI PET								
TAO SUD-mean	0,035	6	%82	%70	%76	%75	%78	0,773 (0,569-0,976)
Tedavi Sonrası Ga68-FAPI PET/BT								
TAO SUD-max	0,035	1,9	%73	%60	%67	%67	%67	0,773 (0,57-0,976)
Tedavi Sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET								
Primer tümör SUD-mean	0,020	1,1	%82	%70	%76	%75	%78	0,800 (0,599-1,000)
TAO SUD-max	0,002	1,35	%91	%80	%86	%83	%89	0,900 (0,765-1,000)
TAO SUD-mean	0,011	1,5	%82	%70	%76	%75	%78	0,827 (0,630-1,000)

Tablo 4.13. Patolojik yanıt ile istatistiksel olarak ilişkili saptanan primer tümör parametrelerinin tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Parametre	Tekli varyant Analiz	Exp (β)	Çoklu Varyant Analiz	Exp (β)
Bazal Ga68-MAMMI PET				
TAO SUDmean >6 vs ≤6	0,024	10,5	p:>0,05	
Tedavi Sonrası Ga68-FAPI PET/BT				
TAO SUDmax >1,9 vs. ≤1,9	p:>0,05			
Tedavi Sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET				
Primer tümör SUDmean >1,1 vs. ≤1,1	0,024	10,5	*	
TAO SUDmax >1,35 vs. ≤1,35	p:0,005	40	p:0,015	32,7
TAO SUDmean >1,5 vs. ≤1,5	0,024	10,5	*	

**Birbiri ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler çoklu regresyon analizine dahil edilmedi.*

Aksilladaki patolojik yanıtı değerlendirmede yapılan tüm PET görüntüleme parametrelerinin hiçbirinin ROC analizinde istatistiksel olarak anlamlı etkinliği tespit edilmedi (p=> 0,05). Lojistik regresyon analizi ROC analizinde anlamlı parametre tanımlanmayan olguda yapılmadı.



Şekil 4.7: 57 yaş kadın hasta. Evreleme F18-FDG PET/BT görüntülerinde (A-C) sol meme üst iç kadranda hipermetabolik lezyon saptandı(SUDmax:28,6). Evreleme Ga68-FAPI PET/BT görüntülerinde (D-F) ve Ga68 MAMMI PET (M) üst iç kadranda ve alt dış kadranda primer lezyona (SUDmax:21,1) FAP ekspresyonu gösteren ek odaklar saptandı (SUDmax:3)(yeşil oklar) . NAKT sonrası F18-FDG PET/BT (G-I) F18-FDG MAMMI PET (N) ve Ga68-FAPI PET/BT (J-L) görüntülerde rezidü düşündürülen bulgu saptanmadı. Ancak NAKT sonrası Ga68 FAPI MAMMI PET (O) ve MR görüntülerinde (P) lezyon alanında vizüel değerlendirmede rezidü şüpheli alan izlendi (kırmızı oklar). Bu lezyon alanındaki Ga68-FAPI MAMMI PET TAO SUDmax değeri 1,3 olarak hesaplanmış olup kantitatif değerlendirmede pTY olarak tanımlandı .Yapılan patolojik değerlendirmede bu alanda pTY ve rezidü DKİS ile uyumlu bulgular saptandı.

4.6. F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT’de Saptanan Ek Bulgular

4.6.1.Tiroid

NAKT öncesi ve sonrası F18-FDG PET/BT ve Ga68 FAPI-PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde; 3 hastada tüm F18-FDG PET/BT ve Ga68 FAPI-PET/BT görüntülerinde, 2 hastada NAKT öncesi/sonrası Ga68 FAPI PET/BT’de tiroid glandında diffüz tutulum saptanmıştır. FDG (+) ve FAP (+) 3 hastanın birinde hashimato tiroiditi tanısı mevcutken diğerlerinde bilinen tiroid patolojisi öyküsü yok

4.6.2.Akciğer

NAKT öncesi ve sonrası F18-FDG PET/BT ve Ga68 FAPI-PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde; 2 hastada kayda değer FDG tutulumu veya FAP ekspresyonu göstermeyen stabil boyutlu milimetrik/subsantimetrik boyutlu nodüler lezyonlar ön planda benign lezyon olarak değerlendirildi. 3 hastada dansite artış alanlarında evreleme Ga68 FAPI-PET/BT görüntülerde ön planda enflamatuvar/enfeksiyöz süreçler lehine değerlendirilen artmış FAP ekspresyonu saptanırken tedavi sonrası çalışmada bir hastada dansite artış alanlarındaki tutulum regrese, bir hastada ise progresse izlendi. 10 hastada ise evreleme ve tedavi sonrası Ga68 FAPI-PET/BT görüntülerde bilateral akciğerde diffüz FAP ekspresyonu ile uyumlu görünüm saptandı (Evreleme Ga68 FAPI-PET/BT medyan SUDmax: 2,1 g/ml, tedavi sonrası Ga68 FAPI-PET/BT medyan SUDmax: 2 g/ml).

4.6.3.Kemik

NAKT öncesi ve sonrası F18-FDG PET/BT ve Ga68 FAPI-PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde; 1 hastada sakrum sol yarımında FDG tutulumu gösteren kayda değer FAP ekspresyonu izlenmeyen stabil lezyon, MR ve takip BT bulguları ile birlikte benign olarak değerlendirildi (tedavi öncesi SUDmax:3,22, tedavi sonrası SUDmax:2,82). 8 hastada F18-FDG PET/BT görüntülerde kemik iliğinde izlenen diffüz FDG tutulumu ile uyumlu görünüm ön planda kemik iliği hiperreaktivitesine sekonder olarak değerlendirildi. Ek olarak 2 hastada F18-FDG PET/BT ile 4 hastada ise hem F18-FDG PET/BT hem de Ga68 FAPI-PET/BT görüntülerde dejeneratif değişiklikler ile uyumlu aktivite tutulumları izlendi. 1 hastanın protez çevresinde hem FDG tutulumu hem de FAP ekspresyonu saptanmış olup ön planda enfeksiyöz/enflamatuvar süreçler lehine değerlendirildi.

4.6.4.Diğer

F18-FDG PET/BT çalışmalarında 1 hastada mediastinal lenf nodlarında stabil görünümlü FDG tutulumu gösteren lenf nodları ön planda reaktif lenfoid hiperplazi lehine değerlendirildi (Evreleme SUDmax:3,96, tedavi sonrası SUDmax:2,79).

Tedavi sonrası Ga68 FAPI-PET/BT görüntülerinde 3 hastada kalpte tutulum saptandı. Kalpte tedavi sonrası FAP ekspresyonu saptanan hastalardan birinin NAKT sonrası bilinen kardiyak hastalığı mevcut olup diğer hastalarda bilinen NAKT'ye sekonder kardiyak yan etki öyküsü bulunmamaktaydı.

F18-FDG PET/BT çalışmalarında 4 hastada nazofarenkste ve bilateral tonsillalarda ön planda enfeksiyöz/enflamatuvar süreçlere sekonder olarak değerlendirilen aktivite tutulumları izlendi (SUDmax:5,7-10,8). Bir hastada ise tedavi sonrası çalışmalarda sol maksiller sinüste aerasyon kaybının izlendiği alanda enflamatuvar süreçlere sekonder olarak değerlendirilen artmış FDG tutulumu ve FAP ekspresyonu saptandı (FDG SUDmax:5,1; FAPI SUDmax:6,18).

Bir hastada uterusu bilinen miyomda yoğun FDG tutulumu ve FAP ekspresyonu saptandı. (FDG SUDmax:30, FAPI SUDmax:20) (tablo 4.14).

Bir hastada karaciğerde hastanın bilinen kistleri ile uyumlu lezyonlarda kayda değer FDG tutulumu veya FAP ekspresyonu saptanmadı.

Hasta No	F18-FDG PET/BT SUDmax Değerleri	Ga68-FAPI PET/BT SUDmax Değerleri	Klinik Bulgu
1	Tiroid glandı: -	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:1,9 Tedavi sonrası SUDmax:3,9	Tiroid glandı: TFT normal
2	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:6,0 Tedavi sonrası SUDmax:3,25 Akciğer: - Kemik: Tedavi öncesi SUDmax: 3,22 Tedavi sonrası SUDmax:2,8 Sağ Hiler Lenf Nodu Tedavi öncesi SUDmax:3,96 Tedavi sonrası SUDmax:2,79	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:6,4 Tedavi sonrası SUDmax:5,2 Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax: 3,12 Tedavi sonrası SUDmax:3,4 Kemik: - Sağ Hiler Lenf Nodu	Tiroid glandı: TFT normal Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu Kemik: Sakrum sol yarımında lezyon Sağ Hiler Lenf Nodu Reaktif lenfoid hiperplazi
3	-	-	-
4	-	-	-
5	Tiroid glandı: -	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:2 Tedavi sonrası SUDmax:3	Tiroid glandı: TFT normal
6	-	-	-
7	-	-	-
8	Akciğer: -	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:2,7 Tedavi sonrası SUDmax:2,8	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu
9	Akciğer: - Üterus Tedavi öncesi SUDmax:30 Tedavi sonrası SUDmax:30	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:2,1 Tedavi sonrası SUDmax:1,8 Üterus Tedavi öncesi SUDmax:20,14 Tedavi sonrası SUDmax:17,38	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu Üterus: Bilinen miyom
10	Akciğer: - Kalp: - Protez çevresi: Tedavi öncesi SUDmax:3,78 Tedavi sonrası SUDmax:6,59	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:1,7 Tedavi sonrası SUDmax:1,9 Kalp: Tedavi öncesi SUDmax:1,9 Tedavi sonrası SUDmax:2,67 Protez çevresi: Tedavi öncesi SUDmax:2,36 Tedavi sonrası SUDmax:2,83	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu Kemik: Sol femur protezi

11	Akciğer: -	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:2,4 Tedavi sonrası SUDmax:2,1	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu
12	-	-	-
13	Akciğer: -	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:2,8 Tedavi sonrası SUDmax:2	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu
14	Akciğer: - Kalp: -	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:1,7 Tedavi sonrası SUDmax:1,9 Kalp: Tedavi öncesi SUDmax:1,87 Tedavi sonrası SUDmax:3,2	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu Kalp: Bilinen kardiyak şikâyeti yok
15	Akciğer: - Kalp: -	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:1,5 Tedavi sonrası SUDmax:3,1 Kalp: Tedavi öncesi SUDmax:1,9 Tedavi sonrası SUDmax:4,3	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu Kalp: NAKT sonrası kardiyak şikayetler mevcut
16	Akciğer: -	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:2,44 Tedavi sonrası SUDmax: -	Akciğer: Sol akciğer linguler segmentte FAP ekspresyonu gösteren dansite artış alanı
17	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:8,4 Tedavi sonrası SUDmax:11,12	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:7,2 Tedavi sonrası SUDmax:10,1	Tiroid glandı: Bilinen Hashimoto tiroiditi
18	Akciğer: - Sol Maksiller Sinüs Tedavi sonrası SUDmax:5,13	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:3,7 Tedavi sonrası SUDmax:2,43 Sol Maksiller Sinüs Tedavi sonrası SUDmax:6,18	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu Sol Maksiller Sinüs Enfeksiyöz süreçler lehine değerlendirilen aerasyon kaybının izlendiği alan
19	Akciğer: -	Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:1,5 Tedavi sonrası SUDmax:1,9	Akciğer: Diffüz FAP ekspresyonu
20	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:6,2 Tedavi sonrası SUDmax:3,61 Akciğer: -	Tiroid glandı: Tedavi öncesi SUDmax:3,12 Tedavi sonrası SUDmax:4,77 Akciğer: Tedavi öncesi SUDmax:2,9 Tedavi sonrası SUDmax:3,9	Akciğer: Sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte dansite artış alanında tutulum

5.TARTIŞMA

Meme kanserinde NAKT'nin temel hedeflerinden biri tümör boyutunun küçültülerek lokal ileri hastalıkta R0 ameliyat şansı sunulması, erken evre hastalıkta ise mümkün ölçüde meme-aksilla koruyucu cerrahi yöntemlerin uygulanabilmesidir (2). Bu sayede cerrahi komplikasyonların azaltılması ve daha iyi kozmetik sonuçların elde edilebilmesi mümkün olup hastaları klinik, sosyoekonomik ve psikolojik olarak etkileyen mastektomi-ALND gibi major cerrahilerin oranı azalmaktadır (211–214). NAKT'nin bir diğer katkısı NAKT ile mevcut tümörlerin KT yanıtını eş zamanlı olarak değerlendirebilmek ve tedavi sonrası patolojik yanıtı göre rekürrens riski olan hastaların belirlenerek meme kanseri prognozunun iyileşmesine katkı sağlamaktır (215,216). Nitekim, düşük proliferatif özellikleri olan/hormon pozitif meme kanserlerinde NAKT sonrası rezidü tümör saptansa bile cerrahi sonrası rekürrens oranları düşük iken HER2 pozitif, üçlü negatif ve HER2 pozitif Luminal B tip gibi yüksek proliferatif özellikleri olan meme kanserlerinde NAKT sonrası rezidü tümör görülen grupta rekürrens oranı daha sık görülmekte olup sağkalım azalmaktadır (217). Spring ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasında; NAKT sonrası ameliyat edilen pTY hastalarında 5 yıllık hastaliksız sağkalımın %88, pTY elde edilmeyen hastalarda ise %67 olduğu saptanmıştır (4).

NAKT sonrası hastalarda progresyon/nüks saptanmadığı müddetçe rutin olarak cerrahi yapılmakla birlikte tam yanıt tanımlanan hastalarda tedavi sonrası ameliyatın gerekliliği tartışma konusu olmuştur. Özkurt ve ark. yaptığı bir çalışmada NAKT sonrası klinik ve görüntüleme bulguları ile tam yanıt tanımlanan hastalarda tedavi sonrası ameliyat edilen ve edilmeyen hasta gruplarının 5 yıllık sağkalımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (sırasıyla; %96,8 ve %92,5, p:0,15)(218). Çoklu merkezde tek kollu olarak yapılan OPTIMIST çalışmasında; MR ile pTY saptanan, vakum biyopsi ile pTY doğrulanan hastalar ameliyat edilmeden RT, HT ve hedefe yönelik tedaviler ile takip edilmiş ve bu hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %88 olarak hesaplanmıştır (219). Gelişen sistemik tedavi seçenekleri ile birlikte özellikle HER2 pozitif ve Çoklu negatif tümörlerde pTY oranları %60'lara kadar ulaşabilmektedir (220). Bu sonuçlara göre; NAKT sonrası rezidü saptanmayan hastaların yalnızca RT ve diğer sistemik tedaviler ile takip edilmesi cerrahi komplikasyonlardan, kozmetik ve psikolojik olumsuz etkilerden kaçınılması adına umut vaat edici bir gelişme olmaktadır. Gereksiz cerrahilerden kaçınabilmek adına NAKT yanıtının non-invaziv yöntemlerle yüksek doğruluk ve negatif öngörü ile belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır. Ancak günümüzde mevcut diagnostik görüntüleme yöntemleri patolojik yanıtı

değerlendirmede yeterli bulunmamaktadır (221). Yapılan iki ayrı meta analiz çalışmasında; NAKT sonrası memede patolojik yanıtı tespit etmede MR'ın havuzlanmış duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla; %88-88 ve %55-69, F18-FDG PET/BT'nin ise %71-77 ve %77-84 olarak hesaplanmıştır (6,149). Bu nedenle pTY tespitinde tanısal etkinliği yüksek alternatif görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde FAP inhibitörü hedefli Ga68-FAPI PET/BT'nin meme kanseri evrelemesinde F18-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek özgüllük ve doğruluğa sahip olduğu rapor edilmiş olup tedavi yanıtının değerlendirilmesinde etkinliğini gösteren sınırlı sayıda çalışma bu alternatif görüntüleme arayışları açısından umut verici bulunmuştur (9,222) Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmamızın primer amacı NAKT alan meme kanseri tanılı hastalarda tedavi sonrasında pTY'nin tespitinde Ga68-FAPI PET/BT ve ek olarak yapılan kombine MAMMI PET görüntülemenin tanısal etkinliğinin araştırılması olup sekonder olarak Ga68-FAPI PET görüntülerinin evrelemeye katkısı incelenmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre NAKT sonrası meme bazlı değerlendirmede lezyonların %47,8'inde pTY saptanmış olup hasta seçimi göz önüne alındığından bu oranlar literatür ile uyumlu bulunmuştur (220) NAKT sonrası meme bazlı değerlendirmede patolojik yanıt; MR ile vizüel, F18-FDG PET/BT, F18-FDG MAMMI PET, Ga68-FAPI PET/BT ve Ga68-FAPI MAMMI PET ile hem vizüel hem de kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Yapılan vizüel değerlendirmede; NAKT sonrası rezidü tümör saptamadaki duyarlılık, özgüllük, doğruluk, PÖD ve NÖD değerleri sırasıyla F18-FDG PET/BT için %73, %70, %71, %73 ve %71; Ga68-FAPI PET/BT için %73, %80, %76, %80 ve %73; Ga68-FAPI MAMMI PET'in tüm lezyonlar dahil edildiğinde %64, %70, %67, %70 ve %64; Ga68-FAPI MAMMI PET için görüntü alanı dışındaki lezyonlar dışlanınca %70, %70, %70, %70 ve %70; dinamik kontrastlı MR için ise %100, %50, %76, %69 ve %100 olarak bulunmuştur. Hedeflenen nokta pTY'nin doğru tanımlanarak gereksiz cerrahilerin azaltılması olmakla birlikte olası rezidü tümörlerin atlanması rekürrens riskini doğurmaktadır. Bu nedenle ideal diagnostik yöntemin en önemli özelliklerinden biri pTY tanımlanan olgularda yanlış negatifliğin minimum seviyede olmasıdır. Bu bağlamda çalışmamızda standart olarak tedavi yanıtında kullanılan MR'da vizüel değerlendirme ile tüm pKY olguları tespit edilebilirken vizüel değerlendirmede Ga68-FAPI görüntüleri MAMMI PET ile kombine edilse bile 3 hastada pKY yanlış negatif olarak yorumlanmıştır. F18-FDG PET/BT'de benzer şekilde 3 hastada pKY tespit edilememiştir. Ancak kantitatif parametreler kullanıldığında tedavi sonrası Ga68-FAPI ile kombine MAMMI PET'de ölçülen TAO SUDmax (eşik değer: 1,35) ile yalnızca bir hastada rezidü invaziv odak tespit edilememiş olup bu yöntemin duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla

%91, %80, %83, %89 ve %86 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET TAO SUDmax değeri tüm kantitatif veriler içerisinde hem tekli hem de çoklu lojistik regresyon analizinde istatistiksel anlamlı bulunan tek parametre olup MR ve F18-FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında daha yüksek özgüllük ve doğruluğa sahip olduğu görülmektedir. Literatürde bizim çalışmamız ile benzer bir çalışma bulunmakta olup Backhaus ve ark.'nın çalışmasında NAKT sonrası tedavi yanıtı Ga68-FAPI PET/MR ile değerlendirilmiştir (10). Bu çalışmada meme kanseri nedeniyle NAKT alan 13 hastaya tedavi öncesi ve tedavi sonunda Ga68-FAPI PET/MR ve dinamik meme MR görüntüleme yapılarak pTY tespitinde mevcut görüntülemelerin tanısal etkinliği karşılaştırılmıştır. Değerlendirmede rezidü açısından kuşkulu ve olası hastalar pKY kabul edildiğinde, Ga68-FAPI PET/MR ve MR vizüel değerlendirmenin pTY tespitinde duyarlılığı %100 ancak özgüllüğü sırasıyla %71 ve %67 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada, pTY saptanan hastalarda primer tümör TAO SUVmax oranı pTY saptanmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı (p:0,001) daha düşük olarak izlenmiş olup primer tümör TAO SUVmax kantitatif verileri ile pTY tespitinde Ga68-FAPI PET/MR için duyarlılık ve özgüllük %100 olarak belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise 21 meme kanseri hastasında NAKT öncesi, interim ve NAKT sonrası Ga68-FAPI PET/BT yapılmış, primer tümörde pTY tespitinde en yüksek tanısal etkinlik %100 duyarlılık, %93,3 özgüllük, %85,7 PÖD ve %100 NÖD ile NAKT sonrası ölçülen primer tümör TAO SUDmax parametresinde gösterilmiştir (162). Literatürdeki bu çalışmalar bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde Ga68-FAPI PET primer tümör TAO SUVmax değerinin primer tümörde pTY tespitinde mevcut görüntüleme yöntemlerine göre daha üstün bir alternatif görüntüleme yöntemi olarak klinik kullanımını destekler niteliktedir.

NAKT sonrası yanıt değerlendirmede ideal diagnostik yöntemin ikinci hedef noktası pTY olan hastalarda minimum yanlış pozitiflik olup hastanın cerrahisiz tedavi şansını elinden almamak adına rezidü invaziv odak ile enflamatuvar/fibrotik değişimler, DKİS ayrımları yüksek doğrulukla yapılabilmelidir. Çalışmamızda MR ile pKY olan tüm hastalar tespit edilebilmiş ancak bunların yanında pTY saptanan olguların yarısında MR bulguları rezidü tümör olarak yanlış pozitif yorumlanmıştır. Öte yandan tedavi sonrası Ga68-FAPI PET/BT vizüel değerlendirme ve Ga68-MAMMI PET TAO SUDmax kantitatif değerlendirme verilerine göre pTY olan yalnızca 2 hastada PET bulguları rezidü tümör olarak yanlış pozitif tanımlanmıştır. Bu hastaların birinde patoloji sonucunda DKİS, birinde regresyonel fibrozis görülmüştür. Tedavi sonrası Ga68-FAPI MAMMI PET TAO SUDmax tüm görüntüleme yöntemleri içerisinde en yüksek PÖD sahiptir (%83). Ancak Ga68-FAPI MAMMI PET vizüel

değerlendirildiğinde ek olarak patolojide DKİS saptanan bir başka hasta da yanlış pozitif olarak tanımlanmıştır. MAMMI PET'in uzaysal çözünürlüğü PET/BT cihazlarına göre daha yüksek olup lezyon tespitindeki duyarlılığı F18-FDG PET/BT ile yapılan karşılaştırmalı pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (130,132,135,223). Çalışmamızda vizüel değerlendirmede Ga68-FAPI MAMMI PET'in özgüllük, PÖD ve doğruluğu Ga68-FAPI PET/BT'ye kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bunun sebeplerinden biri DKİS sahalarının MAMMI PET'in yüksek rezolüsyonu nedeniyle rezidü invaziv odak ile karıştırılması sonucu yanlış pozitif olarak yorumlanmasıdır. Benzer handikap çalışmamızda MR için de görülmüş yanlış pozitif hastaların 3/5'inde patolojide DKİS saptanmıştır. FDA 2020 yılında yayınladığı kılavuzda (Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Guidance for Industry) yüksek riskli meme kanserinde NAKT sonrası pTY tanımlamasını Cortazar ve ark. nın yaptığı 13.000 hastanın uzun dönem NAKT sonuçlarına göre belirlemiştir (210). Bu çalışmaya göre pTY 2 farklı grup şeklinde tanımlanmış, T0N0 gruplar ile TinsN0 gruplar arasında rekürrens açısından anlamlı farklılık bulunmaması üzerine DKİS hastaları da pTY olarak kabul görmeye başlamıştır. Çalışmamızda bu nedenle Tins hastalarda pTY kabul edilmiştir. DKİS'in vizüel olarak yanlış pozitif yorumlandığı durumlarda Ga68-FAPI MAMMI PET TAO SUDmax kantitatif değerlendirme ile bu handikap aşılabilmektedir. Bunların dışında yine NAKT sonrası enflamatuar süreçler/fibrötik değişiklikler de yanlış pozitifliğe yol açabilir. Literatürde fibrozis alanlarında FAP ekspresyonu tanımlanmış olup Ga68-FAPI PET/BT'de rezidü olarak yorumlanan ancak pTY saptanan hastadaki tümör sahasındaki regresyonel fibrotik değişiklikler yanlış pozitifliğin sebebi olabilir (224). Backhaus ve ark.'nın çalışmasında benzer şekilde Ga68-FAPI PET/MR ve MR vizüel değerlendirmede memedeki rezidü invaziv odakları tüm hastalarda doğru tanımlarken 2 hastayı yanlış pozitif olarak yorumlanmıştır (10). Çalışmamızda Ga68-FAPI PET/BT ve MAMMI PET görüntülerinde özellikle premenopozal hastalarda meme glandına ait artmış FAPI ekspresyonları vizüel değerlendirmeyi zorlaştırmıştır. Literatürde memedeki FAP ekspresyonunun menstrüel dönem ile ilgili olduğu bildirilmiş olup yüksek serum östrojen düzeyleri ile meme SUD değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (225). Meme glandüler yapıları ait FAP ekspresyonları yanlış pozitiflik sebebi olabileceği gibi aynı zamanda rezidü tümör odakların tespitini de engelleyebilmektedir (Şekil 4.1). Bu durumun Ga68-FAPI PET/BT ve özellikle MAMMI PET ile alınan vizüel değerlendirme sonuçlarının beklenenden daha düşük olmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Zemin aktivitenin kantitasyona adapte edildiği TAO SUDmax değerinin daha üstün olması bu görüşü destekler niteliktedir. F18-FDG PET/BT'de Ga68-FAPI PET/BT ile benzer şekilde meme glandüler yapılarda fizyolojik FDG tutulumu sık görülmekte olup premenopozal dönemde östrojen seviyesinin yüksek olduğu

periovulatar-luteal fazdaki hastalarda memedeki fizyolojik SUDmax değerlerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (226). Literatürde F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT-MR ile yapılan çalışmalarda patolojik yanıtın tespitinde bizim çalışmamız ile benzer şekilde tümör SUDmax/SUDmean değerleri yerine TAO SUDmax/SUDmean değerlerinin daha yüksek tanısal etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir (10,137,162). Bu bulgular ile birlikte primer tümörde patolojik yanıtın tespitinde Ga68-FAPI PET ile vizüel değerlendirme yerine Ga68-MAMMI PET TAO SUDmax gibi kantitatif değerlendirmelerin kullanılması gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda Ga68-FAPI PET/BT'nin rezidü tümörü saptamadaki duyarlılığı F18-FDG PET/BT ile benzer olmak ile birlikte özgüllüğü, PÖD ve doğruluğu F18-FDG PET/BT'den daha yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde NAKT sonrası pTY tespitinde F18-FDG PET/BT'nin performansını değerlendiren pek çok çalışma bulunmakta olup F18-FDG PET/BT'nin tanısal etkinliği tümör histopatolojisine göre değişkenlik göstermektedir (227,228). Düşük proliferasyon özellikleri bulunan tümörlerde FDG aviditesinin düşük olması nedeniyle F18-FDG PET/BT ile rezidü tümör/pTY değerlendirilmesi yetersiz kalmaktadır (229). Yüksek proliferasyon özellikleri bulunan HER-2, Çoklu negatif meme kanseri hastalarında ise F18-FDG PET/BT'in pTY tanısında gücü artmakla birlikte duyarlılık ve özgüllüğü %79 ve %53 olarak bildirilmiştir (230). Çalışmamızda agresif tümör biyolojisi olan FDG aviditesi yüksek (medyan SUDmax 10,3 g/ml) tümör grupları değerlendirilmesine rağmen F18-FDG PET/BT vizüel ve kantitatif parametrelerinin tanısal etkinliği 68Ga-FAPI PET/BT'den daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle F18-FDG MAMMI PET görüntüleme tüm hastalarda bulunmamakta olup F18-FDG PET görüntülerinde MAMMI PET katkısı sınırlı sayıda görülebilmıştır. Yine de literatürde NAKT yanıtında 68Ga-FAPI PET/BT ile F18-FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı benzer çalışma bulunmaması nedeniyle çalışma sonuçlarının 68Ga-FAPI PET/BT'nin meme kanserinde NAKT sonrası yanıt değerlendirmede F18-FDG PETBT'den daha etkili bir görüntüleme yöntemi olarak klinisyenlere yol gösterici olacağı öngörülmektedir.

Meme kanserinde klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı saptanan hastalarda geçmişte ALND ilk tedavi seçeneği olmakla birlikte, bu yöntemin yüksek morbiditesi nedeniyle son yıllarda uygun hastalara SLNB planlanması ön plana çıkmıştır (231). Literatürde, aksillada birkaç adet metastatik lenf nodu bulunan erken evre meme kanseri hastalarında SLNB yapılan grup ile SLNB+ALND yapılan grubun nüks, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olup SLNB yapılan grupta lenfödem

saptanma oranı daha düşük olarak belirtilmiştir (232). NAKT sonrası aksillada SLNB ile en az 3 lenf nodunun çıkarılması ve bunlarda metastaz saptanmaması ALND yapılmaması için yeterli bir kriter olarak kabul edilmekte olup SLNB’de en az 1 adet makrometastaz saptanması ALND endikasyonu oluşturmaktadır (233). Tanı anında aksiller lenf nodu metastazı bulunan hastalarda NAKT sonrası SLNB ile rezidü lenf nodu metastazının varlığının belirlenmesi, rezidü yoksa gereksiz ALND’nin önüne geçilebilmesi amaçlanmaktadır (234). SLNB ile her ne kadar ALND’ye göre daha az sayıda lenf nodu çıkartılsa da komplikasyonlar görülebilmektedir (235). SLNB yapılan hastalarda %5 oranında lenf ödem, sinir hasarı, enfeksiyon ve kanama riski bulunmaktadır (236,237). Oysaki agresif meme kanserinde NAKT sonrası aksillada pTY saptanma oranları %60’lara varmakta olup (238), bu hastalarda gereksiz SLNB’den kaçınılabilmesi için aksillada pTY’nin diagnostik tanısı önem taşımaktadır. Günümüzde mevcut görüntüleme yöntemleri aksillada NAKT sonrası yanıt değerlendirmede yetersizdir. Bu konuda yakın tarihte USG’nin tanısal performansını inceleyen 437 hastalık bir seride USG’nin aksilla pTY tespitinde duyarlılığı %29, özgüllüğü %77,5, PÖD %69,2, NÖD %38,5 olarak bildirilmiş ve pTY hastalarının %30’unda USG’nin yanlış pozitif yorumlanarak ALND gibi gereksiz cerrahilere yol açabileceğini belirtmiştir (239). Başka bir metaanaliz çalışmasında ise lenf nodunda rezidü tümörü saptamada MR’ın havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %63 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,76)(240). Literatürde F18-FDG PET/BT ile yapılan çalışmalarda F18-FDG PET/BT’in etkinliği tümör histolojisine göre değişiklik göstermekte olup HER-2 ya da Çoklu negatif meme kanserinde duyarlılığı %90, özgüllüğü %69, PÖD %53, NÖD %95 olarak bildirilmekle birlikte (153), tüm histolojik gruplar için yapılan metaanaliz çalışmasında havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %38 ve %86 olarak hesaplanmıştır (241). Bu nedenle aksilla yanıtını değerlendirmede tanısal etkinliği yüksek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, hastalarda NAKT sonrası aksiller lenf nodu metastazlarında lezyonlarında lenf nodunda rezidü tümör metastazlarının varlığı; MR, F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT ile değerlendirilmiştir. Toplamda 17 aksiller lenf nodu metastazlı hastadan 11’inde aksillada pTY saptanmış olup (%64), hasta popülasyonundaki agresif tümör subtipleri göz önüne alındığında tedavi yanıt oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur (238). Yapılan vizüel değerlendirmede; F18-FDG PET/BT’nin NAKT sonrası rezidü metastatik lenf nodunu saptamadaki duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %33, %91,1 ve %70,6, Ga68-FAPI PET/BT’nin sırasıyla %50, %100, ve %82,5 dinamik kontrastlı MR’ın ise %50, %70, ve %62,5 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda, aksilladaki rezidü tümörü saptamada Ga68-FAPI PET/BT ile

yapılan vizüel değerlendirmenin F18-FDG PET/BT ve MR'a kıyasla daha başarılı olduğu görülmüştür. Ancak yine de pKY tanımlanan 6 hastanın 3'ünde rezidü tümör Ga68-FAPI PET/BT ile tespit edilememiştir. Öte yandan kantitatif değerlendirmede Ga68-FAPI PET/BT parametrelerinin hiçbiri aksillada rezidü tümörü saptamada istatistiksel anlamlı olarak bulunmamıştır. Bu durum primer tümör sonuçları ile tam tersi olup aksillada değerlendirmede meme glandüler yapısı gibi zemin aktivitede yanıltıcı tutulumlar olmaması ve BT'den gelen kortikal kalınlık gibi anatomik verilerin de göz önüne alınması nedeniyle vizüel değerlendirme kantitatif değerlendirmeden daha başarılı olabilir. Ga68-FAPI ile yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar değerlendirildiğinde; Backhaus ve ark. yaptığı çalışmada 10 hastanın 6'sında pTY bulunmuş, Ga68-FAPI PET/MR dinamik meme MR'ı ile benzer şekilde pKY olan hastanın 2'sinde aksilladaki rezidü tümörü tespit edemezken MR'da yanlış pozitif yorumlanan bir lenf nodu Ga68-FAPI PET/MR ile pTY olarak doğru tanımlanabilmiştir (10). Bu çalışmada Ga68-FAPI PET/MR ve MR'ın duyarlılık ve özgüllüğü %100 ve %71 olarak bildirilmiştir. Turan ve ark. yaptığı bir çalışmada da aksillada rezidü lenf nodu metastazı tespitinde F18-FDG PET/BT, MR ve USG'nin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %47,5 ve %76,6; %36,6, %77,7 ile %59,4 ve %82,3 olarak hesaplanmış olup F18-FDG PET/BT'in bizim çalışmamız ile benzer şekilde duyarlılığı düşük, özgüllüğü ise yüksektir (242). Aksillada milimetrik boyutlardaki rezidü tümörün tespiti PET ve MR cihazlarının sınırlı uzaysal çözünürlüğü nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Çalışmamız sonuçlarına göre aksillada NAKT değerlendirmesinde Ga68-FAPI PET/BT'nin etkinliği düşük görülmekle birlikte çalışmamızdaki hasta sayısı göz önüne alındığında daha geniş seriler ile yapılan sonuçlara ihtiyaç bulunmaktadır.

Meme kanseri tanı ve evrelemesinde rutin olarak mamografi, USG ve MR gibi radyolojik yöntemlere ek olarak Evre 2B'den itibaren evrelemede F18-FDG PET/BT'nin kullanılması önerilmekle birlikte F18-FDG PET/BT'nin evre 2A'dan itibaren yararlı olabileceği belirtilmiştir (145,243). Yapılan çalışmalarda; F18-FDG PET/BT'nin meme kanseri saptamadaki duyarlılığının %48-96 arasında, özgüllüğünün ise %73-100 arasında olduğu bildirilmiştir (244). F18-FDG PET/BT'nin etkinliği FDG aviditesinin yüksek olduğu agresif tümör subtiplerinde daha yüksektir (245). Çalışmamız agresif tümör histolojisine sahip hastalardan oluşmakta olup, bu hasta grubunda MR ile tanımlanan 35 invaziv tümörün tamamı Ga68-FAPI PET/BT ile gösterilebilirken F18-FDG PET/BT bu lezyonların 6'sında yanlış negatif bulunmuştur. Ga68-FAPI PET/BT'nin memede invaziv tümör tespitinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %100, %100 ve %100 iken F18-FDG PET/BT için sırasıyla %83,%100 ve %86 olarak saptanmış, invaziv tümörlerin tespitinde Ga68-FAPI PET/BT'nin,

F18-FDG PET/BT'den daha üstün olduğu görülmüştür. Primer tümör dışında DKİS tespitinde MR'dan sonra en yüksek duyarlılık Ga68-FAPI MAMMI PET'de saptanırken, DKİS tespitinde duyarlılık F18-FDG PET/BT için %26,7, F18-FDG PET/BT + MAMMI PET için %53, Ga68 FAPI PET/BT için %73,3, Ga68-FAPI MAMMI PET için %86,7 ve MR için %100 olarak hesaplanmıştır. Cilt tutulumu bulunan 8 hastanın 7'sinde Ga68-FAPI PET/BT ile cilt tutulumu %87,5 duyarlılık ile saptanırken 1 hastada cilt tutulumu Ga68-FAPI PET/BT ve MAMMI PET'de tespit edilememiştir. Öte yandan F18 FDG PET/BT cilt tutulumu %75 duyarlılık ile gösterilmiştir. Ayrıca 2 hastada Ga68-FAPI PET/BT ve F18-FDG PET/BT MR ile benzer şekilde pektoral kas invazyonu tespit edilebilmiştir. T evrelemede klinik pratikte F18-FDG PET/BT'nin katkısı sınırlı olup rutinde klinik muayene dışında mammografi, meme USG ve MR görüntülemeler kullanılmaktadır. Çalışmamızda alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak Ga68-FAPI PET/BT'nin T evrelemedeki etkinliği F18-FDG PET/BT'den üstün bulunmuş MAMMI PET'in uzaysal rezolüsyonundan faydalanarak meme kanserinin T evrelemede klinik katkısı olacağı düşünülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında Zheng ve ark. meme kanseri tanısı alan 34 kadında evreleme amaçlı yapılan Ga68-FAPI PET/BT'de invaziv tümör tespitinde duyarlılığı %100 olarak bildirilirken F18-FDG PET/BT için %96 olarak tanımlanmıştır (9). Elboga ve ark. ise yeni tanı alan 48 meme kanseri hastasında invaziv tümörlerin %41'inde FDG negatifken lezyonların tamamının FAPI pozitif olduğunu belirtmiştir (160). Bu çalışma sonuçları bizim verilerimiz ile benzer doğrultuda olup meme kanserinde Ga68-FAPI PET/BT'nin primer tümör tespitinde F18-FDG PET/BT'den daha duyarlı olduğunu göstermektedir (9,160). Çalışmamızda DKİS ve cilt tutulumunda Ga68-FAPI PET/BT ve kombine MAMMI PET'in yüksek tanısal etkinliği söz konusudur. Literatürde DKİS alanlarında düşük proliferasyon oranı olması nedeniyle F18-FDG PET/BT'de tespitinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (246). MAMMI PET ile DKİS alanlarının F18-FDG PET/BT'ye kıyasla daha iyi tespit edilebileceği rapor edilmiştir (247,248). DKİS alanlarında FAP immun boyanması gösterilmekle birlikte (249) literatürde DKİS ve cilt/meme başı tutulumu tespitinde Ga68-FAPI PET/BT'nin ve kombine MAMMI PET'in etkinliğini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Simsek ve ark.'nın yayınladığı bir vakada bizim sonuçlarımızı destekler şekilde Luminal A meme kanseri olan bir hastada F18-FDG PET/BT ve MR ile tespit edilemeyen meme kanseri cilt ve meme başı tutulumunun Ga68-FAPI PET/BT ve kombine MAMMI PET ile detekte edilebildiği belirtilmiştir (138).

Meme kanseri evrelemede PET/BT'den beklenen T evreleme dışında nodal ve uzak metastazların tespitini sağlayarak tanı anında TNM'in doğru belirlenmesidir. Yapılan bir

çalışmada; F18-FDG PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla; %78, %53 ve %72 , MR'ın %86, %75 ve %85, aksiller USG'nin ise %83, %62 ve %79 olarak belirlenmiş olup MR, diğer iki yöntemle göre daha başarılı bulunmuştur (250). Çalışmamızda, F18-FDG PET/BT'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %88, %33 ve %81, Ga68-FAPI PET/BT'nin, %94, %100 ve %95, MR'ın ise %100, %33 ve %90 olarak saptanmıştır. F18-FDG PET/BT'de hastaların %10'unda aksillada yanlış pozitif iken Ga68-FAPI PET/BT'de bu lenf nodlarında FAPI tutulumu görülmemiş, FAPI pozitif tüm lenf nodlarında metastaz saptanmıştır. Ga68-FAPI PET/BT boyunda ve IMA'da pozitif lenf nodlarını da tespit edebilmiş, yalnızca bir hastada aksillar metastazda yanlış negatif bulunmuştur. Literatürde aksiller lenf nodu metastazını saptamada Ga68-FAPI PET/BT ile F18-FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı sınırlı sayıdaki çalışmalardan birinde Ga68-FAPI PET/BT'nin duyarlılığı özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %95, %93 ve %91; F18-FDG PET/BT'nin ise sırasıyla %95, %43 ve %73 olarak hesaplanmış olup çalışmamızla benzer şekilde aksiller lenf nodu metastazını saptamada Ga68-FAPI PET/BT'nin F18-FDG PET/BT'ye kıyasla özellikle yüksek özgüllük ve doğruluğu ile nodal evrelemede öne çıkan bir görüntüleme modalitesi olabileceği öngörülmüştür (9).

Meme kanseri tanısı alan hastaların tanı anında yaklaşık %10'unda uzak metastaz tespit görülmektedir (27). Uzak metastazın varlığı prognozu ve tedavi yaklaşımını büyük ölçüde etkilemektedir (251). F18-FDG PET/BT meme kanseri evrelemesinde major etkiyi uzak metastaz tespitiyle yapmakta olup duyarlılığı özellikle agresif tümör gruplarında yüksek bir görüntüleme yöntemi iken, Luminal A ve düşük ki-67% sahip Luminal B ve ILC hastalarında duyarlılığı azalmaktadır (251,252). Öte yandan Ga68-FAPI PET/BT yüksek proliferatif özellikli meme kanseri dışında düşük FDG afiniteli meme kanserlerinde de metastaz tespitinde oldukça etkili bulunmuştur (160,161). F18-FDG PET/BT'nin düşük proliferatif özellikteki meme kanserinde yanlış negatif olabilmesi dışında pek çok benign durumda yanlış pozitif FDG tutulumları bilinmektedir (253,254). Çalışmamızda yalnızca NAKT alan hastalar bulunması nedeniyle uzak metastaz sınırlı sayıda hastada mevcuttur. Bu hastaların birinde sternumda diğerinde ise karşı aksillada izlenen metastazlar hem Ga68-FAPI hem de F18-FDG PET/BT'de tespit edilebilirken F18-FDG PET/BT'de bir hastada sakrumda yanlış pozitif olduğu tespit edilen hipermetabolik odakta kayda değer FAP ekspresyonu görülmemiştir. Diğer hastada ise mediastinal alanda takip görüntüleri ile benign olduğu gözlenen hipermetabolik lenf nodlarında evreleme çalışmasında kayda değer FAP ekspresyonu saptanmamış, Ga68-FAPI PET/BT gerçek negatif sonuçlanmıştır. Yapılan bir çalışmada meme kanserinde mediastinal lenf

nodlarına metastaz yaklaşık % 3 sıklıkla belirtilmekte olup (255) F18-FDG PET/BT'de mediastinal-hiler lenfatik istasyonlarda benign reaktif lenfadenopatiler, kronik granülomatöz hastalıklar gibi benign patolojilere sekonder FDG tutulumu sık görülebilmektedir (256–258). Literatürde küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında Ga68-FAPI PET/BT'nin metastaz olmayan mediastinal lenf nodu metastazının tespitinde F18FDG PET/BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (259). Çalışmamızda Ga68-FAPI PET/BT'de yanlış pozitif nodal ya da uzak metastaz bulgusu izlenmemiş ve metastazların tamamına yakını tespit edilebilmiş olup yüksek FDG afinitesi bulunun hasta grubumuzda bile evrelemede Ga68-FAPI PET/BT'nin F18-FDG PET/BT'den üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca Ga68-FAPI PET/BT'nin halihazırda F18-FDG PET/BT çalışması bulunan hastaların %15'inde TNM evresini azaltarak, %5'inde ise TNM evresini artırarak (Tablo 4.3) tedavi yaklaşımını etkilediği tespit edilmiştir.

F18-FDG PET/BT'de sekonder maligniteler, benign patolojiler gibi klinik pratiğe katkı sağlayan insidental bulgulara rastlamak mümkündür (260). Benzer şekilde literatürde Ga68-FAPI PET/BT ile saptanan FAP ekspresyonu ile ilişkili kanser dışı patolojiler bildirilmiştir (261,262). Çalışmamızda 10 hastada evreleme ve tedavi sonrası Ga68-FAPI PET/BT görüntülerinde diffüz akciğer tutulumu izlenmiş olup 3 hastada NAKT sonrasında akciğerdeki FAP ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Literatürde interstisyel akciğer hastalıklarında (262), pulmoner fibrozisde (263) pnömoni gibi enfeksiyöz süreçlerde (264) FAP ekspresyonunda artış görüldüğü rapor edilmiştir. Doksorubisin-paklitaksel kombine tedavi alan hastalarda pulmoner toksisiteye bağlı akciğer difüzyon kapasitesinde azalma meydana gelebileceği literatürde belirtilmekle birlikte (265) hastalarımızda KT'ye bağlı akciğer toksisitesi ile ilgili klinik semptom bulunmamaktadır. Bunların dışında 3 hastada ise NAKT sonrasında kalpte artmış FAP ekspresyonu saptanmıştır. Literatürde artmış kardiyak FAP ekspresyonu sıklıkla iskemik kardiyak patolojiler ile ilişkili bulunmuştur (266). Bunun dışında bir çalışmada doksorubisin öyküsü olan hastalarda Ga68-FAPI PET/BT görüntülerde sol ventrikülde anlamlı artmış FAP ekspresyonu saptanmıştır (267). Çalışmamızda hastaların tamamı doksorubisin tedavisi almış olup doksorubisinin kardiyotoksik etkisi göz önüne alındığında (268), NAKT sonrası kardiyak FAP tutulumu görülmesi erken dönem KT kardiyotoksisitesi ile ilişkili olabilir.

6.LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın limitasyonlarına bakıldığında retrospektif dizayn edilen çalışmada tüm hastalarda F18-FDG MAMMI PET görüntüleme bulunmaması nedeniyle F18-FDG MAMMI PET'in katkısı sınırlı hastada değerlendirilmiş, kantitatif analiz yapılmamıştır. Ancak literatürde bu konu ile ilgili yayınlanmış pek çok yayın söz konusu olup (130), çalışmanın primer amacı Ga68-FAPI PET/BT ve kombine MAMMI PET görüntülerinin klinik katkısını değerlendirmektir. Çalışmada F18-FDG PET/BT görüntülerinin değerlendirilmesi rutin klinik pratikte halihazırda F18-FDG PET/BT görüntüleri bulunan olgularda tümör biyolojisi ve yanıtının F18-PET/BT ile mukayese edilerek yorumlanabilmesi ve az sayıda hastanın dahil edildiği popülasyonda bias olasılığı/yorumlama hatalarını minimum düzeye indirmek amaçlıdır. Literatürde Ga68-FAPI PET/BT'nin NAKT sonrası yanıt değerlendirmede kullanıldığı sınırlı sayıda yayın bulunmakta olup (10,162), MAMMI PET ile kombine edilen ilk çalışma olması nedeniyle nispeten az sayıda hasta popülasyonu incelenmesi diğer limitasyonlardan biridir. Sonuçlarımıza göre Ga68-FAPI PET/BT ve kombine MAMMI PET görüntüleme meme kanseri hastalarında NAKT sonrası pTY tespitinde oldukça başarılı bir görüntüleme yöntemi olarak görülmekle birlikte sonuçların daha büyük hasta popülasyonu ile desteklenmesi gerekmektedir.

Hasta sayısı dışındaki diğer limitasyon dinamik meme MR'da tanımlanan ek invaziv tümör odakların büyük bir kısmının ve İMA/supraklaviküler lenf nodu metastazları ile sternum metastazlarının yalnızca görüntüleme bulguları ile verifiye edilmesi olup bu hastalarda etik sebepler nedeniyle her metastazdan histopatolojik verifikasyon yapılamamıştır. Ayrıca çalışmaya NAKT sonrası pTY beklentisi yüksek histopatolojik subtipler dahil edilmiş olup düşük proliferasyon özellikleri bulunan Luminal A veya düşük ki-67% olan ILC tip tümörlerin dahil edilmemiştir. Literatürde Luminal A ve ILC hastalarında F18-FDG PET/BT'nin gerek evreleme gerekse NAKT yanıtında tanısal doğruluğu düşük olduğu bilinmektedir (229,252). Öte yandan Ga68-FAPI PET/BT ile yapılan evreleme (161) ve tedavi yanıtı çalışmalarında (269) Ga68-FAPI PET/BT'nin katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu bağlamda meme kanseri evreleme ve NAKT yanıtının tespitinde umut verici sonuçlar elde edilen Ga68-FAPI PET/BT'nin katkısının düşük proliferasyon özellikleri bulunan bu tümör gruplarının da dahil edildiği geniş hasta popülasyonlarını içeren seriler ile araştırılması beklenmektedir.

7.SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre Ga68-FAPI PET/BT'nin NAKT sonrası memede rezidü tümör tespitindeki vizüel değerlendirmede özgülüğü F18-FDG PET/BT ve MR'dan yüksek, duyarlılığı ise F18-FDG PETBT ile eş ancak MR'dan düşüktür. Klinik pratikte standart olarak kullanılan dinamik meme MR ile tüm rezidü invaziv odaklar tespit edilebilirken Ga68-FAPI PET/BT vizüel değerlendirildiğinde MAMMI PET ile kombine edilse dahi rezidü invaziv tümörleri kaçırabilmektedir. Ancak görüntüler kantitatif değerlendirildiğinde Ga68-FAPI ile kombine MAMMI PET'de ölçülen TAO SUDmax (eşik değer: 1,35) değerinin yüksek duyarlılık ve özgülük ile primer tümörde rezidü tümörü tespit edebildiği gösterilmiş olup tanısal gücü mevcut diğer görüntüleme yöntemlerine göre çok daha üstündür.

Çalışmamızda dinamik MR tüm rezidü tümör odaklarını tespit ederken pTY hastalarında yüksek oranda yanlış pozitif yorumlanmış, özellikle DKİS sahaları rezidü tümör olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde vizüel değerlendirmede özellikle rezolüsyon avantajı nedeniyle duyarlılığı yüksek olan MAMMI PET ile kombine Ga68-FAPI PET görüntülerinde DKİS sahaları yanlış pozitif yorumlanabilirken değerlendirmede TAO SUDmax değerinin kullanılması ile bu handicap aşılabilmekte olup kantitatif veriler ile NAKT yanıtının değerlendirilmesi gereksiz cerrahilerin önüne geçilebilmesini sağlayabilir.

Özellikle premenopozal hastalarda meme parankiminde izlenen fizyolojik FAP ekspresyonları ile rezidü DKİS/fibrozis alanlarındaki FAP ekspresyonlarının Ga68-FAPI PET/BT'de yanlış negatif/pozitif sonuçlara neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

MAMMI PET, özellikle kantitatif verileri ile NAKT yanıtının değerlendirilmesinde Ga68-FAPI PET/BT'nin tanısal etkinliğini artırmaktadır. Ancak, MAMMI PET'de görüntü alanı dışında kalan lezyonlar değerlendirilememesi ve NAKT sonrası pTY olarak kabul edilen rezidü DKİS alanları ve fibrotik değişikliklerin MAMMI PET ile daha yüksek duyarlılıkla yanlış pozitif olarak yorumlanması gibi limitasyonları bulunmaktadır.

Aksillada rezidü tümörü saptamada Ga68-FAPI PET/BT ile yapılan vizüel değerlendirmenin özgülüğü ve doğruluğu F18-FDG PET/BT ve MR'a kıyasla üstün olmakla birlikte, rezidü tümör tespitinde her üç görüntüleme yönteminin de duyarlılığı literatür ile benzer şekilde düşük olarak bulunmuştur. Yapılan kantitatif değerlendirmelerde ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç

saptanmamıştır. Ga68-FAPI PET/BT’de memenin aksine aksillada vizüel değerlendirmenin daha başarılı olmasına rağmen SLNB’nin yerine geçecek tanısal etkinliğe sahip bulunmadığı görülmekle birlikte daha geniş hasta serileri ile değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Ga68-FAPI PET/BT’nin TNM evrelemedeki etkinliği F18-FDG PET/BT’nin duyarlılığının yüksek olduğu seçilmiş agresif tümör grubunda bile F18-FDG PET/BT’den daha üstün bulunmuştur. Ayrıca Ga68-FAPI PET/BT’nin hastaların %15’inde TNM evresini azaltarak, %5 hastada ise TNM evresini artırarak tedavi yaklaşımını önemli ölçüde etkilediği tespit edilmiştir.

Ga68-FAPI PET/BT’nin memede invaziv odaklar dışında DKİS alanları ve cilt tutulumlarını F18-FDG PET/BT’ye kıyasla daha yüksek duyarlılık ile tespit edebildiği MAMMI PET ile kombine edildiğinde T evrelemede yüksek tanısal etkinliğe sahip olduğu görülmüştür.

Nodal evrelemede, Ga68-FAPI PET/BT’nin duyarlılığı ve özellikle özgülüğü F18-FDG PET/BT’ye kıyasla oldukça yüksek olup aksillada yanlış pozitif yorumlanan lenf nodlarında metastazı dışlamada yol gösterici olabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda uzak metastazları değerlendirmek için sınırlı sayıda hasta olmakla birlikte, özellikle metastaz şüpheli odak tanımlanan hastalarda Ga68-FAPI PET/BT’nin metastaz tanısı ve ekartasyonu açısından katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız az sayıda hasta içermesine rağmen literatürde Ga68-FAPI PET/BT’nin NAKT alan meme kanseri hastalarında katkısını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunması ve özellikle MAMMI PET ile kombine Ga68-FAPI PET/BT ile ilgili yapılmış ilk çalışma olması göz önüne alındığında Ga68-FAPI PET/BT’nin gerek patolojik yanıtın tespitinde gerekse evrelemede klinik pratiğe katkı sağlayabileceği öngörülmektedir. Daha fazla sayıda hasta ile sonuçların desteklenmesi beklenmektedir.

8.KAYNAKÇA

1. Riedel F, Hoffmann AS, Moderow M, Heublein S, Deutsch TM, Golatta M, et al. Time trends of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Int J Cancer*. 2020 Dec 1;147(11):3049–58.
2. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: past, present, and future. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020 Dec 16;14:1178223420980377.
3. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):149–60.
4. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15;26(12):2838–48.
5. Wang H, Mao X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jun 18;14:2423–33.
6. Li H, Yao L, Jin P, Hu L, Li X, Guo T, 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 Aug;40:106–15.
7. Tokuda Y, Yanagawa M, Fujita Y, Honma K, Tanei T, Shimoda M, et al. Prediction of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: comparison of diagnostic performances of dedicated breast PET, whole-body PET, and dynamic contrast-enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jul;188(1):107–15.
8. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*. 2019 Jun;60(6):801–5.
9. Zheng S, Lin J, Zhu Y, Chen Y, Zhang J, Chen X, et al. ⁶⁸Ga-FAPI Versus ¹⁸F-FDG PET/CT in Evaluating Newly Diagnosed Breast Cancer Patients: A Head-to-Head Comparative Study. *Clin Nucl Med*. 2023 Mar 1;48(3):e104–9.
10. Backhaus P, Burg MC, Asmus I, Pixberg M, Büther F, Breyholz H-J, et al. Initial Results of ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET/MRI to Assess Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2023 May;64(5):717–23.
11. Brunicardi. *Schwartz's Principles of Surgery*. MGH; 2019.

12. Sadler PhD DrTW. Langman's Medical Embryology. 14th ed. Philadelphia: LWW; 2018.
13. Lawrence RA. Anatomy of the breast. Breastfeeding. Elsevier; 2022. p. 38–57.
14. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 2011 Mar;54(1):91–5.
15. Bistoni G, Farhadi J. Anatomy and physiology of the breast. In: Farhadieh RD, Bulstrode NW, Cugno S, editors. Plastic and reconstructive surgery: Approaches and techniques. Wiley; 2015. p. 477–85.
16. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. The Breast. 6th ed. Elsevier Limited (UK);
17. A.I. M. Junqueiras Basic Histology Text And Atlas 16ed (ie) (pb 2021). McGraw-Hill Education; 2021.
18. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. Tech Vasc Interv Radiol. 2014 Mar;17(1):3–9.
19. Hall JE. GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY. 14th ed. Philadelphia, PA: ELSEVIER IE NP; 2020.
20. Amin AL, Purdy AC, Mattingly JD, Kong AL, Termuhlen PM. Benign breast disease. Surg Clin North Am. 2013 Apr;93(2):299–308.
21. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015 Feb;149(3):569–75.
22. Nakhliis F. How do we approach benign proliferative lesions? Curr Oncol Rep. 2018 Mar 23;20(4):34.
23. L. Adams A. Flat epithelial atypia: A review of current concepts. TOBCANJ. 2014 May 30;4(1):90–4.
24. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. Eur J Surg Oncol. 2011 Apr;37(4):279–89.
25. Kader T, Hill P, Rakha EA, Campbell IG, Gorringer KL. Atypical ductal hyperplasia: update on diagnosis, management, and molecular landscape. Breast Cancer Res. 2018 May 2;20(1):39.
26. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.
27. T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü . Türkiye Kanseri İstatistikleri-2018. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı; 2022 Jan.

28. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Nov;72(6):524–41.
29. Haydaroğlu A, Çakar B, Gökmen E, Özdemir N, Zekioğlu O, Özsaran Z, et al. Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında meme kanseri hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi.* 2019 Dec 31;50–7.
30. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny.* 2015 Sep 30;14(3):196–202.
31. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Jul;23(3):409–22.
32. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Feb 2;103(3):250–63.
33. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Nov;22(11):1931–43.
34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019 Sep 28;394(10204):1159–68.
35. McCarthy AM, Friebel-Klingner T, Ehsan S, He W, Welch M, Chen J, et al. Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes. *Cancer Med.* 2021 Sep;10(18):6456–67.
36. Li D, Weng S, Zhong C, Tang X, Zhu N, Cheng Y, et al. Risk of Second Primary Cancers Among Long-Term Survivors of Breast Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:1426.
37. Snow A, Ring A, Struycken L, Mack W, Koç M, Lang JE. Incidence of radiation induced sarcoma attributable to radiotherapy in adults: A retrospective cohort study in the SEER cancer registries across 17 primary tumor sites. *Cancer Epidemiol.* 2021 Feb;70:101857.
38. Wahner-Roedler DL, Petersen IA. Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women after treatment for Hodgkin lymphoma. *Drugs Today.* 2004 Oct;40(10):865–79.
39. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology.* 2011 Jan;258(1):98–105.
40. Morra A, Jung AY, Behrens S, Keeman R, Ahearn TU, Anton-Culver H, et al. Breast Cancer Risk Factors and Survival by Tumor Subtype: Pooled Analyses from the Breast

- Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 Apr;30(4):623–42.
41. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: A critical review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 Jun;40(6):1166–81.
 42. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2018 Mar;15(3 Pt A):408–14.
 43. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019 Jul 11;11:543–61.
 44. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2402–16.
 45. Liu Y. Role of FDG PET-CT in evaluation of locoregional nodal disease for initial staging of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Dec 10;5(5):982–9.
 46. Rahman M, Mohammed S. Breast cancer metastasis and the lymphatic system. *Oncol Lett.* 2015 Sep;10(3):1233–9.
 47. Liu X, Meng QH, Ye Y, Hildebrandt MAT, Gu J, Wu X. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. *Carcinogenesis.* 2015 Feb;36(2):243–8.
 48. Said NM. Three gold indicators for breast cancer prognosis: a case-control study with ROC analysis for novel ratios related to CBC with (ALP and LDH). *Mol Biol Rep.* 2019 Apr;46(2):2013–27.
 49. Li J, Guan X, Fan Z, Ching L-M, Li Y, Wang X, et al. Non-Invasive Biomarkers for Early Detection of Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 27;12(10).
 50. Opstal-van Winden AWJ, Rodenburg W, Pennings JLA, van Oostrom CTM, Beijnen JH, Peeters PHM, et al. A bead-based multiplexed immunoassay to evaluate breast cancer biomarkers for early detection in pre-diagnostic serum. *Int J Mol Sci.* 2012 Oct 22;13(10):13587–604.
 51. Li J, Liu L, Feng Z, Wang X, Huang Y, Dai H, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study. *Breast Cancer.* 2020 Jul;27(4):621–30.
 52. Uygur MM, Gümüş M. The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. *Cancer Treatment and Research Communications.* 2021 May 24;28:100402.

53. Zhang L, Wang XI, Zhang S. Tumor-infiltrating lymphocyte volume is a better predictor of neoadjuvant therapy response and overall survival in triple-negative invasive breast cancer. *Hum Pathol.* 2018 Oct;80:47–54.
54. van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deurzen CHM. Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 3;24(3).
55. Hortobagyi GN. Breast. In: Amin MB, editor. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2018. p. 597–636.
56. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):170–8.
57. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monographs.* 2010;2010(41):134–8.
58. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monographs.* 2010;2010(41):139–41.
59. Sokolova A, Lakhani SR. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. *Mod Pathol.* 2021 Jan;34(Suppl 1):8–14.
60. Shaaban AM. Why is LCIS important—pathological review. *Curr Breast Cancer Rep.* 2021 Sep;13(3):132–40.
61. Schnitt SJ, Brogi E, Chen Y-Y, King TA, Lakhani SR. American registry of pathology expert opinions: the spectrum of lobular carcinoma in situ: diagnostic features and clinical implications. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Apr;45:151481.
62. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, Sharko J, Belli AK, Kim EMH, et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Dec;136(3):627–33.
63. Scardina L, Di Leone A, Magno S, Franco A, Biondi E, Sanchez AM, et al. Paget's disease of the breast: Our 20 years' experience. *Front Oncol.* 2022 Nov 22;12:995442.
64. Markarian S, Holmes DR. Mammary paget's disease: an update. *Cancers (Basel).* 2022 May 13;14(10).
65. Shea EKH, Koh VCY, Tan PH. Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views. *Pathol Int.* 2020 May;70(5):242–52.
66. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica.* 2020 Mar;112(1):25–41.
67. Kim J, Kim JY, Lee H-B, Lee YJ, Seong M-K, Paik N, et al. Characteristics and prognosis of 17 special histologic subtypes of invasive breast cancers according to

- World Health Organization classification: comparative analysis to invasive carcinoma of no special type. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Nov;184(2):527–42.
68. Zhao H. The prognosis of invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and mixed ductal and lobular carcinoma according to molecular subtypes of the breast. *Breast Cancer.* 2021 Jan;28(1):187–95.
 69. Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, Hortobagyi GN, Tripathy D, Layman RM. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Jun;193(2):253–64.
 70. Flores-Díaz D, Arce C, Flores-Luna L, Reynoso-Noveron N, Lara-Medina F, Matus JA, et al. Impact of invasive lobular carcinoma on long-term outcomes in Mexican breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jul;176(1):243–9.
 71. Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Mar;38(3):426–35.
 72. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17).
 73. Kunheri B, Raj RV, Vijaykumar DK, Pavithran K. Impact of St. Gallen surrogate classification for intrinsic breast cancer sub-types on disease features, recurrence, and survival in South Indian patients. *Indian J Cancer.* 2020;57(1):49–54.
 74. Tsang JYS, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020 Jan;27(1):27–35.
 75. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park, NY).* 2012 Aug;26(8):688–94, 696.
 76. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 24;383(26):2557–70.
 77. Fei F, Siegal GP, Wei S. Characterizing Clinicopathologic Features of Estrogen Receptor-Positive/Progesterone Receptor-Negative Breast Cancers. *Clin Breast Cancer.* 2022 Oct;22(7):e788–97.
 78. Avril S, Muzic RF, Plecha D, Traughber BJ, Vinayak S, Avril N. ¹⁸F-FDG PET/CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57 Suppl 1:34S-9S.
 79. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res.* 2011 Nov 30;13(6):221.
 80. Sasada S, Masumoto N, Suzuki E, Sueoka S, Goda N, Kajitani K, et al. Prediction of biological characteristics of breast cancer using dual-phase FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Apr;46(4):831–7.

81. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2794–803.
82. Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2014 Apr;23(2):128–36.
83. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017 Jun 17;389(10087):2415–29.
84. Papouchado BG, Myles J, Lloyd RV, Stoler M, Oliveira AM, Downs-Kelly E, et al. Silver in situ hybridization (SISH) for determination of HER2 gene status in breast carcinoma: comparison with FISH and assessment of interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol*. 2010 Jun;34(6):767–76.
85. Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, Işık G, Karanlık H, Guzelbey B, et al. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors. *Ann Nucl Med*. 2012 May;26(4):345–50.
86. Lee IH, Lee SJ, Lee J, Jung JH, Park HY, Jeong SY, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for predicting pathologic complete response in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2020 Nov 16;20(1):1106.
87. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1431–9.
88. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 3;13(17).
89. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jun;157(2):363–71.
90. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14;11:486.
91. Mohamadien NRA, Sayed MHM. Correlation between semiquantitative and volumetric 18F-FDG PET/computed tomography parameters and Ki-67 expression in breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2021 Jun 1;42(6):656–64.
92. Sueoka S, Sasada S, Masumoto N, Emi A, Kadoya T, Okada M. Performance of dedicated breast positron emission tomography in the detection of small and low-grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 May;187(1):125–33.

93. Hsu G-C, Yu J-C. American college of radiology breast imaging reporting and data system ultrasound: an overview of the second edition. *J Med Ultrasound*. 2015 Sep;23(3):117–9.
94. Winkler NS, Raza S, Mackesy M, Birdwell RL. Breast density: clinical implications and assessment methods. *Radiographics*. 2015;35(2):316–24.
95. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Mar;98(3):179–90.
96. Law J. The development of mammography. *Phys Med Biol*. 2006 Jul 7;51(13):R155–67.
97. Rinella D. Mammography positioning: the CC and MLO. *Semin Breast Dis*. 2005 Dec;8(4):206–10.
98. Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):375–85.
99. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics*. 2016 Apr 15;36(3):623–39.
100. Niell BL, Freer PE, Weinfurtner RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017 Nov;55(6):1145–62.
101. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2022 Dec;66:62–8.
102. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jun;15(6):1159–69.
103. Meme Kanseri Tarama Rehberi; Türk Radyoloji Derneği, TRD Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi, 2011.
104. Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res*. 2015 May 1;17:63.
105. Yuan W-H, Hsu H-C, Chen Y-Y, Wu C-H. Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2020 Aug;123(4):673–88.
106. Appleton DC, Hackney L, Narayanan S. Ultrasonography alone for diagnosis of breast cancer in women under 40. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014 Apr;96(3):202–6.

107. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee S-J. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol.* 2010 Mar;20(3):734–42.
108. Hooley R, Scoutt L, Philpotts L. Breast Ultrasonography: State of the Art. *Radiology* 2013 268:3. 2013;642–59.
109. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist.* 2020 Feb;25(2):e231–42.
110. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, Ambinder E, Pool K-L, Pollack E, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol.* 2019 Aug;5:1–17.
111. Riedel F, Schaeffgen B, Sinn H-P, Feisst M, Hennigs A, Hug S, et al. Diagnostic accuracy of axillary staging by ultrasound in early breast cancer patients. *Eur J Radiol.* 2021 Feb;135:109468.
112. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010 May;46(8):1296–316.
113. Shahid H, Wiedenhofer JF, Dornbluth C, Otto P, Kist KA. An overview of breast MRI. *AR.* 2016 Oct 1;7–13.
114. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: state of the art. *Radiology.* 2019 Sep;292(3):520–36.
115. Iima M, Honda M, Sigmund EE, Ohno Kishimoto A, Kataoka M, Togashi K. Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Jul;52(1):70–90.
116. Pötsch N, Vatteroni G, Clauser P, Helbich TH, Baltzer PAT. Contrast-enhanced Mammography versus Contrast-enhanced Breast MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2022 Oct;305(1):94–103.
117. Gu Y-L, Pan S-M, Ren J, Yang Z-X, Jiang G-Q. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2017 Jan 11;17(4):245–55.
118. Liu Q, Wang C, Li P, Liu J, Huang G, Song S. The Role of (18)F-FDG PET/CT and MRI in Assessing Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016 Feb 15;2016:3746232.
119. Bombardieri E (Emilio), Bonadonna G, Gianni L (Luca). *Breast Cancer: Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options.* 2008th ed. Berlin: Springer; 2007.

120. Azarpeikan AR, Omranipour R, Mahmoodzadeh H, Miri SR, Mohammadzadeh N, Derakhshan F, et al. Application of Breast Scintigraphy for Patients with Suspicious (Breast Imaging-Reporting and Data System IV) Breast Lesions. *Adv Biomed Res.* 2023 Apr 25;12:86.
121. Zamanian M, Treglia G, Abedi I. Diagnostic Accuracy of PET with Different Radiotracers versus Bone Scintigraphy for Detecting Bone Metastases of Breast Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Imaging.* 2023 Dec 8;9(12).
122. Bruckmann NM, Kirchner J, Umutlu L, Fendler WP, Seifert R, Herrmann K, et al. Prospective comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/MRI, MRI, CT, and bone scintigraphy for the detection of bone metastases in the initial staging of primary breast cancer patients. *Eur Radiol.* 2021 Nov;31(11):8714–24.
123. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique E-L, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel lymph node methods in breast cancer. *Semin Nucl Med.* 2022 Sep;52(5):551–60.
124. Quartuccio N, Alongi P, Guglielmo P, Ricapito R, Arnone G, Treglia G. 99mTc-labeled colloid SPECT/CT versus planar lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Imaging.* 2022 Sep 14;11(6):587–97.
125. Athanasiou C, Mallidis E, Tuffaha H. Comparative effectiveness of different localization techniques for non-palpable breast cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Jan;48(1):53–9.
126. O'Malley MD JP, Ziessman MD HA. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites*. 5th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2020.
127. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010 Dec;31(6):496–505.
128. Sezgin C, Parlak Y, Mütevelizade G, Gümüşer G, S.Bilgin E. FDG PET görüntülemelerin kantitatif değerlendirilmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2020 Dec 31;8(1):169–73.
129. Sarikaya I, Sarikaya A. Assessing PET Parameters in Oncologic 18F-FDG Studies. *J Nucl Med Technol.* 2020 Sep;48(3):278–82.
130. Koolen BB, Vogel WV, Vrancken Peeters MJTFD, Loo CE, Rutgers EJT, Valdés Olmos RA. Molecular Imaging in Breast Cancer: From Whole-Body PET/CT to Dedicated Breast PET. *J Oncol.* 2012 Jul 10;2012:438647.
131. Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2014 Aug;14(4):241–8.

132. Narayanan D, Berg WA. Dedicated breast gamma camera imaging and breast PET: current status and future directions. *PET Clin.* 2018 Jul;13(3):363–81.
133. Narayanan D, Berg WA. Use of Breast-Specific PET Scanners and Comparison with MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018 May;26(2):265–72.
134. Salmanoglu E, Klinger K, Bhimani C, Sevrukov A, Thakur ML. Advanced approaches to imaging primary breast cancer: an update. *Clin Transl Imaging.* 2019 Dec;7(6):381–404.
135. Teixeira SC, Rebolleda JF, Koolen BB, Wesseling J, Jurado RS, Stokkel MPM, et al. Evaluation of a Hanging-Breast PET System for Primary Tumor Visualization in Patients With Stage I-III Breast Cancer: Comparison With Standard PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Jun;206(6):1307–14.
136. Sasada S, Masumoto N, Kimura Y, Emi A, Kadoya T, Okada M. Classification of Abnormal Findings on Ring-type Dedicated Breast PET for the Detection of Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2020 Jun;40(6):3491–7.
137. Sasada S, Masumoto N, Goda N, Kajitani K, Emi A, Kadoya T, et al. Dedicated breast PET for detecting residual disease after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: A prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Apr;44(4):444–8.
138. Has Simsek D, Oflas M, Yilmaz R, Tukenmez M, Kuyumcu S. Combination of 68 Ga-FAPI-04 and Dedicated Breast PET (MAMMI PET) Outperformed Breast MRI and 18 F-FDG PET/CT by Revealing Nipple and Skin Involvement of Breast Cancer. *Clin Nucl Med.* 2024 Jun 1;49(6):e290–1.
139. Lin C-Y, Lin C-L, Kao C-H. Staging/restaging performance of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in breast cancer: A review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018 Oct;107:158–65.
140. Botsikas D, Bagetakos I, Picarra M, Da Cunha Afonso Barisits AC, Boudabbous S, Montet X, et al. What is the diagnostic performance of 18-FDG-PET/MR compared to PET/CT for the N- and M- staging of breast cancer? *Eur Radiol.* 2019 Apr;29(4):1787–98.
141. Morawitz J, Bruckmann N-M, Dietzel F, Ullrich T, Bittner A-K, Hoffmann O, et al. Determining the axillary nodal status with four current imaging modalities including 18F-FDG PET/MRI in newly diagnosed breast cancer: A comparative study using histopathology as reference standard. *J Nucl Med.* 2021 May 20;62(12):1677–83.
142. Kilicoglu O, Sepay N, Ozgenc E, Gundogdu E, Kara U, Alomairy S, et al. Evaluation of F-18 FDG radiopharmaceuticals through Molecular Docking and radiation effects. *Appl Radiat Isot.* 2023 Jan;191:110553.
143. Erol M, Önnér H, Eren Karanis Mİ. Evaluation of the Histopathological Features of Early-stage Invasive Ductal Breast Carcinoma by 18Fluoride-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2021 Oct 15;30(3):129–36.

144. Groheux D, Cochet A, Humbert O, Alberini J-L, Hindié E, Mankoff D. ¹⁸F-FDG PET/CT for Staging and Restaging of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57 Suppl 1:17S-26S.
145. Groheux D, Hindié E. Breast cancer: initial workup and staging with FDG PET/CT. *Clin Transl Imaging.* 2021 Apr 27;9(3):221–31.
146. Yararbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20;18(1):72–9.
147. Orsaria P, Chiaravalloti A, Caredda E, Marchese PV, Titka B, Anemona L, et al. Evaluation of the Usefulness of FDG-PET/CT for Nodal Staging of Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2018 Dec;38(12):6639–52.
148. Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol.* 2017 Nov;27(11):4786–96.
149. Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, Taghipour M, Mena E, Connolly RM, et al. FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Oncologist.* 2016 Aug;21(8):931–9.
150. Sengoz T, Arman Karakaya Y, Gültekin A, Yilmaz S, Erdem E, Yapar Taskoylu B, et al. Role of F-18 FDG PET/CT in Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Ductal Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2023 Apr 1;19(2):159–65.
151. Başoğlu T, Özgüven S, Özkan HŞ, Çınar M, Köstek O, Demircan NC, et al. Predictive value of 18F-FDG PET/CT indices on extensive residual cancer burden in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2022;41(3):171–8.
152. Hulikal N, Gajjala SR, Kalawat T, Kadiyala S, Kottu R. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using 18F FDG PET-CT in Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Jan 1;21(1):93–8.
153. de Mooij CM, Mitea C, Mottaghy FM, Smidt ML, van Nijnatten TJA. Value of 18F-FDG PET/CT for predicting axillary pathologic complete response following neoadjuvant systemic therapy in breast cancer patients: emphasis on breast cancer subtype. *EJNMMI Res.* 2021 Nov 22;11(1):116.
154. Han S, Choi JY. Prognostic value of 18F-FDG PET and PET/CT for assessment of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2020 Oct 31;22(1):119.
155. Groheux D. FDG-PET/CT for Primary Staging and Detection of Recurrence of Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022 Sep;52(5):508–19.

156. Vogsen M, Jensen JD, Christensen IY, Gerke O, Jylling AMB, Larsen LB, et al. FDG-PET/CT in high-risk primary breast cancer-a prospective study of stage migration and clinical impact. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jan;185(1):145–53.
157. Mori Y, Dendl K, Cardinale J, Kratochwil C, Giesel FL, Haberkorn U. FAPI PET: fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease. *Radiology.* 2023 Feb;306(2):e220749.
158. Sollini M, Kirienko M, Gelardi F, Fiz F, Gozzi N, Chiti A. State-of-the-art of FAPI-PET imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Dec;48(13):4396–414.
159. Huang R, Pu Y, Huang S, Yang C, Yang F, Pu Y, et al. FAPI-PET/CT in Cancer Imaging: A Potential Novel Molecule of the Century. *Front Oncol.* 2022 May 25;12:854658.
160. Elboga U, Sahin E, Kus T, Cayirli YB, Aktas G, Uzun E, et al. Superiority of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT scan in detecting additional lesions compared to ¹⁸F-FDG PET/CT scan in breast cancer. *Ann Nucl Med.* 2021 Dec;35(12):1321–31.
161. Alçın G, Arslan E, Aksoy T, Cin M, Erol Fenercioğlu Ö, Beyhan E, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT in Selected Breast Cancer Patients With Low FDG Affinity : A Head-to-Head Comparative Study. *Clin Nucl Med.* 2023 Sep 1;48(9):e420–30.
162. Chen L, Zheng S, Chen L, Xu S, Wu K, Kong L, et al. ⁶⁸Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT for the Early and Late Prediction of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Prospective Study. *J Nucl Med.* 2023 Dec 1;64(12):1899–905.
163. Boers J, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Hospers GAP, Schröder CP. Application of PET tracers in molecular imaging for breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2020 Jul 6;22(8):85.
164. Liu C, Gong C, Liu S, Zhang Y, Zhang Y, Xu X, et al. ¹⁸F-FES PET/CT Influences the Staging and Management of Patients with Newly Diagnosed Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Retrospective Comparative Study with ¹⁸F-FDG PET/CT. *Oncologist.* 2019 Dec;24(12):e1277–85.
165. Dehdashti F, Wu N, Bose R, Naughton MJ, Ma CX, Marquez-Nostra BV, et al. Evaluation of [⁸⁹Zr]trastuzumab-PET/CT in differentiating HER2-positive from HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jun;169(3):523–30.
166. Araz M, Aras G, Küçük ÖN. The role of ¹⁸F-NaF PET/CT in metastatic bone disease. *J Bone Oncol.* 2015 Sep 16;4(3):92–7.
167. Taralli S, Caldarella C, Lorusso M, Scolozzi V, Altini C, Rubini G, et al. Comparison between ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-NaF PET imaging for assessing bone metastases in breast cancer patients: a literature review. *Clin Transl Imaging.* 2020 Apr;8(2):65–78.

168. Azad GK, Taylor BP, Green A, Sandri I, Swampillai A, Harries M, et al. Prediction of therapy response in bone-predominant metastatic breast cancer: comparison of [18F] fluorodeoxyglucose and [18F]-fluoride PET/CT with whole-body MRI with diffusion-weighted imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr;46(4):821–30.
169. Sanghera B, Wong WL, Sonoda LI, Beynon G, Makris A, Woolf D, et al. FLT PET-CT in evaluation of treatment response. *Indian J Nucl Med*. 2014 Apr;29(2):65–73.
170. Fantini L, Belli ML, Azzali I, Loi E, Bettinelli A, Feliciani G, et al. Exploratory Analysis of 18F-3'-deoxy-3'-fluorothymidine (18F-FLT) PET/CT-Based Radiomics for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021 Jun 24;11:601053.
171. Pyo J-S, Jung J, Lee SG, Kim N-Y, Kang D-W. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology and Core-Needle Biopsy in the Assessment of the Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer-A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Sep 18;10(9).
172. Kane G, Fleming C, Heneghan H, McCartan D, James P, Trueick R, et al. False-negative rate of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast J*. 2019 Sep;25(5):848–52.
173. Caudle AS, Kuerer HM, Krishnamurthy S, Shin K, Hobbs BP, Ma J, et al. Feasibility of fine-needle aspiration for assessing responses to chemotherapy in metastatic nodes marked with clips in breast cancer: A prospective registry study. *Cancer*. 2019 Feb 1;125(3):365–73.
174. Kalvala J, Parks RM, Green AR, Cheung K-L. Concordance between core needle biopsy and surgical excision specimens for Ki-67 in breast cancer - a systematic review of the literature. *Histopathology*. 2022 Feb;80(3):468–84.
175. Chaitanya I. Comparison of Histopathologic Findings with BIRADS Score in Trucut Biopsies of Breast Lesions. *IJPRP*. 2020 Apr 1;9(1 (Part-I)):35–41.
176. Altintas Y, Bayrak M. Diagnostic utility of tru-cut biopsy in the assesment of breast lesions. *Ann Med Res*. 2019;(0):1.
177. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg*. 2018 Sep;105(10):1244–53.
178. Zahoor S, Haji A, Battoo A, Qurieshi M, Mir W, Shah M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A clinical review and update. *J Breast Cancer*. 2017 Sep 22;20(3):217–27.
179. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):595–600.

180. Siddique M, Hassan A, Nawaz MK, Bashir H, Chaudhry MZ. Comparison between sentinel lymph node hybrid scintigraphy and blue dye technique in breast cancer patients: An institutional experience. *World J Nucl Med.* 2020 Mar;19(1):21–7.
181. Lovelace DL, McDaniel LR, Golden D. Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. *J Midwifery Womens Health.* 2019 Nov;64(6):713–24.
182. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast.* 2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1):S82–4.
183. Bland KI, Chang HR, Copeland EM. Modified radical mastectomy and simple mastectomy. *The Breast.* Elsevier; 2018. p. 443-461.e3.
184. Platt J, Baxter N, Zhong T. Breast reconstruction after mastectomy for breast cancer. *CMAJ.* 2011 Dec 13;183(18):2109–16.
185. Mallon P, Feron J-G, Couturaud B, Fitoussi A, Lemasurier P, Guihard T, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2013 May;131(5):969–84.
186. Corradini S, Reitz D, Pazos M, Schönecker S, Braun M, Harbeck N, et al. Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 31;11(2).
187. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2017 May;43(5):865–74.
188. Simons JM, Jacobs JG, Roijers JP, Beek MA, Boonman-de Winter LJM, Rijken AM, et al. Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jan;185(2):441–51.
189. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN guidelines updates: breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 May 1;17(5.5):552–5.
190. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Aug;56:95–107.
191. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, 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 Nov 12;378(9804):1707–16.
192. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017 Jul;26(3):371–82.
193. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):288–300.

194. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN guidelines® insights: breast cancer, version 4.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 May 1;19(5):484–93.
195. Portnow LH, Kochkodan-Self JM, Maduram A, Barrios M, Onken AM, Hong X, et al. Multimodality Imaging Review of HER2-positive Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiographics*. 2023 Feb;43(2):e220103.
196. Abotaleb M, Kubatka P, Caprnda M, Varghese E, Zolakova B, Zubor P, et al. Chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic breast cancer: An update. *Biomed Pharmacother*. 2018 May;101:458–77.
197. Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine therapy for early breast cancer: updated review. *Ochsner J*. 2017;17(4):405–11.
198. Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast cancer treatments: updates and new challenges. *J Pers Med*. 2021 Aug 19;11(8).
199. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician*. 2021 Aug 1;104(2):171–8.
200. Nathan MR, Schmid P. A review of fulvestrant in breast cancer. *Oncol Ther*. 2017 May 8;5(1):17–29.
201. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res*. 2020 Apr 1;10(4):1045–67.
202. Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):e175–86.
203. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 20;41(9):1638–45.
204. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1139–50.
205. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer J-U, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):135–44.
206. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):817–27.
207. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core

- biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2786–93.
208. Loktev A, Lindner T, Mier W, Debus J, Altmann A, Jäger D, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med*. 2018 Sep;59(9):1423–9.
209. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328–54.
210. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–72.
211. Sun M-Q, Meng A-F, Huang X-E, Wang M-X. Comparison of psychological influence on breast cancer patients between breast-conserving surgery and modified radical mastectomy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):149–52.
212. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(10):3247–58.
213. Chou H-Y, Tseng L-M, Ma H, Perng C-K, Huang C-C, Tsai Y-F, et al. Clinical outcomes and patient-reported outcomes after oncoplastic breast surgery in breast cancer patients: A matched cohort study. *J Chin Med Assoc*. 2024 Mar 1;87(3):320–7.
214. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir MA. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg*. 2006 Nov;192(5):636–9.
215. Tudorica A, Oh KY, Chui SY-C, Roy N, Troxell ML, Naik A, et al. Early Prediction and Evaluation of Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Quantitative DCE-MRI. *Transl Oncol*. 2016 Feb;9(1):8–17.
216. Andrade WP, Lima ENP, Osório CABT, do Socorro Maciel M, Baiocchi G, Bitencourt AGV, et al. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2013 Dec;39(12):1358–63.
217. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796–804.
218. Özkurt E, Sakai T, Wong SM, Tukenmez M, Golshan M. Survival outcomes for patients with clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy: is omitting surgery an option? *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3260–8.
219. Jung J-J, Cheun J-H, Kim S-Y, Koh J, Ryu JM, Yoo T-K, et al. Omission of Breast Surgery in Predicted Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Systemic

- Therapy: A Multicenter, Single-Arm, Non-inferiority Trial. *J Breast Cancer*. 2024 Feb;27(1):61–71.
220. Değerli E, Şentürk Öztaş N, Alkan G, Bedir Ş, Derin S, Valıkhanova N, et al. Relationship between pathological response and molecular subtypes in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother*. 2023 Feb;35(1):29–38.
221. Richter H, Hennigs A, Schaefgen B, Hahn M, Blohmer JU, Kümmel S, et al. Is breast surgery necessary for breast carcinoma in complete remission following neoadjuvant chemotherapy? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018 Jan 22;78(1):48–53.
222. Kömek H, Can C, Güzel Y, Oruç Z, Gündoğan C, Yildirim ÖA, et al. 68Ga-FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the 18F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2021 Jun;35(6):744–52.
223. de Andrés Gómez A, Villalba Ferrer F, Ferrer Rebolleda J, Sánchez Jurado R, García García JÁ, García-Vilanova Comas A, et al. Correlation between MAMMI-PET findings and anatomopathological outcomes in breast cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2022 Oct 1;43(10):1058–66.
224. Dabir M, Novruzov E, Mattes-György K, Beu M, Dendl K, Antke C, et al. Distinguishing Benign and Malignant Findings on [68 Ga]-FAPI PET/CT Based on Quantitative SUV Measurements. *Mol Imaging Biol*. 2023 Apr;25(2):324–33.
225. Zhang Y, Zhou Y, Tian R, Su M. Physiological Uptake Characteristics of Breast on 68Ga-FAPI-04 PET/CT. *Mol Imaging Biol*. 2023 Dec;25(6):1045–53.
226. Shimizu Y, Satake H, Ishigaki S, Shimamoto K, Uota F, Tadokoro M, et al. Physiological background parenchymal uptake of 18F-FDG in normal breast tissues using dedicated breast PET: correlation with mammographic breast composition, menopausal status, and menstrual cycle. *Ann Nucl Med*. 2022 Aug;36(8):728–35.
227. Groheux D, Mankoff D, Espié M, Hindié E. ¹⁸F-FDG PET/CT in the early prediction of pathological response in aggressive subtypes of breast cancer: review of the literature and recommendations for use in clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 May;43(5):983–93.
228. Schmitz AMT, Teixeira SC, Pengel KE, Loo CE, Vogel WV, Wesseling J, et al. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer subtypes. *PLoS ONE*. 2017 May 22;12(5):e0176782.
229. de Mooij CM, Ploumen RAW, Nelemans PJ, Mottaghy FM, Smidt ML, van Nijnatten TJA. The influence of receptor expression and clinical subtypes on baseline [18F]FDG uptake in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *EJNMMI Res*. 2023 Jan 23;13(1):5.
230. Akimoto E, Kadoya T, Kajitani K, Emi A, Shigematsu H, Ohara M, et al. Role of 18F-PET/CT in Predicting Prognosis of Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2018 Feb;18(1):45–52.

231. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, et al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 29;13(7).
232. Huang T-W, Su C-M, Tam K-W. Axillary Management in Women with Early Breast Cancer and Limited Sentinel Node Metastasis: A Systematic Review and Metaanalysis of Real-World Evidence in the Post-ACOSOG Z0011 Era. *Ann Surg Oncol*. 2021 Feb;28(2):920–9.
233. Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: A review. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):549–55.
234. Garcia-Etienne CA, Ferrari A, Della Valle A, Lucioni M, Ferraris E, Di Giulio G, et al. Management of the axilla in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy: An evidence-based update in a European breast center. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jan;46(1):15–23.
235. Pilger TL, Francisco DF, Candido Dos Reis FJ. Effect of sentinel lymph node biopsy on upper limb function in women with early breast cancer: A systematic review of clinical trials. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jul;47(7):1497–506.
236. Armer JM, Ballman KV, McCall L, Ostby PL, Zagar E, Kuerer HM, et al. Factors Associated With Lymphedema in Women With Node-Positive Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy and Axillary Dissection. *JAMA Surg*. 2019 Sep 1;154(9):800–9.
237. Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, Senkus-Konefka E, editors. *Breast cancer management for surgeons: A european multidisciplinary textbook*. Cham: Springer International Publishing; 2018.
238. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe J-M, Smidt ML, et al. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2021 Jun 1;156(6):e210891.
239. Pisljar N, Gasljevic G, Music MM, Borstnar S, Zgajnar J, Perhavec A. Axillary ultrasound for predicting response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients—a single institution experience. *World J Surg Oncol*. 2023 Sep 16;21(1):292.
240. Li Z, Ma Q, Gao Y, Qu M, Li J, Lei J. Diagnostic performance of MRI for assessing axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2024 Feb;34(2):930–42.
241. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, Keymeulen KBMI, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021 Apr 1;273(4):694–700.

242. Turan U, Aygun M, Duman BB, Kelle AP, Cavus Y, Tas ZA, et al. Efficacy of US, MRI, and F-18 FDG-PET/CT for Detecting Axillary Lymph Node Metastasis after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 14;11(12).
243. Hernández ML, Osorio S, Florez K, Ospino A, Díaz GM. Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature. *European J Radiol Open*. 2021;8:100307.
244. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019 Feb;21(1):1–10.
245. Higuchi T, Nishimukai A, Ozawa H, Fujimoto Y, Yanai A, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of preoperative 18F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes. *Breast*. 2016 Dec;30:5–12.
246. Kikano EG, Avril S, Marshall H, Jones RS, Montero AJ, Avril N. PET/CT variants and pitfalls in breast cancers. *Semin Nucl Med*. 2021 Sep;51(5):474–84.
247. Graña-López L, Herranz M, Domínguez-Prado I, Argibay S, Villares Á, Vázquez-Caruncho M. Can dedicated breast PET help to reduce overdiagnosis and overtreatment by differentiating between indolent and potentially aggressive ductal carcinoma in situ? *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):514–22.
248. Yuge S, Miyake KK, Ishimori T, Kataoka M, Matsumoto Y, Torii M, et al. Performance of dedicated breast PET in breast cancer screening: comparison with digital mammography plus digital breast tomosynthesis and ultrasound. *Ann Nucl Med*. 2023 Sep;37(9):479–93.
249. Hua X, Yu L, Huang X, Liao Z, Xian Q. Expression and role of fibroblast activation protein- α in microinvasive breast carcinoma. *Diagn Pathol*. 2011 Nov 8;6:111.
250. Aktaş A, Gürleyik MG, Aydın Aksu S, Aker F, Güngör S. Diagnostic Value of Axillary Ultrasound, MRI, and 18F-FDG-PET/CT in Determining Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer Patients. *Eur J Breast Health*. 2022 Jan;18(1):37–47.
251. Min Y, Liu X, Hu D, Chen H, Chen J, Xiang K, et al. Risk factors, prognostic factors, and nomogram for distant metastasis in breast cancer patients without lymph node metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 24;12:771226.
252. Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gönen M, Osborne JR, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Versus Invasive Ductal Carcinoma. *J Nucl Med*. 2015 Nov;56(11):1674–80.
253. Adejolu M, Huo L, Rohren E, Santiago L, Yang WT. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):W304-14.

254. Shin KM, Kim HJ, Jung SJ, Lim HS, Lee SW, Cho SH, et al. Incidental Breast Lesions Identified by (18)F-FDG PET/CT: Which Clinical Variables Differentiate between Benign and Malignant Breast Lesions? *J Breast Cancer*. 2015 Mar 27;18(1):73–9.
255. Aukema TS, Straver ME, Peeters M-JTFDV, Russell NS, Gilhuijs KGA, Vogel WV, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3205–10.
256. Uğurluer G, Kibar M, Yavuz S, Kuzucu A, Serin M. False Positive 18F-FDG Uptake in Mediastinal Lymph Nodes Detected with Positron Emission Tomography in Breast Cancer: A Case Report. *Case Report Med*. 2013 Mar 4;2013:459753.
257. Kumar A, Dutta R, Kannan U, Kumar R, Khilnani GC, Gupta SD. Evaluation of mediastinal lymph nodes using F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation. *Ann Thorac Med*. 2011 Jan;6(1):11–6.
258. Zeman MN, Green C, Akin EA. Spectrum of [18F]FDG-PET/CT Findings in Benign Lymph Node Pathology. *Mol Imaging Biol*. 2021 Aug;23(4):469–80.
259. Wang M, Zhang J, Wu B, Zhang C. Comparison of diagnostic value of quantitative parameters from FAPI and FDG PET/CT in the detection of mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Clin Transl Imaging*. 2024 May 27;
260. Pencharz D, Nathan M, Wagner TL. Evidence-based management of incidental focal uptake of fluorodeoxyglucose on PET-CT. *Br J Radiol*. 2018 Apr;91(1084):20170774.
261. Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, Cardinale J, Finck R, Dabir M, et al. FAP and FAPI-PET/CT in Malignant and Non-Malignant Diseases: A Perfect Symbiosis? *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 30;13(19).
262. Hotta M, Rieger AC, Jafarvand MG, Menon N, Farolfi A, Benz MR, et al. Non-oncologic incidental uptake on FAPI PET/CT imaging. *Br J Radiol*. 2023 Feb;96(1142):20220463.
263. Schmidkonz C. Perspective on Fibroblast Activation Protein-Specific PET/CT in Fibrotic Interstitial Lung Diseases: Imaging Fibrosis-A New Paradigm for Molecular Imaging? *J Nucl Med*. 2022 Jan;63(1):125–6.
264. Zheng S, Lin R, Chen S, Zheng J, Lin Z, Zhang Y, et al. Characterization of the benign lesions with increased 68Ga-FAPI-04 uptake in PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2021 Dec;35(12):1312–20.
265. Dimopoulou I, Galani H, Dafni U, Samakovii A, Roussos C, Dimopoulos MA. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):452–8.
266. Heckmann MB, Reinhardt F, Finke D, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F, et al. Relationship between cardiac fibroblast activation protein activity by positron emission tomography and cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 11;13(9):e010628.

267. Wei Z, Xu H, Chen B, Wang J, Yang X, Yang M-F, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using [68 Ga]Ga-FAPI-04 imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024 Mar 16;
268. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2019 Jul;11(1):15–23.
269. Eshet Y, Tau N, Levanon K, Bernstein-Molho R, Globus O, Itay A, et al. The Role of 68 Ga-FAPI PET/CT in Breast Cancer Response Assessment and Follow-Up. *Clin Nucl Med*. 2023 Aug 1;48(8):685–8.

