



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

MEME KANSERİNİN İLK EVRELEMESİNDE F-18 FDG  
PET/BT METABOLİK PARAMETRELERİNİN BEŞ YILLIK  
PROGNOZU TAHMİN ETMEDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat KÖYLÜCE

KAYSERİ-2023



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

MEME KANSERİNİN İLK EVRELEMESİNDE F-18 FDG  
PET/BT METABOLİK PARAMETRELERİNİN BEŞ YILLIK  
PROGNOZU TAHMİN ETMEDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat KÖYLÜCE

Danışman

Prof. Dr. Ahmet TUTUŞ

KAYSERİ-2023

## TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp uzmanlığı eğitimim boyunca beni eğiten başta tez hocam Prof. Dr. Ahmet TUTUŞ hocama, eğitime ve tıpta uzmanlık tezime olan büyük katkılarından dolayı Doç. Dr. Ümmühan ABDÜLREZZAK hocama, tezimin istatistik çalışmasına olan yardım ve katkılarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Merve BaŐol Göksülük'e ve ArŐ. Gör. Serra İlayda Yerlitaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum ArŐ. Gör. Dr. Emre TEMİZER'e ve ArŐ. Gör. Dr. Dilek ALGUR'a ve bölümümüzdeki tüm teknisyen, hemŐire, sekreter ve hizmetli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama; eğitim hayatım boyunca beni aydınlatan, toplumun sönmez ışığı olan tüm öğretmenlerim ve hocalarıma; her zaman yanımda varlıklarını hissettiğim eşim Serpil, kızım Zeynep Asel ve oğlum Ali Serhat'a teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Nihat KÖYLÜCE

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 MEME KANSERİ	4
2.1.1 Epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognoz	4
2.1.2 Patoloji ve immünohistokimya	5
2.1.3 Meme kanserinde prediktif ve prognostik biyobelirteçler	6
2.1.4 Meme kanserinin enflamasyon ve obezite ile ilişkisi	9
2.2 PET/BT	10
2.2.1 PET görüntüleme hakkında temel bilgiler	10
2.2.1.a Pozitron emitter radyonüklidlerin üretimi ve genel özellikleri	10
2.2.1.b Pozitron bozunması ve annihilasyon radyasyonunun temel fiziği	11
2.2.1.c Annihilasyon fotonunun algılanması	12
2.2.1.d F-18 FDG PET/BT	13

2.3 MEME KANSERİNDE F-18 FDG PET/BT'NİN YERİ	13
2.3.1 İlk evreleme	13
2.3.2 Şüpheli hastalık rekürrensi	14
2.3.3 Tedavi yanıtı belirleme	14
2.3.3.a Primer yanıt	14
2.3.3.b Metastatik yanıt	15
2.4 PROGNOTİK BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK F-18 FDG PET/BT	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
3.1 HASTA GRUBU	17
3.2 PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ	18
3.2.1 Hasta hazırlığı	18
3.2.2 PET/BT çekimi	19
3.3 GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANALİZİ	20
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4. BULGULAR	25
4.1 HASTALARIN ve PML'NİN GENEL ÖZELLİKLERİ	25
4.2 F-18 FDG PET/BT PARAMETRELERİNİN İLİŞKİLİ OLDUĞU FAKTÖRLER	27
4.2.1 Patolojik özellikler ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler	27
4.2.2 Aksiller lenf nodu metastazı ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler	29
4.2.3 Serum enflamatur belirteçleri ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler	30

4.2.4 VKİ ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler	30
4.2.5 PML metabolik parametreleri ile KC, Kİ, D ve PK metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler	31
4.3 REKÜRRENS GELİŞME DURUMU İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	31
4.4 KEMİK METASTAZI GELİŞMESİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	35
4.5 ÖLÜM İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	37
5.TARTIŞMA	40
SONUÇ	47
KAYNAKLAR	49
EKLER	61
TEZ ONAY SAYFASI	64

## KISALTMALAR

<b>F-18</b>	: Flor-18
<b>CTC</b>	: Dolaşımdaki tümör hücreleri
<b>D</b>	: Dalak
<b>EAA</b>	: Eğri altındaki alan değeri
<b>ER</b>	: Östrojen reseptörü
<b>FDG</b>	: Floro-deoksi-glukoz
<b>HER2</b>	: İnsan epidermal reseptörü 2
<b>HR</b>	: Hormon reseptörü
<b>Kİ</b>	: Kemik iliği
<b>miRNA</b>	: Mikro RNA
<b>MK</b>	: Meme kanseri
<b>MTV</b>	: Metabolik tumor volüme
<b>NLR</b>	: Nötrofil/lenfosit oranı
<b>PET/BT</b>	: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi
<b>PK SUV<sub>Rmax</sub></b>	: Maksimum standartize edilmiş psoas kası aktivitesi
<b>PK</b>	: Psoas kası
<b>PLR</b>	: Platelet/lenfosit oranı
<b>PML</b>	: Primer meme lezyonu
<b>PR</b>	: Progesteron reseptörü
<b>RES</b>	: Retiküloendotelial sistem
<b>RFS</b>	: Hastaliksız sağkalım

- RT-PCR** : Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
- SUV** : Standart uptake değeri
- SUV<sub>max</sub>** : Maksimum standart uptake değeri
- SUV<sub>mean</sub>** : Ortalama standart uptake değeri
- TLG** : Total lezyon glikolizis
- $\beta^+$**  : Pozitron



## TABLO LİSTESİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1:</b> Meme kanseri alt tipleri	6
<b>Tablo 2:</b> PET görüntülemeye en fazla kullanılan radyonüklidlerin fiziksel özellikleri	11
<b>Tablo 3:</b> Hastaların genel özellikleri	25
<b>Tablo 4:</b> Hastaların PML metabolik parametreleri	26
<b>Tablo 5:</b> F-18 FDG PET/BT’de izlenen metastatik lenf nodlarının referans tanı yöntemi olan SLNB ile karşılaştırılması	30
<b>Tablo 6:</b> Uzak rekürrens meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları	32
<b>Tablo 7:</b> Total rekürrens meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları	34
<b>Tablo 8:</b> Kemik metastazı meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları	35
<b>Tablo 9:</b> Ölüm meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları	38

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1:</b> Hedef çekirdek A'nın nükleer parçacık a ile bombardıman edildiği ve ürün çekirdeği B ile sonuçlandığı nükleer reaksiyon	11
<b>Şekil 2:</b> Primer lezyonun (meme) metabolik parametrelerinin ölçümü	21
<b>Şekil 3:</b> Kemik iliği metabolik parametrelerinin ölçümü	22
<b>Şekil 4:</b> Karaciğer ve dalağın metabolik parametrelerinin ölçümü	23
<b>Şekil 5:</b> Psoas kasının metabolik parametrelerinin ölçümü	23
<b>Şekil 6:</b> Hastaların immünohistokimyasal reseptör durumu	26
<b>Şekil 7a:</b> PML SUV <sub>max</sub> ile triple negatif olma durumu arasındaki ilişki	28
<b>Şekil 7b:</b> Triple negatiflik ile PML SUV <sub>mean</sub> ilişkisi	28
<b>Şekil 7c:</b> Triple negatiflik ile PML TLG ilişkisi	29
<b>Şekil 8:</b> Hastaların 5 yıllık takibinde rekürrens gelişimi	31
<b>Şekil 9:</b> Uzak metastazın en fazla izlendiği organlar	32
<b>Şekil 10:</b> Beş yıllık takipte hastalarda ölüm gelişmesi durumu	37

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada uzak metastaz gelişmemiş meme kanserli (MK) hastalarda 2-[F-18] Floro-2-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografide (F-18 FDG PET/BT) primer meme lezyonu (PML), karaciğer (KC), kemik iliği (Kİ), dalak (D) ve psoas kası (PK) glukoz metabolizmasının hastalık rekürrensi ve ölüm gelişmesini öngörmeye katkı sağlayıp sağlamayacağının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** MK'li 349 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi ve çalışma kriterlerine uygun 125 hastanın verileri analiz edildi. Bu hastaların ilk evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülerinde PML, KC, Kİ, D ve PK'dan metabolik ölçümler yapıldı. Hastaların F-18 FDG PET/BT'den elde edilen metabolik parametrelerinin, preoperatif süreçte rutin olarak değerlendirilen kan örneklerinden elde edilen serum enflamatuar marker düzeylerinin (platelet, nötrofil, lenfosit, albümin vb.) ve postoperatif patoloji örneklerinden elde edilen çeşitli immünohistokimyasal özelliklerin ilk beş yıl içerisinde gelişmiş rekürrens ve ölüm olayları ile ilişkisi istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların 26'sında (%20.8) rekürrens gelişmişti ve rekürrens gelişen hastaların 19'unda (%15.2) ölüm meydana gelmişti. İlk evreleme F-18 FDG PET/BT çalışmasında yüksek PML metabolik tümör volüm (MTV) ve total lezyon glikolizis (TLG) değerleri, aksiller lenf nodu metastazı varlığı, insan epidermal reseptörü 2 (HER2) pozitifliği ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. Yüksek PML MTV değeri, yüksek D/KC  $SUV_{max}$  ve PK/KC  $SUV_{mean}$

oranları, HER2 pozitifliği, yüksek n6trofil d6zeyi ve d6şuk alb6min d6zeyi ile 6l6m arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı.

**Sonuç:** MK'de rutin pratikte t6m6r agresivitesini g6stermek için primer lezyonun SUV<sub>max</sub> değeri yaygın olarak kullanılır. Ancak bu değer tek bir pikselden elde edilen bir değerdir. MK'de t6m6ral lezyon heterojen olabileceği için PML MTV ve TLG değerleri t6m6r6n agresifliğini daha iyi yansıtabilir. Ayrıca KC, Kİ, D gibi retik6loendotelyal sistem (RES) organlarından elde edilen metabolik parametreler enflamasyonun varlığını, PK'den elde edilen metabolik parametreler ise ins6lin direncinin varlığını g6stererek tanı anında uzak metastaz gelişmemiş MK'li hastalarda hastalığın y6netimine katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Dalak, F-18 FDG PET/BT, meme kanseri, metabolik t6m6r vol6m6, total lezyon glikolizis, kemik iliği, psoas kası.

# **THE ROLE OF F-18 FDG PET/CT METABOLIC PARAMETERS IN INITIAL STAGING OF BREAST CANCER IN PREDICTING FIVE YEAR PROGNOSIS**

## **ABSTRACT**

**Objective:** In this study, it was aimed to evaluate whether primary breast lesion (PBL), liver (L), bone marrow (BM), spleen (S) and psoas muscle (PM) glucose metabolism on 2-[F-18] Fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography (F-18 FDG PET/CT) will contribute to the prediction of disease recurrence and death in patients with breast cancer without distant metastasis.

**Materials and Methods:** The data of 349 BC patients were retrospectively reviewed and the data of 125 patients who met the study criteria were analyzed. Metabolic measurements were made from the PBL, L, BM, S and PM on the initial staging F-18 FDG PET/CT images of these patients. Metabolic parameters obtained from F-18 FDG PET/CT, serum inflammatory marker levels obtained from blood samples which were routinely evaluated in the preoperative process (platelet, neutrophil, lymphocyte, albumin, etc.), various immunohistochemical features obtained from postoperative pathology samples were statistically analyzed for researching the relation to recurrence and death events which occurred within the first five years.

**Results:** During follow-up, 26 patients (20.8%) have experienced the cancer recurrence and 19 patients with recurrence (15.2%) have died. There was a statistically significant relationship between recurrence and high PBL metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG) values in the first staging F-18 FDG PET/CT study, presence of axillary lymph node metastasis, human epidermal receptor 2 (HER2) positivity. There was a statistically significant relationship between death and high PBL MTV value, high S/L  $SUV_{max}$  and PM/L  $SUV_{mean}$  ratios, HER2 positivity, high neutrophil levels and low albumin levels.

**Conclusion:** In routine practice,  $SUV_{max}$  value of the primary lesion is commonly used to show tumor aggressiveness in BC. However, this value is a parameter obtained from a single pixel. Since the tumoral lesion may be heterogeneous in BC, PBL MTV and TLG values may reflect the aggressiveness of the tumor better. In addition, volumetric metabolic parameters obtained from reticuloendothelial system (RES) organs such as L, BM, S may indicate the presence of inflammation, and volumetric metabolic parameters obtained from PM may indicate the presence of insulin resistance. Both of these may contribute to the management of the disease in BC patients who did not develop distant metastasis at diagnosis.

**Keywords:** Breast neoplasms, bone marrow, fluorodeoxyglucose F18, metabolic tumor volume, positron emission tomography computed tomography, psoas muscle, spleen, total lesion glycolysis.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri (MK), kadınlar arasında önemli morbiditeye neden olan ve dünya çapında sağlık sistemi üzerinde büyük bir yüke yol açan malignitelerden biridir. Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) 2020 raporuna göre 2.3 milyon yeni teşhis edilmiş vaka ile MK tüm kanser vakalarının %11.7'sini oluştururken akciğer kanserlerini de geride bırakmış görünmektedir (1).

Görüntüleme, MK'nin taranması, teşhisi, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve tedavi planlamasında çok önemli bir rol oynar. Mamografi, MK'nin saptanmasında yaygın olarak kullanılan bir tarama yöntemi olup mortaliteyi etkin bir şekilde azaltmaya yardımcı olduğu kanıtlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) primer meme lezyonlarının (PML) sayı, boyut ve benign/malign ayırımında değerli bilgiler veren ve tedavi yanıtını değerlendirmede sıklıkla kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir.

Bununla birlikte bu görüntüleme yöntemleri sadece primer tümör ve uzak metastaz bölgesindeki morfolojik ve anatomik değişiklikleri yansıtır. Tümör hücrelerinin, gelişmiş glikolitik aktiviteye ve 2-[F-18] Floro-2-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) ile patolojik odakların gösterilebilmesine izin veren artan 2-[F-18] Floro-2-deoksi-glukoz (F-18 FDG) alımına sahip olduğu bilinmektedir. Ancak kullanılan FDG'nin tümöre spesifik olmadığı, enflamatuar süreçlerde de enflamasyonun derecesine göre düşük düzeyden yüksek düzeylere kadar farklı derecelerde tutulum gösterdiği bir gerçektir. Her ne kadar FDG'nin enflamatuar hücrelerde de tutulum özelliği kanserli hastaların

değerlendirilmesinde negatif bir özellik gibi görülse de artık son çalışmalar enflamasyonun malignite potansiyeli üzerinde çok önemli etkisi olduğunu göstermiştir (2). Dolayısıyla F-18 FDG PET/BT'de zaman zaman görülen diffüz bir kemik iliği (Kİ) veya diffüz bir dalak (D) tutulumu genellikle tümöre spesifik gibi görünmeyip enflamatuvar bir süreç ile ilişkilendirilse de aslında bu bulgular tam da kanserin immün sistem ile ilişkisinin izlenebilir hale geldiği ve prognoz hakkında da fikir verebilecek veriler olabilir (3–6). Şöyle ki; yapılan çalışmalarda konakçıda oluşan kronik bir enflamatuvar mikroçevre ve immün cevabın, hücrelerin malign transformasyonu, DNA zararı, anjiogenez ve hücre proliferasyonunu uyararak tümör gelişimini desteklediği gösterilmiştir (7–9). MK'li hastalarda da tümör mikroçevresinde oluşan çeşitli sitokinlerin de etkisiyle dolaşıma geçen ve kemik iliği mikroçevresine giren ve orada uzun süre uykuda kalan nonproliferatif tümör hücreleri uygun ortam veya uyaranların etkisi ile zamanla aktifleşip çoğalarak aylar veya yıllar sonra bile hastalık rekürrensinde rol oynar (10). Bu sebeplerle MK hastasının daha başlangıç aşamasında doğru bir değerlendirme yapılarak genişletilmiş veya kombine tedavi programlarının uygulanacağı adayların tespiti rekürrens riskini azaltırken yaşam süresinin iyileşmesine de katkı sağlayacaktır.

Günümüzde F-18 FDG PET/BT'nin, MK'li hastalarda klinik sonuçları tahmin etmek için önemli prognostik potansiyele sahip olduğu inkar edilemez bir gerçektir (11). Primer tümörün maksimum standart uptake değeri ( $SUV_{max}$ ), PET/BT'nin en sık kullanılan öngörücü parametresi olmuştur; ancak son çalışmalar metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi hacimsel metabolik PET/BT parametrelerinin, MK'nde  $SUV_{max}$  değerinden daha fazla sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (12). Yine MK'nde sık metastaz yerlerinden biri olan kemik ve Kİ metastazlarını göstermede F-18 FDG PET/BT oldukça duyarlı bir yöntemdir. Ancak bu yöntemde sık görülen bulgulardan biri de özellikle aksiyel sistemde olmak üzere diffüz bir Kİ tutulumu ve diffüz D tutulumudur. MK'li hastalarda immün sistem ile ilişkili olabilecek biyokimsiyal parametreler ile F-18 FDG PET/BT'de görülen diffüz Kİ ve D tutulumlarının hastalığın prognozu üzerine etkisi konusunda literatürde sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (2,6,13).

Kİ'nin F-18 FDG alımı esas olarak bağışıklık hücrelerinin glukoz metabolizmasını yansıttığından, malign hastalıkları olan hastalarda Kİ'nin artan F-18 FDG alımının, konakçı enflamatuvar yanıtın neden olduğu Kİ aktivasyonundan kaynaklandığı

düşünülmektedir (14). Çeşitli malign hastalıklarda KI'nin F-18 FDG alımı, serum enflamatuar belirteçleri ve klinik sonuçlarla önemli korelasyonlar göstermiştir (5).

Metastatik olmayan MK'li geniş bir hasta kohortunda, evreleme amacıyla yapılan yakın tarihli bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin D metabolizmasının tümör rekürrensi için güçlü bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca evre I-IV kolorektal kanserli 411 hastada yapılan bir çalışmada D/KC  $SUV_{max}$  oranındaki artışın tek değişkenli analizde daha kötü bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Son zamanlarda psoas kası (PK) metabolik aktivitesi artan bir ilgi alanıdır. İnsülin direncinin kanser gelişimine neden olduğu ve kanserde kötü bir prognostik faktör olduğuna dair artan bir görüş vardır (16,17). Retrospektif bir çalışmada PK F-18 FDG alımının mevcut ve yeni başlayan metabolik bozukluk için bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (18). Evre I-III MK nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 288 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada maksimum standartize edilmiş PK aktivitesinin ( $PK\ SUVR_{max} = PK\ SUV_{max}/KC\ SUV_{mean}$ ) yüksek olmasının daha kısa hastalısız sağkalım (RFS) süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

Çalışmamızda yeni tanı almış MK'li hastalarda F-18 FDG PET/BT'de PML, KC, KI, D ve PK glukoz metabolizmasının hastalık rekürrensi ve ölüm gelişmesini öngörmede katkı sağlayıp sağlamayacağının değerlendirilmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 MEME KANSERİ**

#### **2.1.1 Epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognoz**

MK, GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya çapında tahmini 2.3 milyon yeni vaka ile şu anda en yaygın teşhis edilen kanserlerden biri olup kansere bağlı ölümlerin 5. nedenidir (1). Dünya çapında MK, kadın kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve ölüm/insidans oranı %15'tir (20).

Dünya çapında insidans 100.000'de 27 (Afrika ve Doğu Asya) ve 100.000'de 97 (Kuzey Amerika) arasında değişmektedir ve bu durum MK insidansı ile ekonomik gelişme derecesi, sosyal ve yaşam tarzı faktörleri arasındaki ilişkiyi yansıtmaktadır (21). Ayrıca, ölüm oranı düşük bölgelerdeki insanlar, ölüm oranının daha yüksek oranlara sahip ülkelere göç ettiklerinde, MK insidansında ve mortalitesinde artış yaşarlar, bu da çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının MK'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürür (22).

Birçok çalışma, endojen hormonlara (özellikle östrojen ve progesteron) maruz kalma ile kadınlarda MK riski arasında sıkı bir ilişki olduğunu doğruladı. Bu nedenle, hamilelik, emzirme, ilk mens olma (menstrüasyon yaşı) ve menopoz gibi belirli olayların meydana gelmesi, zamanları, süreleri ve bunlara eşlik eden hormonal dengesizlik, meme mikro çevresinde potansiyel kanserojen olayların indüklenmesi açısından çok önemlidir.

MK insidansı yaşa bağılı olmasına rağmen, son zamanlarda birkaç ülkede 40 yaşından küçük kadınlarda MK tanılarında sürekli bir artış bildirilmiştir (23). Bazı retrospektif çalışmalar daha yaşlı ve premenopozal hastalarla karşılaştırıldığında genç kadın hastaların 5 yıllık daha kötü bir sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir (24). Ayrıca, genç hastalarda MK sıklıkla daha yüksek bir histolojik dereceye sahiptir ve ER'nin ve/veya progesteron reseptörünün (PR) ekspresyonu düşük veya hiç yoktur (25). Bu da genç kadınlardaki MK'nin ayrı bir histolojik antite olabileceğini düşündürür.

### **2.1.2 Patoloji ve immünohistokimya**

MK'lerinin histolojik sınıflandırması patolojik büyüme paternine dayanmaktadır. Yirmiden fazla farklı histolojik invaziv MK türü vardır. En yaygın olanı, tüm invaziv kanserlerin %70 ila %80'ini oluşturan invaziv duktal karsinomdur (özel olmayan tip olarak da adlandırılır) ve bunu epitelyal kaderin mutasyonları ve ayrılmış bir büyüme paterni ile karakterize edilen invaziv lobüler karsinom (tüm invaziv kanserlerin yaklaşık %10'u) takip eder (26). Geri kalanlar, müsinöz, kribriform, mikropapiller, papiller, tübüler, medüller, metaplastik ve apokrin karsinomlar gibi daha az yaygın olan histolojik tiplerdir.

Hem moleküler hem de histolojik kanıtlara dayanarak MK üç gruba ayrılabilir: Hormon reseptörü (HR) eksprese eden MK (ER+ veya PR+), insan epidermal reseptörü 2'yi eksprese eden MK (HER2+) ve triple negatif MK (TNMK) (ER-, PR-, HER2-). Ayrıca TNMK altı kategoriye ayrılmıştır; bazal benzeri 1 (BL-1), bazal benzeri 2 (BL-2), immünomodülatör (IM), mezenkimal (M), mezenkimal kök hücre benzeri (MSL) ve lüminal androjen reseptörü (LAR) (Tablo 1). Tedavi yaklaşımları MK'nin bu biyolojik özelliklerine dayanmaktadır. Proliferasyon işaretleyici protein Ki-67 (MKI67) için histokimyasal boyama, gen ekspresyonu profili oluşturmadan lüminal A benzeri ve B benzeri meme kanserlerini ayırt etmek için kullanılabilir.

**Tablo 1:** Meme kanseri alt tipleri

MK alt tipi	Reseptör profili	Alt tip yüzdesi	Alt kategoriler
HR	ER + veya PR +	60%	Lüminal A ve B
HER2 pozitif	HER2 +	20%	–
TNMK	ER-, PR- ve HER2-	10–20%	BL-1, BL-2, IM, M, MSL ve LAR

**HR:** Hormon reseptörü, **ER:** Östrojen reseptörü, **PR:** Progesteron reseptörü, **HER2:** İnsan epidermal reseptörü 2, **TNMK:** Triple negatif meme kanseri, **BL-1:** Bazal like 1, **BL-2:** Bazal like 2, **IM:** immün mddülatör, **M:** mesenchymal **ML:** mesenchymal-like, **MSL:** mesenchymal stem-like, **LAR:** luminal androgen receptor.

HR eksprese eden MK en yaygın tiptir ve gelişmiş ülkelerde yalnızca premenopozal kadınlardaki MK vakalarının %60-70'ini oluşturur (27).

### 2.1.3 Meme kanserinde prediktif ve prognostik biyobelirteçler

MK'de en önemli prognostik biyobelirteç aksiller lenf nodu metastazlarının varlığıdır. Bununla birlikte aksiller lenf nodu tutulumunun boyutu hastalığın sonucunu belirlemez (28). Diğer iki önemli prognostik biyobelirteç ise; yaygın olarak kullanılan tümör boyutu ve tümör derecesidir (29).

Kişiselleştirilmiş tedavi çağından geçtiğimiz günümüzde, bu prognostik biyobelirteçler (tümör boyutu, tümör derecesi ve lenf nodu metastazları) erken teşhis edilen MK hastalarının uygun yönetimi için yeterli değildir. Son yıllarda moleküler biyobelirteçlerin prognostik ve prediktif bir biyobelirteç olarak hizmet etmesi için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu amaçla kullanılan testlerden bazıları Oncotype DX ve MammaPrint'tir (28).

Oncotype DX, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanarak messenger RNA düzeyinde 21 genin ekspresyonunu değerlendirir. Son olarak, değerlendirilen genlerin nispi ifadesine göre rekürrens skoru hesaplanacaktır. Rekürrens skoruna göre hastalar 3 kategoriye ayrılır: 30'un üzerindeki puanlar yüksek risk, 18-30 arasındaki puanlar orta riskli ve 18'in altındaki puanlar düşük riskli olarak kabul edilecektir. Bu testin MK'li hastalarda iki ana amacı vardır: İlk

hedef hastalığın tekrarlama olasılığını tahmin etmek ve ikinci hedef muhtemelen adjuvan kemoterapiden (KT) fayda görecektir hastaları tespit etmektir.

MammaPrint, esas olarak kanserin düzenleyici yollarında yer alan 70 genin nispi ekspresyonunu değerlendirmek için mikrodizi kullanan başka bir onaylanmış moleküler testtir. Genlerin nispi ifadesine göre hastalar, kanserin nüksetmesi açısından düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılır. Kanserinin tekrarlama olasılığını tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve tedavi için önemli bir belirteç olarak hizmet vermektedir (30).

Ancak bahsedilen bu multigen signature testleri ucuz değildir. Bu nedenle rutin kullanım için daha basit ve ucuz biyobelirteç arayışları devam etmiştir. Ki67 ve ER, PR, HER2 ve Ki67 belirteçlerinden oluşan IHC4 meme kanserli hastalar için prognostik test olarak hizmet eden ucuz biyobelirteçlerdir (31).

MK için en önemli ve şu anda mevcut olan öngörücü biyobelirteç ER markerıdır. ER prognostik ve tedavi için öngörücü bir biyobelirteç olarak hizmet edebilmesine rağmen, en önemli klinik uygulaması MK'nin hormonal tedavisi için öngörücü bir belirteç olmasıdır. Östrojenlerin genomdaki siklin D ve MYC gibi düzenleyici yapılarla ilişkileri yoluyla kanser hücresi büyümesine yol açabileceğine inanılmaktadır (32).

Genellikle ER ile birlikte değerlendirilen bir başka öngörücü biyobelirteç PR'dir. PR ekspresyonu ER tarafından indüklenebilir ve PR-progesteron etkileşiminin ER kromatin bağlama bölgesini bağlayabildiği ve değiştirebildiği gösterilmiştir. ER'nin kromatin bağlanma bölgesindeki bu değişiklik hücre proliferasyonunda yer alan düzenleyici genlerden; farklılaşma, apoptoz ve hücre siklusu arresti ile ilgili modüle edici genlere doğru geçişi desteklemektedir (33).

Yeni tanı konulan tüm hastalarda ER ile birlikte değerlendirilmesi zorunlu olan bir başka öngörücü biyobelirteç HER2 belirteçidir. PI3K/AKT ve MAPK gibi sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla HER2'nin yüksek ekspresyonu ve hücre zarı deformitesi kanser hücrelerinin metastazına, invazyonuna ve proliferasyonuna yol açar (34).

Şu anda MK tedavisinin seçimi, tümör biyopsisinin analizine dayanmaktadır. Ancak tümör biyopsisinden elde edilen bilgiler kalıcı değildir ve kanser tedavisi sırasında

oluşabilecek değişiklikler ve kazanılmış direnç orijinal tümör numunesinde değerlendirilemez veya analiz edilemez. Çalışmalarda antikanser tedavileri sırasında veya sonrasında alt tiplerde %25'e varan değişiklikler bulunmuştur (35).

Buraya kadar bahsedilen tüm biyobelirteçlerdeki ortak sınırlama değerlendirme için tümör dokusuna ihtiyaç duyulmasıdır. MK'nde seviyesi yükselen doku polipeptid spesifik antijen, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) gibi kanda bakılabilen biyobelirteçler vardır. Bu biyobelirteçler MK hastalarında kötü sonucu öngörmeye potansiyel role sahip olmakla birlikte klinik uygulamada tam olarak prognostik bir biyobelirteç olarak hizmet etme kriterlerini henüz karşılayamamaktadır.

Tümör biyopsisi hala tanı, sınıflandırma ve tedavi kararları için altın standart olmasına rağmen kan örneklerinde tümör genomunu karakterize ederek ve izleyerek (likit biyopsi olarak adlandırılır) tıbbın geliştirilmesine artan bir ilgi vardır. Kanser sadece lokal infiltratif hücreler değil, aynı zamanda lenfatik veya vasküler sisteme salınan malign hücreler de üretir. Dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) metastatik ilerlemeden sorumlu olabilir. Bir likit biyopsi, tedavi sırasında tümör evrimini, direncini ve heterojenliğini anlamaya yardımcı olabilecek CTC, dolaşımdaki tümör deoksiribonükleik asiti (ctDNA) ve eksozomları içerebilir. Ayrıca bazı durumlarda tümör biyopsisi mümkün olmayabilir ve likit biyopsi tanı ve tümör biyolojisi hakkında bilgi elde etmek için tek yöntem olabilir.

Periferik kanda dolaşan hücresiz DNA (cfDNA), çoğunlukla nekroz ve apoptoz yoluyla salınır, ancak potansiyel olarak veziküllerden salgılama yoluyla da hücre dışına salınır (36). ctDNA'nın kaynağının, apoptoz, nekroz veya fagositoz yoluyla tümörden hücresel yıkımla olduğu düşünülür ancak CTC'lerden de kaynaklanabilir. ctDNA seviyeleri, tümör boyutu ve nodal tutulum ile korelasyon göstermiştir (37). ctDNA analizi metastatik MK hastalarında geniş bir bilgi yelpazesi sunar. Daha önce tedavi görmüş erken evre MK hastalarında hastalığın nüksetmesinin hızlı teşhisini sağlayabilir. ctDNA analizi tümörün klonal evrimi ve heterojenliği hakkında bilgi sağlar ve devam eden tedavilere yanıtı veya başarısızlığı tespit etmek ve prognozu belirlemek için hastalığın takibinde kullanılabilir. Ayrıca ctDNA seviyelerindeki bir artış, standart görüntüleme tekniklerinden birkaç ay önce hastalığın ilerlemesini

tahmin edebildi ve tedavi yanıtını diğer herhangi bir belirteçten daha erken değerlendirebildi (38).

Mikro RNA (miRNA) seviyelerindeki değişiklikler de MK'nde prognozu öngörebilir. miRNA'ların tümör gelişimini etkilediği mekanizmalardan biri apoptotik süreçte yer alan proteinlerin düzenlenmesidir. Bir çalışmada dolaşımdaki dokuz miRNA'nın erken evre MK ile sağlıklı kontroller arasında ayırım yapabildiği gösterilmiştir (39). miR-210, MK'nde hipoksi ile düzenlenmiş bir anti-apoptotik miRNA'dır ve yüksek miR-210 temel ekspresyonu, kötü prognoz ve trastuzumab içeren KT'ye direnç ile ilişkilendirilmiştir (40). MK tümör dokusunda ve MK hastalarının serumunda da yüksek miR-155 seviyeleri bildirilmiştir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (41). Benzer şekilde, miR-21 upregülasyonu, MK hücrelerinde taksol direnci ve kötü prognoz ile ilişkilidir (42). miR-34'ün radyoterapiye yanıt için öngörücü bir belirteç olarak hizmet ettiği öne sürülmüştür (43). Düşük miR-34a düzeylerinin MK hücrelerini radyoterapiye daha dirençli hale getirdiği bildirilmiştir (44).

#### **2.1.4 Meme kanserinin enflamasyon ve obezite ile ilişkisi**

Enflamatuvar süreçler kanserde bir merkezdir. Enflamasyonu kansere bağlayan ilk gözlemler, 19. yüzyılda bu kanserli dokularda kronik enflamasyon ve lökosit infiltrasyonu bölgelerinde belirgin şekilde sık görülen tümörlerin varlığını gözlemleyen Rudolf Virchow'a kadar uzanır (45).

Enflamasyonun kanserdeki önemi, aspirin gibi antienflamatuvar ajanlar tarafından genel kanser geliştirme riskinin azaldığını gösteren çok sayıda çalışma ile daha da desteklenmektedir (46). Enflamasyon primer tümör büyümesinin başlatılması ve desteklenmesinden epitelyalden mezenkimale geçiş sürecine, invazyona, yayılmaya ve solid metastazların kurulmasına kadar neredeyse tüm tümörögenез adımlarında yer alır (9).

Sistemik enflamatuvar yanıtın bileşenleri olarak lenfositler, nötrofiller ve trombositlerin karsinogenез ve tümör ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir (47,48). Bugüne kadar, kanserde prognostik belirteçler olarak nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve Glasgow Prognostik Skoru gibi bir dizi periferik kan kaynaklı enflamasyona dayalı skor önerilmiştir (49). Yüksek NLR düzeyinin kolorektal kanserlerde, yüksek PLR

düzeşinin gastrointestinal kanserlerde sağkalımı olumsuz etkilediği bulunmuştur (50). Yüksek NLR ve PLR düzeyinin MK'nde daha düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (51,52). Başka bir çalışmada MK hastalarında NLR düzeyinin cerrahi rezeksiyondan sonra uzak rekürrens riski ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (53).

MK için, enflamatuar mikroçevrede aktive edilmiş immün hücreler tarafından üretilen çoklu sitokin ve kemokinlerin sadece malign transformasyona değil, aynı zamanda kanser hücrelerinin uzak metastazına yol açabilen epitelyalden mezenkimale geçiş sürecine katkı sağladığı bulunmuştur (54). Enflamasyon ve epitelyalden mezenkimale geçiş karşılıklı olarak etkileşir ve pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturarak birbirlerini sürdürürler (55). Ek olarak, enflamatuar sitokinler anjiyogenezi teşvik eder (56) ve kemorezistans ile ilişkilidir (57).

Obezite daha yüksek MK olasılığı ile ilişkilidir. Bu ilişki çoğunlukla östrojen reseptörü (ER) pozitif MK geliştirme eğiliminde olan menopoz sonrası obez kadınlarda yoğunlaşır. Yine de, menopoz durumundan bağımsız olarak, obez kadınlar daha kötü klinik sonuçlara ulaşır (58).

Obezite, özellikle menopoz öncesi kadınlarda daha yüksek ölüm oranları ve daha yüksek kanser rekürrensi olasılığının bir nedeni olabilir (59). Artan vücut yağı, enflamatuar durumu artırabilir ve pro-karsinojenik olayları kolaylaştıran dolaşımdaki hormon düzeylerini etkiler (60). Bu nedenle, daha kötü klinik sonuçlar özellikle VKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda gözlenir. İlginç bir şekilde, postmenopozal kadınlar, uygun VKİ değerlerine rağmen, yüksek yağ hacmi nedeniyle daha kötü klinik sonuçlar gösterme eğilimindedir (61).

## **2.2 PET/BT**

### **2.2.1 PET görüntüleme hakkında temel bilgiler**

#### **2.2.1.a Pozitron emitter radyonüklidlerin üretimi ve genel özellikleri**

Genel olarak yapay radyonüklidler, bazı elementlerin hedef çekirdeğinin daha hafif bir nükleer materyal tarafından bombalandığı bir nükleer reaksiyon ile üretilmektedir (Şekil 1).



**Şekil 1:** Hedef çekirdek A'nın nükleer parçacık a ile bombardıman edildiği ve ürün çekirdeği B ile sonuçlandığı nükleer reaksiyon, reaksiyonun kısa isimlendirmesi A(a,b)B.

PET için çok sayıda radyonüklid standart bir "tıbbi siklotron" kullanılarak rutin olarak üretilebilir. En yaygın kullanılan radyonüklidlerin bazı fiziksel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Bunlardan en önemlisi görüntüleme için mevcut zamanı sınırlayan ve incelenebilecek biyolojik olayların zaman ölçeğini belirleyen fiziksel yarı ömürdür. Tablo 2'de listelenen radyonüklidler, %1.1'lik oranda 1077 keV gama ışını emisyonu ile bozulan galyum 68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) dışında saf  $\beta^+$  yayıcılar olarak kabul edilir (62).

**Tablo 2:** PET görüntülemeye en fazla kullanılan radyonüklidlerin fiziksel özellikleri

Nüklid	Yarı ömür	Maksimum $\beta^+$ enerjisi (MeV)	$\beta^+$ bozunma oranı (%)	Üretim yolu
$^{11}\text{C}$	20.4 dakika	0.96	99	siklotron
$^{13}\text{N}$	9.96 dakika	1.19	100	siklotron
$^{15}\text{O}$	2.04 dakika	1.72	100	siklotron
$^{18}\text{F}$	110 dakika	0.635	97	siklotron
$^{68}\text{Ga}$	67.7 dakika	1.90	89	siklotron ve jeneratör
$^{64}\text{Cu}$	12.7 saat	0.653	17.6	siklotron

$^{11}\text{C}$ : Karbon 11,  $^{13}\text{N}$ : Azot 13,  $^{15}\text{O}$ : Oksijen 15,  $^{18}\text{F}$ : Flor 18,  $^{68}\text{Ga}$ : Galyum 68,  $^{64}\text{Cu}$ : Bakır 64,  $\beta^+$ : Pozitron, MeV: Mega elektron volt

### 2.2.1.b Pozitron bozunması ve annihilasyon radyasyonunun temel fiziği

Çekirdekleri protondan zengin olan radyonüklid atomların kararlı hale gelebilmeleri için her ikisi de izobarik bozunma (kütle numarasının değişmediği ancak atom numarasının değiştiği) süreci olan iki temel yol vardır: elektron yakalama (EC) ya da  $\beta^+$  bozunma.

Ana ve kız radyonüklid arasındaki enerji düzeyi 1022 keV'den daha az olduğunda EC ile bozunma tek yoldur. EC'de iç kabuktaki bir elektronun yakalanması sonrasında çekirdekte bir proton bir nötrona dönüşür.

Eşik değer olan 1022 keV'lik enerji düzeyi aşıldığı zaman hem  $\beta^+$  ile bozunma hem de EC ile bozunma ihtimali vardır. EC bozunma atom numarası büyük radyonüklidlerde baskın yol iken (örneğin  $^{123}\text{I}$ ), atom numarası küçük olan radyonüklidlerde  $\beta^+$  bozunma baskın yoldur (örneğin C-11, N-13, O-15, F-18).

$\beta^+$  bozunmada atom çekirdeğindeki bir proton nötrona dönüşürken bir  $\beta^+$  ve bir nötrino ( $\nu_e$ ) (nötr, sıfır veya ihmal edilebilir kütleyle sahip, çevre malzemeyle etkileşime girmeden kaçan, atom altı bir parçacık) salınımı olur.  $\beta^+$  bozunma şu şekilde formülize edilebilir:



$\beta^+$ ,  $e^-$  ile aynı kütleyle sahip olan ancak pozitif yüke sahip olan antimadde elektrondur.  $\beta^+$  'un kat ettiği mesafe aşağıdaki denklemlerle belirlenen  $\beta^+$  enerjisinin bir fonksiyonudur:

$$\beta^+ \text{ enerjisi} = \text{geçiş enerjisi} - 1022 \text{ keV} - \nu_e \text{ enerjisi}$$

$\beta^+$  kendisini çevreleyen materyalden geçerken  $e^-$  la birleşerek 511 keV'lik bir çift foton yayına kadar veya çok kısa ömürlü pozitronyum olarak adlandırılan partikülü oluşturuncaya kadar enerjisi sürekli azalır. Pozitronyum oldukça kararsızdır ve saniyenin çok kısa bir bölümünde 511 keV'lik foton çiftine bozunur. Her iki durumda da oluşan fotonlar annihilasyon fotonları olarak adlandırılır. Bu fotonlar birbirine yaklaşık  $180^\circ$  zıt yöne yayılır ve enerjilerinin toplamı bir  $\beta^+$  ve  $e^-$  un durgun külesinin toplamı kadardır.

### 2.2.1.c Annihilasyon fotonunun algılanması

Yaklaşık  $180^\circ$  de yayılan annihilasyon fotonları, elektronik kolimasyon prensibi ile karşıt PET dedektörleri tarafından tespit edilir: Annihilasyon fotonlarının gelişi yalnızca dar bir zamanlama penceresi (tipik olarak 3-15 nanosaniye) içinde eş zamanlı geldiklerinde bir olay olarak kaydedilir. Bir zaman penceresi içinde her iki fotonun da tespit edilmesi gerekliliği, PET'te koincidans tespitinin temelini oluşturur. PET algılama ilkesinde, etkileşimin iki dedektör arasında çizilen düz çizgi üzerinde bir yerde gerçekleştiği varsayılır ve bu çizgi yanıt çizgisi veya koincidans çizgisi

olarak adlandırılır. Çok sayıda kesişen koincidans çizgisi oluşturan milyonlarca kayıtlı koincidans olayı, vücuttaki  $\beta^+$  ların miktarı ve konumu hakkında bilgi sağlar.

#### **2.2.1.d F-18 FDG PET/BT**

F-18 yüksek  $\beta^+$  bozunma oranına sahip olması,  $\beta^+$  enerjisinin nispeten düşük olması nedeniyle sağladığı yüksek çözünürlük ve en önemlisi ideal bir yarı ömre sahip olması nedeniyle rutin klinik pratikte en fazla tercih  $\beta^+$  yayıcı radyonükliddir. F-18 içeren en önemli radiotracer F-18 FDG'dir.

F-18 FDG PET/BT görüntüleme ile malignitelerin tanı ve yönetiminde kullanılan morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Bu görüntülemenin tekniği glukoz metabolizmasının in vivo görüntülenmesine dayanmaktadır. Malign tümörler Warburg etkisi olarak adlandırılan, normal doku ile karşılaştırıldığında anerobik glikolize dayalı olarak değiştirilmiş ve artmış bir glukoz metabolizması gösterme eğilimindedir (63).

Bu gerçek nedeniyle, F-18 FDG PET/BT görüntüleme benign ve malign lezyonlar arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmak için klinik rutinde kullanılabilir, tedavi yanıtı tahmin edilebilir ve ayrıca tümörlerin histopatolojik parametreleri yansıtılabilir.

F-18 FDG birikiminin esas olarak glukoz-taşıyıcı ailesi (GLUT) tarafından sağlandığı kabul edilmektedir. Literatüre göre özellikle GLUT 1 ve GLUT 3 alt tipleri FDG alımı için en önemli proteinlerdir ve tümörlerde overekspresyon gösterir (64).

### **2.3 MEME KANSERİNDE F-18 FDG PET/BT'NİN YERİ**

Güncel literatüre ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarına göre, PET/BT MK'nin erken teşhisi için kullanımı rutin değildir (65). Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM), F-18 FDG PET/BT ile onkolojik görüntüleme için prosedür kılavuzları yayınladı (66). Bu kılavuzlara göre F-18 FDG PET/BT MK'nin sistemik evrelemesinde, şüpheli hastalık nüksünün değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

#### **2.3.1 İlk evreleme**

MK evrelemesi, Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) TNM sınıflandırma sistemini takip eder (67). Anatomik evrelendirme birincil tümör boyutunu (T evresi), bölgesel lenf nodu durumunu (N evresi) ve uzak metastazı (M evresi) içerir. T ve N klinik anatomik evreyi belirlemek için fizik muayene ve konvansiyonel meme görüntüleme yöntemleri (mamografi, ultrasonografi ve gerçekleştirilirse MRG) kullanılır. Patolojik anatomik evreleme; T evrelemesi için lumpektomi veya mastektomiden alınan cerrahi numunelere ve aksiller N evrelemesi için sentinel lenf nodu biyopsisi veya tam aksiller diseksiyona dayanır.

Yeni tanı konmuş MK'li tüm hastaların yaklaşık %6'sında başvuru anında uzak metastatik hastalık (M1; evre IV) vardır (68). Uzak metastaz bölgelerinin değerlendirilmesi için görüntüleme çalışması yapılması klinik evreye ve semptomların veya laboratuvar anormalliklerinin varlığına bağlıdır. Erken evre hastalığı (klinik evre 0-IIIB) olan asemptomatik hastalar için sistemik görüntüleme NCCN ve ACR tarafından önerilmemektedir (69). Şüpheli semptomları veya laboratuvar anormallikleri olan ve evre III, lokal olarak ilerlemiş ve enflamatuvar MK olan hastalarda sistemik görüntüleme endikedir (69). İlk evreleme sırasında uzak metastazların keşfi önemlidir. Çünkü klinik tedavi kütatiften palyatif amaca döner.

### **2.3.2 Şüpheli hastalık rekürrensi**

MK'nin yaklaşık %30 ila %40'ı metastatik hastalık olarak tekrarlar ve özellikle hormon reseptörü pozitif MK olan hastalarda ilk tedaviden sonra rekürrens riski on yıllar boyunca devam eder (70). F-18 FDG PET/BT, daha önce MK tedavisi gören hastalarda lokal rekürrenslerin (göğüs duvarı, aksiller ve internal mammarian lenf nodları) yanı sıra uzak metastazların tespiti için de yapılabilir.

### **2.3.3 Tedavi yanıtı belirleme**

#### **2.3.3.a Primer yanıt**

Görüntüleme ile neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bilgiler sağlanır. Neoadjuvan tedavinin tamamlanmasından sonra yapılan görüntüleme ameliyatın kapsamını planlamak için kullanılabilir. Neoadjuvan KT'ye yanıtı değerlendirmede F-18 FDG PET/BT %71 ila %87 arasında bir duyarlılığa ve %66 ila %85 özgüllüğe sahiptir (71).

Hastalara hem F-18 FDG PET/BT hem de meme MRG uygulanan çalışmalarda, tedavi yanıtını tahmin etmede karşılaştırılabilir doğruluk vardır (72). MRG tedavi sonrası rezidüel hastalık yükünü değerlendirmede daha iyi olsa da F-18 FDG PET/BT 1 ila 3 kür KT arasındaki erken yanıtı değerlendirmede daha iyi olabilir (71). F-18 FDG PET/BT'nin neoadjuvan KT'ye yanıtı, hastalığın nüksetmesini ve sağkalımı öngördüğü gösterildiğinden prognostik öneme de sahiptir (73).

### **2.3.3.b Metastatik yanıt**

Tümör yükündeki değişiklikleri değerlendirmek ve hastalık ilerlemesini tanımlamak için tedaviye yanıtın objektif bir ölçümü olarak tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık standart kriterler oluşturulmuştur. Hastalığın ilerlemesinin belirlenmesi sonraki bir tedavi hattında bir değişikliği tetiklediği için klinik olarak önemlidir.

Metabolik değişiklikler tipik olarak tümör boyutu ölçümlerindeki değişikliklerden daha önce meydana gelir. Kemik baskın metastatik MK için tümör metabolik aktivitesindeki değişiklikler tedavi yanıtını BT veya kemik sintigrafisine göre daha iyi yansıtılabilir. Birinci veya ikinci sıra tedavi gören metastatik meme kanserli 65 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada progresyonsuz sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım için F-18 PET/BT'deki metabolik yanıtın kontrastlı BT'deki anatomik yanıtın daha iyi bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (74).

## **2.4 PROGNOTİK BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK F-18 FDG PET/BT**

Şu anda F-18 FDG PET/BT bulguları AJCC prognostik evresinde bir biyobelirteç olarak kullanılmamasına rağmen, F-18 FDG PET/BT ek prognostik bilgi sağlayabilir çünkü yüksek F-18 FDG aviditesi olan MK'lerinin daha kötü sonuçlarla korele olduğu gösterilmiştir (75).

Primer tümörün  $SUV_{max}$ 'ı, PET/BT'nin en sık kullanılan öngörücü parametresi olmuştur. Ancak son çalışmalarda MK'nde MTV ve TLG gibi hacimsel metabolik PET/BT parametrelerinin,  $SUV_{max}$ 'a göre sağkalım ile daha anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (11). MK'nde primer tümörün yüksek MTV veya TLG'si hastalarda advers olay riskini artırırken, tüm vücut tümörünün (primer tümör+metastazlar) yüksek TLG değeri ölüm riskini artırır (75).

RES organlarının aktivasyonu, F-18 FDG PET/BT kullanılarak metabolik aktivite ile ölçülebilir. Çeşitli malign hastalıklarda, KI'nin F-18 FDG alımı, serum enflamatuar

belirteçleri ve klinik sonuçlar ile önemli korelasyonlar göstermiştir (5,76). F-18 FDG alımı temel olarak hücrelerin glukoz metabolizmasını yansıttığından, malign hastalıkları olan hastalarda KI'nin artan F-18 FDG alımının, konakçı enflamatuar yanıtın neden olduğu KI aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (14). İleri T evresi ve uzak rekürrens gelişen MK hastalarında tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT'de KI'nin artmış F-18 FDG alımı gözlenmiştir (77). KI'nin yüksek F-18 FDG tutulum değerleri olan hastaların düşük değerlere sahip olanlardan daha kötü sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (77). Ayrıca bir çalışmada KI/KC F-18 FDG tutulum oranının RFS ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (77).

Kanserde RES'in bir bileşeni olarak D da sistemik enflamatuar yanıt oluşumunda görev alır. D'nin metabolik aktivitesinin akciğer kanseri ve kolanjiokarsinomda bağımsız bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir (78,79). Ayrıca, mide kanseri hastalarında yapılan bir çalışma D metabolizmasının prognozda öngörücü bir rolü olabileceğini göstermiştir (80). Metastatik olmayan MK'li geniş bir hasta kohortunda, evreleme amacıyla yapılan yakın tarihli bir çalışmada D/KC SUV<sub>max</sub> değerinin tümör rekürrensi için güçlü bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (13). Bu nedenle, F-18 FDG PET/BT'de D'nin metabolik aktivitesi, çeşitli kanser hastalarında umut verici bir prognostik gösterge olabilir.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 3.1 HASTA GRUBU

Bu retrospektif çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (tarih: 23.03.2022, karar no: 2022/261; revizyon tarih: 31.05.2023, karar no: 2023/405) alınarak yapıldı.

Çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2013-Kasım 2016 tarihleri arasında histopatolojik olarak MK teşhisi doğrulanmış ve ilk evreleme amacıyla bölümümüze refere edilmiş 349 kadın hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaşları 18'den büyük, tanıdan sonraki ilk üç ay içerisinde opere olan, yalnızca bir memede tümör dokusu bulunan, daha önce kanser öyküsü bulunmayan ve verileri tam olan hastaların çalışma kapsamına alınması planlandı.

F-18 FDG PET/BT'nin çekildiği tarihten en fazla 15 gün önce ve sonrasında kapsayan 30 günlük zaman diliminde tam kan sayımı testi hastane otomasyon sisteminden veya e-nabız sağlık sistemi üzerinden ulaşılamayan hastalar (n:54), hem tanısal amaçlı yapılan biyopsi de hem de küratif cerrahi sonrası patolojik incelemede ER, PR ve HER2'nin immünohistokimyasal olarak belirlenemediği hastalar (n:14), daha öncesinde başka bir malignite teşhisi konmuş hastalar (n:2), F-18 FDG PET/BT çekiminden sonraki üç ay içerisinde opere olmayan hastalar (n:3) ve bilateral MK olan hastalar (n:2) çalışma kapsamı dışına alındı. Ayrıca cerrahi operasyondan sonraki ilk 6 ay içerisinde rekürrens ve/veya ölüm olan hastalar remisyon sağlanmadığı düşünülerek çalışma dışına alındı (n:2).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminde tanı tarihinden itibaren en az 5 yıllık klinik ve/veya radyolojik takibi olmayan hastalar e-nabız sağlık

sistemi üzerinden sorgulandı. E-nabız sağlık sisteminde klinik ve/veya radyolojik verilerine ulaşilabilen hastalar çalışmaya dahil edilirken, verilerine ulaşılamayan hastalar (n:106) alışma dışına alındı.

Hastalar belirlendikten sonra hastaların Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi "Picture Archiving and Communication Systems" (PACS) zerinde kayıtlı evreleme amacıyla yapılmış F-18 FDG PET/BT görüntüleri iç istasyonuna aktarıldı. Teknik nedenlerle görüntülerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı (n:2). F-18 FDG PET/BT görüntüleri incelenen hastalarda ilk evrelemede M1 olan hastalar ve senkron tümör tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı (n:39).

Sonuç olarak kriterlere uyan ve verileri eksiksiz olan 125 hastanın F-18 FDG PET/BT görüntüleri değerlendirildi ve analizleri yapıldı.

## **3.2 PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ**

### **3.2.1 Hasta hazırlığı**

Kliniğimizde tüm F-18 FDG PET/BT randevusu verilen hastalara çekim öncesi uyması gereken kurallar rutin olarak sözel ve yazılı olarak aktarılır. Doğurganlık ağındaki hastalara gebelik şüphesi varlığında F-18 FDG PET/BT çekiminin yapılamayacağı bilgisi verilir.

Diyabetik olmayan hastaların çekimden önce en az 4-6 saat arasında a kalmaları gerektiği belirtilir. Kısa etkili insülin kullanan hastalarda F-18 FDG enjeksiyonundan en geç 4 saat öncesinde, uzun etkili insülin kullanan hastalarda ise en geç 12 saat öncesinde insülin yapmaları gerektiği anlatılır. Böylece hiperglisemi ve egzojen hiperinslinizme bağlı gelişebilecek görüntü bozulmalarının önüne geçilmeye çalışılır.

ekime gelen hastalar F-18 FDG enjeksiyonundan yaklaşık bir saat önce ısı olarak uygun (yaklaşık 23-24 C) odalara alınarak dinlenmeleri sağlanır. Böylece kas dokusu akvitesi ve kahverengi yağ dokusu aktifleşmesi nedeniyle oluşabilecek görüntü bozulmaları nlenmeye çalışılır.

Tüm hastaların F-18 FDG enjeksiyonu öncesinde kan şekeri llr. Kan şekeri 200 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların o günkü çekimleri iptal edilerek başka bir güne randevusu düzenlenir.

Enjeksiyon sırasında hastalara intraket kullanılarak iv damar yolu açılır ve 5 cc serum fizyolojik (SF) damar yolunun kontrolü için puşe olarak verilir. SF'in ekstrevaze olmadığından emin olunduktan sonra hastalara 0.1 miliküri (mCi)/ kg olacak şekilde F-18 FDG enjeksiyonu yapılır. F-18 FDG enjeksiyonundan sonra 5 cc SF damar yolunda F-18 FDG kalmasını engellemek için tekrar puşe edilir. Daha sonrasında intraket çıkarılır.

Enjeksiyondan sonraki 45 dakika-bir saat kadar bir süre boyunca hastaların sessiz ve sakin bir odada dinlenmeleri sağlanır. Hastalar konuşmaması ve fiziksel aktivitede bulunmaması konusunda uyarılır.

Hidrasyon amacıyla hastaların en az 1-1.5 litre su tüketmeleri istenir. Çekim saati gelen hastaların miksiyon yaparak mesane içerisindeki aktivitelerini boşaltmaları istenir.

### **3.2.2 PET/BT çekimi**

F-18 FDG PET/BT çalışmaları, time-of-flight (TOF) özelliği olan 3 boyutlu (3D) PET tarayıcı ve BT ile entegre Philips Gemini TF PET/BT (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA) tarayıcı sisteminde gerçekleştirildi. Cihazın 16 kesitli Brilliance çok dedektörlü sarmal BT kombinasyonunda (120 kVp; 40–120 mA; dilim kalınlığı: 3,75 mm), sürekli spiral tekniği ile görüntüler elde edildi.

BT çekim parametreleri, hastaların vücut kitle indeksine göre 120-140 kV, 50-100 mAS, 0.5 sn BT rotasyonu, 512x512 matrix olacak şekilde ayarlandı. Pozitron emisyon görüntüleri ve bu görüntülerden önce elde edilen BT görüntüleri ve veriler kullanılarak füzyon görüntüleri oluşturuldu. BT görüntülerinin alınması sırasında oral veya IV kontrast madde kullanılmadı.

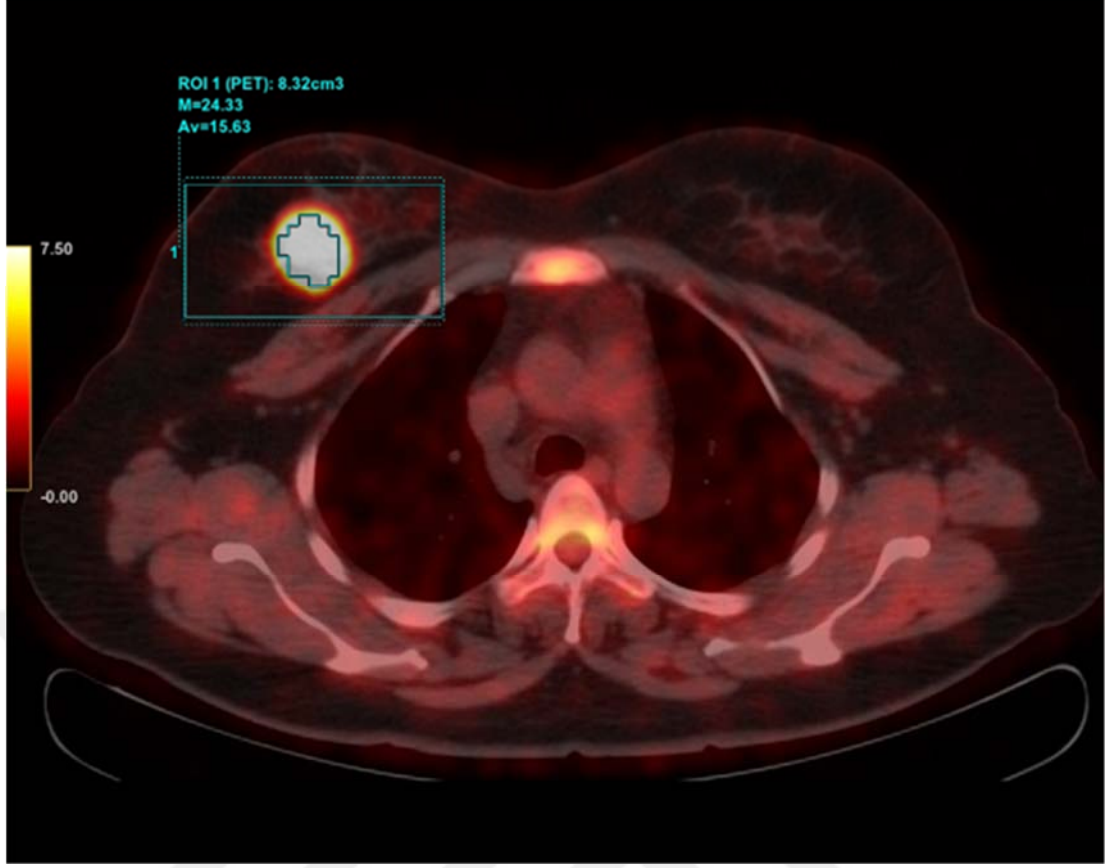
Hibrit cihazın PET bileşeninde lutetium-yttrium oxyorthosilicate (LYSO) kristali mevcut olup, tarama alanı 193 cm uzunluğunda, 12-13 yatak pozisyonunda ve her yatak süresi 1 dk olacak şekilde TOF sistemi ile görüntüler elde edildi. Tarama alanları bazı hastalarda verteksten ayak tabanına, bazı hastalarda ise verteksten uyluk proksimaline kadardı. Tüm vücut taramalarındaki 3D çekim parametreleri, 128x128'lik bir matrise ve her yatak için %50 çakışma ile 18 cm'lik bir FOV'a sahipti.

### 3.3 GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANALİZİ

Görüntüler 3D tüm vücut projeksiyonu (MIP-Maximum Intensity Projection) ve üç farklı düzlemde (aksiyel, sagittal ve koronal) hem görsel hem de semikantitatif olarak değerlendirildi. PET, BT ve ikisinin birleşimi olan füzyon görüntüler eş zamanlı olarak değerlendirildi. Memede izlenen lezyon/lezyonlardan  $SUV_{max}$  değeri bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı.

$$SUV_{max} = \frac{\text{dokuda tutulan FDG dozu (mCi/ml)}}{\text{enjekte edilen FDG dozu (mCi)} \div \text{hastanın kilosunu (gr)}}$$

Primer lezyonda yani memede  $SUV_{max}$  için cut-off değer 0 ve threshold (eşik) değeri 40 olarak ayarlandı. Böylelikle  $SUV_{max}$ 'ın en az %40'ı SUV değerine sahip tüm vokseller ilgi alanı (region of interest, ROI) olarak ölçüldü. Ölçülen voksellerdeki  $SUV_{mean}$  (gr/ml), MTV (ml) ve TLG (gr) değerleri bilgisayar tarafından otomatik olarak ölçüldü (Şekil 2).



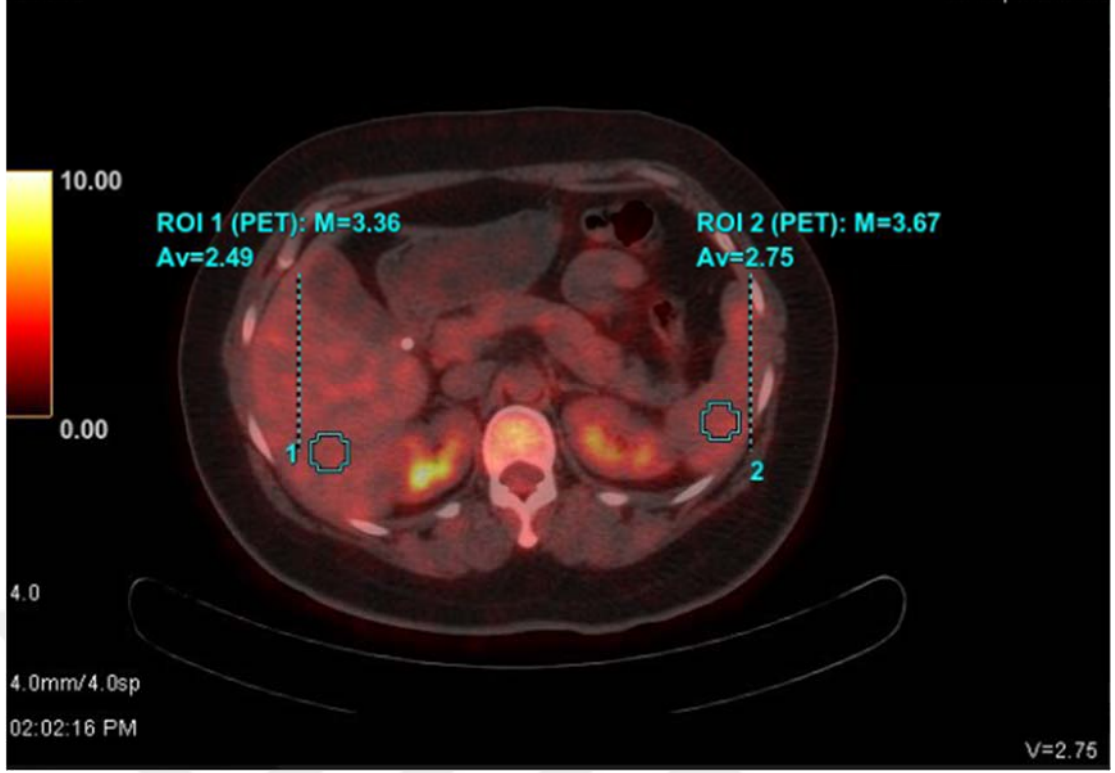
**Şekil 2:** Primer meme lezyonunun metabolik parametrelerinin ölçümü

T11-T12-L1-L2-L3 ve L4. vertebra korpuslarını içeren altı vertebradan merkezi midsagittal hatta gelecek şekilde yaklaşık  $3 \text{ cm}^3$ 'lük sferoid şekilli ROI çizildi (Şekil 3). Çizilen ROI'lerde Kİ'nin  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ve  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  değerleri ölçüldü. Bu altı vertebradan elde edilen  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak Kİ  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  değeri olarak adlandırıldı. Altı vertebradan elde edilen en yüksek  $\text{SUV}_{\text{max}}$  değeri Kİ  $\text{SUV}_{\text{max}}$  değeri olarak adlandırıldı. Hastaların BT görüntülerinde bu vertebralardan herhangi birinde anormal bir görünüm (osteoskleroz, hemanjiom vb.) olduğunda F-18 FDG tutulumunu etkileyebileceğinden ilgili vertebra yerine torakal vertebraların herhangi birinden rastgele olacak şekilde ölçüm yapıldı.

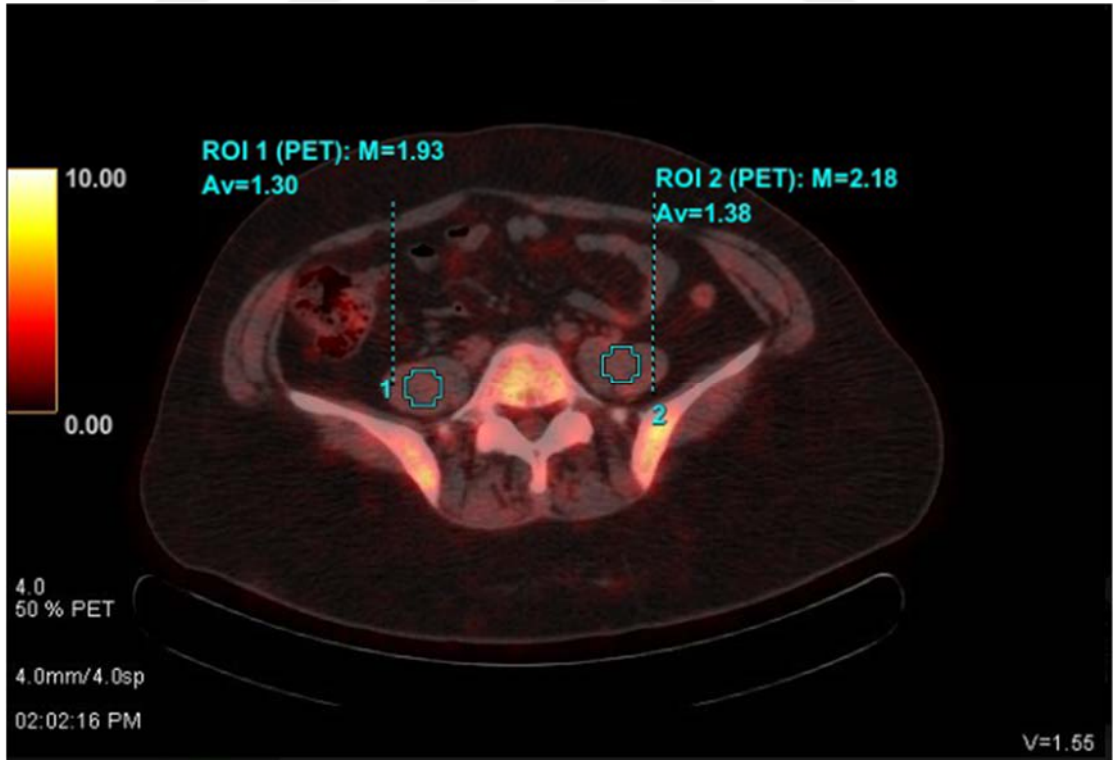


**Şekil 3:** Kemik iliği metabolik parametrelerinin ölçümü

Hastaların KC segment 6'dan, D alt polünden ve ve L5. vertebra düzeyinde her iki PK'den yaklaşık 3 cm<sup>3</sup> 'lük sferoid şekilli ROI çizildi. Çizilen ROI'lerde KC, D ve PK SUV<sub>max</sub> ve SUV<sub>mean</sub> değerleri ölçüldü. Daha sonra PK'lerden elde edilen değerlerin aritmetik ortalaması alındı (Şekil 4 ve 5).



Şekil 4: Karaciğer ve dalağın metabolik parametrelerinin ölçümü



Şekil 5: Psoas kasının metabolik parametrelerinin ölçümü

### 3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin kıyasal değerlendirmesinde “ki-kare” testleri kullanıldı (Pearson, Fisher Exact test ve Kendall’s tau b). p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli değişkenlerin korelasyon analizinde “Spearman korelasyon testi” uygulandı. p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Total rekürrens, uzak rekürrens (uzak metastaz), ölüm durumu ve kemik metastazı risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çoklu ikili lojistik regresyon analizi uygulandı.  $p < 0,25$  olasılık düzeyindeki önemli değişkenler çoklu modele dahil edildi ve uzak rekürrens, total rekürrens, kemik metastazı ve ölüm durumunun bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon (LR) analizi kullanılarak ileriye doğru eleme yapıldı. Risk oranları %95 güven aralıkları ile verildi. MK biyobelirteçleriyle total rekürrens, uzak rekürrens, ölüm durumu ve kemik metastazı durumunu tahmin etmek için ROC (Receiver operating characteristics) analizi kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alan %95 güven aralık değerleriyle verildi. MK biyobelirteçleri için optimum cut-off değerinin belirlenmesinde Youden indexi kullanıldı. Biyobelirteç için tanı istatistikleri (Sensitivity, Specificity, Pozitive predictive value, Negative predictive value) hesaplandı ve %95 güven aralıkları ile verildi. Analizler TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Türkiye, [www.turcosa.com.tr](http://www.turcosa.com.tr)) istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 HASTALARIN ve PML'İN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen 125 MK'li hastanın tamamı kadındı. Hastaların yaşları 24 ila 81 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 49,24'tü. Ayrıca hastaların VKİ'leri 17,6 ila 54,1 arasında değişmekteydi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Hastaların genel özellikleri

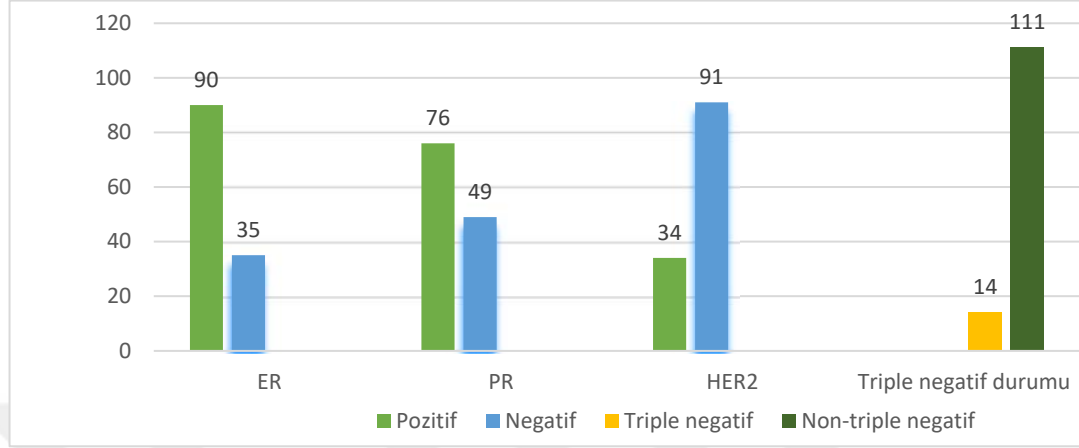
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	24	81	49,24	11,792
VKİ	17,63	54,08	29,5527	5,49165

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Hastalar T evresi açısından incelendiğinde 28 hasta T1, 79 hasta T2, 11 hasta T3 ve 7 hasta T4 evresindeydi.

Hastalar Allred skorlama sistemine göre immünohistokimyasal açıdan incelendiğinde (0-2 puan: negatif, 3-8 puan: pozitif) 35 hasta ER-, 90 hasta ER+; 49 hasta PR-, 76 hasta PR+'ti. Hastaların 91'i HER2 negatif, 32 hasta HER2 3+'ti. İki hasta HER2 durumu açısından 2+'ti. Bu iki hastanın floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile HER2 açısından pozitif olduğuna karar verilmişti. Toplamda 34 hasta HER2+'ti ve 14 hasta triple negatifti (ER-, PR-, HER2-) (Şekil 6). Hastaların 28'inin Ki67 indeksi 1 iken (proliferasyon indeksi<%14) 97 hastanın Ki67 indeksi 2 (proliferasyon indeksi≥%14) idi. Hastaların 66'sında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) veya

aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) ile patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu metastazı vardı.



**Şekil 6:** Hastaların immünohistokimyasal reseptör durumu

Hastalar PML'nin metabolik parametreleri açısından oldukça heterojen bir gruptu (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların PML metabolik parametreleri

	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
SUV <sub>max</sub>	1,19	54,59	9,2570	7,58680
SUV <sub>mean</sub>	0,63	34,48	5,4809	4,62792
MTV	1,28	140,00	12,9331	20,80893
TLG	2,10	723,80	62,8355	103,58110

SUV<sub>max</sub>: Maksimum standart uptake değeri (g/mL), SUV<sub>mean</sub>: Ortalama standart uptake değeri (gr/mL), MTV: Metabolik tümör volüme (cm<sup>3</sup>), TLG: Total lezyon glikoliz (gr)

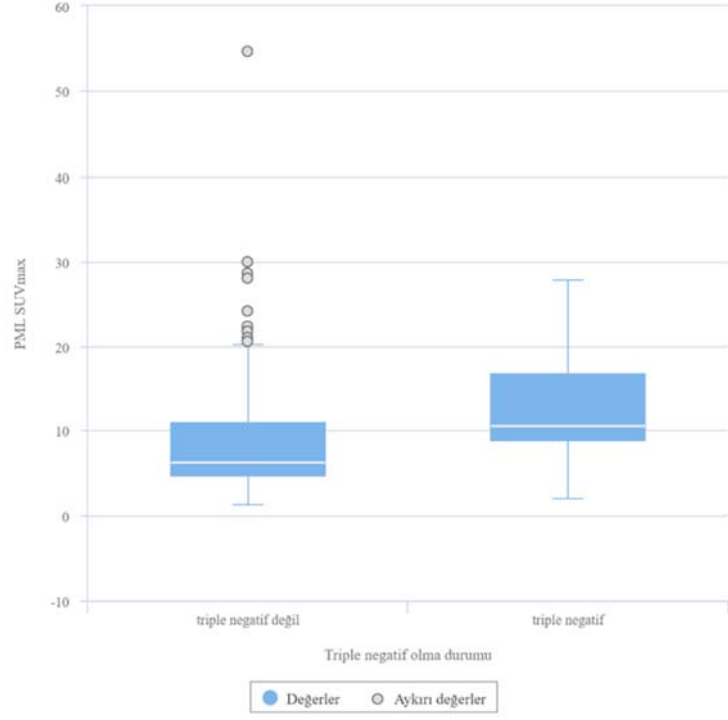
## 4.2 F-18 FDG PET/BT PARAMETRELERİNİN İLİŞKİLİ OLDUĞU FAKTÖRLER

### 4.2.1 Patolojik özellikler ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler

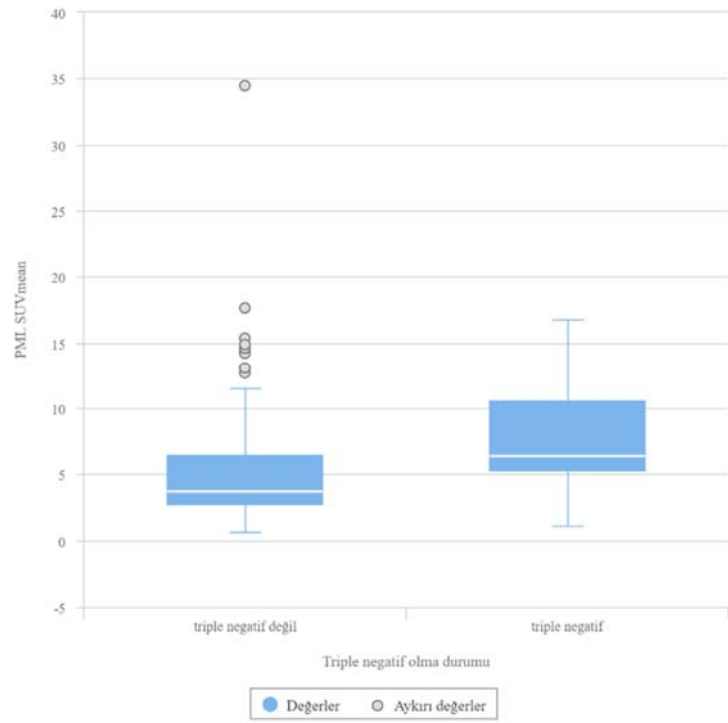
Hastaların patolojik T evresi ile PML  $SUV_{max}$  ve  $SUV_{mean}$  arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izleniyordu [p: 0.006 (post-Hoc analizde farklılık T1-T4 arasında, p: 0.021),  $SUV_{mean}$  için p: 0.014 (post-Hoc analizde farklılık T1-T4 arasında, p: 0.036)].

Hastaların immünohistokimyasal reseptör durumları ile PML'nin metabolik parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde HER2 reseptörü ile PML değerleri arasında ilişki bulunmazken; ER negatif olanlarda (p değerleri sırasıyla: 0.014, 0.009, 0.002) ve Ki67 indeksi 2 olanlarda (p değerleri sırasıyla 0.002, 0.002, 0.045)  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$  ve TLG değerleri, PR negatif olanlarda MTV ve TLG değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (p değerleri sırasıyla: 0.039 ve 0.002).

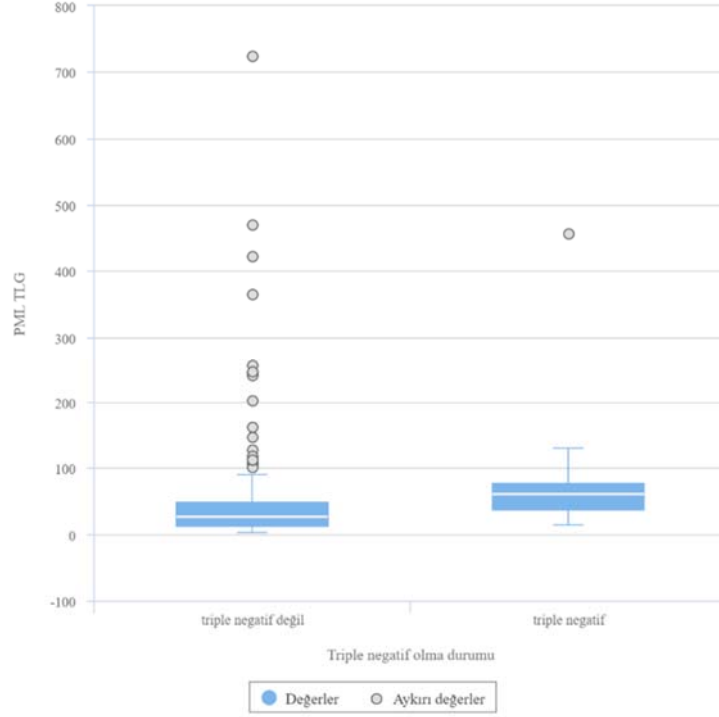
Hastaların triple negatif olma durumları ile PML'nin metabolik parametreleri arasındaki ilişki inceleğinde  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$  ve TLG değerleri triple negatif olanlarda non-triple negatiflere göre daha yüksekken MTV ile istatistiksel bir anlamlı farklılık izlenmedi (p değerleri sırasıyla 0.005, 0.003, 0.005 ve 0.296) (Şekil 7a, 7b, 7c).



**Şekil 7a:** PML SUV<sub>max</sub> ile triple negatif olma durumu arasındaki ilişki (p: 0.005)



**Şekil 7b:** Triple negatiflik ile PML SUV<sub>mean</sub> ilişkisi (p: 0.003)



**Şekil 7c:** Triple negatiflik ile PML TLG ilişkisi (p: 0.005)

#### 4.2.2 Aksiller lenf nodu metastazı ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler

Patolojik olarak kanıtlanmış aksiller lenf nodu metastazı ile PML'nin metabolik parametreleri arasında herhangi bir anlamlı istatistiksel ilişki izlenmiyordu ( $p > 0.05$ ).

KC, Kİ, D ve PK'den elde edilen F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri ile aksiller lenf nodu metastazı arasında ilişki izlenmiyordu.

F-18 FDG PET/BT'de aksiller metastazı patolojik olarak doğrulanmış 66 hastanın 56'sı aksiller tutulum açısından metastatik olarak raporlanırken, 10'u aksiller tutulum açısından negatif olarak raporlanmıştı. Buna karşılık F-18 FDG PET/BT'de aksiller tutulum açısından metastatik olarak raporlanan 10 hastada patolojik olarak lenf nodu metastazı tespit edilmedi (F-18 FDG PET/BT için sensitivite: %84.8, spesifite: %83.1). Sonuç olarak F-18 FDG PET/BT MK'nin aksilla metastazını değerlendirme açısından patolojik değerlendirme ile kıyaslandığında yüksek bir doğruluk oranı gösteriyordu (Kendall's tau b değeri: 0.679, p değeri: 0.000) (Tablo 5).

**Tablo 5:** F-18 FDG PET/BT’de izlenen metastatik lenf nodlarının referans tanı yöntemi olan SLNB ve ALND ile karşılaştırılması

		SLNB veya ALND		Toplam
		Pozitif	Negatif	
F-18 FDG PET/BT	Pozitif	56	10	66
	Negatif	10	49	59
Toplam		66	59	125

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi, ALND: Aksiller lenf nodu diseksiyonu

#### 4.2.3 Serum enflamatur belirteçleri ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler

PML metabolik parametreleri ile serum enflamatur belirteçleri (platelet, lenfosit, nötrofil, albümin, PLR ve NLR) arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Platelet düzeyi ile Kİ/D  $SUV_{max}$  ( $r: 0.2275$ ,  $p: 0.011$ ), PK  $SUV_{mean}$  ( $r: 0.248$ ,  $p: 0.005$ ), PK  $SUV_{max}$  ( $r: 0.2821$ ,  $p: 0.001$ ) arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu.

Nötrofil düzeyi ile Kİ/D  $SUV_{max}$  değişkenleri arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ( $r: 0.24$ ,  $p: 0.007$ ).

Lenfosit, albümin, PLR ve NLR düzeyleri ile KC, Kİ, D ve PK’den elde edilen F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı korelasyon izlenmedi ( $p>0.05$ ).

#### 4.2.4 VKİ ile F-18 FDG PET/BT metabolik parametreleri arasındaki ilişkiler

Hastaların VKİ değerleri ile PML metabolik parametreleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı korelasyon izlenmedi ( $p>0.05$ ).

VKİ ile KC  $SUV_{mean}$  arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ( $r=0.2707$ ,  $p=0.002$ ) ve KC  $SUV_{max}$  arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izleniyordu ( $r=0.3943$ ,  $p<0.001$ ).

VKİ ile Kİ  $SUV_{mean}$  arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ( $r=0.2902$ ,  $p=0.001$ ) ve Kİ  $SUV_{max}$  arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izleniyordu ( $r=0.4638$ ,  $p<0.001$ ).

VKİ ile D SUV<sub>mean</sub> arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ( $r=0.3841$ ,  $p<0.001$ ), D SUV<sub>max</sub> arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izleniyordu ( $r=0.4912$ ,  $p<0.001$ ).

VKİ ile PK SUV<sub>max</sub> arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı ( $r=0.5148$ ,  $p<0.001$ ), PK SUV<sub>mean</sub> arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı ( $r=0.4347$ ,  $p<0.001$ ) ve PK/KC SUV<sub>max</sub> oranı arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izleniyordu ( $r=0.1998$ ,  $p=0.025$ ).

#### 4.2.5 PML metabolik parametrelerinin KC, Kİ, D ve PK metabolik parametreleri ile ilişkisi

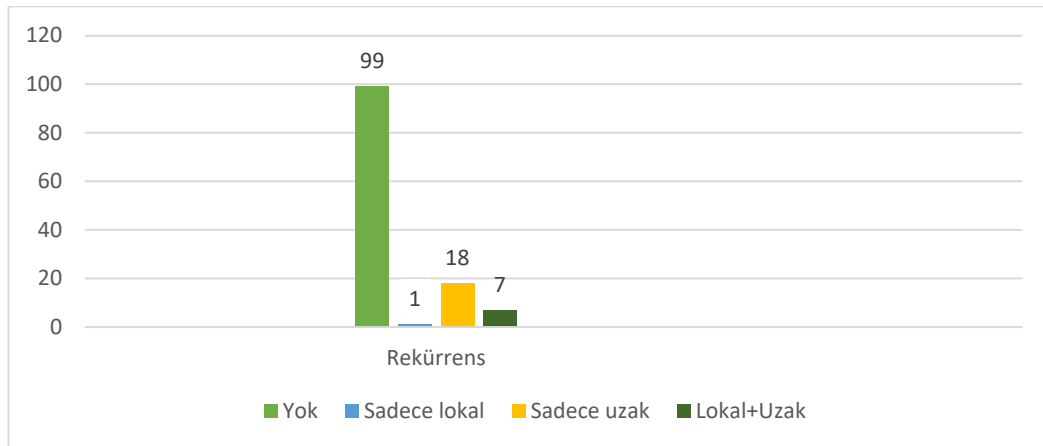
PML SUV<sub>mean</sub> ile Kİ SUV<sub>mean</sub> ve D SUV<sub>mean</sub> arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi (sırasıyla  $r: 0.2189$ ,  $p: 0.014$  ve  $r: 0.2196$ ,  $p: 0.014$ ).

Ayrıca PML SUV<sub>max</sub> ve D SUV<sub>max</sub> değişkenleri arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ( $r: 0.243$ ,  $p: 0.006$ ).

Diğer PML parametreleri ile KC, Kİ, D ve PK arasında herhangi bir anlamlı istatistiksel korelasyon izlenmedi.

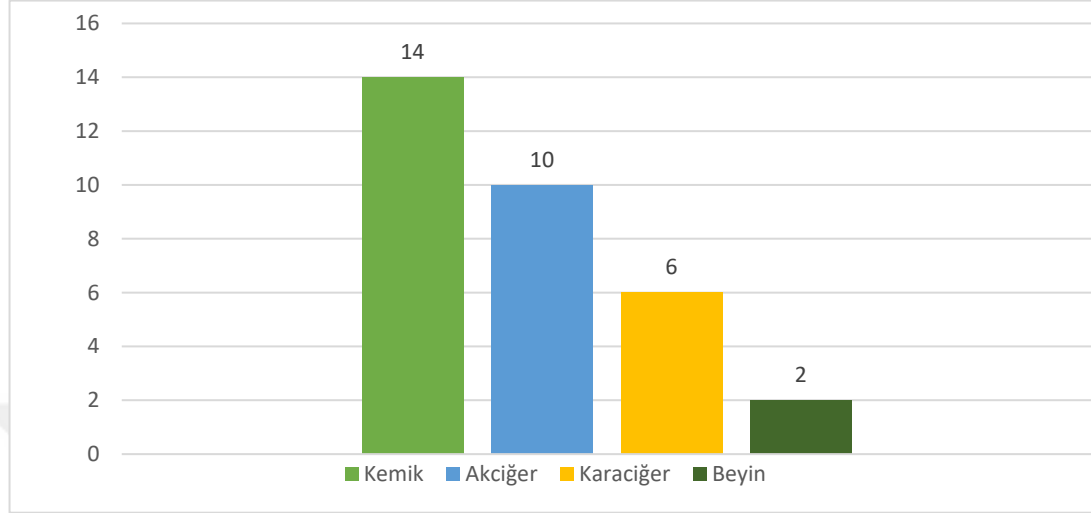
### 4.3 REKÜRRENS GELİŞME DURUMU İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Beş yıllık takipte 99 hastada rekürrens gelişmezken 1 hastada sadece lokal rekürrens, 18 hastada sadece uzak rekürrens, 7 hastada ise hem lokal hem de uzak rekürrens olmak üzere toplam 26 hastada (%20.8) rekürrens gelişti (Şekil 8).



Şekil 8: Hastaların 5 yıllık takibinde rekürrens gelişimi

Hastalarda uzak rekürrens en sık meydana geldiği organlar sırasıyla kemik (n:14), akciğer (n:10), KC (n:6) ve beyin (n:2) (Şekil 9).



**Şekil 9:** Uzak metastazın en fazla izlendiği organlar

Uzak rekürrens meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçlarının değerlendirmesinde tek değişkenli lojistik regresyon analizinde patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu tutulumu (p: 0,012), F-18 FDG PET/BT’de aksiller lenf nodu tutulumu izlenmesi (p: 0.012), PML MTV değeri (p: 0.019), PML TLG değeri (p: 0.030), HER2 reseptör pozitifliği (p: 0.039) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde  $p < 0.25$  çıkan değişkenlerle oluşturulan çeşitli modellerin çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu tutulumu ile (p: 0.003) ve PML MTV (p: 0.050) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6:** Uzak rekürrens meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 CI)	p-value	OR (%95 CI)	p-value
Tanı yaşı	0,984(0,947-1,023)	0,425	-	-
VKİ	0,957(0,878-1,043)	0,317	-	-
Patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu metastazı	3,571(1,316-9,690)	<b>0,012</b>	3,025(1,091-8,386)	<b>0,033</b>
PML SUV <sub>max</sub>	1,004(0,948-1,062)	0,898	-	-
PML SUV <sub>mean</sub>	1,009(0,920-1,106)	0,855	-	-

PML MTV	1,025(1,004-1,047)	<b>0,019</b>	1,022(1,000-1,044)	<b>0,050</b>
PML TLG	1,004(1,000-1,008)	<b>0,030</b>	-	-
Kİ SUV <sub>mean</sub>	1,256(0,853-1,849)	0,248	-	-
Kİ SUV <sub>max</sub>	1,113(0,861-1,439)	0,412	-	-
KC SUV <sub>mean</sub>	1,067(0,502-2,266)	0,866	-	-
KC SUV <sub>max</sub>	0,913(0,507-1,641)	0,760	-	-
D SUV <sub>mean</sub>	1,234(0,484-3,145)	0,659	-	-
D SUV <sub>max</sub>	1,151(0,564-2,352)	0,699	-	-
PK SUV <sub>mean</sub>	4,037(0,777-20,976)	0,097	-	-
PK SUV <sub>max</sub>	0,912(0,303-2,749)	0,870	-	-
Kİ/KC SUV <sub>mean</sub>	1,457(0,562-3,780)	0,439	-	-
Kİ/KC SUV <sub>max</sub>	1,292(0,534-3,124)	0,570	-	-
Kİ/D SUV <sub>mean</sub>	1,358(0,423-4,362)	0,607	-	-
Kİ/D SUV <sub>max</sub>	0,995(0,345-2,875)	0,993	-	-
PK/KC SUV <sub>mean</sub>	8,663(0,258-290,938)	0,229	-	-
PK/KC SUV <sub>max</sub>	0,458(0,045-4,647)	0,509	-	-
D/KC SUV <sub>mean</sub>	1,560(0,099-24,617)	0,752	-	-
D/KC SUV <sub>max</sub>	2,497(0,210-29,624)	0,468	-	-
ER durumu	1,272(0,492-3,287)	0,619	-	-
PR durumu	1,043(0,426-2,553)	0,927	-	-
HER2 durumu	2,630(1,052-6,579)	<b>0,039</b>	-	-
Ki67 indeksi	1,195(0,404-3,536)	0,748	-	-
Triple negatif	1,103(0,283-4,295)	0,887	-	-
Platelet düzeyi	0,998(0,992-1,005)	0,588	-	-
Nötrofil düzeyi	1,086(0,957-1,233)	0,202	-	-
Lenfosit düzeyi	1,019(0,688-1,511)	0,924	-	-
PLR	0,998(0,992-1,004)	0,528	-	-
NLR	1,005(0,884-1,143)	0,937	-	-
Albümin düzeyi	0,583(0,236-1,444)	0,244	-	-

Uzak rekürrenste:

PML MTV için eğri altındaki alan (EAA) değeri 0.6812, duyarlılık %72.0, seçicilik %67.0, kesim değeri  $\geq 8.58$ 'di.

PML TLG için EAA değeri 0.698, duyarlılık %72.0, seçicilik %66.0, kesim değeri  $\geq 39.3965$ 'ti.

Total rekürrens meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde tek değişkenli lojistik regresyon analizinde patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu tutulumu (p: 0.024), PML MTV değeri (p: 0.022), PML TLG değeri (p: 0.037) ve HER2 reseptör pozitifliği (p: 0.017) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde  $p < 0.25$  çıkan değişkenlerle oluşturulan çeşitli modellerin çok değişkenli lojistik

regresyon analizlerinde HER2 reseptör pozitifliği (p: 0.053) istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7:** Total rekürrens meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 CI)	p-value	OR (%95 CI)	p-value
Tanı yaşı	0,987(0,950-1,025)	0,486	-	-
VKİ	0,962(0,884-1,046)	0,365	-	-
Patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu metastazı	3,003(1,159-7,782)	<b>0,024</b>	-	-
PML SUV <sub>max</sub>	1,001(0,945-1,059)	0,984	-	-
PML SUV <sub>mean</sub>	1,003(0,914-1,100)	0,952	-	-
PML MTV	1,025(1,003-1,046)	<b>0,022</b>	1,022(1,001-1,045)	<b>0,044</b>
PML TLG	1,004(1,000-1,008)	<b>0,037</b>	-	-
Kİ SUV <sub>mean</sub>	1,286(0,868-1,905)	0,210	-	-
Kİ SUV <sub>max</sub>	1,136(0,880-1,467)	0,327	-	-
KC SUV <sub>mean</sub>	1,017(0,483-2,142)	0,965	-	-
KC SUV <sub>max</sub>	0,917(0,515-1,634)	0,769	-	-
D SUV <sub>mean</sub>	1,441(0,575-3,611)	0,436	-	-
D SUV <sub>max</sub>	1,322(0,657-2,660)	0,433	-	-
PK SUV <sub>mean</sub>	4,397(0,857-22,548)	0,076	-	-
PK SUV <sub>max</sub>	1,207(0,418-3,487)	0,728	-	-
Kİ/KC SUV <sub>mean</sub>	1,624(0,635-4,153)	0,312	-	-
Kİ/KC SUV <sub>max</sub>	1,383(0,582-3,286)	0,462	-	-
Kİ/D SUV <sub>mean</sub>	1,285(0,404-4,085)	0,671	-	-
Kİ/D SUV <sub>max</sub>	0,951(0,332-2,727)	0,926	-	-
PK/KC SUV <sub>mean</sub>	12,788(0,396-413,260)	0,151	-	-
PK/KC SUV <sub>max</sub>	0,954(0,108-8,447)	0,966	-	-
D/KC SUV <sub>mean</sub>	3,898(0,271-56,075)	0,317	-	-
D/KC SUV <sub>max</sub>	4,100(0,367-45,841)	0,252	-	-
ER durumu	1,486(0,590-3,744)	0,400	-	-
PR durumu	1,177(0,490-2,830)	0,715	-	-
HER2 durumu	3,000(1,214-7,416)	<b>0,017</b>	0,376(0,147-9,962)	<b>0,041</b>
Ki67 indeksi	1,271(0,431-3,747)	0,664	-	-
Triple negatif	1,043(0,269-4,052)	0,951	-	-
Platelet düzeyi	0,999(0,992-1,005)	0,651	-	-
Nötrofil düzeyi	1,082(0,954-1,227)	0,221	-	-
Lenfosit düzeyi	1,073(0,736-1,564)	0,715	-	-
PLR	0,997(0,991-1,004)	0,437	-	-
NLR	0,999(0,874-1,141)	0,983	-	-
Albümin düzeyi	0,538(0,218-1,325)	0,177	-	-

Total rekürrenste:

PML MTV için EAA değeri 0.6748, duyarlılık %69.2, testinin seçicilik %66.7, kesim değeri  $\geq 8.58$ 'di.

PML TLG değeri için EAA değeri 0.6853, duyarlılık %57.7, seçicilik %77.8, kesim değeri  $\geq 47.3005$ 'ti.

#### 4.4 KEMİK METASTAZI GELİŞMESİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

MK'nde kemik metastazı gelişmesi mortaliteyle yakın ilişkili olduğundan bu duruma yol açabilecek nedenler ayrıca değerlendirildi.

Kemik metastazı meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçlarının değerlendirmesinde tek değişkenli lojistik regresyon analizinde PML MTV değeri (p: 0.013) ve PML TLG değeri (p: 0.016) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu tutulumu ise anlamlılığa yakın bulundu (p: 0.052). Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde  $p < 0.25$  çıkan değişkenlerle oluşturulan çeşitli modellerin çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde Kİ  $SUV_{mean}$  değeri istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu (p: 0.057) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Kemik metastazı meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 CI)	p-value	OR (%95 CI)	p-value
Tanı yaşı	0,985(0,937-1,035)	0,541	-	-
VKİ	0,908(0,805-1,025)	0,118	0,822(0,692-0,976)	<b>0,025</b>
Patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu metastazı	3,733(0,988-14,112)	<b>0,052</b>	-	-
PML $SUV_{max}$	1,033(0,972-1,097)	0,294	-	-
PML $SUV_{mean}$	1,064(0,967-1,172)	0,201	1,119(0,999-1,253)	<b>0,052</b>
PML MTV	1,025(1,005-1,045)	<b>0,013</b>	1,029(1,006-1,052)	<b>0,013</b>
PML TLG	1,005(1,001-1,009)	<b>0,016</b>	-	-
Kİ $SUV_{mean}$	1,640(0,958-2,807)	0,072	1,845(0,976-3,488)	<b>0,060</b>
Kİ $SUV_{max}$	1,276(0,949-1,717)	0,106	-	-
KC $SUV_{mean}$	1,616(0,638-4,092)	0,311	-	-

KC SUV <sub>max</sub>	1,438(0,731-2,828)	0,292	-	-
D SUV <sub>mean</sub>	2,837(0,884-9,100)	0,080	-	-
D SUV <sub>max</sub>	1,907(0,800-4,550)	0,145	-	-
PK SUV <sub>mean</sub>	3,395(0,463-24,875)	0,229	-	-
PK SUV <sub>max</sub>	1,418(0,374-5,382)	0,607	-	-
Kİ/KC SUV <sub>mean</sub>	2,131(0,718-6,322)	0,173	-	-
Kİ/KC SUV <sub>max</sub>	1,481(0,517-4,240)	0,465	-	-
Kİ/D SUV <sub>mean</sub>	2,050(0,515-8,156)	0,308	-	-
Kİ/D SUV <sub>max</sub>	1,383(0,3954,849)	0,612	-	-
PK/KC SUV <sub>mean</sub>	0,985(0,009-108,283)	0,995	-	-
PK/KC SUV <sub>max</sub>	0,321(0,015-6,716)	0,464	-	-
D/KC SUV <sub>mean</sub>	3,906(0,137-11,282)	0,425	-	-
D/KC SUV <sub>max</sub>	1,421(0,059-34,486)	0,829	-	-
ER durumu	1,032(0,301-3,537)	0,960	-	-
PR durumu	1,182(0,372-3,761)	0,777	-	-
HER2 durumu	1,571(0,486-5,073)	0,450	-	-
Ki67 indeksi	1,835(0,386-8,734)	0,446	-	-
Triple negatif	0,580(0,070-4,805)	0,614	-	-
Platelet düzeyi	0,996(0,988-1,005)	0,406	-	-
Nötrofil düzeyi	1,001(0,834-1,202)	0,991	-	-
Lenfosit düzeyi	1,263(0,823-1,939)	0,286	-	-
PLR	0,996(0,986-1,006)	0,406	-	-
NLR	0,871(0,541-1,401)	0,569	-	-
Albümin düzeyi	0,394(0,127-1,219)	0,106	-	-

Kemik metastazı meydana gelmesinde:

VKİ için EAA değeri 0.6293, duyarlılık %85.6, seçicilik %42.9, kesim değeri  $\leq 24.84$ 'tü.

PML SUV<sub>mean</sub> için EAA değeri 0.5914, duyarlılık %35.71, seçicilik %91, kesim değeri  $\geq 10.28$ 'di.

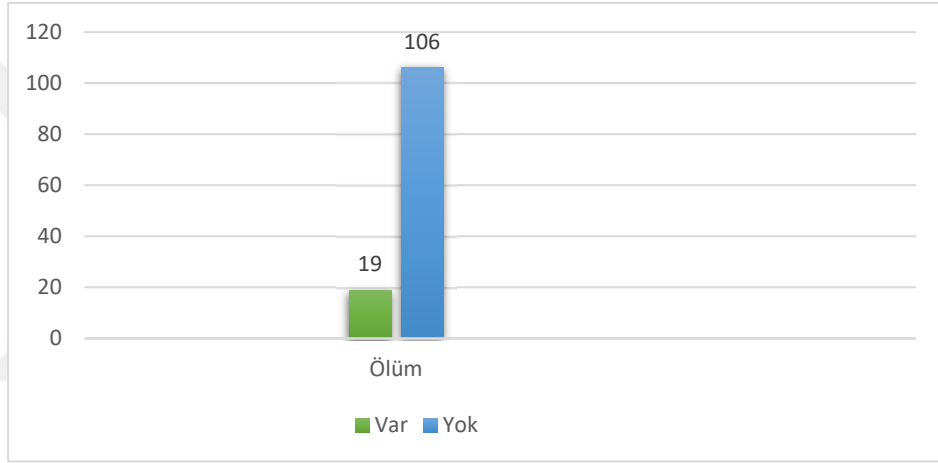
PML MTV için EAA değeri 0.7056, duyarlılık %78.6, seçicilik %64.0, kesim değeri  $\geq 8.58$ 'di.

TLG için EAA değeri 0.7555, duyarlılık %85.7, seçicilik %64.0, kesim değeri  $\geq 39.3965$ 'ti.

Kİ SUV<sub>mean</sub> için EAA değeri 0.6464, duyarlılık %78.6, seçicilik %58.6, kesim değeri  $\geq 2.8316$ 'ydi.

#### 4.5 ÖLÜM İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Rekürrensın meydana geldiği toplam 26 hastanın 19'unda tanı konduktan sonraki ilk beş yıl içerisinde ölüm gerçekleşti. Rekürrens gelişmeyen hastaların hiçbirinde ölüm olayı gözlenmedi (Şekil 10).



**Şekil 10:** Beş yıllık takipte hastalarda ölüm gelişmesi durumu

Ölüm meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde tek değişkenli analizde PML MTV değeri (p: 0.019), PML TLG değeri (p: 0.044), D/KC SUV<sub>max</sub> oranı (p: 0.031) HER2 reseptör pozitifliği (p: 0.050), platelet düzeyi (p: 0.040), albümin düzeyi (p: 0.045) ve kemik metastazı gelişme durumu (p: 0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizde  $p < 0.25$  çıkan değişkenlerle oluşturulan çeşitli modellerin multipl lojistik regresyon analizlerinde platelet düzeyi (p: 0.008), nötrofil düzeyi (p: 0.030) ve PK/KC SUV<sub>mean</sub> oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9:** Ölüm meydana gelme riski tahmininde binary lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 CI)	p-value	OR (%95 CI)	p-value
Tanı yaşı	0,991(0,944-1,041)	0,729	-	-
VKİ	1,007(0,911-1,113)	0,887	-	-
Patolojik olarak doğrulanmış aksiller lenf nodu metastazı	2,455(0,727-8,298)	0,148	-	-
PML SUV <sub>max</sub>	1,008(0,941-1,080)	0,821	-	-
PML SUV <sub>mean</sub>	1,018(0,912-1,137)	0,746	-	-
PML MTV	1,019(1,000-1,039)	<b>0,044</b>	-	-
PML TLG	1,003(0,999-1,007)	0,160	-	-
Kİ SUV <sub>mean</sub>	1,240(0,819-1,879)	0,310	-	-
Kİ SUV <sub>max</sub>	1,119(0,834-1,500)	0,453	-	-
KC SUV <sub>mean</sub>	0,438(0,148-1,293)	0,135	-	-
KC SUV <sub>max</sub>	0,469(0,192-1,145)	0,096	-	-
D SUV <sub>mean</sub>	0,926(0,277-3,095)	0,901	-	-
D SUV <sub>max</sub>	0,999(0,399-2,501)	0,998	-	-
PK SUV <sub>mean</sub>	2,007(0,257-15,657)	0,506	-	-
PK SUV <sub>max</sub>	0,515(0,113-2,340)	0,390	-	-
Kİ/KC SUV <sub>mean</sub>	2,558(0,851-7,691)	0,095	-	-
Kİ/KC SUV <sub>max</sub>	2,154(0,792-5,859)	0,133	-	-
Kİ/D SUV <sub>mean</sub>	1,540(0,368-6,436)	0,554	-	-
Kİ/D SUV <sub>max</sub>	0,939(0,240-3,668)	0,928	-	-
PK/KC SUV <sub>mean</sub>	56,314(0,861-3684,815)	0,059	568,016(3,231-99851,912)	<b>0,016</b>
PK/KC SUV <sub>max</sub>	1,541(0,102-23,363)	0,755	-	-
D/KC SUV <sub>mean</sub>	22,748(0,895-578,438)	0,058	-	-
D/KC SUV <sub>max</sub>	24,243(1,348-436,153)	<b>0,031</b>	-	-
ER durumu	1,500(0,465-4,836)	0,497	-	-
PR durumu	1,186(0,385-3,654)	0,766	-	-
HER2 durumu	3,111(1,001-9,668)	<b>0,050</b>	-	-
Ki67 indeksi	1,066(0,276-4,120)	0,926	-	-
Triple negatif	1,724(0,208-14,290)	0,614	-	-

Platelet düzeyi	0,990(0,980-1,000)	<b>0,040</b>	0,978(0,965-,992)	<b>0,002</b>
Nötrofil düzeyi	1,144(0,991-1,321)	<b>0,066</b>	1,376(1,043-1,815)	<b>0,024</b>
Lenfosit düzeyi	1,096(0,685-1,754)	0,702	-	-
PLR	0,988(0,976-1,000)	0,054	-	-
NLR	1,030(0,905-1,173)	0,652	-	-
Albümin düzeyi	0,312(0,100-0,975)	<b>0,045</b>	0,243(0,066-0,889)	<b>0,033</b>

Ölüm olayında:

PML MTV için eğri EAA değeri 0.6947, duyarlılık %78.6, seçicilik %65.8, kesim değeri  $\geq 9.28$ 'di.

PK/KC  $SUV_{mean}$  için EAA değeri 0.61, duyarlılık %57.1, seçicilik %72.1, kesim değeri  $\geq 0.47$ 'ydi.

D/KC  $SUV_{max}$  için EAA değeri 0.65, duyarlılık %50.0, seçicilik %82.0, kesim değeri  $\geq 1.03$ 'tü.

Platelet düzeyi için EAA değeri 0.7111, duyarlılık %71.4, seçicilik %63.1, kesim değeri  $\leq 261000$ 'di.

Nötrofil düzeyi için EAA değeri 0.5785, duyarlılık %42.9, seçicilik %75.7, kesim değeri  $\geq 5430$ 'du.

Albümin düzeyi için EAA değeri 0.6454, duyarlılık %57.1, seçicilik %69.3, kesim değeri  $\leq 4.26$ 'ydi.

## 5.TARTIŞMA

MK, dünya çapında yetişkin kadınlarda en sık görülen kanserdir ve beş yıllık sağkalım oranı %90 olan olumlu bir prognoza sahiptir (81). Erken evre hastalık için beş yıllık sağkalım oranı %99, lokal ileri hastalık için %86 iken uzak metastaz varlığında %26-27'lik bir beş yıllık sağkalım oranı ile prognoz kötü bir hale gelir (1). Erken evre veya lokal ileri evre hastalığı olan MK'li hastaların yaklaşık %30'unda rekürrens izlenir (82).

Rekürrens riskini belirlemek için hastanın tanı yaşı, tümörün boyutu, derecesi, hormonal reseptör durumu, vasküler invazyon durumu, HER2 pozitifliği ve nodal metastaz durumuna göre risk kategorileri tanımlanır. Kişiselleştirilmiş tedavi çağından geçtiğimiz günümüzde bu prognostik biyobelirteçler erken teşhis edilen MK hastalarının uygun yönetimi için yeterli değildir (83). Bu nedenle rekürrens riskini değerlendirmek için başka kriterlere ihtiyaç vardır.

Tümör biyolojisine ek olarak, tümör metabolizmasının değerlendirilmesi ile hastalık prognozunun ve rekürrens riskinin daha doğru tahmin edilmesi sağlanabilir. Glukoz tüketimi kanser hücrelerinin proliferasyonu ile ilişkilidir (84). F-18 FDG PET/BT tümörlerdeki glukoz metabolizmasını semikantitatif olarak gösterebilen noninvaziv moleküler bir tanı yöntemidir. Malignite derecesini ve MK'nin invazivliğini bir ölçüde yansıtabilir (85). Ayrıca F-18 FDG PET/BT'nin MK'nin prognozunu öngörmede rolü olduğu saptanmıştır (86).

Tümör agresifliğini göstermek için  $SUV_{max}$  klinikte en yaygın kullanılan parametre olmasına rağmen, tüm tümör kütlelerini değil yalnızca en yüksek yoğunluklu pikseli gösterir. MK'nde  $SUV_{max}$  değeri yüksek olan tümörlerin kötü prognozla ilişkili olduğunu öne süren birkaç rapor varken, diğerleri SUV değerlerinin benzer bir prognostik gücünü bulamamıştır (87,88).

Çalışmamızda PML  $SUV_{max}$  ve  $SUV_{mean}$  değeri rekürrensi ve ölümü tahmin etmede herhangi bir prognostik değer göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Bunun muhtemel açıklaması tümör heterojenliğinin varlığıdır. MK'nin heterojenliği arttıkça PML  $SUV_{max}$ 'ın tümörün metabolik özelliklerini yansıtmaya gücü azalacaktır. Bu nedenle PML'nin invazivliğini ve metastaz yapabilme kapasitesini tüm tümör alanı içerisindeki en yüksek yoğunluklu tek bir pikseli ifade eden  $SUV_{max}$  değeri ile tek başına değerlendirmek doğru olmayacaktır.

Pak K ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MK'nin heterojen bir hastalık olması nedeniyle tümör yükünü yansıtmak için  $SUV_{max}$  dışında MTV ve TLG gibi hacimsel metabolik parametrelerin de gerekli olduğu bildirilmiştir (75). Yapılan farklı çalışmalarda MK'nde MTV ve TLG değerlerinin sağkalımı  $SUV_{max}$ 'tan daha iyi düzeyde öngördüğü bildirilmiştir (11,12,86). Bununla birlikte, MK'de hacimsel metabolik parametrelerin prognostik rolünü bildiren çalışmaların sonuçları tutarsızlık göstermektedir (89,90).

Çalışmamızda PML MTV değerinin yüksek olması ilk beş yıl içerisinde gelişebilecek uzak rekürrens riskini tek ( $p: 0.019$ ) ve çok değişkenli analizde ( $p: 0.050$ ), total rekürrens riskini tek ( $p: 0.022$ ) ve çok değişkenli analizde ( $p: 0.044$ ), ölüm riskini tek değişkenli analizde ( $p: 0.044$ ) artırıyordu. Yine benzer şekilde PML TLG değerinin yüksek olması ilk beş yıl içerisindeki uzak ( $p: 0.030$ ) ve total rekürrens riskini tek değişkenli analizde ( $p: 0.037$ ) artırıyordu. Ancak PML TLG ile ilk beş yıl içerisinde gelişebilecek ölüm olayı arasında herhangi bir istatistiksel ilişki bulunamadı ( $p> 0.05$ ). PML TLG değeri ilk beş yıldaki ölüm gelişme riski için iyi bir prognostik performans sergileyememiş olsa da hem PML MTV'nin hem de PML TLG'nin  $SUV_{max}$ 'a kıyasla hastalık prognozunu tahmin etmede daha başarılı olduğu barizdir. Bu nedenle tüm MK'li hastaların F-18 FDG PET/BT görüntüleri değerlendirilirken PML MTV ve TLG değerlerinin değerlendirilmesi hastalık rekürrensi ve ölüm riski yüksek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızda PML MTV değeri  $8.58 \text{ cm}^3$ 'ten yüksek olması durumunda uzak ve total rekürrens riskinin,  $9.28 \text{ cm}^3$ 'ten büyük olması durumunda ise ölüm riskinin arttığı gösterildi. Ayrıca PML TLG'nin  $39.4 \text{ g}$ 'dan yüksek olması durumunda uzak rekürrens riskinin,  $47.3 \text{ g}$ 'dan yüksek olması durumunda total rekürrens riskinin arttığı gösterildi. PML MTV ve TLG'nin sağladığı bu prognostik değer nedeniyle ilk

evrelemede yüksek PML MTV ve TLG değerine sahip hastalar daha sıkı kontrollere tabi tutulmalıdır.

ER/PR durumu, prognostik ve prediktif bir biyobelirteç olarak önemlidir ve ER/PR durumunun değerlendirilmesi, onlarca yıldır MK'nin yönetimi için rutin değerlendirmenin bir parçası olmuştur (91,92). Cerci SS ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MK'de primer lezyonun artmış  $SUV_{max}$  değerinin daha yüksek nükleer derece, negatif hormon reseptör durumu, triple negatiflik ve yüksek Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili olduğu, ER ve PR negatif tümörlerde pozitif olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bir F-18 FDG alımının mevcut olduğu, triple negatif tümörlerin triple negatif olmayanlara göre daha fazla  $SUV_{max}$  değerine sahip olduğu ve ER Allred skorunun  $SUV_{max}$ 'ı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu belirlendi (93). Ayrıca birçok çalışmada MK'de malign hücrelerin proliferasyon düzeyi ve bu proliferasyon düzeyini yansıtan Ki-67 indeksi ile primer lezyonun F-18 FDG alımı arasında pozitif ilişkiler tespit edildi (94,95).

Çalışmamızda benzer şekilde ER negatif, triple negatif ve Ki-67 indeksi 2 olan hastalarda PML  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$  ve TLG değerleri ER pozitif, non-triple negatif ve Ki-67 indeksi 1 olan hastalara göre; PR negatif olanlarda MTV ve TLG değerleri PR pozitif olanlara göre daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ancak bu ER/PR reseptör negatifliğinin ve histolojik grade yüksekliğinin olumsuz prognoza yol açtığı tespit edilemedi ( $p > 0.05$ ).

HER2 ekspresyonu gösteren MK'leri agresiftir ve kötü prognostik özellik gösterirler (96). Şanlı Y ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HER2 pozitifliğinin PML  $SUV_{max}$  değerini artırdığını gösterse de (97) Kim BS ve Sung SH tarafından yapılan başka bir dizi çalışma HER2 pozitifliği ve  $SUV_{max}$  arasında bir ilişki gösterilememiştir (98).

Çalışmamızda diğer immünohistokimyasal parametrelerin aksine HER2 pozitifliği ve/veya negatifliği PML metabolik parametreleri ile ilişkili değildi. Buna rağmen ilginç bir şekilde HER2 pozitifliği ile ilk beş yıl içerisinde uzak rekürrens gelişme riski arasında tek değişkenli analizde ( $p: 0.039$ ); total rekürrens gelişme riski arasında ise tek ( $p: 0.017$ ) ve çok değişkenli analizde ( $p: 0.041$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar gözlemlendi. Ayrıca HER2 pozitifliği ile ölüm arasında tek değişkenli analizde ( $p: 0.050$ ) istatistiksel anlamlı sonuçlar bulundu. Bu durum HER2

pozitifliğine bağlı gelişen kötü prognozun kanserin yüksek glukoz metabolizmasından farklı neden veya nedenlerden kaynaklandığını gösteriyor olabilir. Bu bulgulara dayanarak her ne kadar HER2'yi hedefleyen trastumuzab gibi monoklonal antikorlar ile MK'de başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da HER2 pozitifliğinin hala güncel bir problem olarak varlığını koruduğu düşünülebilir.

TNMK'nin diğer MK alt tiplerine göre daha kötü bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Hastalar ilk tanıda ileri evre, daha erken rekürrens ve azalmış genel sağkalım dahil olmak üzere daha agresif bir klinik seyir ile başvurur (99,100). Ancak çalışmamızda her ne kadar TNMK'li hastalarda PML'nin bazı metabolik parametreleri daha yüksek bulunmuş olsa da triple negatif olma durumu rekürrens ve ölüm gelişme riski ile ilişkili değildi ( $p>0.05$ ). Bu durumun oluşmasındaki en olası neden bu çalışmanın tanı anında metastatik olmayan hastalarda yapılmış olmasıdır. Tanı anında M1 ve/veya senkron tümörü olan 39 hasta çalışma kapsamı dışında tutulmuştu.

An YS ve ark. tarafından yapılan, 173 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada PML MTV'nin aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkisi gösterilmiştir (101). Ancak çalışmamızda aksiller lenf nodu metastazı ile PML metabolik parametreleri arasında ilişki bulunmuyordu. Bu farklılık muhtemelen iki çalışmanın hasta grupları arasında T evresinin farklılığından kaynaklanmaktadır. An YS ve ark. tarafından yapılan çalışmada T1 evre hastaların oranı çalışmamızdaki T1 evre hastaların oranına göre daha fazlaydı (sırasıyla %39 ve %22). Ayrıca An YS ve ark. tarafından yapılan çalışmada hiç T4 hasta yoktu.

Aksiller lenf nodu metastazının saptanması evreleme, tedavi ve prognoz açısından primer MK'li hastaların yönetimini önemli ölçüde etkiler (28). Aksiller lenf nodu metastazı varlığı lokal veya uzak rekürrens ilişkilidir (102).

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde aksiller lenf nodu metastazı varlığı ile uzak rekürrens arasında tek değişkenli ( $p: 0.012$ ) ve çok değişkenli analizde ( $p: 0.033$ ), total rekürrens gelişiminde ise tek değişkenli analizde ( $p: 0.024$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu. Buna karşılık aksiller lenf nodu metastazı varlığı ölüm gelişme riski için direkt olarak bir risk faktörü değildi ( $p>0.05$ ).

Enflamasyon; çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi kanser ile sigara, obezite, hiperglisemi, alkol, UV ışığı, radyasyon ve ayrıca kronik bakteriyel, viral veya

parazitik enfeksiyonlar arasındaki bağlantıdır (103). Sistemik enflamatuar yanıtın bileşenleri olarak lenfositler, nötrofiller ve trombositlerin karsinogenez ve tümör progresyonunda önemli bir rolü olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir (47,48). Ferroni P ark. tarafından 475 MK'li hastada yapılan prospektif bir çalışmada tedavi öncesi yüksek NLR düzeyinin cerrahi rezeksiyondan sonra uzak rekürrens riski ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (53).

Çalışmamızda ilk beş yılda meydana gelebilecek ölüm riski ile nötrofil sayılarının yüksek olmasının tek (p:0.066) ve çok değişkenli analizde (p: 0.024); serum albümin düzeyinin düşük olmasının tek (p: 0.045) ve çok değişkenli analizde (p: 0.033) istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmesine karşın Ferroni P ve ark. tarafından yapılan çalışmanın aksine NLR düzeyinin rekürrens ve ölüm ile ilişkisi bulunamadı (p>0.05). Bu farklılık hasta grupları arasındaki preoperatif ve postoperatif tedavi farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Primer tümörün değerlendirilmesine ek olarak, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda maligniteye karşı gelişen sistemik enflamatuar yanıtın derecesinin F-18 FDG PET/BT ile Kİ'nin F-18 FDG alımını ölçerek değerlendirilebileceğini gösterilmiştir (104,105). Kİ'nin F-18 FDG alımı esas olarak immün hücrelerin glikoz metabolizmasını yansıttığından, malign hastalıkları olan hastalarda Kİ'nin artan F-18 FDG alımının, konakçı enflamatuar yanıtın neden olduğu Kİ aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (14). Lee JW ve ark. tarafından 345 kişilik hasta grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada Kİ'nin yüksek F-18 FDG tutulum değerleri olan hastaların düşük değerlere sahip olanlardan daha kötü sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (77). Ayrıca aynı çalışmada Kİ/KC F-18 FDG tutulum oranının RFS ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulunmuştur (77).

Çalışmamızda Kİ'den elde edilen metabolik parametrelerin rekürrens ve ölüm gelişme riski arasında ilişki bulunamadı (p>0.05). Lee JW ve ark.'nın yaptığı çalışmada daha büyük bir örneklem büyüklüğü olması veya farklı istatistiksel metotların kullanılması farklı sonuçlar bulunmasına sebep olmuş olabilir (77). Bununla birlikte çalışmamızda yüksek Kİ SUV<sub>mean</sub> değeri ile ilk beş yıl içerisinde gelişebilecek kemik metastazı riski arasında çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olabilecek ilişki bulundu (p: 0.060). Hemen hemen tüm kanser türlerinde kemik metastazı gelişmesi hastalığın fatal gideceğinin bir göstergesidir.

Henüz kemik metastazı gelişmeden risk altında olan hastaların önceden belirlenmesi mortalite oranlarının azaltılmasında yardımcı olabilir.

Kanserde RES'in bir bileşeni olarak D sistemik enflamatuar yanıt oluşumunda görev alır. Seban RD ve ark. tarafından metastatik olmayan MK'li geniş bir hasta kohortunda, evreleme amacıyla yapılan yakın tarihli bir çalışmada D/KC SUV<sub>max</sub> değerinin tümör rekürrensi için güçlü bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (13).

Çalışmamızda D/KC SUV<sub>max</sub> değeri tümör rekürrensi için bir risk faktörü olarak bulunamadı (p>0.05). Bununla birlikte rekürrens riskinden bağımsız olarak daha yüksek D/KC SUV<sub>max</sub> değeri olan hastalarda tek değişkenli analizde ilk beş yıl içerisinde ölüm meydana gelme riski daha fazlaydı (p: 0.031).

Wong A ve ark. tarafından malign melanomlu hastalarda yapılan yakın tarihli bir çalışmada D/KC SUV<sub>max</sub> oranı >1.1 olan hastaların ipilimumab tedavisine daha az yanıt verdiği bulunmuştur (106). Bildiğimiz kadarıyla MK'li hastalarda D/KC SUV<sub>max</sub> oranı ile herhangi bir KT ajanının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. MK'nde bu konuya yönelik yapılacak prospektif çalışmalar D metabolizması ile hastalık prognozu arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Obezite, MK hastalarında hormon reseptör durumu ve menopoz durumundan bağımsız olarak azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (107). Ancak Wiebe N ve ark. tarafından geniş bir popülasyonda yapılan yakın tarihli bir çalışmada yaş, cinsiyet ve sigara içimi için düzeltme yapıldıktan sonra VKİ ile mortalite arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunamadı (108). Çalışmamızda benzer şekilde VKİ ile ölüm gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak ilginç bir şekilde VKİ'nin düşük olması kemik metastazı için çok değişkenli analizde (p: 0.025) risk faktörüydü. Bu durumun meydana gelmesinde, zayıf olan kadın hastalardaki azalmış kemik mineral yoğunluğu kemik metastazı gelişmesinde rol oynuyor olabilir.

Gilbert CA ve ark. ile Picon-Ruiz M ve ark. tarafından yapılan farklı çalışmalarda obez bireylerin adipoz dokusunun, enflamatuar sitokinler ve mediatörler üreterek kanser invazyonunu ve metastazını destekleyen bir ortam yarattığı gösterilmiştir (109,110). Ellulu MS ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada enflamasyonun obezite ile mortalite arasındaki bağlantı olduğu bulunmuştur (111).

Çalışmamızda VKİ ile KC  $SUV_{mean}$ , KC  $SUV_{max}$ , Kİ  $SUV_{mean}$ , Kİ  $SUV_{max}$ , D  $SUV_{mean}$ , D  $SUV_{max}$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Bu durum artan VKİ'nin neden olduğu enflamasyonun F-18 FDG PET/BT ile gösterilebileceği anlamına gelebilir.

Fryk E ve ark. tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada hiperinsülineminin obezite ve mortalite arasındaki bağlantı olduğu bulunmuştur (112). Yakın bir zamanda Wiebe N ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada artmış VKİ'nin açlık insülin düzeyini artırdığını göstermiştir (108). İnsülin direncinin kanser gelişimine neden olduğu ve kanserde kötü bir prognostik faktör olduğuna dair artan bir görüş vardır (16,17). Iwase T ve ark. ile Gallagher EJ ve ark. tarafından yapılan farklı çalışmalarda insülin direncinin MK'de kötü bir prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur (113,114). Kim JY ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada yüksek PK  $SUV_{max}$  değerinin mevcut ve yeni başlayan metabolik bozukluk için umut verici bir veki belirteç olabileceği öne sürülmüştür (18). Kim K ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise yüksek PK  $SUV_{max}$  düzeyinin MK'li hastalarda daha kısa RFS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

Çalışmamızda artmış VKİ'nin; PK  $SUV_{max}$ , PK  $SUV_{mean}$  değerlerinde ve PK/KC  $SUV_{max}$  oranında artışa neden olduğu bulundu. Çalışmamızda ayrıca artmış PK/KC  $SUV_{mean}$  düzeyi ile ilk beş yıl içerisinde gelişebilecek ölüm riski arasında çok değişkenli analizde (p:0.016) istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu. Bu durum F-18 FDG PET/BT ile artan VKİ'nin neden olduğu insülin direncinin gösterilebileceği ve ölüm açısından yüksek riskli hastaların belirlenebileceği anlamına gelebilir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, hastaların metabolik hastalık durumlarının bilinmemesi, primer küratif cerrahi sonrasında hastalara uygulanan farklı tedavi protokollerinin (RT, KT ve hormonoterapi) ve MK'nin patolojik subgruplarının ayrı ayrı değerlendirmeye alınmamış olması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Çalışmamızın güçlü yanı ise sansürlü veri olmamasıdır.

## SONUÇ

Günümüzde MK'nin prognozunun tahmin edilmesinde TNM evrelendirmesi dışında ek biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu aşikardır. Son zamanlarda MK'nin hormon reseptör durumu ve bazı genetik parametreler MK'nde prognostik biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçlerin önemli dezavantajları arasında tümör dokusu örneği gerektirmesi ve yüksek maliyetli olması yer almaktadır. Tümör heterojenliği nedeniyle elde edilen bulgular tüm tümör dokusunu yansıtamayabilir. Ayrıca tümör dokusunun patolojik özellikleri zaman içerisinde değişim gösterebileceği için prognoz tahmininde kullanılan parametreler kalıcı olmayabilir.

MK'de F-18 FDG PET/BT bulguları hala biyobelirteç olarak yerini almamıştır. Oysaki tanı anında uzak metastaz tespit edilmeyen MK'li hastalarda ilk evreleme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT'den elde edilen çeşitli metabolik ölçümler ile hangi hastaların rekürrens ve ölüm açısından yüksek risk altında olduğu belirlenebilir.

Rutin klinikte en fazla kullanılan metabolik PET/BT parametresi  $SUV_{max}$  tümör dokusundaki en yoğun pikseli yansıtır. Ancak tümör dokusunun heterojen olabilmesi nedeniyle  $SUV_{max}$  tümörün tamamını yansıtamayabilir. PML MTV ve TLG değerleri primer lezyonun tüm voksellerini yansıtacağı için tümör heterojenitesine rağmen başarılı prognostik veriler sağlayabilir.

Günümüzde tümöre sekonder gelişen enflamatuar sürecin çeşitli mekanizmalarla tümörün yayılmasına katkı sağladığı bilinmektedir. RES organlarından elde edilen metabolik parametreler ile tümöre karşı gelişen enflamasyonun varlığı ve derecesi gösterebilir. Meydana gelen bu enflamasyon obez hastalarda daha şiddetli olabilir ve RES'in metabolik aktivite düzeyi primer lezyonun agresivitesini büyük oranda yansıtabilir. Birçok hastada görsel olarak değerlendirildiğinde herhangi bir patoloji

tespit edilmeyen RES'in niceliksel olarak değerlendirilmesi hangi hastaların rekürrens ve ölüm riski açısından daha yüksek riskli grupta yer aldığını belirleyerek hastaların klinik takibini ve tedavisini büyük oranda değiştirilebilir. Özellikle KI'nin ilk evreleme çalışmasındaki  $SUV_{mean}$  değeri hastalarda ilerde gelişmesi muhtemel kemik metastazlarını öngörmek için eşsiz bir fırsat sağlayabilir. Bu sayede uzak rekürrensin meydana gelmesi önlenir, geciktirilebilir ve uzak rekürrens erken tespit edilerek daha etkili tedaviler uygulanabilir ve mortalite oranı düşürülebilir. Dahası gelecekte bu bulgular ile hangi hastaların antienflamatuar tedavi alması durumunda prognozun iyiye gidebileceği saptanabilir.

Yine insülin direncini göstermek açısından iyi bir temsilci olan PK metabolik parametrelerinden elde edilen veriler özellikle VKİ yüksek hastalarda insülin direncinin saptanarak kanser prognozunun iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.

Tüm bunların uygun maliyetli olması, tekrarlanabilir olması ve değerlendirme için tümör dokusuna ihtiyaç göstermemesi F-18 FDG PET/BT'nin en büyük avantajları arasında yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-249.
2. Lee JW, Kim SY, Han SW, et al. [18F]FDG uptake of bone marrow on PET/CT for predicting distant recurrence in breast cancer patients after surgical resection. *EJNMMI Res*. 2020;10:72. doi:10.1186/s13550-020-00660-y
3. Lee JW, Seo KH, Kim ES, Lee SM. The role of 18 F-fluorodeoxyglucose uptake of bone marrow on PET/CT in predicting clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *European radiology*. 2017;27(5):1912-1921.
4. Lee JW, Lee MS, Chung IK, Son MW, Cho YS, Lee SM. Clinical implication of FDG uptake of bone marrow on PET/CT in gastric cancer patients with surgical resection. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(13):2385.
5. Lee JW, Baek MJ, Ahn TS, Lee SM. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake of bone marrow on PET/CT can predict prognosis in patients with colorectal cancer after curative surgical resection. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(2):187-194.
6. Bang JI, Yoon HJ, Kim BS. Clinical utility of FDG uptake within reticuloendothelial system on F-18 FDG PET/CT for prediction of tumor recurrence in breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208861. doi:10.1371/journal.pone.0208861
7. Kadariya Y, Menges CW, Talarchek J, et al. Inflammation-Related IL1 $\beta$ /IL1R Signaling Promotes the Development of Asbestos-Induced Malignant

- Mesothelioma IL1 $\beta$ /IL1R Signaling Promotes Mesothelioma Development. *Cancer Prevention Research*. 2016;9(5):406-414.
8. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(3):139-154.
  9. Greten FR, Grivnickov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41.
  10. Albrengues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018;361(6409):eaao4227.
  11. Garcia-Vicente AM, Perez-Beteta J, Amo-Salas M, et al. Predictive and prognostic potential of volume-based metabolic variables obtained by a baseline 18F-FDG PET/CT in breast cancer with neoadjuvant chemotherapy indication. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2018;37(2):73-79.
  12. Ege Aktas G, Taştekin E, Sarikaya A. Assessment of biological and clinical aggressiveness of invasive ductal breast cancer using baseline 18F-FDG PET/CT-derived volumetric parameters. *Nuclear medicine communications*. 2018;39(1):83-93.
  13. Seban RD, Rouzier R, Latouche A, et al. Total metabolic tumor volume and spleen metabolism on baseline [18F]-FDG PET/CT as independent prognostic biomarkers of recurrence in resected breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48(11):3560-3570. doi:10.1007/s00259-021-05322-2
  14. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Annals of nuclear medicine*. 2009;23(7):643-649.
  15. Lee JH, Lee HS, Kim S, et al. Prognostic significance of bone marrow and spleen 18F-FDG uptake in patients with colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-10.
  16. Goodwin PJ. Obesity, insulin resistance and breast cancer outcomes. *The Breast*. 2015;24:S56-S59.

17. Amin MN, Hussain MS, Sarwar MS, et al. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1213-1224.
18. Kim JY, Jun DW, Choi J, Nam E, Son D, Choi YY. Psoas muscle fluorine-18-labelled fluoro-2-deoxy-d-glucose uptake associated with the incidence of existing and incipient metabolic derangement. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10(4):894-902.
19. Kim K, Kim IJ, Pak K, et al. Prognostic value of metabolic activity of the psoas muscle evaluated by preoperative 18F-FDG PET-CT in breast cancer: a retrospective cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2021;21:1151. doi:10.1186/s12885-021-08886-2
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
22. Mousavi SM, Hemminki K. Cancer incidence, trends, and survival among immigrants to Sweden. *European Journal of Cancer Prevention*. 2015;24:S1-S63.
23. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *The oncologist*. 2013;18(S2):26-34.
24. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 1994;12(5):888-894.
25. Lambertini M, Pinto AC, Ameye L, et al. The prognostic performance of Adjuvant! Online and Nottingham Prognostic Index in young breast cancer patients. *British journal of cancer*. 2016;115(12):1471-1478.
26. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *Journal of clinical oncology*. 2019;37(7):559.

27. Chen X, Xu D, Li X, et al. Latest overview of the cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors in breast cancer: the past, the present and the future. *Journal of Cancer*. 2019;10(26):6608.
28. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106535.
29. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist*. 2004;9(6):606-616.
30. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *International journal of cancer*. 2013;133(4):929-936.
31. Yeo B, Zabaglo L, Hills M, Dodson A, Smith I, Dowsett M. Clinical utility of the IHC4+ C score in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective decision impact study. *British journal of cancer*. 2015;113(3):390-395.
32. Carroll J. EJE PRIZE 2016: mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. *European journal of endocrinology*. 2016;175(1):R41-R49.
33. Carroll JS, Hickey TE, Tarulli GA, Williams M, Tilley WD. Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(1):54-64.
34. Chung I, Reichelt M, Shao L, et al. High cell-surface density of HER2 deforms cell membranes. *Nature communications*. 2016;7(1):1-11.
35. Kim C, Lee J, Lee W, Kim A. Changes in intrinsic subtype of breast cancer during tumor progression in the same patient. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):15184.
36. Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, Anker P, Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer and metastasis reviews*. 2016;35(3):347-376.
37. Agassi R, Czeiger D, Shaked G, et al. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer. *American journal of clinical pathology*. 2015;143(1):18-24.
38. Rossi G, Mu Z, Rademaker AW, et al. Cell-free DNA and circulating tumor cells: comprehensive liquid biopsy analysis in advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(3):560-568.

39. Kodahl AR, Lyng MB, Binder H, et al. Novel circulating microRNA signature as a potential non-invasive multi-marker test in ER-positive early-stage breast cancer: a case control study. *Molecular oncology*. 2014;8(5):874-883.
40. Jung EJ, Santarpia L, Kim J, et al. Plasma microRNA 210 levels correlate with sensitivity to trastuzumab and tumor presence in breast cancer patients. *Cancer*. 2012;118(10):2603-2614.
41. Kong W, He L, Richards EJ, et al. Upregulation of miRNA-155 promotes tumour angiogenesis by targeting VHL and is associated with poor prognosis and triple-negative breast cancer. *Oncogene*. 2014;33(6):679-689.
42. Mei M, Ren Y, Zhou X, et al. Downregulation of miR-21 enhances chemotherapeutic effect of taxol in breast carcinoma cells. *Technology in cancer research & treatment*. 2010;9(1):77-86.
43. Stankevicius L, Almeida da Silva AP, Ventura dos Passos F, et al. MiR-34a is up-regulated in response to low dose, low energy X-ray induced DNA damage in breast cells. *Radiation oncology*. 2013;8(1):1-8.
44. Kato M, Paranjape T, Ullrich R, et al. The mir-34 microRNA is required for the DNA damage response in vivo in *C. elegans* and in vitro in human breast cancer cells. *Oncogene*. 2009;28(25):2419-2424.
45. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The lancet*. 2001;357(9255):539-545.
46. Qiao Y, Yang T, Gan Y, et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC cancer*. 2018;18(1):1-57.
47. Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res*. 2011;71(7):2411-2416. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2583
48. Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res*. 2013;15(4):207. doi:10.1186/bcr3425
49. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-230. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.010

50. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;134(10):2403-2413. doi:10.1002/ijc.28536
51. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol*. 2015;20(1):70-81. doi:10.1007/s10147-014-0672-8
52. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2524-2530. doi:10.1038/bjc.2014.163
53. Ferroni P, Roselli M, Buonomo OC, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in the Framework of the 8th TNM Edition for Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2018;38(8):4705-4712. doi:10.21873/anticancerres.12777
54. Suman S, Sharma PK, Rai G, et al. Current perspectives of molecular pathways involved in chronic inflammation-mediated breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;472(3):401-409. doi:10.1016/j.bbrc.2015.10.133
55. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Molecular oncology*. 2017;11(7):805-823.
56. Adekoya TO, Richardson RM. Cytokines and chemokines as mediators of prostate cancer metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(12):4449.
57. Jones VS, Huang RY, Chen LP, Chen ZS, Fu L, Huang RP. Cytokines in cancer drug resistance: Cues to new therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2016;1865(2):255-265.
58. Kolb R, Zhang W. Obesity and breast cancer: a case of inflamed adipose tissue. *Cancers*. 2020;12(6):1686.
59. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine*. 2018;97(26).
60. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer—what is the risk factor? *European journal of cancer*. 2015;51(6):705-720.

61. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, et al. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: a secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. *JAMA oncology*. 2019;5(2):155-163.
62. Hansen SB, Bender D. Advancement in production of radiotracers. In: *Seminars in Nuclear Medicine*. Vol 52. Elsevier; 2022:266-275.
63. Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den stoffwechsel der carcinomzelle. *Naturwissenschaften*. 1924;12(50):1131-1137.
64. El-Chemaly S, Malide D, Yao J, et al. Glucose transporter-1 distribution in fibrotic lung disease: association with [18F]-2-fluoro-2-deoxyglucose-PET scan uptake, inflammation, and neovascularization. *Chest*. 2013;143(6):1685-1691.
65. Lebron L, Greenspan D, Pandit-Taskar N. PET imaging of breast cancer: role in patient management. *PET clinics*. 2015;10(2):159-195.
66. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42:328-354.
67. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(4):290-303.
68. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(6):438-451.
69. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(4):452-478.
70. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(9):927.
71. Li H, Yao L, Jin P, et al. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2018;40:106-115.
72. Chen L, Yang Q, Bao J, Liu D, Huang X, Wang J. Direct comparison of PET/CT and MRI to predict the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-10.

73. 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 Research*. 2020;22(1):1-15.
74. Riedl CC, Pinker K, Ulaner GA, et al. Comparison of FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(9):1428-1437.
75. Pak K, Seok JW, Kim HY, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in breast cancer: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2020;41(8):824-829.
76. Lee JW, Ban MJ, Park JH, Lee SM. Effect of F-18 fluorodeoxyglucose uptake by bone marrow on the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(8):1169.
77. Lee JW, Kim SY, Han SW, et al. [18 F] FDG uptake of bone marrow on PET/CT for predicting distant recurrence in breast cancer patients after surgical resection. *EJNMMI research*. 2020;10(1):1-12.
78. Pak K, Kim SJ, Kim IJ, et al. Splenic FDG uptake predicts poor prognosis in patients with unresectable cholangiocarcinoma. *Nuklearmedizin*. 2014;53(2):26-31. doi:10.3413/Nukmed-0566-13-03
79. Bural GG, Torigian DA, Chen W, Houseni M, Basu S, Alavi A. Increased 18F-FDG uptake within the reticuloendothelial system in patients with active lung cancer on PET imaging may indicate activation of the systemic immune response. *Hell J Nucl Med*. 2010;13(1):23-25.
80. Yoon HJ, Kim BS, Moon CM, Yoo J, Lee KE, Kim Y. Prognostic value of diffuse splenic FDG uptake on PET/CT in patients with gastric cancer. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196110. doi:10.1371/journal.pone.0196110
81. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
82. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Journal of clinical oncology*. 1996;14(10):2738-2746.

83. Duffy MJ, McDermott EW, Crown J. Use of multiparameter tests for identifying women with early breast cancer who do not need adjuvant chemotherapy. *Clinical Chemistry*. 2017;63(4):804-806.
84. Warburg O. The metabolism of carcinoma cells. *The Journal of Cancer Research*. 1925;9(1):148-163.
85. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, et al. Correlation of high <sup>18</sup>F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(3):426-435.
86. Groheux D, Martineau A, Teixeira L, et al. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT for predicting the outcome in ER+/HER2-breast cancer patients: comparison of clinicopathological parameters and PET image-derived indices including tumor texture analysis. *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):1-10.
87. Jo I, Zeon SK, Kim SH, et al. Correlation of Primary Tumor FDG Uptake with Clinicopathologic Prognostic Factors in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49(1):19-25. doi:10.1007/s13139-014-0296-y
88. Ahn SG, Park JT, Lee HM, et al. Standardized uptake value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for prediction of tumor recurrence in breast cancer beyond tumor burden. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):502. doi:10.1186/s13058-014-0502-y
89. Evangelista L, Cervino AR, Ghiotto C, et al. Could semiquantitative FDG analysis add information to the prognosis in patients with stage II/III breast cancer undergoing neoadjuvant treatment? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1648-1655. doi:10.1007/s00259-015-3088-4
90. Kitajima K, Miyoshi Y, Yamano T, Odawara S, Higuchi T, Yamakado K. Prognostic value of FDG-PET and DWI in breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2018;32(1):44-53. doi:10.1007/s12149-017-1217-9
91. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(7):e48-e72.

92. Group EBCTC. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet*. 2011;378(9793):771-784.
93. Cerci SS, Bozkurt KK, Eroglu HE, et al. Evaluation of the association between HIF-1 $\alpha$  and HER-2 expression, hormone receptor status, Ki-67 expression, histology and tumor FDG uptake in breast cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(5):3889-3895.
94. Koolen BB, Vrancken Peeters M, Wesseling J, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(12):1830-1838.
95. Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodriguez-Spiteri N. Association between [18F] fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Journal of British Surgery*. 2009;96(2):166-170.
96. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*. 1987;235(4785):177-182.
97. Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, et al. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors. *Annals of nuclear medicine*. 2012;26(4):345-350.
98. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Annals of nuclear medicine*. 2012;26(2):175-183.
99. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research*. 2007;13(15):4429-4434.
100. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of oncology*. 2012;23:vi7-vi12.
101. An YS, Kang DK, Jung Y, Kim TH. Volume-based metabolic parameter of breast cancer on preoperative 18F-FDG PET/CT could predict axillary lymph node metastasis. *Medicine*. 2017;96(45).

102. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-187.
103. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clinical cancer research*. 2009;15(2):425-430.
104. Murata Y, Kubota K, Yukihiro M, Ito K, Watanabe H, Shibuya H. Correlations between 18F-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT. *Nuclear medicine and biology*. 2006;33(8):999-1004.
105. Lee JW, Seo KH, Kim ES, Lee SM. The role of 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone marrow on PET/CT in predicting clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Eur Radiol*. 2017;27(5):1912-1921. doi:10.1007/s00330-016-4568-z
106. Wong A, Callahan J, Keyaerts M, et al. 18 F-FDG PET/CT based spleen to liver ratio associates with clinical outcome to ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer Imaging*. 2020;20:1-12.
107. Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2012;134:769-781.
108. Wiebe N, Muntner P, Tonelli M. Associations of body mass index, fasting insulin, and inflammation with mortality: a prospective cohort study. *International Journal of Obesity*. Published online 2022:1-7.
109. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annual review of medicine*. 2013;64:45-57.
110. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, et al. Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/miR-302b–Mediated Malignant Progression Adipocytes Drive Tumor Progression in Breast Cancer. *Cancer research*. 2016;76(2):491-504.
111. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science*. 2017;13(4):851-863.
112. Fryk E, Olausson J, Mossberg K, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free

fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine*. 2021;65:103264.

113. Iwase T, Sangai T, Fujimoto H, et al. Quality and quantity of visceral fat tissue are associated with insulin resistance and survival outcomes after chemotherapy inpatients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;179(2):435-443. doi:10.1007/s10549-019-05467-7
114. Gallagher EJ, Fei K, Feldman SM, et al. Insulin resistance contributes to racial disparities in breast cancer prognosis in US women. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):40. doi:10.1186/s13058-020-01281-y



## Ek-2: Hastaların listesi

İsim Kısaltma	Protokol No	İsim Kısaltma	Protokol No	İsim Kısaltma	Protokol No	İsim Kısaltma	Protokol No
HS	2186727	SK	6508460796	SÇ	7491429392	AY	2004520
FK	2186290	RH	5180080870	YÇ	6592132048	ZK	2300141
MÖ	1932872	TS	847749428	BG	11595286	ÇÖ	2288039
SNE	1842376	FS	6979775632	HK	902331438	FK	2320871
HÖ	2198687	GD	8084075872	ŞS	9288031148	ZY	2288062
GD	2202527	HO	6467125152	AA	5828062060	DT	2306517
ŞÖ	1997037	HT	4061450724	FU	9055712798	GS	18389388626
EŞ	2204038	ZU	2058218	CA	616410278	NT	2334314
BA	2186776	SB	1991262	ÜD	6034468754	GA	2347413
SZ	19733350764	DT	2133269918	FG	3394024986	GT	30103995392
SÇ	2266225	GK	1101493652	ZE	3861645982	SB	2347459
EA	2208469	HG	8929566040	GY	737344014	NY	1158491540
RYY	1868075	NE	496252852	AE	3078483308	SG	2284984
SÖA	2226103	DY	3220567826	MD	24524534278	SB	2353357
FS	2172241	HV	987417456	ÜT	2092008	FA	49648799006
HY	1850535	MA	2337764	SÖ	2299230	EK	2594600
GK	2202545	NÖ	49726350174	DK	8383390038	MD	8943389660
SM	2208478	HP	2289155	HA	8725720644	FT	6558699754
FK	36130803532	DG	7717412156	HY	2270253	RO	454992590
AA	2171573	AB	2287836	HD	6405215434	ST	5647921274
HK	2242524	NF	1456405146	RÇ	5102305166	SA	43861560542
EK	2240897	AA	9301368764	HS	7461202676	CT	7126015288
AB	1819790	EÇ	1986267966	ŞD	3831300710	SE	9690340904
DS	2261367	MŞ	2290655	FÖ	39094108	HA	1967179
HD	2250134	AT	9892933028	SB	3237236760	FA	2123723
UA	2281486	AB	14108532622	ZA	2103480	NM	5658486196
ŞD	978424128	MM	2587592694	SM	20236060166	ŞT	4844169652
ND	1990975	KA	6336126368	DS	2297911	NÖ	1629540548
DG	9814938308	HA	29861008598	ÜK	8905631496	HM	36496791870
EÖ	203576222	TG	2297495	AY	4852215036	ND	1937271
SP	7203689380	SÖ	4818147670	FU	2193969	SP	4137839492
ZM	166173064						