



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURRAHMAN
YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

**LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE EVRELEME FDG PET/BT'DE
METABOLİK AKSİLLER TÜMÖR YÜKÜNÜN VE PRİMER TÜMÖR
METABOLİK PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

Dr. Hüseyin Emre Tosun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURRAHMAN
YURTASLAN ONKOLOJİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ**

NÜKLEER TIP KLİNİğİ

**LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE EVRELEME FDG PET/BT'DE
METABOLİK AKSİLLER TÜMÖR YÜKÜNÜN VE PRİMER TÜMÖR
METABOLİK PARAMETRELERİ İLE İLİşKİSİNİN NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRMEDEKİ DEğERİ**

Dr. Hüseyin Emre Tosun

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülin Uçmak Vural

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım bu 4 yıllık süreçte tüm bilgi ve deneyimleriyle her konuda yanımda olan, teorik ve pratik eğitimimde büyük çaba harcayan, tez danışmanım, saygıdeğer hocam, eğitim sorumlumuz ve klinik şefimiz Prof. Dr. Gülin Uçmak Vural'a,

Nükleer Tıp alanında yola çıktığım ilk günden itibaren bilgi ve tecrübelerini aktaran, birlikte çalışma fırsatı bulduğum, başta Bedriye Büşra Demirel, Emel Güven, Semra Demirtaş Şenlik ve Ayşe Nur Erçakmak olmak üzere kıymetli uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, iyi-kötü birçok anıyı paylaştığım tüm Ankara Onkoloji Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği ailesine,

Hayatım boyunca her konuda bana sonsuz destek olan, buralara gelmemi sağlayan, annem, babam ve her türlü desteği ile hep yanımda olan sevgili eşim Damla'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hüseyin Emre Tosun

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEME ANATOMİSİ	2
2.1.1. Memenin İnnervasyonu.....	2
2.1.2. Memenin Damaları	2
2.1.3. Memenin Lenfatik Drenajı.....	2
2.2. MEME KANSERİ	3
2.2.1. Meme Kanserinde Histopaoloji.....	5
2.2.2. Lokal İleri Meme Kanseri	7
2.2.2.1. Tanı	7
2.2.2.2. Tedavi.....	7
2.3. F18-FDG PET/BT	10
2.3.1. Meme Kanserinde FDG PET/BT	11
2.3.1.1. Tanı	12
2.3.1.2. Lenf Nodu Değerlendirme	12
2.3.1.3. Uzak Metastaz Değerlendirme	12
2.3.1.4. Tedavi Yanıtı Değerlendirme	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	14
3.2. FDG PET/BT PROTOKOLÜ	14
3.3. FDG PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	15

3.4. HİSTOPATOLOJİ VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL SINIFLAMA	16
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇ	25
7. KAYNAKLAR	26
8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	33
9. EKLER.....	35
EK-1: Etik Kurul Kararı.....	35



SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptörü
FDG PET/BT	: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
HR	: Hormon Reseptörü
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
LİMK	: Lokal İleri Meme Kanseri
m.	: muscularis
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MTV	: Metabolik Tümör Volüm
NST	: No Special Type
PR	: Progesteron Reseptörü
RCB	: Residual Cancer Burden
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROI	: Region Of Interest
RT	: Radyoterapi
SUV	: Standart Uptake Value
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TLG	: Total Lesion Glycolysis

TABLÖLAR

Tablo 1: TNM evrelemesi	4
Tablo 2: Meme kanseri histopatolojik alt tipleri, DSÖ 2019	5
Tablo 3: Meme kanseri moleküler alt tipleri, St Gallen Consensus 2013	6
Tablo 4: Neoadjuvan sonrası opere hastada adjuvan tedavi planı, NCCN version 7.2021	8
Tablo 5: PET parametreleri ve tanımlar	11
Tablo 6: Çalışmaya alınma ve çıkarılma kriterleri	14
Tablo 7: Tümöral ve nodal metabolik parametreler	15
Tablo 8: Hastaların Özellikleri	17
Tablo 9: Gruplara göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması	18
Tablo 10: Gruplar arasında metabolik parametrelerin karşılaştırılması	19
Tablo 11: Metabolik parametrelerin cut-off değerleri ve ayırt ediciliği	19
Tablo 12: Metabolik parametrelerin cut-off değerleri ve ayırt ediciliği (Özet 1)	21
Tablo 13: Metabolik parametrelerin cut-off değerleri ve ayırt ediciliği (Özet 2)	23

ÖZET

Amaç: Lokal ileri meme kanserinde, başlangıç evreleme FDG/PET’de primer tümör ve aksiller nodal metabolik parametrelerin ilişkisinin, neoadjuvan tedavi yanıtını öngörücülüğünü araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, lokal ileri meme kanseri tanısı ile evreleme FDG PET/BT görüntülemesi mevcut hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, menopozal durum, histopatoloji ve immunohistokimyasal verileri kaydedildi. Neoadjuvan tedavi sonrası operasyon patolojilerine göre RCB 0-1-2 olanlar ‘‘Tedavi yanıtı’’ RCB 3 olanlar ‘‘Tedavi yanıtı’’ olarak gruplandırıldı (RCB: Residual Cancer Burden). FDG PET/BT görüntülerinde tümör (T) ve aksiller nodal (N) metabolik parametreleri (SUV, MTV, TLG) ayrı ayrı elde edildi. Veriler kendi aralarında oranlanarak tümöral-nodal heterojenite verileri elde edildi. Gruplar arasındaki metabolik parametrelerin karşılaştırılması, SPSS 25.0 yazılımında bağımsız gruplar arasında T testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlı fark izlenen verilerden cut-off değerleri ve ROC eğrileri elde edildi. İstatistiksel anlam $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Her iki grup arasında sadece HER2 reseptör pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark izlenirken (Yanıtlılarda %14.3, Yanıtızlarda %0, $p<0.05$), yaş, menopozal durum, histopatoloji, Ki-67 ve diğer immunohistokimyasal veriler açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Karşılaştırılan metabolik parametrelerden Tsuvmean, Nsuvmax, Nsuvpeak ve Nsuvmean yanıtlılar lehine yüksek olmak üzere ve $(Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak)$, $(Tsuvmax/Tsuvmean) / (Nsuvmax/Nsuvmean)$, $(Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean)$ ise yanıtlıların lehine yüksek olmak üzere iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. ($p<0.05$). Bu verilerden ROC eğrileri çizildi ve cut-off değerleri hesaplandı. $(Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak)$ değeri için 0.18 cut-off ile sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %29.2, %98.2, %72.6, %87.5, ve %76.4 olarak hesaplandı (Eğri altında kalan alan 0.653, $p=0.025$). $(Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean)$ de ise 0.07 cut-off ile aynı parametreler sırasıyla %87.5, %46.4, %66.1, %41.2 ve %89.7 olarak hesaplandı (Eğri altında kalan alan 0.686, $p=0.003$).

Sonuç: Lokal ileri meme kanseri, başlangıç evreleme FDG PET/BT’de tümör ve nodal metabolik parametrelerin, neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörebileceği ve tedavi yönetiminde etkili, ucuz ve yeniden uygulanabilir bir prognostik belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, FDG PET/BT



ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the potential of the relationship of primary tumor and axillary nodal metabolic parameters to predict neoadjuvant therapy response in locally advanced breast cancer, in initial staging FDG PET/CT.

Materials and Methods: Patients with locally advanced breast cancer staging and FDG PET/CT imaging were included in the study. Age, menopausal status, histopathology and immunohistochemical data of the patients were recorded. According to the post-operative pathologies after neoadjuvant therapy, RCB 0-1-2 patients were grouped as “Responder” and RCB 3 patients were grouped as “Non-responder” (RCB: Residual Cancer Burden). Tumor and axillary nodal metabolic parameters (SUV, MTV, TLG) were obtained separately on FDG PET/CT images. Tumoral-nodal heterogeneity data were measured by dividing the data among themselves. Comparison of metabolic parameters between groups was done with SPSS 25.0 software independent groups T test and Mann-Whitney U test. Cut-off values and ROC curves were obtained from the data with statistically significant differences. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: While a statistically significant difference was observed between the two groups only in terms of HER2 receptor positivity (14.3% in Responders, 0% in Non-responders, $p < 0.05$), no significant difference was observed in terms of age, menopausal status, histopathology, Ki-67 and other immunohistochemical data ($p > 0.05$). Among the compared metabolic parameters, Tsuvmean, Nsuvmax, Nsuvpeak and Nsuvmean are higher in favor of responders, $(Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak)$, $(Tsuvmax/Tsuvmean) / (Nsuvmax/Nsuvmean)$, $(Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean)$ are higher in favor of non-responders and a statistically significant difference was found between the two groups ($p < 0.05$). ROC curves were drawn from these data and cut-off values were calculated. With a cut-off of 0.18 for $(Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak)$ value, sensitivity, specificity, accuracy, positive predictivity and negative predictivity values were calculated as 29.2%, 98.2%, 72.6%, 87.5%, and 76.4% respectively (Curve area under 0.653, $p = 0.025$). In $(Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean)$ cut-off of 0.07, the

same parameters were calculated as 87.5%, 46.4%, 66.1%, 41.2% and 89.7%, respectively (Area under the curve 0.686, $p=0.003$).

Conclusion: It was thought that tumor and nodal metabolic parameters in locally advanced breast cancer, in initial staging FDG PET/CT, could predict response to neoadjuvant chemotherapy and be an effective, inexpensive and reproducible prognostic marker in treatment management.

Keywords: Locally advanced breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, FDG PET/CT



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, her iki cinsiyet ele alındığında en sık görülen ikinci, kadın cinsiyette ise en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde kadınlar arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Lokal ileri meme kanseri (LİMK) ise büyük boyutlu tümör (>5 cm), cilde invazyon veya bölgesel lenf nodlarına yayılım gösteren, tanı anında Evre 2b ve Evre 3 olarak sınıflandırılan bir klinik tablo olarak göze çarpmakta olup erken evre (Evre 1 ve Evre 2a) hastalığa göre kötü bir prognoza sahiptir. Ulusal kanser taramaları ve gelişen kanser farkındalığı ile erken tanı alan hasta sayısı artış göstermekle birlikte yeni tanı alan meme kanseri hastalarının % 4.5 ile % 8'i LİMK olarak izlenmektedir (2).

LİMK tedavisi, neoadjuvan kemoterapi, kitle ve aksilla operasyonu, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi pek çok modaliteyi ve disiplini içermektedir. LİMK'te gerek yapısal gerek moleküler alt tipler göz önünde bulundurulduğunda birbirinden farklı pek çok klinik tablo ile karşı karşıya kalınmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, bireyselleştirilmiş tedavi kapsamında doğru hastaya doğru tedaviyi doğru zamanda vermek bu karışık hasta grubunda zorlayıcı bir süreç haline gelebilmektedir. Bireyselleştirilmiş tedavi çağında, özellikle LİMK gibi birçok farklı klinik tablo ile karşılaşılan hastalıklarda, çeşitli risk faktörleri ve prognostik belirteçler bu farklı klinik tabloları anlamamızı, öngörmemizi ve daha rahat şekilde ele almamızı sağlamaktadır.

FDG PET/BT (Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi), meme kanserinde tanıda, evrelemede, tedaviye yanıt değerlendirmede, nüks ve uzak metastaz saptamada uzun yıllardır günlük pratikte rutin olarak kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada, LİMK tanısı ile evreleme FDG PET/BT incelemesi yapılan hastalarda, primer kitle lezyonu ve aksiller lenf nodlarının metabolik parametreleri arasındaki ilişkinin neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörmedeki yerini araştırarak, pek çok klinik tabloyu barındıran bu karmaşık hastalığı anlamaya, tedavi ve takip yöntemlerine katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME ANATOMİSİ

Göğsün ön tarafında sağlı sollu bir çift bez olarak bulunan memeler, fascia superficialis'in iki yaprağı arasında yer alır. Normal pozisyonda meme 2-6. kaburgalar hizasında bulunur. Memenin tabanı m. pectoralis majör, m. obliquus externus abdominis ve m. serratus anterior'u örten fascia profunda üzerine yerleşmiştir. Processus lateralis (axillaris) isimli üst dış ucu m. pectoralis majör'ün altından geçerek aksillaya uzanır (3).

İnsanlarda meme dokusu meme bezlerinin yanı sıra yağ ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Meme, her birinde birçok lobül bulunan 14-20 lobtan oluşmaktadır. Memenin apeksindeki meme başını çevreleyen pigmentli alana "areola" denir (4).

2.1.1. Memenin İnnervasyonu

Memenin innervasyonu genelde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutaneöz dalları ile olmaktadır (4).

2.1.2. Memenin Damarları

Memenin arteriyel kanlanmasını aksiller arterin dalları, internal torasik arter ve bazı posterior interkostal arterler sağlar. Memenin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlar, bu bölgeden ve parankimal dokudan devam ederek bahsi geçen arterlere eşlik eder (4).

2.1.3. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik akımı başlıca aksiller lenf nodlarıdır ancak bunun yanı sıra nonaksiller lenf nodları olan internal mammarian lenf nodları da mevcuttur (4). Yapılan çalışmalarda sadece aksillaya drenaj %80-97, hem aksillaya hem internal

mammarian lenf nodlarına drenaj %20-25 ve sadece internal mammarian lenf nodlarına drenaj ise %3-6 oranda gerçekleşmektedir (6).

Aksiller bölgede pektoral minör kasıyla komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 aksiller lenf nodu vardır. Aşağıdan yukarıya doğru, pektoral minör kasının laterali ve aşağısında alt grup lenf nodları (Level I), pektoral minör kasının arkasında orta grup lenf nodları (Level II) ve pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodları üst grup lenf nodları (Level III) olarak gruplandırılmaktadır (4).

Memede lenfatik pleksuslar memenin subareolar bölgesinde, interlobüler bağ dokusunda ve laktifer kanalların duvarlarında bulunmaktadır. Lenfatik drenaj subareolar lenfatik pleksustan kontralateral memeye, internal mammarian ve aksiller lenf nodlarına olmaktadır (7). Hem dermal hem parankim içi lenfatikler %20-86 olguda aynı aksiller lenf nodlarına drene olmaktadır (8).

2.2. MEME KANSERİ

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanserdir. Türkiye’de kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Türkiye’de meme kanseri sıklığı 50/100.000 olup, 2018 yılında yeni tanı konulan hasta sayısı 22.500’dir (10-11).

Türkiye’de ulusal tarama programlarına rağmen, hastaların çoğu tanı anında ileri evrede gözlenmektedir. 2019’da yapılan bir çalışmada yeni tanı alan meme kanseri hastalarının, tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesine göre (Tablo 1) %4.7’si Evre 0 (duktal karsinoma in situ), %28.5’i Evre I, %48.3’ü Evre II, %14.5’i Evre 3 ve %4’ü Evre 4 olarak izlenmektedir (11). Görüldüğü üzere, çalışmamızın odak noktası olan lokal ileri meme kanseri (Evre 2b ve 3) yeni tanı alan hastaların kayda değer bir kısmını oluşturmaktadır.

Tablo 1: TNM evrelemesi

Tümör evresi (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Duktal karsinoma in situ (DKIS) ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a; Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm T1b; Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm T1c; Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı > 50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu T4a; Göğüs duvarı tutulumu T4b; Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut T4c; T4a + T4b T4d; İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nodları metastazı var cN1mi – mikrometastaz var (> 0.2 mm - < 2.0 mm)
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var N2a; Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var N2b; Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nodlar'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nodlar'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nodlar'a metastaz N3a; İpsilateral infraklavikular lenf nodlar'a metastaz N3b; İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlar'a metastaz N3c; İpsilateral supraklavikular nodlar'a metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastazı klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm 'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var

Tablo 1: TNM evrelemesi (devamı)

Evre	TNM
Evre 0	TisN0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0-1NmicM0
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4N0-2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1

2.2.1. Meme Kanserinde Histopatoloji

Meme kanserinde en sık görülen histopatolojik alt tip yaklaşık %75'lik oranı ile invaziv duktal karsinomdur (11). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) benign ve diğer malign patolojik alt tip sınıflaması Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Meme kanseri histopatolojik alt tipleri, DSÖ 2019

Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Öncü Lezyonlar	Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi
Olağan duktal hiperplazi Kolumnar hücre lezyonları, flat epitelyal atipi dahil Atipik duktal hiperplazi	Atipik lobüler hiperplazi Lobüler karsinoma in situ
Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar	Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)
Sklerozan adenozis Apokrin adenoma Mikroglandüler adenozis Radial skar/kompleks sklerozan lezyon	İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom NOS
Adenomlar	İnvaziv Meme Karsinomları
Tubuler adenom NOS Laktasyon adenomu Duktal adenom NOS	İnfiltratif duktal karsinom NOS Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin karsinom Sebase Karsinom Lobüler karsinom NOS Tubuler karsinom Kribriiform karsinom NOS Müsinöz adenokarsinom Müsinöz kistadenokarsinom NOS Memenin invaziv mikropapiller karsinomu

NOS: Not otherwise specified

Tablo 2: Meme kanseri histopatolojik alt tipleri, DSÖ 2019 (devamı)

Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler	Nadir ve Tükrük Bezi Tipinde Tümörler
Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma NOS Karsinom içeren adenomyoepitelyoma Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	Asiner hücreli karsinom Adenoid kistik karsinom Sekretuar karsinom Mukoepidermoid karsinom Polimorfik adenokarsinom Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom
Papiller Neoplaziler	Nöroendokrin Neoplaziler
İntraduktal papillom Duktal Karsinoma İn Situ, papiller Enkapsüler papiller karsinom İnvazyon gösteren enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinoma in situ İnvazyon gösteren solid papiller karsinoma İnvazyon gösteren intraduktal papiller adenokarsinom	Nöroendokrin tümör NOS Nöroendokrin tümör, derece 1 Nöroendokrin tümör, derece 2 Nöroendokrin karsinom NOS Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli

Histopatolojik alt tiplerin yanı sıra hem prognostik birer göstergeç hem de tedavi seçiminde olası hedefleri ve planları belirlemede kullanılan, hormon reseptörleri [HR; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR)] human epidermal growth factor reseptörü-2 (HER2) ve Ki-67 indeksi verileri ile oluşturulan, Luminal A, Luminal B, HER2+ ve üçlü negatif (TNBC; triple negative breast cancer) olmak üzere moleküler alt tipler mevcuttur (Tablo 3).

Tablo 3: Meme kanseri moleküler alt tipleri (St Gallen Consensus 2013)

Alt tip	ER	PR	HER2	Ki-67
Luminal A	+	+/-	-	< %14
Luminal B	+	+/-	+/-	≥ %14
HER2+	-	-	+	Herhangi
TNBC	-	-	-	Herhangi

2.2.2. Lokal İleri Meme Kanseri

Güncel bilgiler ve kararlaştırılan ortak paydalar ışığında Evre 2b (T2N1, T3N0) ve Evre 3 meme kanseri lokal ileri meme kanseri olarak kabul edilmektedir. LİMK'te hem bölgesel hem de sistemik nüks riski daha yüksektir (12-14).

2.2.2.1. Tanı: Klinik olarak [fizik muayene, mamografi (MG), ultrasonografi (US), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile] LİMK ön tanısı bulunan hastada meme kitlesinden yapılan kalın iğne biyopsisi ile tanı konulmaktadır. Aksilla pozitifliği, fizik muayene ve çeşitli görüntüleme teknikleri ile belirlenebileceği gibi gerekli durumlarda ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile de kanıtlanabilir (9).

LİMK'te uzak metastaz riski yüksek olduğu için sistemik tarama gereklidir. Bunun için PET/BT, toraks-batın bilgisayarlı tomografisi (BT), kemik sintigrafisi ve beyin MRG kullanılmaktadır (9).

2.2.2.2. Tedavi: LİMK'te tedavi sırasıyla, neoadjuvan kemoterapi (preoperatif sistemik tedavi), operasyon, adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapi modalitelerini içermektedir.

Lokal ileri meme kanserinde genel yaklaşım olarak sağ kalım katkısı gösterilemese de (16) ilk basamakta neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Neoadjuvan tedavinin amaçları, olası sistemik hastalığı tedavi etmek, neoadjuvan kemoterapi sonrası operasyon patolojisi ile kemoterapiye duyarlılığı ölçmek, inoperabl kanseri operabl hale getirmek, meme koruyucu cerrahiye (MKC) imkan sağlamak ve neoadjuvan tedavi sonrası tümörsüz hale gelen aksillada, aksiller diseksiyondan ve komplikasyonlarından kaçınmak olarak sıralanabilir (9).

Hormon reseptör pozitif (Luminal alt tip) meme kanserinde neoadjuvan tedavi kemoterapi veya endokrin tedavi içermektedir. HER2 pozitif hastalıkta kemoterapiye ek olarak anti-HER2 tedavi de eklenir. Kemoterapi açısından ileri yaş ve komorbiditesi olan HR güçlü pozitif, Ki67 düşük, HER2 negatif ise neoadjuvan tedavi olarak

endokrin tedavi de düşünülebilir. Diğer hastalarda taksan içeren kombinasyonlara ek olarak HER2 pozitifliğinde anti-HER2 tedavi eklenmelidir (9).

Neoadjuvan tedavi sonrası operasyon histopatolojisinde, neoadjuvan tedavi etkinliğini ve tümörün bu tedaviye duyarlılığı göstermek böylelikle adjuvan tedavi ve takip planını belirlemek amacıyla önemli prognostik bilgiler veren skrolama sistemleri mevcuttur. Bunlardan en önemlilerinden birisi Rezidü Kanseri Yükü [Residual Cancer Burden (RCB)] skrolamasıdır. 0'dan 3'e derecelendirilen bu sistemde rezidüel hastalığın olmaması (patolojik tam yanıt) RCB-0, minimal rezidüel hastalığın olması RCB-1, orta düzeyde rezidüel hastalığın olması (kısmi yanıt) RCB-2 ve yüksek düzeyde rezidüel hastalığın olması (yanıtsız veya minimal yanıt / kemorezistan) RCB-3 olarak sınıflandırılmaktadır.

Rezidüel Kanseri Yükü skrolaması ile yapılan bir çalışmada RCB-0 ve RCB-1 hastalar benzer prognoz gösterirken RCB-2 ve RCB-3 hastalar artmış rekürrens riski göstermektedir. RCB skrolamanın prognostik etkisi özellikle TNBC ve HER2+ hastalıkta görülmektedir. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde RCB-3 hastalarda (özellikle TNBC grubu) rekürrenssiz sağ kalım daha düşük gözlenmiştir (8 yıllık rekürrenssiz sağ kalım %52.7, %95 CI [44.8-62.0]. Yine tüm hasta grubu ele alındığında RCB skrolaması sağ kalım açısından tek bağımsız öngörücü olarak gözlenmiştir (15).

Lokal ileri meme kanserinde adjuvan tedavi operasyon histopatolojisine göre planlanır (Tablo 4).

Tablo 4: Neoadjuvan sonrası opere hastada adjuvan tedavi planı (NCCN version 5.2021) (17)

İmmunohistokimya	Histopatoloji	Adjuvan Plan
HR+/HER2-	ypT0N0 veya patolojik tam yanıt veya ypT1-4N0 veya ypN $\geq$ 1	Endokrin tedavi

HR-/HER2+	ypT0N0 veya patolojik tam yanıt	Trastuzumab ±Pertuzumab
	ypT1-4N0	Ado-trastuzumab emtansine
	veya ypN≥1	±Pertuzumab
HR+/HER2+	ypT0N0 veya patolojik tam yanıt	Endokrin tedavi + Trastuzumab ±Pertuzumab
	ypT1-4N0	Endokrin tedavi +
	veya ypN≥1	Ado-trastuzumab emtansine ±Pertuzumab
HR-/HER2-	ypT0N0 veya patolojik tam yanıt	Takip
	ypT1-4N0	Kapesitabin
	veya ypN≥1	

Neoadjuvan tedavi ve operasyon sonrasında gerekli durumlarda tedaviye radyoterapi (RT) de eklenmektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası MKC yapılan hastalarda patolojik yanıtta bağımsız olarak RT önerilmektedir. Rezidüel nodal hastalık ya da evre 3 hastalık olması durumunda neoadjuvan kemoterapi yanıtından bağımsız RT endikasyonu mevcuttur. Neoadjuvan kemoterapide patolojik tam yanıt görülen evre 2 olgularda ise <40 yaş, grade 3 ve TNBC gibi yüksek risk faktörleri olan hastalarda RT önerilmektedir (9,18).

2.3. F18-FDG PET/BT

Flor-18 2-deoksi-2-floro-D-glukoz [Florodeoksiglukoz, (F18-FDG)] üzerinde en çok çalışılan ve günlük pratikte çoğunlukla malign hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumda en sık kullanılan pozitron emisyon tomografi (PET) ajanıdır.

F18 komponenti radyoaktif kısmını oluşturur, siklotron ürünüdür ve pozitron ışıması (β^+) yapar. Yarılanma süresi 109.7 dakika olup bu sayede bölgesel şekilde üretilip dağıtılabilmektedir. Pozitron dokuda kısa bir yol aldıktan sonra elektron ile çarpışır ve yok olur (annihilasyon). Bu esnada birbirine 180 derecelik açı oluşturacak şekilde iki yönde 511 kiloelektronvolt (keV) enerjide fotonlar saçılır. Fotonlar, detektörlerin daire şeklinde (ring) yerleştiği PET kameralarında saptanır, anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltilmesi amacıyla yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile işlemlenir ve PET/BT görüntüleri elde edilir (19).

Florodeoksiglukoz (FDG), bir glukoz analogudur. Malign hücrelerde, normal hücrelerden daha fazla glukoz tüketimi olduğu için (Warburg etkisi) daha fazla FDG tutulumu gerçekleşecek ve bu da PET/BT görüntülerinde artmış aktivite tutulumu ile (hipermetabolizma) sonuçlanacaktır (19). Malign hücrelerde, artmış membran glukoz taşıyıcıları (GLUT), artmış heksokinaz aktivitesi ve azalmış glukoz-6-fosfataz düzeyleri glukoz tüketiminin artmasını sağlayan hücre karakteristikleri olarak gözlenmektedir. FDG, hücre içine girdiğinde tıpkı glukoz gibi heksokinaz aktivitesi ile fosforlanır ancak glukozdan farklı olarak glikoliz yolağına girmez. FDG'nin bu özel metabolik süreci, malign hücrelerde birikmesine ve bir glukoz analogu olarak ideal bir şekilde görüntülenmesini sağlamaktadır (19).

FDG PET/BT görüntülerinde değerlendirme, komşu dokuya, kan havuzuna veya karaciğere göre göreceli olarak yapılabilir. Ancak hem yeniden uygulanabilirliği hem de anlaşılabilir ortak bir rapor dili oluşturmak amacıyla sayısal değerlendirme de yapılmaktadır. Sayısal değerlendirmenin karşılığı ‘‘standart uptake value (SUV)’’ ile ifade edilmektedir. SUV ölçümü, görüntü üzerinde çizilen bir alan [Region of Interest (ROI)] içinde saptanan fotonların bu alandaki FDG konsantrasyonunu yansıttığı prensibi ile gerçekleşmektedir. Formülü, $SUV \text{ (gram/mL)} = [\text{Doku aktivitesi}]$

(mCi/mL)] / [Enjeksiyon dozu (mCi) / Hasta ağırlığı (gram)] şeklindedir (mCi: Millicurie, mL: mililitre). Bunun yanında SUV temelli toplam lezyonu ifade eden PET parametreleri de mevcuttur. Farklı SUV tipleri ve PET parametreleri Tablo 5’te özetlenmiştir (19).

Tablo 5: PET parametreleri ve tanımlar

PET Parametreleri	Tanım
SUVmaks	ROI’de en yoğun aktivitenin izlendiği pikselin değeri
SUVpeak	ROI’de en yoğun aktivite içeren 1 cm çaplı alanın ortalama değeri
SUVmean	ROI ortalama değeri
SUVlean-bsa	Vücut yüzeyi ve beden kitle indeksi ile düzeltilmiş değer
MTV (Metabolik tümör volümü)	ROI’de FDG tutulumu izlenen alanda belirlenen eşik değeri ile hesaplanan metabolik aktif tümör hacmi
TLG (Total lezyon glikolizi)	MTV * SUVmean ile elde edilen, ROI içindeki tüm metabolik aktif lezyonun glikoliz potansiyelinin değeri

2.3.1. Meme Kanserinde FDG PET/BT

Florodeoksiglukoz PET/BT’nin meme kanserinde geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Primer meme tümörlerinin saptanması ile ilgili araştırmalar mevcut

olmakla birlikte daha çok rekürrensi, metastatik hastalığı tespit etmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede başvurulmaktadır (20-22).

2.3.1.1. Tanı: Meme kanseri tanısında FDG tutulumu özellikle tümör boyutu ve histolojik alt tip ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalarda lezyon boyutu 1 cm'nin altında tanısallı doğruluğunun 1 cm'nin üstüne göre hassasiyetinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte meme odaklı PET sistemleri [Positron Emission Mammography (PEM)] 1 cm'nin altında da yüksek sensitivite ve spesifite göstermektedir. Histolojik açıdan bakıldığında ise invaziv kanserler, invaziv olmayan kanserlerden daha yüksek seviyede FDG tutulumu göstermektedir. İnvaziv kanserler özelinde ise invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinomdan daha yüksek bir FDG tutulumuna sahiptir (20).

2.3.1.2. Lenf nodu değerlendirme: Aksiller veya mediastinal lenf nodu metastazı, sağ kalım için en önemli prognostik faktörlerden biridir. Meme kanserinde FDG PET/BT'ye kadar, aksiller lenf nodunu değerlendirmede kullanılan invaziv olmayan işlemlerin güvenilirliği düşük izlenmektedir. Konvansiyonel görüntüleme aygıtları ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT aksiller lenf nodu saptamada daha hassas görünmektedir (23-25). Yapılan çalışmalarda FDG PET/BT'nin aksiller lenf nodunu saptama hassasiyeti %20-43 olarak bildirilmiştir (26-28). Çalışmalarda hassasiyeti düşüren etkenler olarak, primer tümörün, etkilenen lenf nodunun boyutu ve mikrometastatik hastalık olarak gösterilmiştir. Choi ve arkadaşlarının çalışmasında (29) FDG PET/BT protokolü olarak dual faz inceleme (geç çekim) kullanılmış ve aksiller lenf nodu saptamada %60.3 hassasiyet ve %84.7 özgüllük elde edilmiştir. Chung ve arkadaşlarının çalışmasında (30) ise aksiller lenf nodunu saptamada eşik SUVmaks değeri çalışılmış olup, eşik 2.3 olarak alındığında özgüllük ve pozitif öngörü değeri %100, hassasiyet ve negatif öngörü değeri ise %60 ve %53 olarak hesaplanmıştır.

2.3.1.3. Uzak metastaz değerlendirme: FDG PET/BT uzak metastaz değerlendirmede konvansiyonel yöntemlere daha üstündür (31). Mahner ve arkadaşlarının çalışmasında (32) FDG PET/BT'nin uzak metastaz saptama hassasiyeti ve özgüllüğü konvansiyonel görüntüleme modaliteleri ile karşılaştırılmış, %87 ve

%83'e karşılık %43 ve %98 olarak gösterilmiştir. Groheux ve arkadaşlarının çalışmasında ise (33) özellikle LİMK başta olmak üzere, FDG PET/BT'nin beklenmedik metastaz saptadığı ve hastaların %52'sinde klinik evreyi değiştirdiği gözlenmiştir.

2.3.1.4. Tedavi yanıtı değerlendirme: Meme kanserinde tedavi sonrası (kemoterapi veya hormonoterapi), bir siklus gibi erken bir dönemde dahi, FDG tutulumunun azalması, tedavi etkinliğini oldukça hassas bir şekilde göstermekte ve diğer sikluslar için öngörebilmektedir. Prospektif çok merkezli bir çalışmada tümörün metabolik aktivitesi erken dönemde ne kadar fazla düşerse hastaların histopatolojik açıdan fayda görme olasılığı o kadar yüksek saptanmıştır (34). Metastatik hastalıkta ise Gennari ve arkadaşları (35) ilk siklustan sonra FDG tutulumu azalan hastaların tedaviden fayda göreceğini öngörmüştür. Specht ve arkadaşları ise (36) SUV'da azalma göstermeyen hastaların, medyan %42 azalma gösteren hastalara göre iki kat artmış progresyon riski taşıdığını göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1349 numaralı etik kurul onayı ile (Ek-1) Nükleer Tıp Kliniği'nde, lokal ileri meme kanseri tanısı ile tıbbi onkoloji ve genel cerrahi branşları tarafından tedavi öncesi evreleme FDG PET/BT amacıyla yönlendirilmiş ve çekimi yapılmış 18-85 yaş aralığında 80 hasta, belirlenen kriterlerde dahil edildi (Tablo 6). Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Tablo 6: Çalışmaya alınma ve çıkarılma kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri
-Lokal ileri meme kanseri için rutin evreleme PET/BT'si mevcut -Kadın cinsiyet -İnsizyonel biyopsi (tru-cut) ile tanı almış -PET/BT çekildiğinde herhangi bir tedavi almamış -PET/BT'de primer meme lezyonu kitlesel olarak ayırt edilebilir ve SUV_{max} >2.5 -PET/BT'de aksiller lenf nodları metabolik olarak öncelikle malign düşünülmüş ve SUV_{max} >2.5 -Neoadjuvan tedavi sonrası opere olmuş
Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri
-Klinik olarak internal mammarian, supraklaviküler ve infraklaviküler lenf nodu metastazı saptanması -Primer meme lezyonu opere (eksizyonel biyopsi) -Uzak metastaz (M1) olması

3.2. FDG PET/BT PROTOKOLÜ

Hastaların son öğününün üzerinden en az 6 saat geçmesi istendi. Açlık kan glukozları ölçüldü ve 150 mg/dl'nin altında olanlar görüntülemeye kabul edildi. Hastalara intravenöz yoldan 0.14 mCi/kg F18-FDG enjeksiyonu yapıldıktan sonra

25°C sıcaklığında, sessiz ve loş bir odada 45-60 dakika süresince istirahat etmeleri sağlandı. Bu süre zarfında 1.5 litre su içine karıştırılmış halde 25 ml oral kontrast ajanı içirildi. Yeterli süre beklendikten sonra (45-60 dakika) hastalar görüntülemeye alındı. Anatomik korelasyon ve attenüasyon düzeltmesi için 70 mAs ve 120 kV değerlerinde, supin pozisyonda verteksten uyluk ortasına kadar tanısal olmayan BT'si çekildi. BT görüntülerini takiben, yatak başına 3 dakika olmak üzere 9 yatakta verteksten uyluk ortasına kadar PET taraması yapıldı. PET görüntülerini 4 iterasyon ve 8 subset ile iteratif rekonstrüksiyonla işlemelemleri yapıldı (Biograph 16 True Point, Siemens, Germany).

3.3. FDG PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların FDG PET/BT görüntüleri Syngo.via (Siemens Healthineers, Germany) iş istasyonunda değerlendirildi. Hastaların primer meme tümörleri ve tüm aksiller lenf nodlarını ayrı ayrı kapsayacak şekilde ROI'ler çizildi. Çizilen alanlardan SUVmax, SUVpeak, SUVmean ve SUVmax alt sınır eşiği 2.5 ayarlanarak MTV ve TLG verileri elde edildi (Tablo 7).

Tablo 7: Tümöral ve nodal metabolik parametreler

Tümöral Metabolik Parametreler	Nodal Metabolik Parametreler
Tsuvmax	Nsuvmax
Tsuvpeak	Nsuvpeak
Tsuvmean	Nsuvmean
Tmtv	Nmtv
Ttlg	Ntlg

Elde edilen veri setlerinden, tümöral metabolik parametreler kendi içinde ikili gruplar halinde birbirine oranlanarak "intratümöral heterojenite", benzer işlem lenf nodlarına uygulanarak "intranodal heterojenite" verileri elde edildi. Tümöral ve nodal metabolik ve heterojenite parametreleri de birbirine oranlanarak "tümöral-nodal interheterojenite" verileri elde edildi.

3.4. HİSTOPATOLOJİ VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL SINIFLAMA

Hastaların neoadjuvan tedavi sonrası operasyon patolojilerine sağlık kayıtlarından ulaşıldı. Histopatolojik alt tip, grade, immunohistokimyasal özellikler (HR ve HER2 durumları, Ki67 indeksi) kaydedildi. HR pozitif ve HER2 pozitif veya negatif hastalar ‘‘Luminal’’, HR negatif ve HER2 pozitif hastalar ‘‘HER2’’, HR ve HER2 negatif hastalar ise ‘‘TNBC’’ grubunda incelendi. Patoloji sonucunda, neoadjuvan tedaviye yanıt kriteri olarak RCB skorlaması kullanılmış olup, hastalar RCB-0, RCB-1, RCB-2 ve RCB-3 olarak sınıflandırıldı. Hastalar, RCB-0, RCB-1 ve RCB-2 olanlar ‘‘Tedavi Yanıtlı’’, RCB-3 olanlar ise ‘‘Tedavi Yanıtsız’’ olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) istatistik paket programları kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max, IQR) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, basıklık-çarpıklık (skewness- kurtosis) ve grafiksel yöntemler (histogram, Q-Q Plot, Stem and Leaf, Boxplot) ile değerlendirildi. Araştırmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; Independent Samples t testi (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin ayırt ediciliğini belirlemek için ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic) yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edildi.

Power analizi G*Power 3.1.9.4 (Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) istatistik paket programı ile yapılmış olup; $n_1=56$, $n_2=24$, $\alpha=0.05$, Effect Size (d) = 0.8 olmak üzere; power = %90 olarak bulunmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, dahil edilme kriterleri çerçevesinde 80 hasta seçildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri Tablo 8’de özetlendi.

Tablo 8: Hastaların özellikleri

		n=80	%
Grup	Tedavi yanıtı	56	70.0
	Tedavi yanıtı	24	30.0
Menstrual Durumu	Premenopozal	49	61.3
	Postmenopozal	31	38.8
Histopatoloji	İnvaziv duktal karsinom (IDK)	38	47.5
	No special type (NST)	40	50.0
	NST, Medüller diferansiasyon	1	1.3
	NST, Nöroendokrin diferansiasyon	1	1.3
Grade	1	2	2.5
	2	37	46.3
	3	41	51.3
Hormon Reseptör Durumu	Negatif	22	27.5
	Pozitif	58	72.5
HER2 Reseptör Durumu	Negatif	45	56.3
	Pozitif	35	43.8
İmmunohistokimyasal grup	Luminal	58	72.5
	HER2	8	10.0
	TNBC	14	17.5

Tüm hastaların yaşlarının ortalaması 48.86 ± 12.88 , medyanı 46 (21-84), Ki-67 indekslerinin ortalaması 46.89 ± 22.72 , medyanı 40 (10-95) olarak izlendi.

Gruplar, hasta özellikleri, yaş ve Ki-67 indeksi yönünden karşılaştırıldığında, menstrual durum, histopatoloji, grade, hormon reseptörü, immunohistokimyasal gruplar, yaş ve Ki-67 indeksi için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmezken ($p>0.05$), HER2 reseptör durumları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$, Tablo 9).

Tablo 9: Gruplara göre hasta özellikleri karşılaştırması

		Tedavi Yanıtlı (n=56)	Tedavi Yanıtız (n=24)	P değeri
Menstrual durum	Premenopozal	36 (%64.3)	13 (%54.2)	0.548
	Postmenopozal	20 (%35.7)	11 (%45.8)	
Histopatoloji	İnvaziv duktal karsinom (IDK)	27 (%48.2)	11 (%45.8)	0.802
	No special type (NST)	27 (%48.2)	13 (%54.2)	
	NST, Medüller diferansiasyon	1 (%1.8)	0 (%0.0)	
	NST, Nöroendokrin diferansiasyon	1 (%1.8)	0 (%0.0)	
Grade	1	0 (%0.0)	2 (%8.3)	0.068
	2	25 (%44.6)	12 (%50.0)	
	3	31 (%55.4)	10 (%41.7)	
Hormon reseptör durumu	Negatif	17 (%30.4)	5 (%20.8)	0.548
	Pozitif	39 (%69.6)	19 (%79.2)	
HER2 reseptör durumu	Negatif	26 (%46.4)	19 (%79.2)	0.014
	Pozitif	30 (%56.6)	5 (%20.8)	
İmmunohistokimyasal grup	Luminal	39 (%69.6)	19 (%79.2)	0.145
	HER2	8 (%14.3)	0 (%0.0)	
	TNBC	9 (%16.1)	5 (%20.8)	
Yaş (yıl)		47.95 ± 13.74	51.00 ± 10.56	0.334
Ki-67 indeksi (%)		47.43 ± 21.17	45.63 ± 26.43	0.747

Tablo 7’de tanımlanan metabolik parametreler ve bu bulguların ayrı ayrı kendi içlerinde ve birbirleri ile oranlarından elde edilen ek veriler iki grup arasında karşılaştırıldığında, Tsuvmean, Nsuvmax, Nsuvpeak, Nsuvmean değerleri tedavi yanıtı grupta daha yüksek değerlerde, tümoral-nodal interheterojenite göstergesi olarak hesaplanan $(Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak)$, $(Tsuvmax/Tsuvmean) / (Nsuvmax/Nsuvmean)$, $(Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean)$ ise tedavi yanıtız grupta daha yüksek değerlerde olmak üzere istatistiksel anlamlı fark göstermiştir ($p<0.05$, Tablo 10).

Tablo 10: Gruplar arası metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	Tedavi yanıtı (n=56)	Tedavi yanıtı (n=24)	P değeri
Tsuvmean	4.90 ± 1.64	3.96 ± 0.88	0.001
Nsuvmax	7.89 (5.34-10.15)	6.39 (3.21-7.73)	0.011
Nsuvpeak	5.36 (3.61-8.11)	4.35 (2.18-5.77)	0.025
Nsuvmean	4.11 (3.29-4.99)	3.64 (2.95-4.14)	0.013
(Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak)	0.03 (0.01-0.07)	0.04 (0.03-0.19)	0.031
(Tsuvmax/Tsuvmean) / (Nsuvmax/Nsuvmean)	0.07 (0.04-0.11)	0.09 (0.07-0.22)	0.017
(Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean)	0.07 (0.04-0.13)	0.09 (0.08-0.27)	0.009

Tablo 10’da belirtilen, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenen değişkenlerin ayırt ediciliğini ve cut-off değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Metabolik parametrelerin cut-off değerleri ve ayırt ediciliği

	AUC*	%95 GA**	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	Doğruluk	Pozitif Öngörü	Negatif Öngörü	P değeri
Tsuvmean	0.677	0.563-0.777	4.55	83.3	50.0	66.7	41.7	87.5	0.004
Nsuvmax	0.681	0.567-0.781	7.76	79.2	53.6	67.3	42.2	85.7	0.005
Nsuvpeak	0.659	0.544-0.761	2.41	33.3	92.9	73.8	66.7	76.5	0.018
Nsuvmean	0.675	0.561-0.776	3.94	75.0	55.4	69.6	41.9	83.8	0.006
(Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak)	0.653	0.538-0.756	0.18	29.2	98.2	72.6	87.5	76.4	0.025
(Tsuvmax/Tsuvmean) / (Nsuvmax/Nsuvmean)	0.669	0.554-0.770	0.07	83.3	51.8	64.9	42.6	87.9	0.008
(Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean)	0.686	0.572-0.785	0.07	87.5	46.4	66.1	41.2	89.7	0.003

*AUC [(Area Under Curve), Eğri altında kalan alan], **%95 GA (Güven Aralığı)

5. TARTIŞMA

Günümüzde lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi büyük oranda standart tedavi haline gelmiştir (37). Mevcut tedavi rejimleri ile sağ kalım avantajı sağlanamasa da neoadjuvan tedavi sonrası operasyon patolojisi ile kemoterapi hassasiyetini görme ve buna göre adjuvan tedaviyi planlama, meme koruyucu cerrahi imkanı sağlama, aksiller cerrahiden ve komplikasyonlarından kaçınma gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak hastaların sadece %30'unda patolojik tam yanıt görülmekte (38-41) ve hastaların yaklaşık %5'i de neoadjuvan tedavi sırasında progresse olmaktadır (42). Bu yüzden hastaların çoğunluğunu oluşturan tedaviden yanıt görmeyecek hastaları belirleyebilmek, gereksiz kemoterapinin durdurulması, daha etkin bir tedavi rejimine geçilmesi veya erken dönemde cerrahinin gündeme gelmesi gibi tedavi planına katkı sağlayacak müdahalelerin yapılmasına olanak sağlayarak önemli bir klinik bilgi haline gelmektedir.

Lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan tedavi hassasiyetini erken dönemde değerlendirmek amacıyla fizik muayenenin yanı sıra ultrason, MRG (diffüzyon ağırlıklı veya perfüzyon ağırlıklı) ve PET/BT gibi pek çok görüntüleme modalitesinden faydalanılmaktadır (43). Kullanılan bu yöntemler neoadjuvan tedavi hassasiyetini etkin bir şekilde belirleyebilmekte ancak bu yöntemlerin kullanılabilmesi için hastanın en az 1-2 siklus tedavi alması gerekmektedir. İşte tam bu noktada, çalışmamızın da ana fikrini oluşturan durum olarak, neoadjuvan tedaviden yanıt görmeyecek hastayı daha en baştan belirlemek, hem olası yan etkileri hem de maliyeti açısından gereksiz 1-2 siklus kemoterapiyi dahi almaması, başlangıçta daha etkili veya kombine rejimlerin tercih edilmesi veya operasyonun erken dönemde gündeme gelmesi gibi tedavi planını şekillendirecek olanaklar sağlayacaktır.

Lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtının öngörülebilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda en önemli öngörücü TNM sınıflamasına göre klinik tümör evresi olarak belirlenmiştir. Ayrıca yüksek tümör grade'i ve Ki-67 indeksi, hormon reseptör negatifliği, HER2 pozitifliği de tedaviden fayda görecektir hasta grubunda pozitif öngörücü bir rol göstermektedir. Bunun yanı sıra genel olarak yüksek tümör grade'i ve Ki-67 indeksi yüksekliği ile seyreden TNBC immunohistokimyasal alt

grubu da neoadjuvan tedaviden yüksek derecede fayda gören hasta grubu olarak belirtilmiştir (44-46). Çalışmamızda, Tablo 9’da belirtildiği üzere tedavi yanıtı ve yanıtı olmayan hastaların özellikleri karşılaştırıldığında, bu öngörücü faktörlerden sadece HER2 reseptör pozitifliği arasında fark izlenmekle birlikte diğer faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Böylece iki grup arasında FDG PET metabolik parametrelerinin karşılaştırılması sağlıklı bir randomizasyon zemininde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda Tablo 10’da belirtilen parametrelerden Tsuvmean, Nsuvmax, Nsuvpeak ve Nsuvmean değerleri tedavi yanıtı olan hasta grubu lehine olmak üzere daha yüksek saptanmıştır. Grade, immunohistokimyasal gruplama ve Ki-67 indeksi ile metabolik parametrelerin ilişkisini gösteren çalışmalarda, yukarıda belirtilen neoadjuvan tedavi yanıtını öngörücü parametrelerle paralel olarak, yüksek grade, HR negatifliği, HER2 pozitifliği ve yüksek Ki-67 indeksi, özetle yüksek mitotik aktivite, artmış SUV değerleri ile ilişkilendirilmiştir (47). Çalışmamızda da yüksek tümör ve nodal SUV değerlerinin tedavi yanıtı olan hasta grubu lehine yüksek izlenmesi (Tablo 10) bu verileri destekler niteliktedir. Bu verilerin belirtilen cut-off değerleri ile ayırt ediciliği Tablo 11’de belirtilmiş ve Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: Metabolik parametrelerin cut-off değerleri ve ayırt ediciliği (Özet-1)

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	Doğruluk	Pozitif Öngörü	Negatif Öngörü
Tsuvmean	4.55	83.3	50.0	66.7	41.7	87.5
Nsuvmax	7.76	79.2	53.6	67.3	42.2	85.7
Nsuvpeak	2.41	33.3	92.9	73.8	66.7	76.5
Nsuvmean	3.94	75.0	55.4	69.6	41.9	83.8

Yukarıda tedavi yanıtını öngörücü faktörlerin yanı sıra kemoterapi etkinliğinde tümöral heterojenite de önemli bir faktör olarak göze çarpmaktadır. Artmış tümöral heterojenitenin, yani tümörün farklı biyolojik davranış gösteren alt tipler içermesi, kötü tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir (48-51). Çalışmamızın temelini oluşturan kısmında tümör ve nodal parametrelerin kendi

içlerinde ve aralarında oranlanarak elde edilen heterojenite verileri değerlendirilmiştir. SUVmax, SUVpeak ve SUVmean Tablo 5'te özetlendiği üzere ROI hakkında farklı bilgiler vermektedir. SUVmax ROI içindeki en yüksek piksel değerini, SUVpeak en yüksek SUV ortalamasını içeren 1 cm çaplı ROI'nin ortalamasını, SUVmean ise tüm ROI'nin ortalamasını ifade etmektedir. Günlük pratiğimizde kullandığımız SUVmax değeri tümörün agresif doğasını en iyi ifade eden veri olmakla birlikte, her geçen gün üzerine daha fazla çalışılan tümör heterojenitesi, tümör davranışı ile ilgili eşsiz bilgiler sağlamaktadır. SUVmax ile SUVpeak ve SUVmean arasındaki farkın, tümör içinde FDG tutulumu olmayan veya daha düşük FDG tutulumu olan alanların yaygınlığının, dolayısıyla tümör heterojenitesinin ve tümör biyolojisinin bir göstergesi olabileceğini düşündük. Çünkü tümör içerisinde FDG tutulumu değişkenlik gösteren alanlar, rutin kemoterapiden fayda görmeyen alt tiplerin (lobüler karsinom, müsinöz, nöroendokrin, medüller komponent gibi), tümör agresifliğinin bir göstergesi olan nekroz alanlarının ve yine neoadjuvan kemoterapiden fayda görmeyecek düşük Ki-67 indeksi alanlarının bir göstergesidir. Bunun yanı sıra Zombori ve arkadaşlarının çalışmasında (52) neoadjuvan tedavi alan LİMK hastalarında primer tümörde patolojik tam yanıt görülen ancak aksiller yanıtsız hastaların oranı %23.5 olarak saptanmış ve bu "heterojen aksiller yanıt" olarak isimlendirilmiştir. Glaeser ve arkadaşlarının benzer temelde yaptığı çalışmada (53) heterojen aksiller yanıt %47.2 bulunmuş ve neoadjuvan kemoterapide yanıtsızlık faktörleri ile de paralel olarak, heterojen aksiller yanıtın HR pozitif hastalarda, HER2 pozitif veya TNBC alt tipe göre daha yüksek oranda görüldüğünü saptanmıştır. Primer tümör ile metastatik lenf nodu arasındaki heterojenite de yukarıda bahsedilen kemoterapi direnci ile ilişkili faktörlerin bir yansıması olarak görülebilmektedir. Çünkü primer tümörün içinde düşük oranda bulunan ancak nodal metastazdan sorumlu agresif veya farklı bir alt tip, primer tümörün ve metastatik lenf nodunun farklı biyolojik davranış ve kemosensitivite göstermesine neden olmaktadır. Çalışmamızda intratümöral ve intranodal heterojenite verileri arasında gruplar arasında fark izlenmezken, bunların oranı yani tümöral-nodal interheterojenite verileri olarak hesaplanan ve Tablo 10'da belirtilen, $(T_{suvmax}/T_{suvpeak}) / (N_{suvmax}/N_{suvpeak})$, $(T_{suvmax}/T_{suvmean}) / (N_{suvmax}/N_{suvmean})$, $(T_{suvpeak}/T_{suvmean}) / (N_{suvpeak}/N_{suvmean})$ değerleri yönünden tedavi yanıtı ve yanıtsız hastalar arasında, yanıtsız hastalar lehine yüksek

olmak üzere istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. İntratümöral ve intranodal heterojenite verileri arasında gruplar arasında fark izlenmemesi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının nispeten düşük düzeyde olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Bu verilerin belirtilen cut-off değerleri ile ayırt ediciliği Tablo 11’de belirtilmiş ve Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13: Metabolik parametrelerin cut-off değerleri ve ayırt ediciliği (Özet-2)

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	Doğruluk	Pozitif Öngörü	Negatif Öngörü
(Tsuvmax/Tsuvpeak) /	0.18	29.2	98.2	72.6	87.5	76.4
(Nsuvmax/Nsuvpeak)						
(Tsuvmax/Tsuvmean) /	0.07	83.3	51.8	64.9	42.6	87.9
(Nsuvmax/Nsuvmean)						
(Tsuvpeak/Tsuvmean) /	0.07	87.5	46.4	66.1	41.2	89.7
(Nsuvpeak/Nsuvmean)						

Görüldüğü üzere, (Tsuvmax/Tsuvpeak) / (Nsuvmax/Nsuvpeak) değerinin 0.18’in üzerindeki değerlerde düşük sensitivite ancak yüksek spesifite ve pozitif öngörü değeriyle (%29.2, %98.2, %87.5) tedavi yanıtı hastaları bulabileceğini, (Tsuvmax/Tsuvmean) / (Nsuvmax/Nsuvmean) ve (Tsuvpeak/Tsuvmean) / (Nsuvpeak/Nsuvmean) değerlerinin ise 0.07’nin altındaki değerlerde yüksek sensitivite ve negatif öngörü değeriyle (%83.3, %87.9 ve %87.5, %89.7) tedavi yanıtı hastaları bulabileceğini saptadık.

Çalışmamızda tedavi yanıtı ve tedavi yanıtı hastalar arasında HER2 reseptör durumu yönünden istatistiksel anlamlı fark olması bir dezavantaj olarak saptanmıştır. Randomizasyon, diğer parametreler açısından bakıldığında uygun görülmektedir. Hasta sayısının nispeten az olması alt grup analizi yapma imkanını ortadan kaldırmıştır. Özellikle immunohistokimyasal grupların kendi içinde alt grup analizi büyük hasta gruplarında doğruluğu daha yüksek sonuçların elde edilmesine olanak

sağlayacaktır. Yine de toplam hasta popülasyonumuzun içinde immunohistokimyasal grupların dağılımı, günlük pratikte karşılaşılan verilerle benzerlik gösterdiğinden (54) bulgularımız, genel popülasyona uygulanabilir görülmektedir.

Literatür tarandığında, intratümöral heterojenite ve kemoterapi yanıtının öngörülmesi ile ilgili PET/BT veya MR görüntüleri üzerinden elde edilen texture verileri ve makine öğrenmesi ile yapılan çalışmalarda kemoterapi yanıtı öngörme ile umut vadeci çalışmalar bulunmaktadır (55-57). Ancak texture verileri ve makine öğrenmesi özel yazılımlar gerektiren ve günlük pratikte henüz ortak dil oluşturulamamış bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Rutin iş istasyonlarımızda ek bir maliyet oluşturmadan ve oldukça kısa sürede hesaplanan bu değerlerin, hem basit hem de yeniden uygulanabilirliği ile günlük pratikte kullanışlı birer veri haline gelebileceği sonucuna varılmıştır. Potansiyeli yüksek ve kullanım alanı geniş olacak bu çalışmanın, daha fazla hasta sayısı ile prospektif çalışmalarla desteklenmesinin lokal ileri meme kanseri yönetiminde rutin pratiğe önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Lokal ileri meme kanseri, ulusal tarama programları ve gittikçe artan hasta farkındalığı sayesinde geçmiş yıllara oranla azalma gösterse de halen tanı anında sıklıkla karşılaşılan bir hastalık durumundadır.

Lokal ileri meme kanseri pek çok farklı moleküler alt tipi ve biyolojik davranışı içinde barındırmakta ve geniş yelpazede klinik tablolarla kendini göstermektedir. Standart tedavi olarak ilk basamakta neoadjuvan kemoterapi kullanılsa da hastalığın her anında yeniden evreleme ve sonuca göre başka kemoterapi rejimleri, cerrahi ve radyoterapi gibi tedavi modaliteleri devreye girebilmektedir. Burada da hastanın prognostik faktörleri ile birlikte yakın takibi gerekmektedir. İmmunohistokimyasal bilgiler prognoz açısından bir yol gösterici olmakla birlikte trucut biyopsi bağımlı olmaları yüzünden tümörü tamamı ile temsil etmeme riskleri her daim mevcuttur.

FDG PET/BT ile hem tümörü hem de nodal metastazları tek bir görüntüleme ile bütün olarak ele almak mümkün olmaktadır. Neoadjuvan tedavi yanıtında prognostik faktörler çalışmalarla net bir şekilde belirtilse de, tüm bu faktörlerin özeti niteliğinde olan FDG PET, tutulumu ve dağılımı ile duruma daha geniş bir perspektiften bakabilmektedir. Özellikle belirttiğimiz değerlerin, makul sürelerde ve düşük maliyet ile yeniden uygulanabilir şekilde hesaplanabilmesi büyük avantaj sağlamakta ve prognostik faktörleri birkaç kantitatif değere indirgeyerek çok daha kullanışlı ve bir pratik yöntem olarak kendini göstermektedir.

Kişiselleştirilmiş tedavi çağında, özellikle pek çok tedavi modalitesinin her an uygulanabileceği lokal ileri meme kanserinde, henüz herhangi bir tedavi başlanmadan yanıt ile ilgili öngöründe bulunabilmenin, en doğru tedavi kombinasyonunun en doğru sıra ile verilmesine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Ferley J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, et al. (2013) Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer* 132: 1170-1181.
3. Figen Govsa et al.(2008) Sistematik Anatomi, 2.baskı, İzmir Güven Kitabevi, İzmir, s.914-916
4. Ozmen V. Et al. (2012) Meme Hastalıkları Kitabı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s.3-16
5. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites; LJ Romrell, KI Bland; The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009'dan modifiye edilmiştir.
6. Cody HS 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 507-17.
7. Stranding S (ed). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. p. 7.
8. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nuclear Med.* 1971; 13: 801-5
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi, Versiyon 1.0, 2020 <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/38131,memekanskr20200720pdf.pdf?0>
10. 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 Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
11. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients with breast cancer.*EurJBreast Health.* 2019;15:141- 146. <http://dx.doi.org/10.5152/ejbh.2019.4890>
12. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity. *Curr Oncol Rep.* 2019 Aug 15;21(10):86. doi: 10.1007/s11912-019-0842-y.

13. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358-375
14. Wolmark N, Wang J, Mamounas JE, Bryant J, Fisher B. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monographs*, Volume 2001, Issue 30, December 2001, Pages 96–102
15. Hamy AS, Darrigues L, Laas E, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234191. Published 2020 Jun 24. doi:10.1371/journal.pone.0234191
16. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188–194. doi: 10.1093/jnci/dji021
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 7.2021, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
18. Balic M, Thomssen C, Würlstein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019;14:103–110.
19. The Requisites, Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 5th Edition, 2021 Elsevier, U.S., s.288-293
20. Nuclear Oncology, Cumali Aktolun, Stanley J. Goldsmith et al. 2015 Wolters Kluwer, U.S., s.132-152
21. Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK, et al. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*. 1993;187:743-750
22. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, et al. Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Radiology*. 1991;176:765-770

23. Garami Z, Hascsi Z, Varga J, et al. The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:31-37.
24. Ueda S, Saeki T, Shigekawa T, Omata J, Moriya T, Yamamoto J, Osaki A, Fujiuchi N, Misumi M, Takeuchi H, Sakurai T, Tsuda H, Tamura K, Ishida J, Abe Y, Imabayashi E, Kuji I, Matsuda H. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography optimizes neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer to achieve pathological complete response. *Int J Clin Oncol*. 2012 Jun;17(3):276-82. doi: 10.1007/s10147-011-0287-2. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830087.
25. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, Andronis L, Arvanitis T, Deeks J, Hyde C. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess*. 2010 Oct;14(50):1-103. doi: 10.3310/hta14500. PMID: 21044553.
26. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast*. 2011 Dec;20(6):491-4. doi: 10.1016/j.breast.2011.07.002. Epub 2011 Jul 31. PMID: 21807517.
27. Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, Kroman N, Teilum D, Binderup T, Tange UB, Andersson M, Kjær A, Loft A, Graff J. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23(9):2277-2282. doi: 10.1093/annonc/mds002. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22357250.
28. Moon EH, Lim ST, Han YH, Jeong YJ, Kang YH, Jeong HJ, Sohn MH. The usefulness of F-18 FDG PET/CT-mammography for preoperative staging of breast cancer: comparison with conventional PET/CT and MR-mammography. *Radiol Oncol*. 2013 Oct 8;47(4):390-7. doi: 10.2478/raon-2013-0031. PMID: 24294185; PMCID: PMC3814285.
29. Choi WH, Yoo IR, O JH, Kim SH, Chung SK. The value of dual-time-point 18F-FDG PET/CT for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Br J Radiol*. 2011;84(1003):593-599. doi:10.1259/bjr/56324742
30. Chung A, Liou D, Karlan S, Waxman A, Fujimoto K, Hagiike M, Phillips EH. Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg*. 2006 Aug;141(8):783-8; discussion 788-9. doi: 10.1001/archsurg.141.8.783. PMID: 16924086.

31. Hess S, Blomberg BA, Zhu HJ, Høilund-Carlsen PF, Alavi A. The pivotal role of FDG-PET/CT in modern medicine. *Acad Radiol*. 2014 Feb;21(2):232-49. doi: 10.1016/j.acra.2013.11.002. PMID: 24439337.
32. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N, Dose-Schwarz J. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jul;19(7):1249-1254. doi: 10.1093/annonc/mdn057. Epub 2008 Mar 19. PMID: 18356138.
33. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindié E, Vercellino L, Cuvier C, Toubert ME, Merlet P, Hennequin C, Espié M. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med*. 2013 Jan;54(1):5-11. doi: 10.2967/jnumed.112.106864. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23213197.
34. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, Harbeck N, Lebeau A, Brenner W, Schwaiger M, Jaenicke F, Avril N. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):535-41. doi: 10.1200/JCO.2008.17.2650. Epub 2008 Dec 15. PMID: 19075273.
35. Gennari A, Donati S, Salvadori B, Giorgetti A, Salvadori PA, Sorace O, Puccini G, Pisani P, Poli M, Dani D, Landucci E, Mariani G, Conte PF. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2000 Jul;1(2):156-61; discussion 162-3. doi: 10.3816/cbc.2000.n.014. PMID: 11899654.
36. Specht JM, Tam SL, Kurland BF, Gralow JR, Livingston RB, Linden HM, Ellis GK, Schubert EK, Dunnwald LK, Mankoff DA. Serial 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP). *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Sep;105(1):87-94. doi: 10.1007/s10549-006-9435-1. Epub 2007 Feb 1. PMID: 17268819.
37. Huber, S.; Wagner, M.; Zuna, I.; Medl, M.; Czembirek, H.; Delorme, S. Locally advanced breast carcinoma: Evaluation of mammography in the prediction of residual disease after induction chemotherapy. *Anticancer. Res*. 2000, 20, 553–558.
38. Diéras, V.; Fumoleau, P.; Romieu, G.; Tubiana-Hulin, M.; Namer, M.; Mauriac, L.; Guastalla, J.-P.; Pujade-Lauraine, E.; Kerbrat, P.; Maillart, P.; et al. Randomized Parallel

Study of Doxorubicin Plus Paclitaxel and Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Neoadjuvant Treatment of Patients With Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 4958–4965

39. Smith, I.C.; Heys, S.D.; Hutcheon, A.W.; Miller, I.D.; Payne, S.; Gilbert, F.J.; Ah-See, A.K.; Eremin, O.; Walker, L.G.; Sarkar, T.K.; et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, 1456–1466.
40. Cuppone, F.; Bria, E.; Carlini, P.; Milella, M.; Felici, A.; Sperduti, I.; Nisticò, C.; Terzoli, E.; Cognetti, F.; Giannarelli, D. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008, 113, 238–246.
41. Denkert, C.; Loibl, S.; Noske, A.; Roller, M.; Müller, B.M.; Komor, M.; Budczies, J.; Darb-Esfahani, S.; Kronenwett, R.; Hanusch, C.; et al. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 105–113.
42. Mieog, J.S.D.; van der Hage, J.A.; van de Velde, C.J.H. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *BJS* 2007, 94, 1189–1200.
43. Romeo V, Accardo G, Perillo T, et al. Assessment and Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Imaging Modalities and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3521. Published 2021 Jul 14. doi:10.3390/cancers13143521
44. Goorts B., van Nijnatten T.J.A., de Munck L., Moossdorff M., Heuts E.M., de Boer M., Lobbes M.B.I., Smidt M.L. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017;163:83–91. doi: 10.1007/s10549-017-4155-2.
45. Huober J., Holmes E., Baselga J., de Azambuja E., Untch M., Fumagalli D., Sarp S., Lang I., Smith I., Boyle F., et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1–06): Updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 2019;118:169–177. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.038.
46. Alba E., Lluch A., Ribelles N., Anton-Torres A., Sanchez-Rovira P., Albanell J., Calvo L., García-Asenjo J.A.L., Palacios J., Chacon J.I., et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21:150–155. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0312.

47. Qu YH, Long N, Ran C, Sun J. The correlation of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters, clinicopathological factors, and prognosis in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2021 Mar;23(3):620-627. doi: 10.1007/s12094-020-02457-w. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32683540.
48. Landau, D.A.; Carter, S.L.; Stojanov, P.; McKenna, A.; Stevenson, K.; Lawrence, M.S.; Sougnez, C.; Stewart, C.; Sivachenko, A.; Wang, L.; et al. Evolution and Impact of Subclonal Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cell* 2013, 152, 714–726.
49. Zhang, J.; Fujimoto, J.; Zhang, J.; Wedge, D.C.; Song, X.; Zhang, J.; Seth, S.; Chow, C.-W.; Cao, Y.; Gumbs, C.; et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science* 2014, 346, 256–259.
50. Marusyk, A.; Almendro, V.; Polyak, K. Intra-tumour heterogeneity: A looking glass for cancer? *Nat. Rev. Cancer* 2012, 12, 323–334.
51. Cajal, S.R.Y.; Sesé, M.; Capdevila, C.; Aasen, T.; De Mattos-Arruda, L.; Diaz-Cano, S.J.; Hernández-Losa, J.; Castellví, J. Clinical implications of intratumor heterogeneity: Challenges and opportunities. *J. Mol. Med.* 2020, 98, 161–177.
52. Zombori T, Cserni G. Patterns of regression in breast cancer after primary systemic treatment. *Pathol Oncol Res.* 2018;25(3):1153–1161.
53. Glaeser A, Sinn HP, Garcia-Etienne C, Riedel F, Hug S, Schaefgen B, Golatta M, Hennigs A, Feisst M, Sohn C, Heil J. Heterogeneous Responses of Axillary Lymph Node Metastases to Neoadjuvant Chemotherapy are Common and Depend on Breast Cancer Subtype. *Ann Surg Oncol.* 2019 Dec;26(13):4381-4389. doi: 10.1245/s10434-019-07915-6. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31605339.
54. Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *Eur J Breast Health.* 2019 Nov 20;16(1):39-43. doi: 10.5152/ejbh.2019.4997. PMID: 31912012; PMCID: PMC6939714.
55. Yoon HJ, Kim Y, Chung J, Kim BS. Predicting neo-adjuvant chemotherapy response and progression-free survival of locally advanced breast cancer using textural features of intratumoral heterogeneity on F-18 FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging. *Breast J.* 2019 May;25(3):373-380. doi: 10.1111/tbj.13032. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29602210.

56. Molina-García D, García-Vicente AM, Pérez-Beteta J, Amo-Salas M, Martínez-González A, Tello-Galán MJ, Soriano-Castrejón Á, Pérez-García VM. Intratumoral heterogeneity in ^{18}F -FDG PET/CT by textural analysis in breast cancer as a predictive and prognostic subrogate. *Ann Nucl Med*. 2018 Jul;32(6):379-388. doi: 10.1007/s12149-018-1253-0. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29869770.
57. Garcia-Vicente AM, Pérez-Beteta J, Amo-Salas M, Molina D, Jimenez-Londoño GA, Soriano-Castrejón AM, Pena Pardo FJ, Martínez-González A. Predictive and prognostic potential of volume-based metabolic variables obtained by a baseline ^{18}F -FDG PET/CT in breast cancer with neoadjuvant chemotherapy indication. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2018 Mar-Apr;37(2):73-79. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rem.2017.09.002. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29102649.

8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hüseyin Emre Tosun

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Muaf

İletişim adresi:

E-mail adresi:

Telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Kliniği-Ankara (2017-halen)

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği-Ankara (2017)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara (2010-2016)

Muğla Anadolu Lisesi-Muğla (2006-2010)

Emirbeyazıt İlköğretim Okulu-Ankara (1998-2006)

III- Ünvanları

Pratisyen Hekim (2016-2017)

Asistan Doktor (2017-halen)

IV- Mesleki Deneyimi

Aksaray Ortaköy Devlet Hastanesi – Acil Servis

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği

SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Kliniği

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Hüseyin Emre Tosun, Gülin Uçmak Vural, Bedriye Büşra Demirel, Burcu Esen Akkaş, Luminal B Meme Kanseriinde Skorlama Sistemi ile Evreleme Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi ve FDG PET/BT Uyumu, 31. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Sözlü Sunum, 2019

Hüseyin Emre Tosun, Bedriye Büşra Demirel, Gülin Uçmak, Nöroendokrin Tümörlerde GA-68-DOTATATE PET/CT Lezyon Texture Analizi ile LU-177-DOTATATE Tedavi Yanıtını Öngörme, 32. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Sözlü Sunum, 2020

Hüseyin Emre Tosun, Bedriye Büşra Demirel, Gülin Uçmak, Meme Kanseri Evreleme PET/BT’de Tümör/Lenf Nodu SUV Değerleri ve İmmünohistokimyasal Özelliklerin Metastaz ile İlişkisi, 33. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Sözlü Sunum, 2021

Hüseyin Emre Tosun, Gülin Uçmak, Bedriye Büşra Demirel, Testis Kanseriinde Fizyolojik FDG Tutulum Alanlarının Değerlendirilmesi ve Önemi; Beyin ve Testis, 33. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Poster Sunum, 2021

Hüseyin Emre Tosun, Bedriye Büşra Demirel, Gülin Uçmak, Serviks Kanseri Evreleme PET/BT’de Boyunda Yüksek FDG Tutulumu Gösteren Benign Yumuşak Doku Lezyonu; Nodüler Fasiit, 33. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Poster Sunum, 2021

VII-Bilimsel Etkinlikleri

32. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Genç Araştırmacı Ödülü,2020: Hüseyin Emre Tosun, Bedriye Büşra Demirel, Gülin Uçmak, Karaciğerin Metastatik Adenokarsinom Lezyonlarının FDG PET/BT Texture Analizi ile Primer Tümör Lokalizasyonu İlişkisi

VIII-Diğer Bilgiler

Ankara Onkoloji Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği Bölüm İçi Eğitimler, 2017-2021

Nükleer Tıp Webinarları, 2021

33. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 2021

32. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 2020

31. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 2019

8th Balkan Congress of Nuclear Medicine, 2019

30. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 2018

Prostat Kanseri Sempozyumu, 2018

9. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Lokal İleri Meme Kanseri Evreleme FDG PET/BT'de Metabolik Aksiller Tümör Yükünün ve Primer Tümör Metabolik Parametreleri İle İlişkisinin Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Öngörmedeki Değeri				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	İLAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-08/1349		Tarih: 25.08.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Lütfi DOĞAN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	
Prof. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Bahar UNCU ULU	Hematoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Av. Seda DUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
*:Toplantıda Bulunma						
Etik Kurul Başkanı'nın Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Lütfi DOĞAN İmza:						
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lokal İleri Meme Kanserinde Evreleme FDG PET/BT'de Metabolik Aksiller Tümör Yükünün ve Primer Tümör Metabolik Parametreleri İle İlişkisinin Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Öngörmedeki Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülin UÇMAK VURAL			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nükleer Tıp			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.