



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ ¹⁸F-FDG
PET/BT VE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİNİN KANTİTATİF
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Edanur EKİNCİ YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ebuzer KALENDER

GAZİANTEP

EKİM-2025



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ ¹⁸F-FDG
PET/BT VE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİNİN KANTİTATİF
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Edanur EKİNCİ YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ebuzer KALENDER

GAZİANTEP

EKİM-2025

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ ¹⁸F-FDG
PET/BT VE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİNİN KANTİTATİF
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Edanur EKİNCİ YILDIRIM

03/11/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

**Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı**

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

**Prof. Dr. Umut ELBOĞA
Anabilim Dalı Başkanı**

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

**Dr.Öğr.Üyesi Ebuzer KALENDER
Tez Danışmanı**

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Umut ELBOĞA
2. Prof. Dr. Ertan ŞAHİN
3. Dr. Öğr. Üyesi Ebuzer KALENDER

YEDEK JÜRİ:

1. Doç. Dr. Deniz Esin TEKCAN ŞANLI
2. Prof. Dr. Suzan TABUR

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ebuzer KALENDER'e, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaştığı, akademik gelişimime katkıda bulunduğu ve tez sürecinin her aşamasında gösterdiği sabır ve rehberlik için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Klinik eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Umut ELBOĞA ve Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen, değerli katkılarıyla bu çalışmanın şekillenmesinde önemli rol oynayan Doç. Dr. Deniz Esin TEKCAN ŞANLI'ya içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan, beni her zaman destekleyen, fedakarlıklarını asla unutamayacağım sevgili annem, babam ve kardeşlerime sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım. Onların sevgisi ve inancı olmasaydı bu yolculuğu tamamlamam mümkün olmazdı.

Son olarak, tez sürecinin zorlu günlerinde yanımda olan, bana güç veren ve her koşulda destek olan sevgili eşim Ömer YILDIRIM'a sabır ve anlayışı için en kalbi teşekkürlerimi sunarım.

Ekim-2025

Dr. Edanur EKİNCİ YILDIRIM

ÖZET

EKİNCİ YILDIRIM E., MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ ^{18}F -FDG PET/BT VE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİNİN KANTİTATİF PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ, GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI, TIPTA UZMANLIK TEZİ, GAZİANTEP, 2025

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı, meme kanseri hastalarında tedavi öncesi ^{18}F -FDG PET/BT ve Shear-Wave Elastografi (SWE) yöntemleriyle elde edilen kantitatif parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyerek tümörün biyolojik davranışıyla bağlantısını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Histopatolojik olarak doğrulanmış 111 kadın hastaya tedavi öncesi ^{18}F -FDG PET/BT ve SWE uygulanmıştır. PET/BT'den elde edilen SUVmax, MTV, TLG, TBR ile SWE'den elde edilen Vmean, Vmax, Vsd değerleri; tümör derecesi, moleküler alt tipler ve Ki-67 proliferasyon indeksiyle karşılaştırılmıştır. Veriler istatistiksel olarak Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve Spearman korelasyon testleriyle analiz edilmiştir.

Bulgular: SUVmax $\geq 6,5$ olan olgularda tümör boyutu, TLG, MTV ve TBR değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Ayrıca yüksek SUVmax grubunda Ki-67 proliferasyon indeksi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, HER2 pozitiflik oranı artmış ve Luminal A alt tip oranı azalmıştır. Ki-67 <14 ve ≥ 14 karşılaştırmasında Vmax, Vmean ve Vsd açısından fark saptanmamışken, Ki-67 ≥ 30 eşliğinde Vmax anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,045$).

Sonuç: Yüksek SUVmax, TLG ve MTV değerlerinin artmış Ki-67 proliferasyon indeksi ve HER2 pozitifliği ile anlamlı ilişki gösterdiğini; bu parametrelerin tümörün metabolik aktivitesini ve biyolojik agresifliğini yansıtabildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, SWE parametreleri ile PET parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bulgular iki yöntemin tümör biyolojisinin farklı yönlerine duyarlı olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: ^{18}F FDG PET/BT, Ki-67, SWE

ABSTRACT

EKİNCİ YILDIRIM E., THE RELATIONSHIP BETWEEN PRE-TREATMENT ^{18}F -FDG PET/CT AND SHEAR-WAVE ELASTOGRAPHY QUANTITATIVE PARAMETERS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER, GAZİANTEP UNIVERSITY FACULTY OF MEDİCİNE, DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDİCİNE, MEDİCAL SPECIALTY THESIS, GAZİANTEP, 2025.

Objective: This prospective study aimed to evaluate the relationship between quantitative parameters obtained from ^{18}F -FDG PET/CT and Shear-Wave Elastography (SWE) in breast cancer patients and to assess their association with tumor biological behavior.

Materials and Methods: A total of 111 histopathologically confirmed female breast cancer patients underwent pre-treatment ^{18}F -FDG PET/CT and SWE. PET parameters (SUVmax, MTV, TLG, TBR) and SWE parameters (Vmean, Vmax, Vsd) were compared with tumor grade, molecular subtypes and Ki-67 proliferation index. Statistical analyses were performed using the Mann–Whitney U, Kruskal–Wallis, and Spearman correlation tests.

Results: Patients with SUVmax ≥ 6.5 showed significantly higher tumor size, TLG, MTV, and TBR values ($p=0.000$). High SUVmax group demonstrated a significantly higher Ki-67 proliferation index, an increased rate of HER2 positivity, and a decreased proportion of the Luminal A subtype. When comparing Ki-67 <14 and ≥ 14 groups, no differences were found in Vmax, Vmean, or Vsd values, whereas at the Ki-67 ≥ 30 threshold, Vmax was found to be significantly higher ($p=0.045$).

Conclusion: High SUVmax, TLG, and MTV values were found to be significantly associated with increased Ki-67 proliferation index and HER2 positivity, indicating that these parameters may reflect the metabolic activity and biological aggressiveness of the tumor. However, no significant correlation was observed between SWE parameters and PET parameters. These findings suggest that the two modalities may be sensitive to different aspects of tumor biology.

Keywords: ^{18}F FDG PET/CT, Ki-67, SWE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Dokusu	3
2.1.1. Meme Embriyolojisi	3
2.1.2. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi	4
2.2. Meme Lezyonlarında Histolojik Sınıflandırma	6
2.2.1. Memenin Epitelyal Tümörleri	6
2.2.1.1. Benign Epitelyal Proliferasyonlar	6
2.2.1.1.1. Atipi İçermeyen Duktal Hiperplazi	6
2.2.1.1.2. Atipik Duktal Hiperplazi	6
2.2.1.1.3. Düz (Flat) Atipik Epitel	7
2.2.1.2. Adenozis ve Sklerozan Lezyonlar	7
2.2.1.2.1. Sklerozan Adenozis	7
2.2.1.2.2. Radyal Skar	8

2.2.1.3. Adenomlar	8
2.2.1.4. Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler	8
2.2.1.5. Papiller Neoplaziler	9
2.2.1.5.1. İntraduktal Papillom	9
2.2.1.6. İnvaziv Olmayan Lobüler Neoplazi	10
2.2.1.7. Duktal Karsinoma İn Situ	11
2.2.1.8. İnvaziv Meme Tümörleri	12
2.2.1.8.1. İnvaziv Duktal Karsinom	12
2.2.1.8.2. İnvaziv Lobüler Karsinom	12
2.2.1.8.3. Nadir Histolojik Tipler	13
2.2.2. Memenin Fibroepitelyal Tümörleri	14
2.2.2.1. Hamartomlar	14
2.2.2.2. Fibroadenom	14
2.2.2.3. Filloides Tümör	16
2.2.3. Memenin Mezenkimal Tümörleri	16
2.2.1.3.1 Psödoanjyomatöz Stromal Hiperplazi	16
2.2.4. Meme Karsinomlarının Moleküler Sınıflaması	17
2.2.4.1. Hormon Duyarlı Tip (Luminal A/B)	17
2.2.4.2. HER2 Amplifikasyonu	17
2.2.4.3. Üçlü Negatif/ Bazal Benzeri	18
2.3. Meme Görüntüleme Yöntemleri	18
2.3.1. Mamografi	18
2.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.3.3. Ultrasonografi	19

2.3.3.1. Ultrason Elastografi	21
2.3.3.1.1. Strain Elastografi	22
2.3.3.1.2. Akustik Radyasyon Kuvveti	23
2.3.3.1.3. Shear Wave Elastografi	23
2.3.4 ¹⁸ F-FDG PET/BT Görüntüleme.....	25
2.3.4.1 PET Parametreleri: SUVmax, MTV, TLG ve TBR.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Veri Toplama ve Hasta Seçimi	30
3.1.1. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri	30
3.2. Görüntüleme Modaliteleri	30
3.2.1. ¹⁸ F-FDG PET/BT	30
3.2.1.1. Görüntüleme Protokolü	30
3.2.1.2. Görüntü Analizi ve Ölçülen Parametreler	31
3.2.2. Ultrason Elastografi	32
3.3. Histopatolojik Değerlendirme ve Moleküler Subtiplendirme	32
3.4. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Demografik ve Histopatolojik Bulgular	34
4.2. Primer Lezyonların SUVmax Değerlerine Göre Klinikopatolojik ve Metabolik Özelliklerin Karşılaştırılması	36
4.3. Klinik, Patolojik ve Görüntüleme Bulgularının Ki-67 İndeksine Göre Dağılımı	44
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64

7. KAYNAKLAR65**EKLER**

SİMGE VE KISALTMALAR

¹⁸F: Flor-18

⁶⁸Ga: Galyum-68

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji

ADH: Atipik Duktal Hiperplazi

AIDEP: Atipik İntraduktal Epitelyal Proliferasyon

ALH: Atipik Lobüler Hiperplazi

AME: Adenomiyoepitelyoma

ARFI: Akustik Radyasyon Kuvvet İmpulsu

BIRADS: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CSL: Kompleks Sklerozan Lezyon

DAE: Düz Atipik Epitel

DKIS: Duktal Karsinoma İn Situ

EANM: Avrupa Nükleer Tıp Derneği

EMC: Epitelyal-Miyoepitelyal Karsinom

ER: Östrojen Reseptörü

FAP: Fibroblast Aktivasyon Proteini

FAPI: Fibroblast Aktivasyon Proteini İnhibitörü

FDG PET: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

FDG: Florodeoksiglikoz

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

HR: Hormon Reseptörü

Hz: Hertz

İDK: İnvaziv Duktal Karsinom

IHC: İmmünohistokimya

IKWG: Uluslararası Ki-67 Çalışma Grubu

İLK: İnvaziv Lobüler Karsinom

ISH: İn Situ Hibridizasyon

kHz: Kilohertz

kPa: Kilopaskal

LIN: Lobüler İntraepitelyal Neoplazi

LKIS: Lobüler Karsinoma İn Situ

LN: Lobüler Neoplazi

LR: Uzunluk Oranı

MHz: Megahertz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTV: Metabolik Tümör Hacmi

NST: Özel Tıp Dışı İnvaziv Karsinom

PASH: Psödoanjyomatöz Stromal Hiperplazi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PR: Progesteron Reseptörü

ROI: İlgi Alanı

RS: Radial Skar

SE: Strain Elastografi

SISH: Silver İn Situ Hibridizasyon

SNMMI: Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği

SR: Gerilme Oranı

SUV:Standardize Tutulum Değeri

SUVmax: Standardize Tutulum Değeri Maksimumu

SUVmean: Standardize Tutulum Değeri Ortalaması

SWE: Shear Wave Elastografi

TBR: Tümör-Arka Plan Aktivite Oranı

TDLU: Terminal Duktolobüler Ünite

TLG: Total Lezyon Glikolizi

TNBC: Üçlü Negatif Meme Kanseri

TOF: Uçuş Zamanı

USE: Ultrason Elastografi

USG: Ultrasonografi

VTQ: Sanal Dokuda Kayma Dalgası Hızı Ölçümü

VTTI: Sanal Dokunma Elastografi Görüntüleme Yöntemi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Memenin normal embriyonik gelişimi.....	4
Şekil 2.2: Memenin arteriyel kan akımı.....	5
Şekil 3.1: Sol meme üst iç kadrındaki primer malignitenin segmentasyonu.....	32
Şekil 4.1. Primer lezyon SUVmax değerlerinin aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkisi.....	39
Şekil 4.2. Meme içi ek lezyon tipleri (multifokal ve multisentrik) ile Vmean değerleri (<7 ve ≥7) arasındaki ilişki.....	43
Şekil 4.3. Ki-67 proliferasyon indeksine göre tümörlerin Vmax, Vmean ve Vsd değerlerinin karşılaştırması.....	51

TABLOLAR

Tablo 4.1. Demografik, histopatolojik bulgular ve tümör karakteristikleri.....	34
Tablo 4.2. PET/BT parametreleri ve klinikopatolojik özellikler.....	36
Tablo 4.3. Primer Meme Lezyonlarında SUVmax Değerlerine Göre Klinik, Histopatolojik ve Moleküler Özelliklerin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.4. Primer Meme Lezyonlarında SUVmax Değerlerine Göre Metabolik PET Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.5. SUVmax Düzeylerine Göre Meme İçi Ek Lezyon, Aksiller Lenf Nodu ve Uzak Metastaz Durumlarının Karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.6. SUVmax Değerlerine Göre Elastografi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.7. Vmean Düzeylerine Göre Hastaların Demografik, Histopatolojik ve Moleküler Özelliklerinin Dağılımı.....	41
Tablo 4.8. Vmean Gruplarına Göre PET-BT Kantitatif Parametrelerin Dağılımı.....	42
Tablo 4.9. Vmean Düzeylerine Göre Meme Kanserinde Lokal ve Uzak Yayılım Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.10. Vmean Gruplarına Göre Elastografik Parametrelerinin Dağılımı.....	44
Tablo 4.11. Ki-67 <14 ve ≥14 Gruplarının Klinik ve Patolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.12. Ki-67 <14 ve ≥14 proliferasyon düzeylerine göre FDG-PET metabolik ve volümetrik göstergeler.....	46
Tablo 4.13. Ki-67 <14 ve ≥14 gruplarında meme içi ek lezyon, bölgesel ve uzak metastaz bulguları.....	47

Tablo 4.14. Ki-67 <14 ve ≥ 14 gruplarında Vmax, Vmean ve Vsd değerlerinin karşılaştırılması.....	47
--	----

Tablo 4.15. Ki-67 düzeyine (<30 ve ≥ 30) göre hastaların klinik-patolojik özelliklerinin dağılımı.....	48
--	----

Tablo 4.16. Ki-67 Proliferasyon İndeksine (<30 ve ≥ 30) Göre PET Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	49
--	----

Tablo 4.17. Ki-67 <30 ve ≥ 30 gruplarında lokal ve uzak yayılım özelliklerinin karşılaştırılması.....	50
---	----

Tablo 4.18. Ki-67 <30 ve ≥ 30 gruplarında Vmax, Vmean ve Vsd değerlerinin karşılaştırılması.....	50
--	----

1.GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlar arasında sık gözlenen kanser türüdür. Görülme oranının artmasına rağmen, erken teşhis ve yeni tedavi yöntemleri sayesinde ölüm oranlarında bir azalma sağlanabilmektedir (1).

Görüntüleme; meme kanserinin taranması, teşhisi, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve tedavi bakış açısında kritik bir öneme sahiptir. Mamografi, genel popülasyonda tarama için tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak kullanılmasına rağmen, düşük özgüllüğü nedeniyle belirli vakalarda daha fazla görüntüleme yönteminin uygulanmasını gerektirmektedir (2). Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi geleneksel görüntüleme yöntemleri; evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve şüpheli vakalarda nüksün saptanması için kullanılır. Bununla birlikte, bu yöntemler yalnızca birincil tümör ve uzak metastazların bulunduğu bölgedeki morfolojik ve anatomik değişiklikleri yansıttığı için hastaların önemli bir kısmında kesin sonuç vermeyebilir. Özellikle tedavi/cerrahi kaynaklı anatomik değişikliklerin varlığında, moleküler/metabolik görüntüleme yöntemleri tedaviye yanıtı ve nüksü tespit etmede geleneksel görüntüleme yöntemlerine üstündür. F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (^{18}FDG PET/BT)'nin neoadjuvan kemoterapiye yanıtın öngörülmesi ve prognostik risk stratifikasyonunda büyük fayda sağladığı saptanmıştır (3).

Optimal meme kanseri tedavi yönetimini planlamak için doğru başlangıç evrelemesi gereklidir. ^{18}FDG -PET/BT görüntüleme, aksiller lenf nodlarını ve uzak metastazları tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir. ^{18}FDG -PET/BT 'nin düşük proliferatif tümörler, düşük dereceli tümörler ve iyi diferansiye luminal meme kanseri için bazı sınırlamaları olmasına rağmen, PET/BT tümörün moleküler fenotipinden (luminal A ve B, üçlü negatif veya HER2) ve tümör derecesinden bağımsız olarak meme kanserinin ilk evrelemesinde yararlıdır (4).

FDG tutulumunun yoğunluğu, hücrelerin glukoz tüketimiyle paralellik gösterir. Birçok kanser türünde, GLUT proteinlerinin artmış düzeyde bulunması ve heksokinaz enzim aktivitesinin yükselmesi nedeniyle glukoz tüketimi artmaktadır. (5).

^{18}F FDG PET/BT de; tümör akümülayon endeksleri olarak, standardize edilmiş tutulum değeri (SUVmax), metabolik tümör hacmi (MTV) ve total lezyon glikolizi (TLG) gibi hacim tabanlı parametreler kullanılır. SUV, tümördeki tutulumun dağıldığı hacme göre normalizasyonunu gösteren bir sayısal değerdir. $\text{SUV} = \frac{\text{T zamanında dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu}}{\text{Enjekte edilen doz (MBq)/vücut ağırlığı (kg)}}$ şeklinde hesaplanır. TLG ve MTV ise FDG tutan lezyonların 3 boyutlu segmentasyonunu gerektirir (6).

Ultrason Elastografi (USE) doku sertliğinin değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv sonografik görüntüleme metodudur (7). Yumuşak dokuların elastikiyetinde çeşitli patolojik ya da fizyolojik nedenlerle oluşan değişiklikler, elastografi yöntemleriyle tespit edilebilir (8). Meme Elastografisi; güvenli, kullanımı kolay ve B-mod ultrasonla birlikte tanısal potansiyele sahip olduğu için klinik meme tümörü teşhisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Meme lezyonlarının BIRADS kategorizasyonu temel olarak gri skala ve morfolojik özelliklerine göre yapılırsa da özellikle BIRADS 3 ve 4A lezyonları ayırt etmede ve biyopsi kararı vermede Elastografi oldukça faydalıdır (9).

Meme tümörü sertliğinin değerlendirilmesi için iki farklı elastografik teknik mevcuttur: Strain elastografi ve Shear-wave elastografi. Strain elastografi (SE), tümör gerginliğinin çevreleyen dokunun gerginliğine göre ilişkisinin gösterildiği nitel bir yöntemdir. Gerilim, doku sertliğiyle ters orantılıdır ve B-modlu görüntüye bindirilmiş bir renk kodu olarak gösterilir. Shear-wave elastografi (SWE), tümör sertliğinin mutlak ölçümünü verir (10).

Genel olarak malign lezyonlarda elastografi değerleri yüksek (sert), benign lezyonlarda ise düşük (yumuşak) olmakla birlikte, hızlı proliferasyon sonrası nekroza gitmiş tümörlerde elastografi değerleri yanıltıcı olarak düşük çıkabilmektedir (11).

Bu nedenle bu klinik çalışmada ^{18}F FDG-PET/BT yöntemi ile SWE kantitatif değerlerinin, tümörün histopatolojik ve moleküler alt tipi, derecesi ve Ki-67 değerlerine göre ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

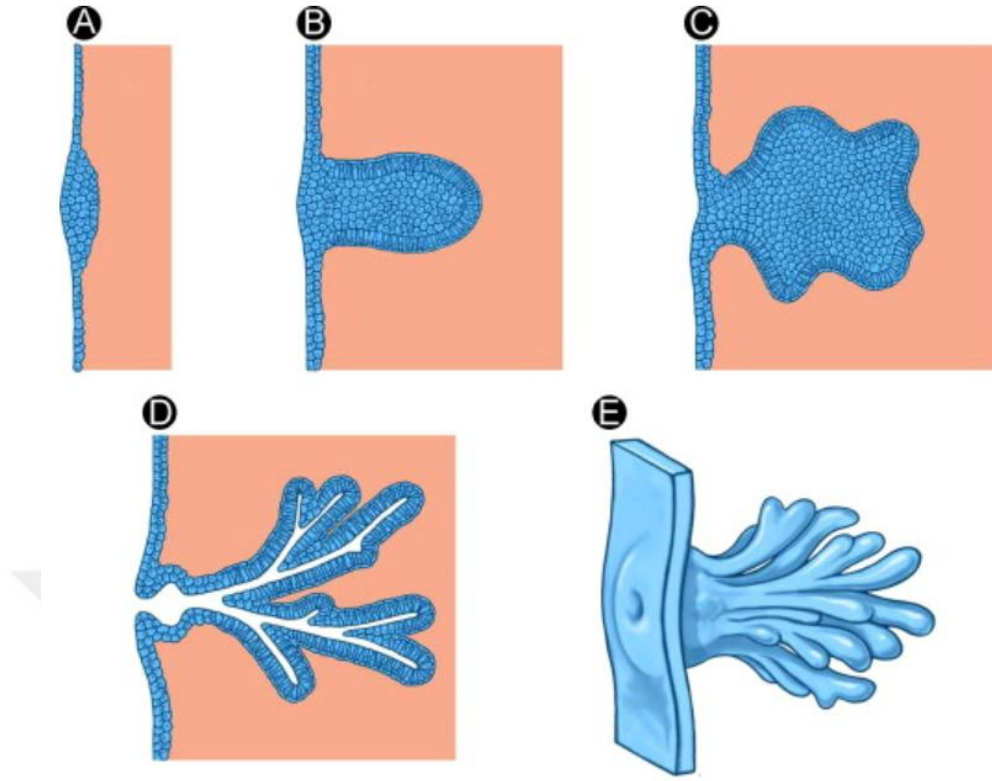
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Dokusu

2.1.1 Meme Embriyolojisi

İnsan memesi, embriyonik yaşamın dördüncü haftasında, deri kökenli hücrelerden (ektoderm) genetik ve hormonal etkilerle gelişmeye başlar. Ektodermdeki kalınlaşmalar (meme sırtları olarak bilinir), insanlarda göğüs bölgesinde dördüncü interkostal alanda şekillenir ve gebeliğin beşinci haftasında bir meme tomurcuğu oluşturur (Şekil 2.1.A). Gebeliğin beşinci ile on ikinci haftaları arasında, birincil meme tomurcuğu göğüs içine doğru büyüyerek ikincil tomurcuklar ve meme lobüllerini meydana getirir (Şekil 2.1.B-D). Meme stroması (yağ dokusu, bağlar, sinirler, arterler, venler ve lenfatik dokular) gebelik süresince gelişir. Gebeliğin on ikinci haftasından sonra, ikincil tomurcuklar uzamaya ve dallanmaya devam ederek, gelişen (ters) meme başını büyüyen meme lobülleriyle birleştiren, radyal şekilde düzenlenmiş karmaşık bir meme kanalı ağı oluşturur (Şekil 2.1.E). Meme başı doğumdan sonra genellikle dışa doğru çıkar, bu durum Montgomery bezlerinin (sebase bezlerin) çoğalması ve erektile dokunun gelişmesiyle gerçekleşir; aynı zamanda çevresindeki areola da daha koyu bir renk alır. Meme başının dışa çıkmaması durumu görülebilir, bu genellikle kalıtsaldır ve çoğu zaman meme başının hipoplazik bir süt kanalı sistemi içinde lifli bağlarla sıkışması sonucu oluşur. Anne hormonlarının etkisi doğumdan sonra sona erdikten sonra, memeler ergenlik dönemi başlayana kadar duraklama evresine girer (12).

Meme dokusu, ana duktus sistemi 6-10 ana dalının bir araya getirilmesi ve her birinin lobüllere ayrılmasıyla tübüloalveoler bir yapı oluşturur. Meme, 10 ila 20 arasında lob içerir ve ana duktus aracılığıyla meme ucuna açılır. Meme lobülü, her bir terminal duktusun küçük bir parçası ile ondan tomurcuklanan asinüslerden (duktüller) meydana gelir ve bu yapı, terminal duktolobüler ünite (TDLU) olarak adlandırılır. Patolojik lezyonların büyük çoğunluğu bu bölgede ortaya çıkar (13).



Şekil 2.1. Memenin normal embriyonik gelişimi. (A) Gebeliğin beşinci haftasında görülen meme tomurcuğu. (B) Gebeliğin beşinci haftasından sonra meme tomurcuğunun göğüs içine doğru büyümesi. (C) Gebeliğin beşinci ile on ikinci haftaları arasında ikincil tomurcukların oluşumu. (D) Gebeliğin on ikinci haftasında meme lobüllerinin şekillenmesi. (E) Gebeliğin on ikinci haftasından sonra meme lobüllerinin büyümeye devam etmesi, kanalların uzayıp dallanarak gelişen (ters) meme başını bağlayan, radyal olarak düzenlenmiş karmaşık bir meme kanalı ağı oluşturmaları (14).

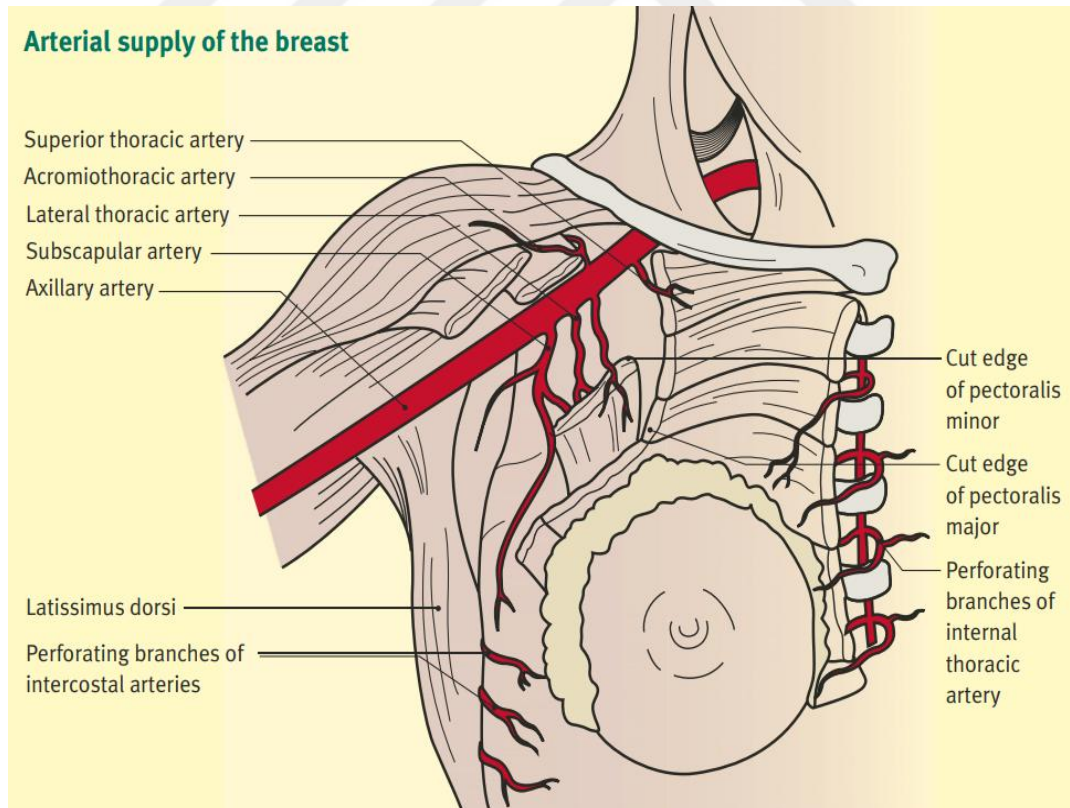
2.1.2 Meme Anatomisi ve Fizyolojisi

İnsan memesi; deri ve deri altı dokusu, meme parankimi (kanallar ve lobüller), yağ, bağ dokuları, sinirler, arterler, venler ve lenf damarlarıyla iç içe geçmiş karmaşık bir ağda bulunan destekleyici stromadan oluşan modifiye bir dış salgı bezidir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda, meme sınırları genellikle ikinci kaburgadan başlayıp altıncı kaburgaya kadar uzanır; medialde sternum ve lateralde orta aksiller çizgi ile sınırlıdır (15). Memenin derin parankimal dokuları, ön ve arka fasya tabakaları tarafından sarılmıştır. Meme, üstte pektoralis major, yanlarda serratus anterior ve altta

karın oblik kaslarının üzerinde yer alır. Kadınlarda meme yapısı erkeklere kıyasla genellikle daha büyüktür ve daha fazla fibroglandüler doku içerir; buna karşılık erkek memesinin büyük bölümü yağ dokusundan oluşur (16). Gebelik ve emzirme, memedeki aktif bez dokusunun miktarını yağ dokusuna oranla genellikle iki katına çıkarır. Emzirmenin sonlanması ile bez dokusu geriler.

Meme ucundan 4 ile 18 arasında ana süt kanalı çıkar ve bu kanal ağı karmaşık ve heterojendir; her zaman simetrik ya da anatomik olarak gösterildiği gibi mükemmel bir radial düzende yer almaz (17).

Memenin başlıca arteriyel kan akımı, internal torasik arterden sağlanır; buna karşın, interkostal ve lateral torasik arterlerden de ek kan akımı bulunmaktadır. Memenin venöz yapısı ve lenfatik drenajı genellikle arteriyel yapıyı takip eder, ancak derin ve yüzeysel venöz ile lenfatik kanallar arasında çeşitli iletişim yollarının varlığı nedeniyle bazı farklılıklar gözlemlenebilir (14).



Şekil 2.2: Memenin arteriyel kan akımı (18).

Puberte öncesinde erkek ve kadın meme dokusu arasında yapısal veya işlevsel bir fark yoktur. Histolojik olarak her iki cinsiyette de meme, meme başına doğru birleşen çok sayıda ilkel kanal içerir. Bu kanalların uçlarında henüz tam gelişmemiş ancak süt üretme potansiyeline sahip asiniler (alveoller) bulunur. Puberte ile meme dokusunun hormonal uyarılara verdiği tepkiler sonucunda kadın memesinde birtakım değişiklikler meydana gelir. Kadın memesinin temel işlevi laktasyondur; bu süreç süt üretimi, salgılanması ve boşaltılmasını kapsar. Bunun yanı sıra, meme kadınlarda belirgin bir ikincil cinsiyet özelliğidir. Puberte döneminde östrojen (östradiol), süt kanallarının büyümesini ve dallanmasını teşvik ederken, meme başının olgunlaşmasını ve belirginleşmesini sağlar. Kanalların uçlarındaki asinilerin gelişimi ve çoğalması, östrojen ve progesteronun ortak etkileşimi ile gerçekleşir. Ayrıca meme dokusunda hücre bölünmesi ve farklılaşmasını düzenleyen; insülin benzeri büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü gibi parakrin etkiler de söz konusudur (18).

2.2.1 Meme Lezyonlarında Histolojik Sınıflandırma

2.2.1.1 Memenin Epitelyal Tümörleri

2.2.1.1.1 Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Prekürsörleri

2.2.1.1.1.1 Atipi İçermeyen (usual) Duktal Hiperplazi

Atipi içermeyen duktal hiperplazi, sıklıkla meme görüntüleme bulguları sonrasında yapılan biyopsilerde tesadüfen saptanan, duktal boşlukta hücre artışı ile karakterize bir histopatolojik bulgudur. Hücreler arasında boyut ve şekil farklılıkları gözlense de sitoplazmik ve nükleer özellikler benign yapıda kalır (19).

Klinik açıdan, bu lezyonlar için aktif tedavi endikasyonu yoktur. İleride meme kanseri gelişme riski düşük olduğundan, kemopreventif ajan kullanımı önerilmez.

2.2.1.1.1.2 Atipik Duktal Hiperplazi

Yüksek riskli ya da B3 olarak adlandırılan, malign potansiyeli belirsiz meme lezyonları, klinik olarak kanser gelişme riski taşıyabilecek çeşitli patolojileri içerir(20). Literatürde B3 kategorisindeki meme lezyonlarının, toplam meme lezyonlarının yaklaşık %3 ila %21'ini kapsadığı ve %0,2–5 aralığında değişen bir malignite riski taşıdığı bildirilmektedir (21). Bu lezyonlar, ilerleyici bir biyolojik davranış sergileyerek özellikle duktal karsinoma in situ (DKIS) ve nadiren düşük

dereceli invaziv karsinomlara evrilebildiklerinden, non-obligat (zorunlu olmayan) malignite prekürsörleri olarak sınıflandırılmaktadır (22).

Atipik duktal hiperplazi (ADH), memedeki en yaygın B3 lezyonlarından biri olup, maligniteye dönüşme riski en yüksek alt grubu temsil eder (23). Histolojik olarak, atipi içermeyen (usual) duktal hiperplazi ile düşük dereceli DKIS arasında yer alır ve monomorfik nükleus, belirgin membranöz sınırlar ve sekonder intralüminal adenoid yapılar gibi düşük dereceli atipik özelliklerle karakterizedir. ADH, genç erişkinlikten ileri yaşa kadar geniş bir yaş aralığında görülebilmekte olup, perkütan biyopsilerin yaklaşık %12–17'sinde tanı almaktadır (22). Tanım olarak, ADH lezyonları en fazla 2 mm çapında olup, tek bir TDLU ile sınırlı atipik epitelyal proliferasyonlar şeklinde tanımlanır. Ancak, ADH ile düşük dereceli DKIS arasındaki ayrımı sağlayan tek kriterin lezyon boyutu olması, perkütan biyopsi ile tanısal sınırlamalara yol açmaktadır. Çünkü biyopsi materyali, daha büyük bir DKIS lezyonunun yalnızca bir kısmını temsil ediyor olabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, böyle durumlarda ADH ya da düşük dereceli DKIS ile uyumlu proliferatif lezyonlar için AIDEP (Atipik İntraduktal Epitelyal Proliferasyon) teriminin kullanımını önermektedir (24).

2.2.1.1.1.3 Düz (Flat) Atipik Epitel

Düz atipik epitel (DAE), meme dokusunda kolumnar hücrelerde atipi ile karakterize, benign ancak atipik bir lezyondur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), düz atipik epiteli, normal epitelin yerini tek sıra ya da 3–5 sıra hafif atipik kolumnar hücrenin aldığı, yapısal anormallik göstermeyen bir neoplazi olarak tanımlar (25). DAE'nin klinik anlamı halen kesinleşmemiştir. Saf DAE, benign meme biyopsilerinin %1–2'sinde görülür ve sıklıkla mikrokalsifikasyonların araştırılması sırasında tespit edilir (22). DAE, çoğunlukla Atipik lobüler Hiperplazi (ALH), ADH veya Lobüler Neoplazi (LN) gibi yüksek riskli meme lezyonları ile birlikte bulunur ve günümüzde bu lezyonların öncülü olarak kabul edilme eğilimindedir (26).

2.2.1.1.2 Adenozis ve Sklerozan Lezyonlar

2.2.1.1.2.1 Sklerozan Adenozis

Sklerozan adenozis, lobüler düzeyde görülen, yoğun fibrotik stromal proliferasyon ile artmış glandüler elemanların varlığı ile karakterize benign bir meme

lezyonudur. Bu yapısal değişiklikler, lezyonun hem klinik hem de görüntüleme bulgularında palpabl kitle veya mammografide maligniteyi taklit eden şüpheli dens odaklar şeklinde ortaya çıkmasına neden olabilir (22).

Elde edilen epidemiyolojik veriler, sklerozan adenozisli bireylerde ilerleyen dönemde meme kanseri gelişme riskinin, genel topluma göre yaklaşık iki kat arttığını göstermektedir (27). Bununla birlikte, atipi eşlik etmeyen olgularda, mevcut literatür ve rehberler doğrultusunda ek bir tedavi, kemopreventif yaklaşım ya da sıklaştırılmış takip protokolü önerilmemektedir.

2.2.1.1.2.2 Radyal Skar

Radial skar (RS), yıldızlı görünümü nedeniyle invaziv meme karsinomunu taklit edebilen bir lezyondur. Çapı 10 mm'nin altında olan odaklar RS olarak adlandırılırken, 10 mm'nin üzerinde ve daha karmaşık yapısal özelliklere sahip olanlar kompleks sklerozan lezyon (CSL) olarak tanımlanmaktadır (22). Her iki lezyon tipi de genellikle palpasyonla hissedilemez (28).

Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, lokal enflamatuvar süreçler veya kronik iskeminin yol açtığı yavaş gelişen doku nekrozu olası etkenler arasında değerlendirilmektedir (29). RS ve CSL, cerrahi girişim, travma veya apselere bağlı gelişen skarlardan ayırt edilmelidir. Bu lezyonlar çoğunlukla 30–60 yaş arası kadınlarda görülmekte olup, 30 yaş altında oldukça nadirdir (30).

2.2.1.1.3 Adenomlar

Adenomlar, memenin saf epitelyal neoplazmları olup, fibroadenomlardan stromal elemanlarının seyrekliği ile ayrılırlar. Laktasyon adenomları, gebelik döneminde sıklıkla görülen, iyi sınırlı ve lobüle morfolojiye sahip lezyonlardır. Çoğunlukla benign özellik gösterirler ve malign transformasyon riski taşımazlar. Bununla birlikte, büyük boyutlara ulaşmaları durumunda cerrahi eksizyon gerekebilir (19). Tübüler adenom ise genç, premenopozal kadınlarda nadiren görülen benign meme tümörüdür (31).

2.2.1.1.4 Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler

Epitelyal-miyoepitelyal karsinom (EMC), memede görülen nadir bir bifazik malign neoplazm olup hem luminal epitel hem de miyoepitel kaynaklı komponentler

içerir. Malign adenomiyoepitelyomadan (AME) ayırt edici özelliği, herhangi bir pre-eksistan adenomiyoepitelyoma olmadan gelişmesidir. Morfolojik olarak tükrük bezi EMC'sine benzerlik gösterir ve sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite, nekroz ve periferik invazyon ile tanımlanır. Literatürdeki sınırlı kanıtlar EMC'nin düşük dereceli, hormon reseptörleri ve İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (HER2) negatif bir tümör olduğunu ortaya koymaktadır (32).

2.2.1.1.5 Papiller neoplaziler

Papiller lezyonlar nadir görülen geniş bir grup lezyonu kapsar ve tüm meme malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (33). En sık 30–50 yaş arasındaki kadınlarda görülürken, adolesanlarda nadiren bildirilmiştir (34). Papiller lezyonlar; soliter intraduktal papillomlar, multipl intraduktal papillomlar, atipi içeren papillomlar, DCIS ile birlikte görülen papillomlar ve invaziv papiller karsinomlar olarak sınıflandırılabilir (35).

Papiller lezyonlar, mamari duktusun lümenine doğru uzanan ve fibro-vasküler bir kor aracılığıyla duktus duvarına bağlanan papiller frondlardan oluşur. Fibro-vasküler yapının çevresi duktal epitel ve miyoepitel hücreleri ile döşelidir; epitel hücrelerinde farklı derecelerde apokrin metaplazi gözlenebilir. Meme papiller lezyonları, histolojik çeşitliliklerine paralel olarak geniş bir görüntüleme spektrumu sergilemektedir. Bu çeşitlilik, özellikle mamografide, benign ve malign papiller lezyonların ayırıcı tanısını zorlaştırabilmektedir (22).

2.2.1.1.5.1 İntraduktal Papillom

İntraduktal papillomlar, epitelyal proliferasyon sonucu, fibrovasküler sap üzerinde gelişen 2–4 mm boyutlarında küçük meme kanalı tümörleridir.

Genellikle spontan veya nonspontan (manipülasyonla gelen) kanlı meme başı akıntısı ile ortaya çıkarlar. Bununla birlikte, bazı olgularda seröz, berrak akıntı ya da hiçbir akıntı olmaksızın da prezente olabilirler. Papillomlar genellikle merkezi yerleşimli olup tek odaklı olabilir; ancak çok odaklı olanlar da mevcuttur. Klinik olarak nadiren palpabl kitle şeklinde hissedilebilirler. Mamografide asimetrik dansite olarak görülebilirken,

ultrasonografide kanal dilatasyonu eşlik eden oval kitle şeklinde daha net tanımlanabilir (36).

2.2.1.1.6 İnvaziv Olmayan Lobüler Neoplazi

Lobüler neoplazi (LN), meme kanseri açısından hem bir risk belirteci hem de zorunlu olmayan bir prekürsör lezyon olarak değerlendirilmektedir. Literatürde, benign özellikli meme biyopsilerinin %0,5–4’ünde LN saptandığı bildirilmiştir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, en sık premenopozal kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik olarak LN, olguların yaklaşık %85’inde multisentrik, %67’sine varan oranlarda ise bilateral dağılım göstermektedir (37). Bu nedenle LN, ilerleyen dönemlerde her iki memede de invaziv karsinom gelişimi için anlamlı bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir (22).

LN terimi, E-kaderin ekspresyonunun kaybına bağlı olarak hücrel kohezyonun bozulduğu, monomorfik epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize intraepitelyal lezyonları tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu hücrel proliferasyon, bazı olgularda galaktoduktlar boyunca pagetoid yayılım gösterebilmektedir.

WHO sınıflamasına göre LN’nin büyük kısmını atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LKIS) oluşturmaktadır. Bu iki alt tip arasındaki ayırım, lezyonun TDLU’de tuttuğu asinilerin yaygınlığına dayanmaktadır: LKIS, asinilerin yarısından fazlasını içerirken, ALH genellikle daha sınırlı tutulumla sahiptir.

WHO, ayrıca “intraepitelyal lobüler neoplazi (LIN)” teriminin kullanılmasını önermektedir. Bu terminoloji altında üç alt kategori tanımlanmıştır: LIN1, LIN2 ve LIN3. Buna göre ALH, LIN1 olarak, LKIS, LIN2 olarak adlandırılırken; LIN3, klasik varyanttan farklı histolojik özellikler sergileyen olguları kapsamaktadır. LIN3 kapsamına giren formlar arasında, lobüler ünitenin belirgin distansiyonu olmaksızın gelişen florid tip ile belirgin hücrel atipi göstermeyen pleomorfik tip bulunmaktadır (38).

Mevcut literatür, ALH ve LKIS’in maligniteye progresyon açısından prognostik değerini kesin olarak ortaya koymamaktadır. Bu nedenle, bu lezyonlar B3 kategorisi içerisinde sınıflandırılmaktadır (39).

Ayrıca LN, sıklıkla sklerozan adenomyoz, radial skar, papiller lezyonlar ve fibroadenomlar gibi diğer benign ya da prekanseröz meme lezyonları ile de birlikte bulunabilmektedir.

2.2.1.1.7 Duktal Karsinoma İn Situ

Duktal karsinoma in situ (DKIS), duktal-lobüler sistemle sınırlı kalan, hafif düzeyden belirgin düzeye kadar değişen sitolojik atipi sergileyen ve invaziv meme karsinomuna progresyon potansiyeli ile karakterize edilen epitel hücrelerinin neoplastik proliferasyonudur. Bu lezyon, duktal epitel hücrelerinin stromaya invazyon göstermeksizin ve bazal membranı aşmaksızın malign özellikler kazanarak duktus içerisinde çoğalması şeklinde tanımlanmaktadır (40).

DKIS'in artan insidansı esas olarak mamografik taramanın daha geniş kitlelere uygulanması ile ilişkilendirilmektedir (41).

DKIS tanısı alan hastalarda karakteristik klinik belirtiler gözlenmemektedir. DKIS'i düşündüren anormal mamografik bulgular saptanan hastaların büyük bir kısmında, meme ile ilişkili herhangi bir şikâyet veya fizik muayene bulgusu eşlik etmemektedir (42).

DKIS, mamografik incelemelerde sıklıkla doğrusal veya kümelenmiş mikrokalsifikasyonlar ile karakterize edilmektedir. Özellikle 50 yaş altındaki kadınlarda, bu mikrokalsifikasyonlar DKIS için güvenilir bir radyolojik gösterge olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, 50 yaş ve üzerindeki olgularda ise mikrokalsifikasyonlardan ziyade parankimal düzensizlikler ve yapısal distorsiyonlar daha belirgin mamografik bulgular olarak ortaya çıkmaktadır (42).

DKIS intraduktal yayılım özellikleri doğrultusunda, MRG'de tipik olarak kitlesel olmayan, lineer, segmental veya bölgesel dağılım paterni sergileyen heterojen kontrast tutulumu gözlenmektedir (43).

DKIS, atipi ve nekroz oranlarına bağlı olarak komedo, solid, kribriform, papiller ve mikropapiller alt tiplerine ayrılır. Sonografik olarak kalsifikasyonlar ihtiva eden hipoekoik alan şeklinde görülür (44). Tedavi edilmediği takdirde invaziv kansere dönüşür (45).

2.2.1.1.8 İnvaziv Meme Tümörleri

2.2.1.1.8.1 İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinomlar (İDK), stromal invazyonla birlikte malign duktal proliferasyonun görüldüğü en sık gözlenen meme kanserleridir (45). Ortalama 50–60 yaşlarında görülen bu karsinom, erken evre ve küçük boyutlu tümörlerde genellikle asemptomatiktir. Klinik prezentasyonda en sık; memede ya da aksillada fiks kitle, meme/meme başında deformite, meme başı akıntısı ve deri değişiklikleri saptanmaktadır.

Ultrasonografide tipik olarak dezmozplastik reaksiyon sonucu gelişen hiperekojen bir halo ile çevrelenmiş, sınırları belirgin olmayan, posterior akustik gölgelenme ile karakterize, hipoekoik ve heterojen solid kitleler görünümündedir (46).

Geniş bir morfolojik spektrum sergileyen İDK'lar, hücresel ve yapısal özelliklerine göre heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir. Bunların bir kısmı, kendine özgü histopatolojik özellikleri ve klinik davranışları nedeniyle “özel tip” (special type) olarak sınıflandırılırken, çoğunluğu (yaklaşık %70–80) belirgin ayırt edici morfolojik özelliklerden yoksundur. Bu nedenle uluslararası literatürde, özellikle WHO 2019 sınıflandırmasında, bu tümörler ‘invaziv karsinom, özel tip dışı’ (no special type, NST) terimiyle tanımlanmakta olup, önceki ‘not otherwise specified’ (NOS) kullanımının yerini almıştır. İDK-NST, yayımlanan serilerde tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %70–80’ini kapsayan en yaygın alt tiptir (47).

2.2.1.1.8.2 İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK); meme kanserlerinin %5–15’ini oluşturur ve İDK’ye göre daha yaşlı bireylerde gözlenir (34). İLK’de tümör hücreleri genellikle yuvarlak, küçük, nispeten uniform ve gevşek olup, stromaya tek sıra halinde infiltrasyon yaparak karakteristik bir büyüme modeline sahiptir. İLK tanısı, in situ bileşen olmasa dahi bu hücresel yapısal özellikler varlığında konulabilir (45). Postmenapozal kadınlarda İLK insidansı artış göstermektedir ve bunun hormon replasman tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (48). E-kadherin’in mutasyon, heterozigot kaybı veya metilasyon yoluyla inaktive edilmesi, İLK’in karakteristik moleküler değişikliklerindendir (49). LKIS ile ALH, yalnızca invaziv hastalık için risk belirteçleri olmaktan öte, invaziv karsinom gelişiminde zorunlu

olmayan ancak potansiyel öncü lezyonlar niteliği taşıyır (50). Klinik açıdan çoğunlukla asemptomatik seyreden bu tümörler, İDK'lere kıyasla daha yüksek multifokalite, multisentrisite ve bilateralite oranları sergilemektedir. Tanı anında, İDK'ye göre daha ileri evrede saptanma eğiliminde olup; ayrıca periton, plevra gibi seröz membranlara metastaz geliştirme olasılıkları da anlamlı düzeyde yüksektir (51). Sonografik incelemelerde tipik olarak; düzensiz konturlu, posterior akustik gölgelenme eşliğinde heterojen hipoekoik ekojenite sergileyen kitle formasyonları en sık gözlenen bulgular arasında yer almaktadır (52). İLK'ler genellikle yüksek düzeyde östrojen ve progesteron reseptörü (ER, PR) eksprese ettikleri ve daha düşük histolojik gradeli olduklarından nispeten daha iyi prognozlu tümörler olarak da kabul edilir (51). İLK'nin klasik tip, pleomorfik lobüler karsinom, histiyositoid karsinom, taşlı yüzük hücreli ve tübülolobüler karsinom olmak üzere beş farklı histolojik varyantı mevcuttur (44).

2.2.1.1.8.3 Nadir Histolojik Tipler

Mikroinvaziv karsinom; meme karsinomunun nadir bir formu olup, invaziv odakların en büyük boyutunun 1,0 mm'yi aşmadığı olgular için kullanılan bir tanımdır. Klinik olarak özgül semptom vermeyen bu tümör, yalnızca ilişkili olduğu in situ karsinom aracılığıyla belirti verebilir. Tümör boyutunun sınırlılığı formal derecelendirmeyi çoğunlukla güçleştirse de morfolojik alt tipin ve nükleer derecenin belirlenmesi olasıdır. En sık rastlanan varyantı duktal olup, lobüler, tübüler ve müsinöz alt tipler de literatürde tanımlanmıştır. Histolojik olarak tek hücre infiltrasyonu, küçük hücre kümeleri veya glandüler yapılar şeklinde değişen paternler gözlenebilir (53).

Müsinöz karsinom; meme karsinomunun nadir rastlanan özel bir histolojik alt tipi olup, genellikle elverişli klinik seyir ile ilişkilidir. Klinik muayenede elle muayenede hissedilen bir şişlik olarak görülür. Terminolojik olarak bu neoplazm, literatürde jelatinöz karsinom, kolloid karsinom ya da mukoid karsinom şeklinde de adlandırılmaktadır (44).

Tübüler karsinom; histopatolojik açıdan iyi diferansiye ve özgün özellikleriyle tanımlanan tübüler karsinom, nadir rastlanan bir meme karsinomu alt tipidir ve genellikle mükemmel prognoz ile karakterizedir. Literatürde bildirilen serilerde invaziv duktal karsinomların yaklaşık %2'sini oluşturduğu belirtilmektedir. İleri yaş

kadınlarda daha sık gözlenen bu tümör, düşük lenf nodu metastaz potansiyeli ile ayırt edilmektedir (44).

Metaplastik karsinom; baskın metaplastik diferansiasyon (skuamöz, içsi hücreli, mezenkimal) ile tanımlanan, agresif davranışlı nadir bir invaziv meme karsinomu türüdür. İnvaziv meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturur, sıklıkla postmenopozal dönemde (ortalama yaş 55) görülür ve aksiller lenf nodu metastazı nadir izlenir (44).

Adenoid kistik karsinom; düşük dereceli malign potansiyel ve genellikle iyi prognoz ile ilişkilendirilen, nadir bir meme karsinomu alt tipidir. Meme kanserlerinin %0,1'inden azını oluşturan bu tümör, histolojik açıdan tükrük bezi neoplazilerine benzerlik göstermektedir. Olgular çoğunlukla postmenopozal dönemde görülmekte, aksiller lenf nodu metastazı nadiren izlenmekte ve vakaların yaklaşık %10'unda özellikle akciğer metastazı gelişmektedir (44).

2.2.1.2 Memenin Fibroepitelyal Tümörleri ve Hamartomları

2.2.1.2.1 Hamartomlar

Hamartomlar, fibroadenolipom, lipofibroadenom veya adenolipom olarak da bilinen benign meme lezyonlarıdır. Histolojik olarak glandüler, yağ ve fibröz dokunun farklı oranlarda birleşiminden oluşurlar. Klinik olarak genellikle iyi sınırlı, kapsüllü ve ağrısız kitleler şeklinde izlenirler veya tarama mamografilerinde insidental bulgular olarak saptanırlar (22).

Malignite ile birliktelikleri son derece nadirdir; saptandığında da çoğunlukla insidental olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, tarama ile tespit edilen hamartomların çoğu güvenle takip edilebilir (22). Bununla birlikte, kor iğne biyopsisinde özgün tanısal özelliklere sahip olmadıklarından, semptomatik olgular veya biyopsi bulguları ile klinik/radyolojik değerlendirmede uyumsuzluk gösteren lezyonlar cerrahi eksizyon gerektirir (19).

2.2.1.2.2 Fibroadenom

Memenin en yaygın benign tümörü olan fibroadenomlar, tüm meme biyopsilerinin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Vakaların yaklaşık beşte birinde aynı memede birden fazla odak ya da bilateral fibroadenom varlığı söz konusudur.

Hastalığın kesin etiyolojisi henüz netlik kazanmamış olmakla birlikte, hormonal etkiler ile yakın ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüşü destekleyen bulgular arasında; fibroadenomların üreme dönemi boyunca devam etmesi, gebelikte veya östrojen replasman tedavisi sırasında büyüme göstermesi ve menopoz sonrasında regresyon eğilimi sergilemesi yer almaktadır. Klinik olarak en sık 15–35 yaş aralığındaki kadınlarda tanı almaktadır (54).

Fibroadenomlar tipik olarak fizik muayenede hareketli, iyi sınırlı kitleler şeklinde; ultrasonografide ise solid, iyi sınırlı nodüller olarak ortaya çıkar.

Basit Fibroadenomlar, glandüler ve fibröz komponentler içeren benign solid tümörlerdir. Biyopsi ile tanısı kesinleşmiş tüm basit fibroadenomların cerrahi olarak çıkarılması zorunlu değildir. Asemptomatik olgular konservatif olarak izlenebilir. Bununla birlikte, basit fibroadenom olduğu düşünülen bir lezyon belirgin boyut artışı gösterdiğinde veya semptomatik hale geldiğinde, malign transformasyonu dışlamak ve kesin tanıyı sağlamak amacıyla cerrahi eksizyon gereklidir (22).

Kompleks fibroadenomlar, klinik olarak fizik muayenede kitle, mamografi veya ultrasonografide ise nodüler oluşumlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik değerlendirmede ise bu lezyonların, sklerozan adenomyoz, duktal epitel hiperplazisi, epitel kalsifikasyonları ve papiller apokrin metaplazi gibi ek proliferatif değişiklikleri içerdiği gösterilmiştir. Özellikle çevre glandüler dokuda multisentrik proliferatif değişikliklerin varlığında, bu lezyonların meme kanseri riskinde hafif bir artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kompleks fibroadenomlarda filloides tümörü veya gelecekte malignite gelişme olasılığını düşündüren bazı histolojik parametreler arasında stromal mitotik aktivite, stromal aşırı büyüme, nükleer pleomorfizm, stromal fragmentasyon, yağ dokusu infiltrasyonu bulunmaktadır (22).

Dev fibroadenomlar, histomorfolojik açıdan klasik fibroadenom özelliklerini koruyan ancak ≥ 10 cm çapına ulaşan nadir benign meme tümörleri olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyonlarda standart tedavi yaklaşımı hem tanısal kesinlik sağlamak hem de semptomatik rahatlama elde etmek amacıyla cerrahi eksizyondur (22).

Ayırıcı tanı açısından en kritik güçlük, dev fibroadenomların filloides tümörlerinden ayrılmasıdır. Filloides tümörler histolojik olarak fibroadenomlara benzemekle birlikte, daha yoğun hücresel stromal komponent varlığı ile ayırt edilirler. Bu nedenle, stromal hücresellik düzeyi, doğru tanı koymada ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel kriterlerden biri olarak kabul edilmektedir (22).

2.2.1.2.3 Filloides Tümör

Histolojik açıdan fibroadenom ve hamartomlarla benzerlik gösteren filloides tümörleri; benign, borderline ve malign alt tipler halinde sınıflandırılır. Özellikle fibroadenom ile ayırıcı tanı güçlük yaratabilir. Bu nedenle WHO, ayırıcı tanının net olmadığı olgularda “fibroepitelyal tümör” tanımını ve BI-RADS 3 kategorisini önermektedir (34). Benign ve borderline filloides tümörler B3 kategorisine, malign olgular ise B5b kategorisine dâhil edilmektedir. Tüm filloides tümörlerinin yaklaşık %80’i benign iken, yalnızca %20’si borderline veya malign formdadır (55).

Çoğu benign seyirli olmakla birlikte, benign olgularda rekürrens oranı %10–20, borderline veya malign olgularda ise %30’a kadar çıkabilmektedir. Malign alt tiplerde metastatik potansiyel %15–20 düzeyindedir (56).

Tanısal açıdan tipik prezentasyon; tek taraflı, mobil, palpe edilebilen bir kitle olup, sıklıkla 2–5 cm boyutlarındadır. Büyük lezyonlar ciltte gerilme ve yüzeysel venlerde dilatasyon bulgusu verebilir. Görüntüleme bulguları çoğu zaman fibroadenomlarla örtüşse de hızlı büyüme filloides tümörleri için ayırt edici bir özelliktir. Mamografide tipik olarak oval, yüksek dansiteli, düzensiz kenarlı ve lobüle kitleler şeklinde görülür. Maligniteye dönüştüğünde aksiller metastaz yapmadan da hematojen metastaz gelişebilir (56).

2.2.1.3 Memenin Mezenkimal Tümörleri

2.2.1.3.1 Psödoanjyomatöz Stromal Hiperplazi

Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi (PASH), histolojik olarak vasküler bir yapıyı taklit eden, ancak aslında stromal hücrelerin benign proliferasyonu ile karakterize edilen nadir bir lezyondur. Klinik olarak fizik muayenede palpabl kitle veya lokalize stromal kalınlaşma şeklinde prezente olabilir. Mamografi ve ultrasonografide tipik görünüm, iyi sınırlı, solid ve kalsifikasyon içermeyen kitle

şeklinde. Histopatolojik açıdan PASH, glandüler üniteler arasında stromada oluşan yarık benzeri boşluklarla karakterizedir (22).

2.2.2 Meme Karsinomlarının Moleküler Sınıflandırması

Meme karsinomları, immünohistokimyasal belirteçler ve gen ekspresyon profilleri temelinde dört ana moleküler alt tipe ayrılmaktadır. Bu sınıflama, tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına, prognozün öngörülmesine ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine olanak sağlamaktadır.

2.2.2.1 Hormon Duyarlı Tip (Luminal A/Luminal B)

Meme karsinomlarının yaklaşık %70'i hormon reseptörü pozitif (HR+) olup, bu tümörler, hormon reseptörü negatif (HR-) alt gruba kıyasla daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (57). Luminal tip meme kanseri, östrojen reseptörü pozitif (ER+) grupta konumlanmakta ve histopatolojik açıdan tübüler, kribriform, lobüler ve musinöz karsinom gibi belirgin alt tipleri içermektedir (58). Moleküler düzeyde, HR+ meme kanserleri; hücre proliferasyonunu gösteren Ki-67 indeksi ile HER2/ceBB2 gen ekspresyon durumuna göre Luminal A ve Luminal B olmak üzere iki ayrı alt tipe ayrılmaktadır.

Luminal A, yüksek östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu, düşük Ki-67 proliferasyon indeksi ve HER2'nin negatifliği ile karakterizedir. Bu özellikler, daha yavaş hücre proliferasyonu, daha iyi klinik prognoz ve endokrin tedavilere yüksek duyarlılık ile ilişkilidir (59).

Luminal B ise yine hormon reseptör pozitifliği göstermekte, ancak HER2 pozitif veya negatif olabilmektedir. Bu tümörlerde Ki-67 indeksinin daha yüksek olması artmış hücre proliferasyonunu yansıtır. Dolayısıyla Luminal B alt tipleri, endokrin tedaviye yanıtsız kalabilmekte ve sıklıkla kemoterapi ile kombine tedavi gerektirmektedir (59). Prognozu luminal A'ya göre daha kötüdür (45).

2.2.2.2 HER2 Amplifikasyonu

HER2 (+) alt tip, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15–25'ini temsil eder ve prognoz açısından diğer moleküler alt tiplerden daha olumsuz bir seyir göstermektedir. Bu biyolojik fenotip; HER2 proteininin aşırı ekspresyonu, ER ve PR negatifliği ile yüksek proliferatif kapasiteyi yansıtan Ki-67 indeksinin artışı ile

tanımlanmaktadır (57). Bu tümörler genellikle yüksek derecelidir ve lenf nodu metastazı yapma olasılıkları daha fazladır (45).

HER2 pozitifliği, immünohistokimyasal (IHC) 3+ ya da IHC 2+ ve in situ hibridizasyon (ISH) ile doğrulanmış HER2 gen amplifikasyonu olarak tanımlanırken, HER2'nin düşük düzeyde ekspresyonunun (HER2-low) klinik önemi daha belirsizdir. HER2-low; IHC 1+ veya IHC 2+ olup HER2 gen amplifikasyonu saptanmayan olgular için kullanılan bir tanımlamadır ve tüm primer meme kanserlerinin yaklaşık %50–55'ini oluşturmaktadır. Genel olarak bu tümörlerin trastuzumab tedavisine yanıt vermediği, ancak yeni bir poli-ligand profil tekniği ile seçilmiş belirli bir alt grubun trastuzumabdan fayda görebileceği bildirilmiştir (60).

2.2.2.3 Üçlü-Negatif/Bazal Benzeri

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC); ER, PR ve HER2 ekspresyonundan yoksundur. Bu grup, tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Bu biyolojik özellikler, daha yüksek nüks riski, sınırlı hedefe yönelik tedavi seçenekleri ve genellikle daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte, son yıllarda immünoterapötik yaklaşımlar ve PARP inhibitörleri gibi yeni tedavi modaliteleri TNBC yönetiminde umut vadetmektedir (59).

2.3 Meme Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1 Mamografi

Memenin temel görüntüleme yöntemi mamografidir ve meme kanseri tanısında standart bir referans olarak kabul edilir. Mamografi, asemptomatik kadınlarda tarama amacıyla kullanılabileceği gibi tanı koyma sürecinde de önemli bir rol oynar (61).

Mamografi, lezyonları şekil ve kenar özelliklerine göre değerlendirir. Malign lezyonlar genellikle düzensiz, belirsiz sınırlarla çevrili ve dikenimsi (spiküle) kenarlara sahipken, benign lezyonlar net sınırlı, lobüle konturlu ve oval ya da yuvarlak şekildedir.

2.3.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme kanserinin tespitinde en duyarlı yöntemlerden biridir. Yüksek risk altındaki hastaların taranmasında etkinliği genel olarak kabul görmüştür. Ancak, yeni teşhis edilen meme kanseri vakalarında

hastalığın yayılımını değerlendirme konusundaki faydası halen tartışmalıdır. Buna rağmen, cerrahi öncesi değerlendirmede MRG kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. MRG, mamografide tespit edilemeyen aynı meme veya karşı memedeki ek lezyonları belirleme oranını artırır.

Aksiller metastazı olup primer tümörü bilinmeyen hastalar ve neoadjuvan kemoterapi alan hastalar gibi bazı özel klinik durumlarda meme MRG'nin belirgin bir yeri vardır. Ancak, çoğu durumda MRG kararı, hekimin uygulama tarzına ve hastanın tercihinine bağlı olarak verilmektedir (62).

2.3.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), hem yağ dokusu açısından zengin memelerde hem de yoğun, glandüler yapılarda yüksek çözünürlük sağlayarak lezyonların şekil, konum, iç yapı ve sınırlarını çoklu düzlemlerden ayrıntılı bir şekilde inceleyebilen bir görüntüleme metodudur.

USG, yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanarak gerçek zamanlı kesitsel görüntüler elde etmeye olanak tanır. USG'de kullanılan ses dalgalarının frekansı 2 ile 20 megahertz (MHz) arasında değişir.

Ses dalgaları mekanik özellik gösterir ve boşlukta yayılım gösteremez. Longitudinal düzlemde ilerlerken sıkışma ve gevşeme alanları oluşturarak hareket eder. Ayrıca, transvers düzlemde hafif salınım hareketiyle transvers (shear wave) dalgalar meydana getirir. Tanısal USG'de esas olarak longitudinal dalgalar önemlidir çünkü transvers dalgalar soğrulur (63).

Tek bir frekansa sahip ses dalgası genellikle, havada değişen basınç dalgalanmalarına yol açan bir sinüs dalgası olarak kavramsallaştırılır. Ancak ultrason dalgaları genellikle tek bir frekanstan değil, birden fazla frekans bileşeninden oluşur. Bu durum, dalgaların birbirleriyle yapıcı (konstrüktif) veya yıkıcı (destrüktif) girişime girmesine neden olabilir (64).

USG'de ses dalgaları, prob olarak adlandırılan transdüserin içinde bulunan piezoelektrik kristaller tarafından üretilir. Bu kristaller, elektrik enerjisini titreşim yoluyla mekanik enerjiye dönüştürerek ses dalgalarının oluşmasını sağlar.

USG’de görüntüleme, puls-eko sistemi temelinde gerçekleştirilir. Bu süreçte, transdüser tarafından üretilen puls, belirli bir frekansta dokuya iletilir ve karşılaştığı farklı doku yoğunluklarına bağlı olarak ses dalgalarının bir kısmı emilirken bir kısmı yansiyarak geri döner. Geri dönen bu yankılar, transdüser tarafından algılanarak elektrik sinyallerine dönüştürülür ve böylece görüntü elde edilir. Sesin yayılım hızı, geçtiği dokunun fiziksel özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, yumuşak dokularda sesin hızı yaklaşık 1540 m/sn olarak kabul edilirken, sıkıştırılabilirliği düşük olan kemik gibi yoğun dokularda bu hız daha yüksek seviyelere ulaşır. Buna karşılık, kolay sıkıştırılabilen hava gibi ortamlarda ise sesin yayılım hızı oldukça düşüktür. Bu farklılıklar, ultrason görüntüsünün oluşturulmasında ve doku yapılarının ayırt edilmesinde önemli bir rol oynar (65).

Ultrasonografik görüntülemelerde üç farklı metod vardır;

A-Mod (Amplitüd Modu), geri dönen ses dalgalarının oluşturduğu elektrik sinyallerinin genliklerini (amplitüdlerini) çizgisel bir grafik olarak ekrana yansıtılması prensibine dayanır. Bu yöntemde, her yankı bir tepe noktası olarak kaydedilir ve bu tepelerin yüksekliği, yankının şiddetini gösterir. A-Mod, geçmişte doku yoğunluklarının değerlendirilmesi için kullanılmış olsa da sınırlı bilgi sağlaması ve gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi nedeniyle günümüzde yaygın olarak tercih edilmemektedir.

B-Mod (Brightness Modu), günümüzde ultrason görüntülemelerde en sık kullanılan yöntemdir ve "gri skala görüntüleme" olarak da adlandırılır. Bu modda, yansıyan ses dalgaları küçük parlak noktalar şeklinde ekrana yansıtılır ve yankının şiddetine bağlı olarak parlaklık değişir. Yüksek yoğunluklu yapılar daha parlak görünürken, düşük yoğunluklu dokular daha koyu tonlarda görüntülenir. B-Mod, anatomik yapıların ayrıntılı şekilde değerlendirilmesine olanak tanır ve bu nedenle başta abdomen, meme, tiroid ve yumuşak doku görüntülemeleri olmak üzere birçok klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır.

M-Mod (Motion Modu), hareketli yapıların incelenmesine yönelik özel bir ultrason tekniğidir. Bu yöntemde, yansıyan ses dalgaları zamana bağlı olarak değişen bir grafik halinde monitöre aktarılır. Derinlik ve zaman eksenini boyunca elde edilen bu veriler, hareketli yapıların dinamik olarak değerlendirilmesini sağlar. M-Mod özellikle

kardiyoloji alanında önemli bir yer tutar ve en yaygın olarak ekokardiyografide kullanılır. Kalp kapakçıkları ve kalp duvarlarının hareketlerini incelemek için tercih edilen bu yöntem, kardiyak fonksiyonların detaylı bir şekilde analiz edilmesine yardımcı olur.

Meme kanserinin USG ile tespitine yönelik sınıflandırılmasında çevre doku, şekil, kenar konturu, lezyon sınırı ve posterior akustik özellikler önemli faktörler arasında yer almaktadır (66). USG, kistik-solid lezyonları belirlemede %99,5 negatif prediktif değere sahip olup güvenilir bir sınıflandırma aracı olarak kullanılmaktadır (67).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen Meme Görüntüleme Raporu ve Veri Sistemi (BI-RADS), meme kanseri taramasının yapıldığı birçok ülkede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. BI-RADS, mamografi, USG veya MRG raporları hazırlanırken radyologlar arasındaki tutarsızlıkları azaltmak için geliştirilmiştir. Meme lezyonlarının BIRADS kategorizasyonu temel olarak gri skala ve morfolojik özelliklerine göre yapılır.

BI-RADS kategori 1, şüpheli bulgu bulunmadığını, kategori 2 ise benign bulguları ifade eder. BI-RADS kategori 3, malignite riski %2 veya daha az olduğunda kısa aralıklı takip gerektiren durumları tanımlar. BI-RADS kategori 4, malignite riski dikkate alınarak üç alt gruba ayrılır: kategori 4a düşük risk (%2 ile %10 arası), kategori 4b orta risk (%10 ile %50 arası) ve kategori 4c yüksek risk (%50 ile %95 arası). Malignite riski %95 veya daha yüksekse kategori 5 olarak sınıflandırılır. Ayrıca, ek görüntüleme gerektiren durumlar kategori 0 olarak, biyopsi ile kanıtlanmış malignite ise kategori 6 olarak kabul edilir (2).

2.3.3.1 Ultrason Elastografi

Ultrason elastografi (USE) doku sertliğinin değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv sonografik görüntüleme metodudur (7).

Elastikiyet, bir dokunun üzerine uygulanan kuvvetin ardından, o dokunun başlangıç şekline geri dönme yeteneği olarak tanımlanır. Memede sertleşmiş bir kitle, çevresindeki daha yumuşak dokularla kıyaslandığında, dokunarak fark edilebilir. İnvaziv meme kanserleri, genellikle normal meme dokusuna göre daha sert

olduğundan, B-mod USG ile tespit edilen lezyonların elastikiyet özelliklerini incelemek, bunları daha güvenilir bir şekilde benign ya da malign olarak sınıflandırma olasılığını artırır.

USE, 2013 yılında ACR BI-RADS Atlası'nda (68) USG bölümünde ilk kez yer almış ve elastikiyet değerlendirmesi için "sert", "orta" ve "yumuşak" gibi terimler tanımlanmıştır. B-Mod ve Doppler-USG'ye ek olarak yapılan bu elastikiyet değerlendirmesi, özellikle B-Mod-USG BI-RADS 3 veya BI-RADS 4a sınıflandırmasındaki lezyonların daha ayrıntılı bir şekilde ayırt edilmesine odaklanır. Elastik doku modülünü hem nitel olarak hem de niceliksel olarak belirlemek amacıyla çeşitli USE yöntemleri geliştirilmiştir.

B-Mod USG'nin yüksek çözünürlüğünden tam anlamıyla faydalanabilmek için, elastografik ölçümün uzamsal olarak doğru şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bunun için elastografik veriler, B-Mod üzerinde şeffaf bir şekilde gösterilir veya elastografik bilgiler B-Modun yanında yer alır. Elastogram, genellikle gri tonlarda veya renkli bir şekilde, örneğin mavi, yeşil, sarı ve kırmızı tonlarıyla, elastik davranışın renk kodlamasına göre monitörde sunulur (üreticiye bağlı ve standartlaşmamış). Sonoelastografik görüntülerin oluşturulmasında kullanılan başlıca teknikler; strain elastografi (SE), akustik radyasyon kuvvet impulse (ARFI) ve shear-wave (SWE) elastografidir (69).

2.3.3.1.1 Strain Elastografi (SE)

Muayene eden kişi tarafından prob üzerine basınç uygulanır. Düşük başlangıç basıncında az, yüksek basınçta ise daha fazla sertlik oluşur, bu da ölçüm doğruluğunu etkiler. Tekrarlanan ölçümlerle sinyal-gürültü oranı optimize edilir ve meme dokusunun elastikiyeti, renkli veya siyah-beyaz şekilde görselleştirilir. Ölçüm penceresi, lezyon ve çevre dokunun elastikiyetinin karşılaştırılması için mümkün olduğunca geniş olmalıdır. Elastikiyet ölçüm kalitesi, üreticiye bağlı olarak sayılar veya grafiksel şekilde gösterilir (70).

Elastografi, kanserleri genellikle B-mod USG ile gösterilenlerden daha büyük gösterir, bu da çevresindeki sertleşmeden kaynaklanır. Elastik bilgi, Strain-Ratio (SR) veya Length-Ratio (LR) gibi yöntemlerle yarı niceliksel olarak analiz edilir (71). 2006'da yayımlanan 5 aşamalı Tsukuba-Skoru, B-mod lezyonlarının elastikiyetini

çevre dokuyla karşılaştırarak değerlendirir. Skor 1'de doku yumuşaktır, Skor 2'de sert bölgeler görülür, Skor 3'te lezyonun santrali sertleşir, Skor 4'te tüm lezyon sertleşmiştir ve Skor 5, sertleşmenin lezyon boyutunu aştığını gösterir (72). Benign ve malign lezyonları ayırt etmek için, Skor 3'ten 4'e geçiş en uygun sınırdır ve bu geçiş %88,3 doğruluk oranıyla tespit edilmiştir (69).

2.3.3.1.2 Akustik Radyasyon Kuvvet Impulse (ARFI)

Akustik Radyasyon Kuvveti İmpulsu (ARFI) Görüntüleme, odaklanmış bir ultrason darbesi kullanarak ultrason dalgalarının aksiyal yayılım düzleminde doku üzerinde mikrometre boyutunda deformasyonlar yaratır (70). Bu deformasyon, belirli bir bölgedeki elastik özellikleri ölçen elastografi görüntüsüyle yansıtılır. Virtual Touch Tissue Imaging (VTTI), ARFI tekniğine dayanarak çalışır. Burada, sıkıştırma etkisi ultrason probu tarafından üretildiği için, elastogram geleneksel strain elastografisine kıyasla daha objektif ve artefaktsızdır. Ancak, şok darbesi bazı durumlarda zayıflama, yansıma ve emilim etkilerine tabi olabilir.

ARFI, sadece doku deformasyonuna yol açmakla kalmaz, aynı zamanda şok dalgasının yayılma yönüne dik olarak, elastik deformasyona uğramış dokunun çevresinde kayma dalgaları (shear waves) üretir. Tek odaklı şok dalgası, çoklu odaklamaya kıyasla daha hızlı enerji kaybeder, bu da ölçüm alanını sınırlar. Bu özellik, ARFI-quantification yöntemi olan Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ) ile kayma dalgasının hızını iki nokta arasındaki mesafede ölçmeyi mümkün kılar. Kayma dalgasının yayılma hızı metre/saniye (m/s) birimiyle ifade edilir ve genellikle 1–10 m/s arasında değişir. Doku sertliği arttıkça, kayma dalgasının yayılma hızı da artar ve bu hız, elastikiyet modülü (Young Modülü) kullanılarak kPa cinsinden dönüştürülebilir. B-mod USG, elastografik ölçüm için uygun ilgi alanı (Region of Interest – ROI) 'nı tanımlar ve ölçüm alanını belirler (69).

2.3.3.1.3 Shear Wave Elastografi (SWE)

Shear Wave Elastografi (SWE), kayma dalgası hızının iki veya üç boyutlu kantitatif görüntülerini elde etmek için kullanılabilir ve geniş bir görüş alanı sunar (2D SWE veya 3D SWE). Akustik radyasyon gücü odağı, kayma dalgası hızından daha hızlı bir şekilde akustik ekseninde hareket eder ve bu da dokuda mikrometre seviyesinde kaymalara yol açar. Bu kayma dalgası, itme hattından uzaklaşan, konik bir şekil alır

ve bu yayılma daha azdır, dolayısıyla mesafe arttıkça daha yavaş bir şekilde enerjisini kaybeder. Akustik dalga ultrafast tarayıcı, bir düzlemi dalga gönderip sadece alım yaparak 20 kiloHertz (kHz)'e kadar yüksek bir ultrason çerçeve hızı sağlar; bu, kayma dalgalarını 2D olarak gerçek zamanlı izlemeyi mümkün kılar ve radyofrekans yankı takibi ile kayma dalgasının varış zamanına dayalı bir harita oluşturulabilir. Harita boyutu, kayma dalgası kayma-gürültü oranına ve zayıflamaya bağlıdır. Ardından, farklı pozisyonlardaki varış zamanları arasındaki farklar tespit edilerek kayma dalgası hızının nihai görüntüsü oluşturulur. Bu süreç birden fazla itme hattı için tekrarlanır ve nihayetinde elastisite görüntüsü, B-modu görüntüsüne renkli bir kaplama olarak eklenir ve Young modülüne dönüştürülerek kilopaskal (kPa) cinsinden nicel olarak ifade edilir (73, 74). Buna ilave olarak B-mod görüntüleme üzerinde renkli haritalandırma ile niteliksel görüntüleme de elde edilir. Renk skalası genellikle 0 kPa (koyu mavi) ile +180 kPa (kırmızı) arasında değişir. Elastografi görüntülemesinde kullanılan renk skalası genellikle 0 kPa'da koyu maviyle başlayıp +180 kPa'da kırmızıya kadar uzanır. Koyu ve açık mavi tonlar yumuşak dokuları, yeşil ve turuncu ara sertlikteki yapıları, kırmızı ise yüksek elastisiteye sahip, yani sert dokuları temsil eder. Görüntüde sinyal alınamayan (signal void) alanlar genellikle basit kistleri veya yoğun kollajen içeren oldukça sert lezyonları işaret eder. SWE dalgaları, aşırı sert dokular içinde yayılım gösteremez (75).

Elastogramın maksimum boyutu, lineer bir proba 2-3 cm, konveks bir proba ise 9 x 4 cm'dir. Bu sistem, üç ana çerçeve hızını kullanır; B-modu yankı görüntüsü, yer değiştirmeyi izlemek için kullanılan ultrafast yankı görüntüsü ve kayma dalgası elastogramı. Elastogramlar 3-4 Hertz (Hz) hızında oluşturulmasına rağmen, gürültü azaltma için süreklilik, SWE hızını yavaşlatabilir. Uzamsal çözünürlük, strain ve ARFI yer değiştirme görüntülemeye göre biraz daha düşük olsa da elastogramlar kantitatif ve gerilme konsantrasyonu artefaktlarından arınmıştır. Göğüs penetrasyonu lineer bir proba yaklaşık 3,5 cm, karaciğerde ise konveks bir proba yaklaşık 8 cm'dir. SWE gürültüsünün kalitesini maskeleyen özellik, B-modu görüntüsünün görünmesine olanak tanır ve bu eşik kullanıcı tarafından kontrol edilir ve SWE kazancı olarak etiketlenir. Ayrıca, kayma dalgası hızının frekansla değişimini ölçerek, dokuların kayma modülünün viskoz bileşenini belirleme potansiyeli de vardır (76).

SWE'nin operatöre bağıllığı düşüktür, ancak yüzeyel dokuların görüntülenmesi sırasında probun basıncının dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Aksi takdirde, dokunun doğrusal olmayan gerilme-gerinme özellikleri nedeniyle yüzeydeki dokuların sertleşmesine yol açan yerel ön gerilim sebebiyle yüksek kayma dalgası hızı artefaktları oluşabilir. Veri kalitesini etkileyen ve hız hatalarına veya sinyal kaybına neden olabilecek faktörler arasında itme gücü, atenüasyon, itme ışınının emilmesi ve yansması, ultrason yayıcı yoğunluğu, doku sürekliliği, kayma dalgasının yüksek veya düşük hızı, kayma dalgası yayılması, yansması veya kırılması yer alır. Bu nedenle, kayma dalgaları berrak, viskoz olmayan sıvılarda yayılamadığından, sinyal eksikliği kist varlığı olarak yorumlanmamalıdır. Görüntülerin yorumlanmasında, kısmi hacim etkilerinin de dikkate alınması gereklidir (70).

Meme Elastografisi; güvenli, kullanımı kolay ve B-mod USG birlikte tanısall potansiyele sahip olduğu için klinik meme tümörü teşhisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Meme lezyonlarının BIRADS kategorizasyonu temel olarak gri skala ve morfolojik özelliklerine göre yapılır da özellikle BIRADS 3 ve 4A lezyonları ayırt etmede ve biyopsi kararı vermede Elastografi oldukça faydalıdır (9). Birçok çalışma SWE'nin rutin incelemeye eklenmesi ile meme kanserinin tanısall değeri artırdığını ortaya koymuştur (77).

Genel olarak malign lezyonlarda elastografi değeri yüksek (sert), benign lezyonlarda ise düşük (yumuşak) olmakla birlikte, hızlı proliferasyon sonrası nekroza girmiş tümörlerde elastografi değeri yanıltıcı olarak düşük çıkabilmektedir (11).

2.3.4 ¹⁸F-FDG PET/BT Görüntüleme

Malign hücreler, oksijen varlığında aerobik glikolizi tercih ederken, normal hücreler oksijenli solunumu kullanır. Kanser hücreleri hızlı çoğalmak için gerekli metabolitleri ve ATP'yi sağlamak için glikolize ihtiyaç duyar. Bu nedenle PET taramalarında, tümörlerin glikolize kaymış metabolizmasını tespit etmek için ¹⁸FDG gibi florlanmış glikoz analogları kullanılır.

¹⁸F-FDG, yapısı glikoza benzeyen küçük bir moleküler probdur. Pozitron yayan bir radyoizotop olan ¹⁸F, glikozun ikinci pozisyonundaki hidroksil grubunun yerine geçerek ¹⁸F oluşumunu sağlar. Bu molekül, glikoz taşıyıcıları olan GLUT1 ve GLUT3 aracılığıyla tümör hücrelerine taşınır. Hücre içine girdikten sonra, heksokinaz

enzimi tarafından ^{18}F -FDG-6-fosfat formuna fosforile edilir. Ancak, bu bileşik fosfofruktokinaz ve diğer enzimler tarafından daha fazla parçalanamaz. Fosforilasyon, molekülün polaritesini artırarak hücre dışına çıkmasını engeller. Sonuç olarak, ^{18}F -FDG tümör hücrelerinde birikir ve görüntüleme için kullanılabilir hale gelir.

^{18}F -FDG PET/BT taraması, radyoaktif işaretli glikoz ^{18}F -FDG kullanarak, PET/BT ile vücutta glikozun moleküler ve biyokimyasal süreçlerini görselleştiren bir yöntemdir. ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleme, glikoliz oranı yüksek olan malign tümörleri tespit edebilir. Bu görüntüleme analizi genellikle iki şekilde yapılır: görsel olarak nitel bir değerlendirme ve/veya niceliksel parametrelerin kullanımı. Klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan niceliksel parametre, standart uptake değeri (SUV) olarak bilinir. SUV, ^{18}F -FDG alımını hedef dokular ile normal dokular arasında karşılaştırmaya olanak tanır. PET/BT görüntüleme, glikozun vücut organları, dokuları ve hücrelerindeki alımını ve dağılımını gösterir (78).

Parotis, submandibuler bez ve tiroid bezinde hafif ila orta düzeyde tutulum fizyolojik bir bulgudur. Egzersiz veya stres nedeniyle göz kaslarında, yüz kaslarında (ses telleri, masseter, lingualis) ve boyun kaslarında (sternokleidomastoid, prevertebral kaslar) yoğun tutulum olur. Kalpteki FDG alımı, farklı fizyolojik durumlara bağlı olarak düşükten yükseğe değişir. Akciğer dokusunda düşük tutulum görülür. Timus, salgı bezleri ve özefagusta da hafif fizyolojik tutulum olabilir. Mide ve bağırsaklardaki tutulum değişken olup, sindirim sistemiyle uyumlu bir şekilde dağılım gösterir. Karaciğer genellikle orta seviyede difüz tutulum gösterir, dalak ise biraz daha düşük alım yapar. ^{18}F -FDG, böbrekler aracılığıyla süzülür ve tübüller tarafından geri emilmez, bu nedenle böbrekler, üreterler ve mesane yoğun tutulum gösterir. Kadınların adet döngüsüne bağlı olarak uterus ve overler arasında değişken alım olabilir (78).

2.3.4.1 PET Parametreleri: SUVmax, MTV, TLG ve TBR

Standart Uptake Değer Maksimumu (SUVmax); SUV, PET görüntüleme ile normal dokularda ve lezyonlarda ^{18}F -FDG gibi radyoaktif ilaçların alımını ölçen yaygın bir parametredir. SUV, hedef dokudaki aktivite yoğunluğunun tüm vücutla kıyaslanan oranıdır ve genellikle SUVmax kullanılır, çünkü SUVmax, tümörün maksimum alımını temsil eder. Ancak, SUVmax, tümörün toplam metabolik yükünü yansıtmaz ve görüntü gürültüsünden etkilenebilir. SUV, radyoaktif ilaçların alımını

doğru bir şekilde tahmin eder ancak hasta hazırlığı, kan şekeri, vücut kitle indeksi, ilaçlar, görüntüleme parametreleri ve organ hareketi gibi biyolojik faktörler ve teknik hatalar nedeniyle, lezyonlarda aşırı veya eksik aktivite tespiti yapılabilir (79).

Metabolik Tümör Hacmi (MTV), PET taramaları kullanılarak bir tümörün aktif metabolik kısmını belirlemeye yarayan bir parametredir. Kanser tedavisinde özellikle tümör hacmini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir rol oynar. MTV, tümörün metabolik olarak aktif olan ve belirli bir SUV (Standartlaştırılmış Tutulum Değeri) eşiğinin üstünde kalan bölgesinin toplam hacmini temsil eder (79).

Total Lezyon Glikolizisi (TLG) ise MTV ve ortalama SUV (SUV_{mean}) değerlerinin birleşiminden oluşur. Bu parametre, tümörün genel metabolik aktivitesini hesaplar ve hem tümör hacmini hem de metabolik faaliyetini bir arada değerlendirir. TLG, MTV'nin SUV_{mean} ile çarpılmasıyla hesaplanır (79).

Tümör-Arkaplan Oranı (TBR), PET görüntülemesinde tümörün SUV değeri ile arka plan dokusunun SUV değeri arasındaki ilişkiyi ifade eder. Arka plan için genelde kan havuzu, karaciğer, kontralateral meme dokusu, kas dokusu gibi referans bölgeler seçilir. TBR, lezyonun çevresine kıyasla kontrastını ölçer; yalnızca SUV değerinden daha güvenilir bir görünürlük/kontrast parametresi sağlar (80, 81).

MTV ve TLG, birçok kanser türünde prognostik bir değer taşır ve yüksek MTV ve TLG, kötü prognoza işaret eder. MTV ve TLG'nin, histolojik yanıt ile SUV_{max} 'tan daha iyi bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (82). SUV_{max} , yalnızca en yüksek pik aktivitesini temsil ederken; TLG, tümörün ortalama metabolik aktivitesi ve hacmini içerir. MTV ve TLG, tedavi dozlarının belirlenmesinde de önemli rol oynar (79).

Meme kanserinin taranması, teşhisi, evrenmesi, yeniden evrenmesi ve tedavi planlamasında görüntüleme hayati bir rol oynar. Genel popülasyonda mamografi öncelikli tarama yöntemi olsa da düşük özgüllüğü nedeniyle bazı vakalarda ek görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulabilir. Geleneksel yöntemler olan USG, BT ve MRG; evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nüks şüphesi olan hastaların takibinde kullanılır. Ancak, BT ve MRG bazı hastalar için yetersiz kalabilir, çünkü bu teknikler sadece tümör ve metastazların yapısal ve anatomik değişikliklerini gösterir (83). PET/BT uygulamaları, meme kanseri hastalarının tedavi yönetiminde yaygın

şekilde araştırılmış olsa da primer meme kanserinin tanısında klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır. PET/BT, meme kanseri tanısında sentinel lenf nodu biyopsisinin yerine geçmez. Ancak, supraklavikuler, mediastinal ve internal mammarian metastatik lenf nodlarının tespiti konusunda PET/BT, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha etkilidir. Bu bölgelerdeki lenf nodları, rutin BT ve MRG taramalarında genellikle gözden kaçabilir. İskelet sistemi metastazların tespitinde ise PET/BT, kemik sintigrafisine göre litik kemik metastazlarını daha doğru bir şekilde saptar. İleri evre hastalık şüphesi olan ve konvansiyonel yöntemlerle netice alınamayan durumlarda PET/BT tavsiye edilir. Lokorejyonel nüks izleminde PET/BT yüksek duyarlılık ve özgüllük sunar. Birçok araştırma, PET/BT'nin neoadjuvan radyoterapi veya kemoterapiye yanıt tahminindeki önemini vurgulamaktadır. Meme kanseri tedavi planlaması ve değerlendirmesi üzerine yapılan ileri araştırmalar, PET/BT'nin rolünü daha da geliştirebilir (78).

Meme kanseri, son derece heterojen bir tümör hastalığıdır ve tümör hücrelerinin glikoliz aktivitesinin ^{18}F -FDG alımını etkilediği bilinmektedir. Kanser hücrelerinin glikoliz hızları genellikle HIF-1a ve c-Myc ekspresyonu ile ilişkilidir ve bu da glikoliz aktivitesinde belirgin bir farklılık yaratır. Yapılan araştırmalar, ^{18}F -FDG alımının meme kanserinde birçok faktörden etkilendiğini ortaya koymuştur. Daha büyük primer tümörler, pozitif aksiller lenf nodu durumu ve daha yüksek TNM evresi, daha yüksek ^{18}F -FDG ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca, ^{18}F -FDG alımı, meme kanserinin patolojik türleri ve hücre tipleriyle de bağlantılıdır. Örneğin, invaziv duktal karsinom, aynı boyuttaki tümörlere sahip olsalar bile, invaziv lobüler karsinomdan daha fazla ^{18}F -FDG alır.

Daha yüksek ^{18}F -FDG birikimi, histolojik derecenin artması ve proliferasyon belirteci Ki-67'nin daha yüksek ekspresyonu ile ilişkilidir (84). ER negatifliği, PR negatifliği, HER2 pozitifliği ve yüksek Ki-67 ekspresyonu da daha yüksek SUVmax değerleriyle anlamlı şekilde ilişkilidir (85). Üçlü-negatif fenotipe sahip tümörlerin daha yüksek FDG alımına sahip olduğu gösterilmiştir (86).

Fibroblast aktivasyon proteini (FAP), tümör mikroçevresinde özellikle kanserle ilişkili fibroblastlarda yoğun şekilde ekspresse olur. Bu nedenle FAP'i hedefleyen radyoligandlar (örneğin ^{68}Ga -FAPI) ile yapılan PET görüntüleme, tümör

stroma bileşenini direkt olarak işaret etme avantajı sunar (87). Meme kanserinde yapılan ilk çalışmalarda FAPI-PET/BT, klasik ^{18}F -FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında primer lezyonlarda daha yüksek SUVmax değeri saptamıştır. Ayrıca lenf nodu, kemik ve karaciğer metastazlarını saptamada FAPI PET/BT'nin daha duyarlı olabileceği bildirilmiştir (87, 88).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Veri Toplama ve Hasta Seçimi

Prospektif olarak yapılan bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür (Karar No:2024/444 Tarih:20.12.2024). Bu çalışma, Aralık 2024 ile Ekim 2025 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında evreleme amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında meme elastografisi yapılan, histopatolojik tanısı doğrulanmış yeni tanı meme kanserli 111 hastayı kapsamaktadır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi hasta kayıt ve otomasyon sisteminden hastaların patolojik bulgularına ulaşılarak bu çalışmaya eklenmiştir.

3.1.1 Dahil etme ve hariç tutma kriterleri

18 yaşından büyük, ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi ile meme elastografisi yapılmış çalışmaya katılmaya gönüllü meme kanserli hastalar çalışmaya dahil edildi. ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi yapılmamış, 18 yaşından küçük hastalar, gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalar, çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü hasta onam formları alınmıştır.

3.2 Görüntüleme Modaliteleri

3.2.1 ^{18}F -FDG PET/BT

3.2.1.1 Görüntüleme protokolü

TOF özellikli, 5- ring bir PET/BT tarayıcı (Discovery IQ, GE Healthcare, Milwaukee, USA) kullanılarak tüm hastalara PET/BT taramaları yapılmıştır. Tarama öncesinde, hastaların en az 6 saatlik bir açlık süresini tamamlamaları ve kan glukoz seviyelerinin ≤ 11.1 mmol/L olması sağlanmıştır. Daha sonra, hastaların her birine 3.5–4.5 MBq/kg dozunda ^{18}F -FDG enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 60 dakika sonra, kafadan uyluk proksimaline kadar tüm vücudu kapsayan PET ve BT taramaları yapılmıştır. Elde edilen PET veri setleri ve 3 mm kesit aralıklı düşük doz BT görüntüleri AW VolumeShare programı (GE Healthcare, Milwaukee, USA) ile QClear

kullanılarak rekonstrükte edilmiştir. Attenüasyon düzeltmesi yapılmış PET görüntüleri, BT görüntüleri ile birleştirilmiş PET/BT görüntüleri, Xeleris çalışma istasyonunda (GE Healthcare) koronal, sagittal ve aksiyal düzlemlerde incelenmiştir.

3.2.1.2 Görüntü analizi ve ölçülen parametreler

Meme tümörlerine ait metabolik parametreler, PET/BT görüntüleri üzerinde yapılan yarı otomatik analizlerle hesaplanmıştır. Görüntü analizinde kullanılan yazılım, Metavol programıdır (89). Analiz edilen ve hesaplanan başlıca parametreler arasında SUVmax, MTV, TBR ve TLG bulunmaktadır. Bu parametrelerin hesaplanmasında kullanılan yöntemler ve formüller aşağıda belirtilmiştir. SUVmax hesaplaması, ilgi alanı (ROI) içindeki en yüksek SUV değerinin belirlenmesiyle gerçekleştirilmiştir. TBR, tümör SUVmax değerinin, kontralateral meme parankim SUVmean değerine bölünmesiyle hesaplanmıştır. SUVmax ve TBR hesaplama formülleri aşağıda belirtilmiştir.

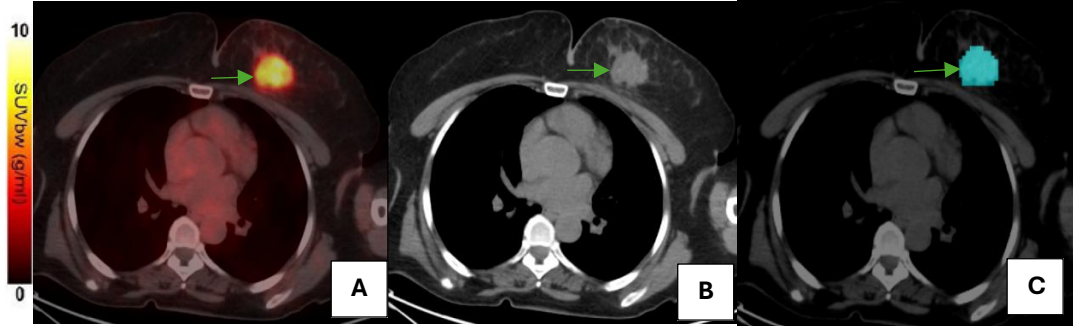
SUVmax: (ROI içindeki radyoaktif bileşiğin tutulum yoğunluğu (Bq/ml)) / (Enjekte edilen aktivite/hasta ağırlığı)

TBR: Tümör SUVmax / Kontralateral meme parankim SUVmean

MTV, tümör bölgesinin metabolik olarak aktif olan hacmini ifade eder. Bu hacim, tümördeki FDG tutulumunun belirli bir eşik değerini aştığı voksellerin toplamı olarak hesaplanır. Hesaplama kullanılan eşik değeri, karaciğer ortalama SUV değerine dayandırılmıştır. PERCIST kriterlerine göre önerilen yöntem doğrultusunda, karaciğerin ortalama SUV değerine ek olarak 3 standart sapma (SD) veya $1.5 \times$ ortalama SUV + 2 SD formülü kullanılarak eşik değeri belirlenmiştir. Bu yöntem, çalışma içindeki SUV varyasyonunu en aza indirerek tümör hacmi ölçümlerinde daha güvenilir sonuçlar elde etmek amacıyla uygulanmıştır (89).

TLG, MTV ile tümör bölgesindeki ortalama SUV değerinin çarpılmasıyla elde edilir ve tümörün genel glukoz metabolizmasını yansıtır. Bu parametre hem tümörün büyüklüğünü hem de metabolik aktivitesini göz önünde bulundurarak daha kapsamlı bir metabolik değerlendirme sunar. Hesaplama formülü şu şekildedir:

TLG: MTV $\times$ SUVmean



Şekil 3.1: Sol meme üst iç kadrındaki primer malignitenin segmentasyonu. (A) PET/BT füzyon görüntü, (B) BT kesiti ve (C) segmentasyon yapılan alanı göstermektedir. Yeşil oklar tümör bölgesini ve metabolik olarak aktif alana ait segmentasyonu işaret etmektedir. Bu şekil, segmentasyon işleminin nasıl yapıldığını açıklamak için hazırlanmıştır.

3.2.2 Ultrason Elastografi

Tüm ultrasonografi ve elastografi görüntüleri, meme görüntüleme konusunda 10 yıldan fazla deneyime sahip tek bir radyolog tarafından LOGIQ S8 (GE Health Care, XDclear 2.0+ Ultrason Sistemi) cihazı ile elde edildi. Gri tonlamalı değerlendirme için M6-15 problemleri ve elastografi için 9L problemleri kullanıldı. Elastografi sırasında bir jel ped yerleştirilip malign lezyondan kantitatif SWE ölçümü yapıldı. Birden fazla aynı histopatolojik ve moleküler tipte malign tümörü olan hastalarda (multifokal, multisentrik, bilateral) dominant lezyon (boyutu en büyük olan) değerlendirmeye alındı. Farklı histolojik ve moleküler tipte birden fazla tümörü olan hastalarda her lezyon ayrı ayrı değerlendirildi. Hastalara yapılan ultrason elastografi incelemesi esnasında prob ile bası uygulamamaya dikkat edildi. Bası uygulandığı düşünülen durumlarda ölçüm tekrar edildi. Ölçüm sırasında hastalardan nefeslerini tutmaları istendi. İnceleme yapılan bütün lezyonlar için aynı boyutta (2,25 mm²) inceleme alanı (Region of Interest – ROI) kullanıldı. ROI alanı, lezyonun en sert yerinden ve lezyonun tamamını kapsayacak şekilde olacak şekilde manuel olarak ayarlandı. Her lezyon için Vmean, Vmax ve Vsd değerleri ölçüldü. Ölçümler sırasında renkle kodlama bilgisinden de yararlanıldı.

3.3 Histopatolojik Değerlendirme ve Moleküler Subtiplendirme

Hastanemizin Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden elde edilen patoloji raporları ayrıntılı olarak incelendi. Bu kapsamda olguların tümör tipleri (DKIS, İDK,

İLK), hormon reseptör durumları (ER, PR), HER2 amplifikasyon durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksleri kaydedildi.

HER2 durumunun belirlenmesinde immünohistokimyasal (İHK) skorlar esas alındı. Skor 1+ olan vakalar HER2 negatif, skor 3+ olan vakalar HER2 pozitif kabul edildi. Skor 2+ olan vakalarda ise ek olarak Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) veya Silver In Situ Hibridizasyon (SISH) testleri uygulandı. Bu testlerde pozitif sonuç veren olgular HER2 pozitif, negatif sonuçlananlar ise HER2 negatif olarak değerlendirildi.

Proliferatif aktiviteyi gösteren Ki-67 indeksi için %14 cut-off değeri kullanıldı.

Moleküler alt tip sınıflandırmasında şu ölçütler dikkate alındı: ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif ve Ki-67 <%14 olan tümörler Luminal A; ER ve/veya PR pozitif olup HER2 pozitif ya da Ki-67 ≥%14 olan tümörler Luminal B; ER ve PR negatif, HER2 pozitif olan tümörler HER2 pozitif alt tip; ER, PR ve HER2 reseptörlerinin tümünün negatif olduğu olgular ise üçlü negatif alt tip olarak tanımlandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmaya 111 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $51,9 \pm 12,1$ olup medyan yaş 50.0 (24.0-83.0) idi. Hastaların %97,3'ü invaziv duktal karsinom (n=108), %1,8'i invaziv lobüler karsinom (n=2) ve %0,9'u malign filloid (n=1) tümördü. Ki-67 proliferasyon indekslerine bakıldığında; %80,2'si (n=89) Ki-67 ≥ 14 grubunda, yalnızca %19,8'i (n=22) Ki-67 < 14 grubunda yer almaktaydı. Aynı zamanda %55,9'u (n=62) Ki-67 < 30 grubunda, %44,1'i (n=49) ise ≥ 30 grubunda yer almaktaydı. Moleküler alt tipler incelendiğinde %27,0 HER2 (n=30), %18,0 Luminal A (n=20), %42,3 Luminal B (n=47), %11,7 (n=13) Üçlü negatif ve %0,9 (n=1) malign filloid tümör olarak tespit edildi. Primer lezyonu sağ memede bulunan hastalar %45,0 (n=50), sol memede bulunan hastalar %55,0 (n=61) idi. Primer lezyon kadranslara göre değerlendirildiğinde; %40,5'i (n=45) üst dış kadrans yerleşimli, %25,2'si (n=28) üst iç kadrans yerleşimli, %18,9'u (n=21) alt dış kadrans yerleşimli, %9,0'u (n=10) alt iç kadrans yerleşimli ve %6,3'ü (n=7) retroareolar yerleşimliydi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik, Histopatolojik Bulgular ve Tümör Karakteristikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	24,0 - 83,0	50,0	51,9 ± 12,1
<i>Histopatolojik Alt Tip</i>			
İnvaziv Duktal Karsinom		108	97,3%
İnvaziv Lobüler Karsinom		2	1,8%
Malign Filloid Tümör		1	0,9%
Ki-67 <14		22	19,8%
Ki-67 ≥ 14		89	80,2%
Ki-67 <30		62	55,9%
Ki-67 ≥ 30		49	44,1%
<i>Moleküler Tip</i>			
HER2		30	27,0%
Luminal A		20	18,0%
Luminal B		47	42,3%
Üçlü Negatif		13	11,7%
Bilgi yok		1	0,9%
Primer Lezyon	Sağ	50	45,0%
Lokalizasyon	Sol	61	55,0%
Kadrans	Üst Dış	45	40,5%
	Üst İç	28	25,2%
	Alt Dış	21	18,9%
	Alt İç	10	9,0%
	Retroareolar	7	6,3%

PET'e göre primer lezyon boyutları 9,0–98,0 mm arasında değişmekte olup medyan değer 22,0 mm, ortalama $26,8 \pm 15,7$ mm olarak bulundu. Primer lezyon SUVmax değerleri 1,3–26,2 aralığında olup medyan 6,5, ortalama $8,1 \pm 5,8$ 'di. SUVmax < 6,5 olan olguların sayısı 55 (%49,5) iken $\geq 6,5$ olan olgular 56 (%50,5) olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Kontralateral meme SUVmean değerleri 0,1–1,5 arasında değişmekte olup, medyan 0,4, ortalama $0,5 \pm 0,3$ olarak hesaplandı. TBR değerleri 2,1–191,0 aralığında olup medyan 16,3, ortalama $28,4 \pm 32,5$ olarak saptandı. Primer tümör TLG değerleri 0,1–1474,6 arasında değişmekte olup, medyan 14,2, ortalama $92,6 \pm 215,6$ bulundu. Primer tümör MTV değerleri ise 0,0–212,3 aralığında olup medyan 3,3, ortalama $15,2 \pm 31,6$ olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Meme içi tek odak bulunan hasta sayısı 69 (%62,2) iken ek lezyon saptanan hasta sayısı 42 (%37,8)'di. Ek lezyon saptanan olguların %66,7 (n = 28)'i multifokal, %33,3 (n = 14)'ü multisentrik yerleşimli idi (Tablo 4.2).

Patolojik tutulum göstermeyen aksiller lenf nodu bulunan hastalar %45,0 (n = 50) iken, patolojik tutulum gösterenler %55,0 (n = 61) olarak belirlendi. Aksiller patolojik lenf nodu SUVmax değerleri 0,0–24,1 arasında değişmekte olup medyan 5,2, ortalama $6,6 \pm 5,3$ 'tü (Tablo 4.2).

İnternal mammarian lenf nodu negatif olan hastalar %90,1 (n = 100), pozitif olan hastalar %9,9 (n = 11) idi. Uzak metastaz bulunmayan hastalar %93,7 (n = 104) iken, uzak metastaz saptanan hastalar %6,3 (n = 7) oranındaydı. Uzak metastaz saptanan olguların %66,6 (n = 4)'sı kemik, %16,7 (n = 1)'si akciğer, %16,7 (n = 1)'si karaciğer metastazıydı (Tablo 4.2).

Vmax değerleri 2,0–10,0 arasında değişmekte olup medyan 8,9, ortalama $8,5 \pm 1,1$ olarak bulundu. Vmean değerleri 1,2–8,5 aralığında olup medyan 6,8, ortalama $6,5 \pm 1,1$ 'di. Vmean < 7 olan olgular %55,9 (n = 62) iken ≥ 7 olanlar %44,1 (n = 49) olarak saptandı. Vsd değerleri 0,3–2,5 aralığında olup medyan 1,0, ortalama $1,1 \pm 0,4$ olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. PET/BT Parametreleri ve Klinikopatolojik Özellikler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
PET e Göre Primer Lezyon Boyutu		9,0 - 98,0	22,0	26,8 ± 15,7
Primer Lezyon SUVmax		1,3 - 26,2	6,5	8,1 ± 5,8
Primer Lezyon	<6,5			55 49.5%
SUVmax	≥6,5			56 50.5%
Kontralateral SUVmean		0,1 - 1,5	0,4	0,5 ± 0,3
TBR		2,1 - 191,0	16,3	28,4 ± 32,5
Primer Tümör TLG		0,1 - 1474,6	14,2	92,6 ± 215,6
Primer Tümör MTV		0,0 - 212,3	3,3	15,2 ± 31,6
Meme İçi Ek Lezyon	(-)			69 62,2%
	(+)			42 37,8%
Meme İçi Ek Lezyon	Multifokal			28 66,7%
	Multisentrik			14 33,3%
Patolojik Tutulum	(-)			50 45,0%
Gösteren Aksiller Lenf	(+)			61 55,0%
Nodu				
Aksiller Patolojik Lenf Nodu SUVmax		0,0 - 24,1	5,2	6,6 5,3
İnternal Mammarian	(-)			100 90,1%
Lenf Nodu	(+)			11 9,9%
Uzak Metastaz	(-)			104 93,7%
	(+)			7 6,3%
	<i>Kemik</i>			4 66,6%
	<i>Akciğer</i>			1 16,7%
	<i>Karaciğer</i>			1 16,7%
Vmax		2,0 - 10,0	8,9	8,5 ± 1,1
Vmean		1,2 - 8,5	6,8	6,5 ± 1,1
Vmean	<7			62 55,9%
	≥7			49 44,1%
Vsd		0,3 - 2,5	1,0	1,1 ± 0,4

4.2. Primer Lezyonların SUVmax Değerlerine Göre Klinikopatolojik ve Metabolik Özelliklerin Karşılaştırılması

Primer meme lezyonları SUVmax değerine göre iki gruba ayrıldığında (<6,5 ve ≥6,5), hastaların yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,119). Histopatolojik alt tip açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da invaziv duktal karsinom baskın olup, diğer alt tiplerin oranları düşük bulunmuştur. Tümör tipi ile SUVmax düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Hormon reseptörleri incelendiğinde, ER ve PR düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Bununla birlikte yüksek SUVmax değerine sahip

olgularda PR düzeyinin nispeten daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. Proliferasyon indeksi (Ki-67) açısından gruplar karşılaştırıldığında, SUVmax ≥ 6.5 olan olgularda Ki-67 değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Moleküler alt tipler açısından değerlendirildiğinde, HER2 pozitiflik oranı yüksek SUVmax grubunda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0,032$). Buna karşın Luminal A alt tipinin yüksek SUVmax grubunda anlamlı olarak daha az görüldüğü belirlenmiştir ($p=0,013$). Luminal B ve üçlü negatif alt tipler açısından ise anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Primer lezyonun meme tarafı (sağ/sol) ve yerleşim kadranı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Primer meme lezyonlarında SUVmax değerine göre klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklerin karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Primer Meme Lezyonlarında SUVmax Değerlerine Göre Klinik, Histopatolojik ve Moleküler Özelliklerin Karşılaştırılması

		Primer Lezyon SUVmax<6,5 (n:55)		Primer Lezyon SUVmax $\geq$ 6,5 (n:56)		p
		Ort, $\pm$ ss/n-%	Medyan	Ort, $\pm$ ss/n-%	Medyan	
Yaş		53,5 $\pm$ 11,3	53,0	50,4 $\pm$ 12,7	49,0	0,119 ^m
Histopatolojik Alt Tip						
İnvaziv Duktal Karsinom		53	96,4%	55	98,2%	0,618 ^{X²}
İnvaziv Lobüler Karsinom		2	3,6%	0	0,0%	0,243 ^{X²}
Malign Filloïd Tümör		0	0,0%	1	1,8%	1,000 ^{X²}
ER		88,9 $\pm$ 16,7	95,0	92,4 $\pm$ 9,8	95,0	0,383 ^m
PR		76,3 $\pm$ 27,2	95,0	68,3 $\pm$ 29,9	82,5	0,127 ^m
Ki-67		23,4 $\pm$ 16,6	20,0	31,1 $\pm$ 17,1	30,0	0,008^m
Moleküler Tip						
HER-2		10	18,2%	20	36,4%	0,032^{X²}
Luminal A		15	27,3%	5	9,1%	0,013^{X²}
Luminal B		25	45,5%	22	40,0%	0,563 ^{X²}
Üçlü Negatif		5	9,1%	8	14,5%	0,376 ^{X²}
Primer Lezyon	Sağ	28	50,9%	22	39,3%	0,218 ^{X²}
Lokalizasyon	Sol	27	49,1%	34	60,7%	
Kadran	Üst Dış	27	49,1%	18	32,1%	0,209 ^{X²}
	Üst İç	10	18,2%	18	32,1%	
	Alt Dış	11	20,0%	10	17,9%	
	Alt İç	3	5,5%	7	12,5%	
	Retroareolar	4	7,3%	3	5,4%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Primer meme lezyonlarının SUVmax değerine göre ($<6,5$ ve $\geq 6,5$) metabolik PET parametreleri karşılaştırıldığında, primer lezyon boyutları arasında anlamlı fark bulunmuştur. SUVmax $\geq 6,5$ olan olgularda lezyon boyutları anlamlı olarak daha büyük saptanmıştır ($p=0,000$). TBR değerleri açısından değerlendirildiğinde, yüksek SUVmax grubunda TBR anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). TLG ve MTV değerleri de SUVmax $\geq 6,5$ grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (her ikisi için $p=0,000$). Meme lezyonlarında SUVmax değerine göre metabolik PET parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel analiz tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Primer Meme Lezyonlarında SUVmax Değerlerine Göre Metabolik PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Primer Lezyon SUVmax $<6,5$ (n:55)		Primer Lezyon SUVmax $\geq 6,5$ (n:56)		p
	Ort, $\pm$ ss	Medyan	Ort, $\pm$ ss	Medyan	
PET e Göre Primer Lezyon Boyutu	21,3 $\pm$ 10,8	17,0	32,1 $\pm$ 18,0	25,5	0,000 ^m
TBR	12,6 $\pm$ 11,0	9,0	43,9 $\pm$ 38,7	30,5	0,000 ^m
Primer Tümör TLG	13,9 $\pm$ 54,8	3,0	169,8 $\pm$ 278,9	58,5	0,000 ^m
Primer Tümör MTV	4,0 $\pm$ 13,3	1,0	26,1 $\pm$ 39,6	8,6	0,000 ^m

Primer lezyon SUVmax $<6,5$ ve $\geq 6,5$ olan gruplar arasında meme içi ek lezyon varlığı, meme içi ek lezyon türü anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.5).

Primer lezyon SUVmax $\geq 6,5$ olan grupta patolojik tutulum gösteren aksiller lenf nodu oranı primer lezyon SUVmax $<6,5$ olan gruptan anlamlı ($p=0,002$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.5).

Primer lezyon SUVmax $\geq 6,5$ olan grupta aksiller patolojik lenf nodunun SUVmax değeri primer lezyon SUVmax $<6,5$ olan gruptan anlamlı ($p=0,000$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.5).

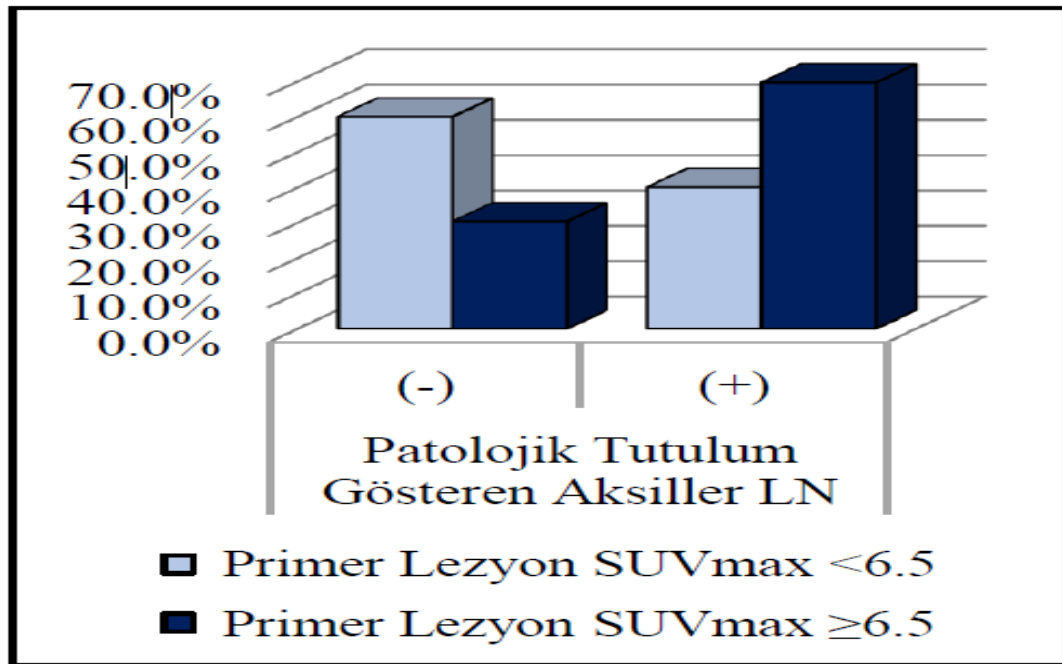
Primer lezyon SUVmax $\geq 6,5$ olan grupta internal mammarian lenf nodu oranı primer lezyon SUVmax $<6,5$ olan gruptan anlamlı ($p=0,028$) olarak daha yüksekti,

Primer lezyon SUVmax <6,5 ve ≥6,5 olan gruplar arasında uzak metastaz oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. SUVmax Düzeylerine Göre Meme İçi Ek Lezyon, Aksiller Lenf Nodu ve Uzak Metastaz Durumlarının Karşılaştırılması

		Primer Lezyon SUVmax<6,5 (n:55)		Primer Lezyon SUVmax≥6,5 (n:56)		p
		Ort,±ss/n-%	Medyan	Ort,±ss/n-%	Medyan	
Meme İçi Ek Lezyon	(-)	39	70,9%	30	53,6%	0,060 ^{X²}
	(+)	16	29,1%	26	46,4%	
Meme İçi Ek Lezyon	Multifokal	13	81,3%	15	57,7%	0,116 ^{X²}
	Multisentrik	3	18,8%	11	42,3%	
Patolojik Tutulum Gösteren Aksiller LN	(-)	33	60,0%	17	30,4%	0,002 ^{X²}
	(+)	22	40,0%	39	69,6%	
Aksiller Pat, LN SUVmax		3,6 ± 2,4	3,0	8,3 ± 5,7	7,4	0,000 ^m
İnternal Mammarian	(-)	53	96,4%	47	83,9%	0,028 ^{X²}
	(+)	2	3,6%	9	16,1%	
Uzak Metastaz	(-)	52	94,5%	52	92,9%	0,714 ^{X²}
	(+)	3	5,5%	4	7,1%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 4.1. Primer Lezyon SUVmax Değerlerinin Aksiller Lenf Nodu (LN) Tutulumu ile İlişkisi

Primer lezyon SUVmax $<6,5$ ve $\geq 6,5$ olan gruplar arasında Vmax, Vmean, Vsd değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. SUVmax Değerlerine Göre Elastografi Parametrelerinin Karşılaştırması

	Primer Lezyon SUVmax $<6,5$ (n:55)		Primer Lezyon SUVmax $\geq 6,5$ (n:56)		p
	Ort, $\pm$ ss	Medyan	Ort, $\pm$ ss	Medyan	
Vmax	8,6 $\pm$ 0,8	8,8	8,5 $\pm$ 1,3	8,9	0,774 ^m
Vmean	6,6 $\pm$ 0,9	6,8	6,4 $\pm$ 1,3	6,8	0,572 ^m
Vsd	1,08 $\pm$ 0,40	1,00	1,19 $\pm$ 0,44	1,20	0,249 ^m

^m Mann-whitney u test

Vmean <7 ve ≥ 7 olan gruplar arasında yaş anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7).

Vmean <7 ve ≥ 7 olan gruplar arasında histopatolojik alt tip anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7).

Vmean ≥ 7 olan grupta ER değeri Vmean <7 olan gruptan anlamlı ($p=0,003$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.7).

Vmean <7 ve ≥ 7 olan gruplar arasında PR, Ki-67 değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7).

Vmean <7 ve ≥ 7 olan gruplar arasında HER-2 pozitifliği, Luminal A, Luminal B, üçlü negatif oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7).

Vmean <7 ve ≥ 7 olan gruplar arasında primer lezyon lokalizasyonu, kadran dağılımı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Vmean Düzeylerine Göre Hastaların Demografik, Histopatolojik ve Moleküler Özelliklerinin Dağılımı

		Vmean<7 (n:62)		Vmean≥7 (n:49)		p
		Ort,±ss/n-%	Medyan	Ort,±ss/n-%	Medyan	
Yaş		51,4 ± 12,3	50,5	52,7 ± 11,8	50,0	0,609 ^m
<i>Histopatolojik Alt Tip</i>						
İnvaziv Duktal Karsinom		59	95,2%	49	100%	0,254 ^{X²}
İnvaziv Lobüler Karsinom		2	3,2%	0	0,0%	0,502 ^{X²}
Malign Filloid Tümör		1	1,6%	0	0,0%	1,000 ^{X²}
ER		93,4 ± 8,3	95,0	86,1 ± 19,3	95,0	0,003 ^m
PR		75,7 ± 27,5	95,0	69,7 ± 29,6	85,0	0,277 ^m
Ki-67		25,2 ± 15,9	20,0	29,7 ± 18,6	25,0	0,214 ^m
<i>Moleküler Tip</i>						
HER-2		17	27,9%	13	26,5%	0,876 ^{X²}
Luminal A		13	21,3%	7	14,3%	0,342 ^{X²}
Luminal B		24	39,3%	23	46,9%	0,424 ^{X²}
Üçlü Negatif		7	11,5%	6	12,2%	0,901 ^{X²}
Primer Lezyon Lokalizasyon	Sağ	29	46,8%	21	42,9%	0,317 ^{X²}
	Sol	33	53,2%	28	57,1%	
Kadran	Üst Dış	23	37,1%	22	44,9%	0,820 ^{X²}
	Üst İç	15	24,2%	13	26,5%	
	Alt Dış	14	22,6%	7	14,3%	
	Alt İç	6	9,7%	4	8,2%	
	Retroareolar	4	6,5%	3	6,1%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Vmean <7 ve ≥7 olan gruplar arasında PET'e göre primer lezyon boyutu, primer lezyon SUVmax, kontralateral SUVmean değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.8).

Vmean <7 ve ≥7 olan gruplar arasında TBR, primer tümör TLG, MTV değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Vmean Gruplarına Göre PET-BT Kantitatif Parametrelerin Dağılımı

	Vmean<7 (n:62)		Vmean≥7 (n:49)		p
	Ort,±ss	Medyan	Ort,±ss	Medyan	
PET e Göre Primer Lezyon Boyutu	28,4 ± 18,6	22,0	24,7 ± 11,0	22,0	0,589 ^m
Primer Lezyon SUVmax	7,9 ± 5,6	6,6	8,5 ± 6,0	6,0	0,628 ^m
Kontralateral SUVmean	0,5 ± 0,4	0,4	0,4 ± 0,3	0,4	0,690 ^m
TBR	28,3 ± 35,2	16,9	28,5 ± 29,0	15,5	0,510 ^m
Primer Tümör TLG	112,5 ± 263,3	12,0	67,4 ± 131,3	16,1	0,976 ^m
Primer Tümör MTV	19,1 ± 39,3	3,0	10,2 ± 16,6	4,2	0,896 ^m

^m Mann-whitney u test

Vmean <7 ve ≥7 olan gruplar arasında meme içi ek lezyon varlığı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.9).

Vmean ≥7 olan grupta meme içinde multifokal lezyon oranı Vmean <7 olan gruptan anlamlı (p=0,025) olarak daha yüksekti (Tablo 4.9).

Vmean <7 ve ≥7 olan gruplar arasında patolojik tutulum gösteren aksiller lenf nodu oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.9).

Vmean ≥7 olan grupta aksiller patolojik lenf nodunun SUVmax değeri Vmean <7 olan gruptan anlamlı (p=0,019) olarak daha düşüktü (Tablo 4.9).

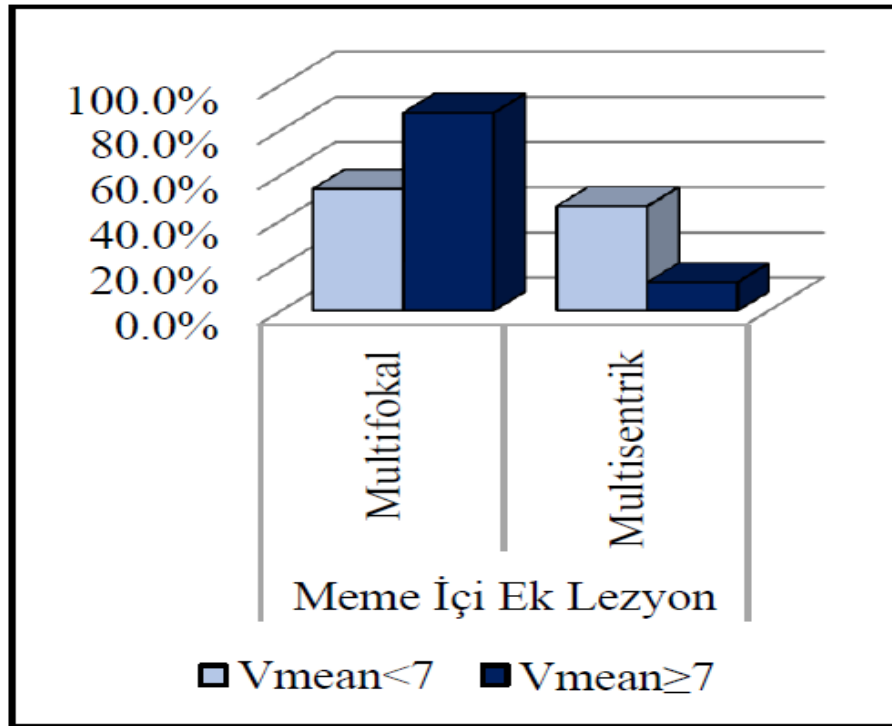
Vmean<7 ve ≥7 olan gruplar arasında internal mammarian lenf nodu oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.9).

Vmean ≥7 olan grupta uzak metastaz oranı Vmean <7 olan gruptan anlamlı (p=0,015) olarak daha düşüktü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Vmean Düzeylerine Göre Meme Kanseriinde Lokal ve Uzak Yayılım Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Vmean<7 (n:62)		Vmean≥7 (n:49)		p
		Ort,±ss/n-%	Medyan	Ort,±ss/n-%	Medyan	
Meme İçi Ek Lezyon	(-)	36	58,1%	33	67,3%	0,317 ^{X²}
	(+)	26	41,9%	16	32,7%	
Meme İçi Ek Lezyon	Multifokal	14	53,8%	14	87,5%	0,025 ^{X²}
	Multisentrik	12	46,2%	2	12,5%	
Pat,Tutulum Gösteren Aksiller LN	(-)	32	51,6%	18	36,7%	0,118 ^{X²}
	(+)	30	48,4%	31	63,3%	
Aksiller Pat, LN SUVmax		8,1 ± 5,9	5,7	5,2 ± 4,3	3,4	0,019 ^m
İnternal Mammarian	(-)	57	91,9%	43	87,8%	0,464 ^{X²}
	(+)	5	8,1%	6	12,2%	
Uzak Metastaz	(-)	55	88,7%	49	100%	0,015 ^{X²}
	(+)	7	11,3%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 4.2. Meme İçi Ek Lezyon Tipleri (Multifokal ve Multisentrik) ile Vmean Değerleri (<7 ve ≥7) Arasındaki İlişki

$V_{mean} \geq 7$ olan grupta V_{max} değeri $V_{mean} < 7$ olan gruptan anlamlı ($p=0,000$) olarak daha yüksekti, $V_{mean} \geq 7$ olan grupta V_{sd} değeri $V_{mean} < 7$ olan gruptan anlamlı ($p=0,000$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. V_{mean} Gruplarına Göre Elastografik Parametrelerinin Dağılımı

	$V_{mean} < 7$ (n:62)		$V_{mean} \geq 7$ (n:49)		p
	Ort, $\pm$ ss	Medyan	Ort, $\pm$ ss	Medyan	
V_{max}	8,2 $\pm$ 1,2	8,2	9,0 $\pm$ 0,6	9,2	0,000 ^m
V_{sd}	1,3 $\pm$ 0,5	1,3	1,0 $\pm$ 0,3	0,9	0,000 ^m

^m Mann-whitney u test

4.3. Klinik, Patolojik ve Görüntüleme Bulgularının Ki-67 İndeksine Göre Dağılımı

Ki-67 < 14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında yaş anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.11).

Ki-67 < 14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında histopatolojik alt tip anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.11).

Ki-67 < 14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında ER, PR değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.11).

Ki-67 ≥ 14 olan grupta HER2 pozitifliği, Ki-67 < 14 olan gruptan anlamlı ($p=0,007$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.11).

Ki-67 < 14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında üçlü negatif oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.11).

Ki-67 <14 ve ≥14 olan gruplar arasında primer lezyon lokalizasyonu, kadran dağılımını anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Ki-67 <14 ve ≥14 Gruplarının Klinik ve Patolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

			Ki-67<14 (n:22)		Ki-67≥14 (n:89)		p
			Ort,±ss/n-%	Medyan	Ort,±ss/n-%	Medyan	
Yaş			53,2 ± 12,1	51,0	51,6 ± 12,1	50,0	0,539 ^m
			Ki-67<14 (n:22)		Ki-67≥14 (n:89)		p
			Ort,±ss/n-%	Medyan	Ort,±ss/n-%	Medyan	
<i>Histopatolojik Alt Tip</i>							
İnvaziv Duktal Karsinom			21	95,5%	87	97,8%	0,488 ^{X²}
İnvaziv Lobüler Karsinom			1	4,5%	1	1,1%	0,359 ^{X²}
Malign Filloïd Tümör			0	0,0%	1	1,1%	1,000 ^{X²}
ER			92,1 ± 6,8	95,0	89,8 ± 16,0	95,0	0,746 ^m
PR			78,8 ± 27,8	95,0	70,9 ± 28,6	85,0	0,172 ^m
<i>Moleküler Tip</i>							
HER-2			1	4,5%	29	33,0%	0,007 ^{X²}
Üçlü Negatif			0	0,0%	13	14,8%	0,055 ^{X²}
Primer Lezyon	Sağ	13	59,1%		37	41,6%	0,139 ^{X²}
	Sol	9	40,9%		52	58,4%	
Kadran	Alt Dış	4	18,2%		17	19,1%	0,921 ^{X²}
	Alt İç	1	4,5%		9	10,1%	0,683 ^{X²}
	Retroareolar	1	4,5%		6	6,7%	1,000 ^{X²}
	Üst Dış	11	50,0%		34	38,2%	0,313 ^{X²}
	Üst İç	5	22,7%		23	25,8%	0,763 ^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Ki-67 <14 ve ≥14 olan gruplar arasında PET'e göre primer lezyon boyutu anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.12).

Ki-67 ≥ 14 olan grupta primer lezyon SUVmax değeri Ki-67 < 14 olan gruptan anlamlı ($p=0,001$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.12).

Ki-67 ≥ 14 olan grupta TBR, primer tümör TLG değeri Ki-67 < 14 olan gruptan anlamlı (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,027$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.12).

Ki-67 < 14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında primer tümör MTV değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Ki-67 < 14 ve ≥ 14 Proliferasyon Düzeylerine Göre FDG-PET Metabolik ve Volümetrik Göstergeler

	Ki-67 <14 (n:22)		Ki-67 ≥ 14 (n:89)		p
	Ort, $\pm$ ss	Medyan	Ort, $\pm$ ss	Medyan	
PET'e Göre Primer Lezyon Boyutu	24,4 $\pm$ 9,1	25,0	27,3 $\pm$ 17,0	22,0	0,900 ^m
Primer Lezyon SUVmax	4,8 $\pm$ 3,3	3,5	9,0 $\pm$ 5,9	7,5	0,001 ^m
TBR	14,3 $\pm$ 9,9	11,3	31,9 $\pm$ 35,1	20,3	0,019 ^m
Primer Tümör TLG	31,4 $\pm$ 73,0	4,2	107,7 $\pm$ 235,9	18,7	0,027 ^m
Primer Tümör MTV	7,4 $\pm$ 14,4	2,4	17,1 $\pm$ 34,3	3,9	0,152 ^m

^m Mann-whitney u test

Ki-67 ≥ 14 olan grupta meme içi ek lezyon varlığı Ki-67 < 14 olan gruptan anlamlı ($p=0,034$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.13).

Ki-67 < 14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında meme içi ek lezyon türü anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.13).

Ki-67 ≥ 14 olan grupta patolojik tutulum gösteren aksiller lenf nodu Ki-67 < 14 olan gruptan anlamlı ($p=0,004$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.13).

Ki-67 < 14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında aksiller patolojik lenf nodunun SUVmax değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.13).

Ki-67 <14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında internal mammarian lenf nodu oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.13).

Ki-67 <14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında uzak metastaz oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Ki-67 <14 ve ≥ 14 Gruplarında Meme İçi Ek Lezyon, Bölgesel ve Uzak Metastaz Bulguları

		Ki-67<14 (n:22)		Ki-67 ≥ 14 (n:89)		p
		Ort, $\pm$ ss/n-%	Medyan	Ort, $\pm$ ss/n-%	Medyan	
Meme İçi Ek Lezyon	(-)	18	81,8%	51	57,3%	0,034 ^{X²}
	(+)	4	18,2%	38	42,7%	
Meme İçi Ek Lezyon	Multifokal	4	100%	24	63,2%	0,283 ^{X²}
	Multisentrik	0	0,0%	14	36,8%	
Patolojik Tutulum Gösteren Aksiller LN	(-)	16	72,7%	34	38,2%	0,004 ^{X²}
	(+)	6	27,3%	55	61,8%	
Aksiller Patolojik LN SUVmax		4,6 $\pm$ 3,5	2,8	6,8 $\pm$ 5,4	5,2	0,237 ^m
İnternal Mammarian LN	(-)	22	100%	78	87,6%	0,082 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	11	12,4%	
Uzak Metastaz	(-)	21	95,5%	83	93,3%	1,000 ^{X²}
	(+)	1	4,5%	6	6,7%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Ki-67 <14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında Vmax, Vmean, Vsd değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Ki-67 <14 ve ≥ 14 Gruplarında Vmax, Vmean ve Vsd Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ki-67<14 (n:22)		Ki-67 ≥ 14 (n:89)		p
		Ort, $\pm$ ss	Medyan	Ort, $\pm$ ss	Medyan	
Vmax		8,5 $\pm$ 0,9	8,8	8,5 $\pm$ 1,1	8,9	0,470 ^m
Vmean		6,4 $\pm$ 1,0	6,5	6,5 $\pm$ 1,2	6,8	0,432 ^m
Vsd		1,16 $\pm$ 0,43	1,20	1,13 $\pm$ 0,42	1,00	0,755 ^m

^m Mann-whitney u test

Ki-67 <30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında yaş anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.15).

Ki-67 <30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında histopatolojik alt tip anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.15).

Ki-67 <30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında ER, PR değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.15).

Ki-67 <30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında primer lezyon lokalizasyonu, kadran dağılımı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Ki-67 Düzeyine (<30 ve ≥ 30) Göre Hastaların Klinik-Patolojik Özelliklerinin Dağılımı

		Ki-67<30 (n:62)		Ki-67 ≥ 30 (n:49)		p
		Ort, $\pm$ ss/n-%	Medyan	Ort, $\pm$ ss/n-%	Medyan	
Yaş		53,0 $\pm$ 12,4	52,0	50,6 $\pm$ 11,6	49,0	0,178 ^m
Histopatolojik Alt Tip						
İnvaziv Duktal Karsinom		61	98,4%	47	95,9%	0,582 ^{X²}
İnvaziv Lobüler Karsinom		1	1,6%	1	2,0%	0,866 ^{X²}
Malign Filloid Tümör		0	0,0%	1	2,0%	0,258 ^{X²}
ER		89,9 $\pm$ 15,1	95,0	91,5 $\pm$ 12,5	95,0	0,145 ^m
PR		75,0 $\pm$ 27,9	95,0	68,5 $\pm$ 29,7	80,0	0,345 ^m
Primer Lezyon	Sağ	28	45,2%	22	44,9%	0,978 ^{X²}
Lokalizasyon	Sol	34	54,8%	27	55,1%	
Kadran	Üst Dış	27	43,5%	18	36,7%	0,776 ^{X²}
	Üst İç	15	24,2%	13	26,5%	
	Alt Dış	10	16,1%	11	22,4%	
	Alt İç	5	8,1%	5	10,2%	
	Retroareolar	5	8,1%	2	4,1%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Ki-67 <30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında PET'e göre primer lezyon boyutu anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.16).

Ki-67 ≥ 30 olan grupta primer lezyon SUVmax değeri Ki-67 <30 olan gruptan anlamlı ($p=0,000$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.16).

Ki-67 ≥ 30 olan grupta TBR değeri Ki-67 < 30 olan gruptan anlamlı ($p=0,032$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.16).

Ki-67 ≥ 30 olan grupta primer tümör TLG, MTV değeri Ki-67 < 30 olan gruptan anlamlı ($p=0,003$ ve $p=0,018$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Ki-67 Proliferasyon İndeksine (< 30 ve ≥ 30) Göre PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Ki-67 <30 (n:62)		Ki-67 ≥ 30 (n:49)		p
	Ort, $\pm$ ss	Medyan	Ort, $\pm$ ss	Medyan	
PET e Göre					
Primer Lezyon Boyutu	25,2 $\pm$ 12,0	24,0	28,8 $\pm$ 19,4	22,0	0,704 ^m
Primer Lezyon SUV _{max}	6,5 $\pm$ 4,8	5,2	10,2 $\pm$ 6,2	8,9	0,000 ^m
TBR	24,7 $\pm$ 31,4	13,5	33,1 $\pm$ 33,5	22,2	0,032 ^m
Primer Tümör TLG	47,8 $\pm$ 119,1	8,2	149,3 $\pm$ 287,5	26,9	0,003 ^m
Primer Tümör MTV	8,6 $\pm$ 15,8	2,8	23,4 $\pm$ 42,9	6,2	0,018 ^m

^m Mann-whitney u test

Ki-67 < 30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında meme içi ek lezyon varlığı, meme içi ek lezyon türü anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.17).

Ki-67 < 30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında patolojik tutulum gösteren aksiller lenf nodu oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.17).

Ki-67 < 30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında aksiller patolojik lenf nodunun SUV_{max} değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.17).

Ki-67 < 30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında internal mammarian lenf nodu oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.17).

Ki-67 ≥ 30 olan grupta uzak metastaz oranı Ki-67 < 30 olan gruptan anlamlı ($p=0,015$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Ki-67 <30 ve ≥30 Gruplarında Lokal ve Uzak Yayılım Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Ki-67<30 (n:62)		Ki-67≥30 (n:49)		p
		Ort,±ss/n-%	Medyan	Ort,±ss/n-%	Medyan	
Meme İçi Ek Lezyon	(-)	41	66,1%	28	57,1%	0,332 ^{x²}
	(+)	21	33,9%	21	42,9%	
Meme İçi Ek Lezyon	Multifokal	14	66,7%	14	66,7%	1,000 ^{x²}
	Multisentrik	7	33,3%	7	33,3%	
Pat, Tutulum Gösteren Aksiller LN	(-)	33	53,2%	17	34,7%	0,051 ^{x²}
	(+)	29	46,8%	32	65,3%	
Aksiller Patolojik LN SUVmax		5,9 ± 5,5	3,8	7,2 ± 5,1	6,1	0,175 ^m
İnternal Mammarian LN	(-)	57	91,9%	43	87,8%	0,464 ^{x²}
	(+)	5	8,1%	6	12,2%	
Uzak Metastaz	(-)	55	88,7%	49	100%	0,015 ^{x²}
	(+)	7	11,3%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

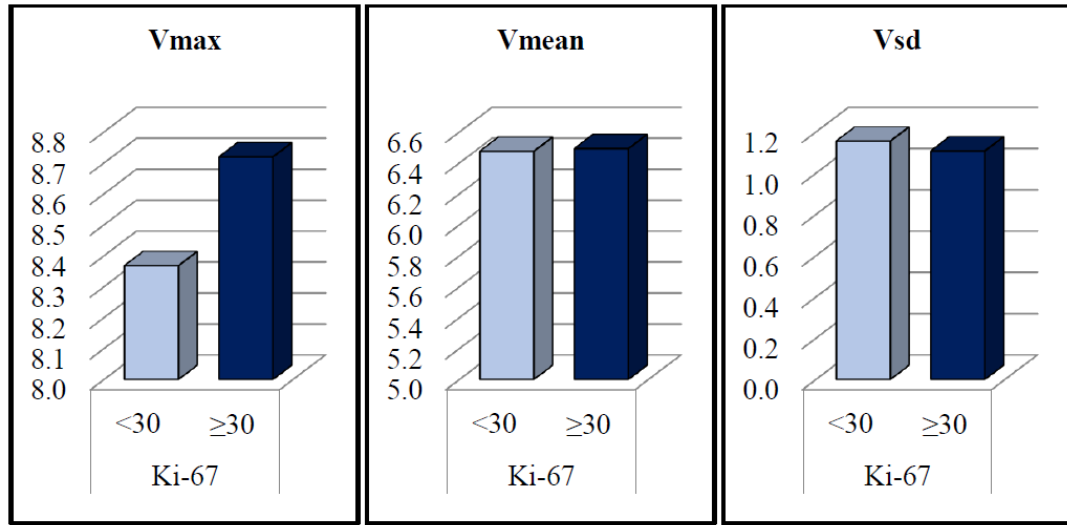
Ki-67 ≥30 olan grupta Vmax değeri Ki-67 <30 olan gruptan anlamlı (p=0,045) olarak daha yüksekti (Tablo 4.18).

Ki-67 <30 ve ≥30 olan gruplar arasında Vmean, Vsd değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Ki-67 <30 ve ≥30 Gruplarında Vmax, Vmean ve Vsd Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ki-67<30 (n:62)		Ki-67≥30 (n:49)		p
		Ort,±ss	Medyan	Ort,±ss	Medyan	
Vmax		8,37 ± 1,18	8,76	8,72 ± 0,93	9,20	0,045 ^m
Vmean		6,47 ± 1,20	6,80	6,49 ± 1,06	6,80	0,898 ^m
Vsd		1,16 ± 0,41	1,20	1,11 ± 0,45	1,00	0,547 ^m

^m Mann-whitney u test



Şekil 4.3. Ki-67 Proliferasyon İndeksine Göre Tümörlerin Vmax, Vmean ve Vsd Değerlerinin Karşılaştırması

5.TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup, tanı ve tedavi sürecinde hem morfolojik hem de fonksiyonel görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır (1). Günümüzde ^{18}F -FDG PET/BT, tümör metabolizmasını değerlendirerek hastalığın evrelemesinde, tedavi yanıtının izlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır (3, 4). PET parametreleri arasında yer alan SUVmax, MTV ve TLG gibi göstergeler, tümörün glikolitik aktivitesini ve metabolik yükünü yansıtarak biyolojik davranışı hakkında değerli bilgiler sunar (9,118). Öte yandan, SWE ile değerlendirilen doku sertliği, malign ve benign lezyonların ayrımında tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir (10,12,16).

Literatürde yapılan çalışmalar, yüksek SUVmax ve TLG değerlerinin artmış tümör agresifliği, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ve HER2 pozitifliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6,9). Benzer şekilde, SWE ile ölçülen elastografi değerlerinin malign lezyonlarda anlamlı derecede yüksek olduğu, özellikle BIRADS 3 ve 4A kategorisinde yer alan olguların tanısında ek katkı sağladığı bildirilmiştir (12,116). Ancak, hızlı proliferasyon sonucu gelişen nekroz gibi durumlarda elastografi değerlerinin yanıltıcı olarak düşük çıkabileceği de vurgulanmıştır (16).

Bu çalışmada, meme tümörlerinde ^{18}F -FDG PET/BT ile elde edilen metabolik parametrelerin (SUVmax, MTV, TLG, TBR) ve SWE ile elde edilen kantitatif elastografi değerlerinin histopatolojik bulgular, moleküler alt tipler ve Ki-67 ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu iki görüntüleme yönteminin bir arada kullanımının tümör biyolojisinin belirlenmesindeki katkısı ve prognostik açıdan potansiyel belirteç rolleri irdelenmiştir.

Bu çalışmada, primer meme tümörlerinde SUVmax değeri $<6,5$ ve $\geq 6,5$ olan gruplar karşılaştırıldığında, yaş, histopatolojik alt tip, hormon reseptörleri (ER, PR) ve tümörün yerleşim kadranı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak yüksek SUVmax grubunda Ki-67 proliferasyon indeksi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, ayrıca HER2 pozitiflik oranı artmış ve Luminal A alt tip oranı azalmıştır. Bu sonuçlar, yüksek metabolik aktiviteye sahip tümörlerin biyolojik olarak daha agresif özellik taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Bu bağlamda literatürdeki çalışmalara baktığımızda, ^{18}F -FDG PET/BT ile ölçülen SUVmax değerleri ile Ki-67 indeksi arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (90). Ancak bazı çalışmalarda FDG tutulumu ile Ki-67 arasında sınırlı ilişki olduğunu, SUVmax'ın proliferasyon göstergesi olarak tek başına güvenilir olmadığı öne sürülmüştür (91). Bu durum, bizim çalışmamızda Ki-67 düzeyinde yüksek SUVmax grubunda anlamlı fark bulmamızla uyumludur ve SUVmax'ın tek başına değil, diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğine işaret eder.

Moleküler alt tiplerle ilişki açısından literatürde benzer bulgular mevcuttur. Özellikle HER2 pozitif meme kanserlerinde FDG tutulumu anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuş, bu durumun tümör hücrelerinde artmış glikoz metabolizması ve HER2 aracılı hücresel proliferasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. HER2 pozitif erken evre meme kanseri olgularında yüksek SUVmax düzeylerinin daha yüksek HER2 protein ekspresyonu, artmış tümör derecesi ve lenf nodu metastazı varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, FDG-PET/BT'nin yalnızca tümör saptamada değil, aynı zamanda biyolojik agresifliği öngörmede de değerli bir araç olabileceğini desteklemektedir (92).

Çalışmamızda primer lezyon SUVmax $\geq 6,5$ olan grupta PET'e göre ölçülen lezyon boyutunun, SUVmax $<6,5$ grubuna göre anlamlı şekilde daha büyük bulunması, yüksek metabolik aktivite ile tümör hacmi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, TBR, TLG ve MTV parametreleri de yüksek SUVmax grubunda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur; bu bulgular, yüksek SUVmax'lı lezyonların sadece glukoz alımının yoğun olmasıyla kalmayıp aynı zamanda daha geniş metabolik alanlara yayılmış olduklarını göstermektedir. Öte yandan kontralateral SUVmean değerindeki farkın anlamlı olmaması, bu metabolik artışın sistemik değil, lezyona özgü bir özellik olabileceğini işaret eder.

Bu sonuçlar, PET/BT'de volumetrik ve yoğunluk bazlı parametrelerin (MTV, TLG, TBR) tümör biyolojisini daha iyi yansıtan parametreler olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada, meme kanserinde primer tümörün MTV ve TLG değerlerinin nüks ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (93-95). Bu

bağlamda, çalışmamızdaki TLG ve MTV farkları, yüksek SUVmax'lı lezyonların klinik açıdan daha yüksek risk grubuna işaret edebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) ve Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (SNMMI)'nin ortak kılavuzunda, başlangıç PET/BT değerlendirmelerinde kantitatif özellikler (SUV, MTV, TLG gibi) raporlanmalı ve prognostik belirteç olarak dikkate alınmalıdır vurgusu yapılmaktadır (96).

Bu doğrultuda, bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur ve yüksek SUVmax'lı lezyonların hem daha büyük hem de metabolik olarak daha aktif kitleleri temsil ettiği düşüncesini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda primer tümörde SUVmax $\geq 6,5$ olan olgularda aksiller lenf nodu tutulum oranının ve patolojik aksiller lenf nodu SUVmax değerinin anlamlı derecede daha yüksek saptanması, primer tümörün metabolik aktivitesi ile nodal yayılım arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir. ^{18}F -FDG PET/BT'de primer tümör SUVmax'ının aksiller lenf nodu metastazını öngörmeye anlamlı olabileceği, farklı seriler ve derlemelerde de bildirilmiştir (97-99). Buna karşın meme içi ek lezyon varlığı/türü açısından gruplar arasında fark olmaması, ek odakların yüksek FDG aktivitesi ile her zaman paralel seyretmeyebileceğini düşündürmektedir.

İnternal mammarian lenf nodu tutulumunun yüksek SUVmax grubunda daha sık görülmesi de PET/BT'nin aksilla dışı bölgesel nodal istasyonları ortaya koymadaki değerini ve bu istasyonların prognostik önemini vurgulayan güncel kılavuz ve çalışmalarla uyumludur (96, 100, 101).

Öte yandan, uzak metastaz oranlarının primer tümör SUVmax $< 6,5$ ve $\geq 6,5$ grupları arasında farklı bulunmaması, metastatik yayılımın yalnızca SUVmax ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Klinik literatür, uzak yayılım ve sağkalımın öngörülmesinde tüm tümör yükünü yansıtan hacimsel/metabolik parametrelerin SUVmax'a göre daha güçlü belirleyiciler olabildiğini göstermektedir; meta-analizlerde yüksek TLG/MTV'nin nüks/metastaz insidansı bakımından daha yüksek riskle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (93, 102).

SUVmax $<6,5$ ve $\geq 6,5$ grupları arasında SWE parametrelerinde (Vmax, Vmean, Vsd) fark saptanmamış olması, PET ile SWE'nin tümör biyolojisinin farklı eksenlerine duyarlı olduğunu düşündürmektedir: ^{18}FDG -PET/BT esasen tümör hücrelerinin glikolitik aktivitesi/viabilitesi ve hücresel yoğunluğu hakkında bilgi sunarken, SWE ölçümleri daha çok ekstrasellüler matriks, kollajen birikimi ve stromal yeniden yapılanma gibi mekanik özellikleri yansıtır; bu iki süreç her zaman paralel ilerlemeyebilir. Literatürde, SWE sertliğinin tümör boyutu, alt tip ve hipoksi belirteçleriyle değişebildiği, ancak metabolik aktiviteyle bire bir eşleşmeyebileceği gösterilmiştir (103-105). Güncel çalışmalar, SWE'nin tümör boyutu ile pozitif korele olabildiğini, ayrıca TNBC gibi daha agresif fenotiplerde daha yüksek değerlere çıktığını bildirmektedir; bu, SWE'nin metabolizma yerine mikroçevreye duyarlılığını destekler (104).

Bu çalışmada Vmean düzeyi ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkinin incelendiği analizde yalnızca ER için anlamlı fark saptandı; Vmean ≥ 7 olan grupta ER düzeyi Vmean <7 grubuna kıyasla daha düşüktü ($p=0,003$). Bu bulgu, elastografide daha yüksek sertliğin (yüksek Vmean) daha agresif biyolojiyle ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Nitekim son yıllardaki çalışmalar, özellikle SWE ile ölçülen ortalama/maksimum elastisite değerlerinin tümör büyüklüğü ve histolojik derece arttıkça yükseldiğini ve ER-pozitif tümörlerin, HER2-pozitif ve/veya TNBC tümörlere göre genellikle daha düşük sertlik gösterdiğini rapor etmektedir (104, 106).

Histopatolojik alt tip, moleküler alt tip (Luminal A/B, HER2-pozitif, TNBC), primer lezyon lokalizasyonu (sağ/sol) ve kadran dağılımı bakımından Vmean <7 ve ≥ 7 grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Özellikle kadran dağılımı açısından, meme kanserlerinin üst-dış kadranda daha sık izlendiği yaygın olarak bildirilmekle birlikte, bu anatomik eğilimin elastografik sertlik düzeylerine sistematik bir etkisi gösterilmiş değildir; bizim serimiz de Vmean grupları arasında kadran temelli bir ayrışmayı desteklememektedir (107).

Genel olarak, bulgularımız elastografik sertliğin (yüksek Vmean) daha düşük ER düzeyiyle eşlik edebileceğini; ancak PR, Ki-67 ve moleküler alt tipler açısından tek başına güçlü bir ayırt edicilik sunmadığını düşündürmektedir. Literatürde

SWE'nin tanısal performansı ve biyolojik belirteçlerle ilişkisine dair kanıtlar artmakla birlikte, ölçüm standardizasyonu, cihazlar arası değişkenlik ve seçilen metriklerin (V_{mean}/V_{max} vs.) farklı sonuçlara yol açabileceği vurgulanmaktadır. Klinik pratikte elastografi, B-mod US ve histopatolojik-biyobelirteç verileriyle birlikte yorumlandığında en yüksek değeri sunmaktadır (103, 108).

Bu çalışmada elastografik ortalama sertlik değeri (V_{mean}) ile PET-BT üzerinden elde edilen metabolik parametreler arasındaki ilişki incelendi. $V_{mean} < 7$ ve $V_{mean} \geq 7$ grupları arasında primer lezyon boyutu, SUV_{max} , kontralateral meme SUV_{mean} , TBR, MTV ve TLG değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Bu bulgu, elastografik sertliğin metabolik aktiviteyle doğrudan paralel bir ilişki göstermeyebileceğini düşündürmektedir. Bazı güncel çalışmalar elastografi ile metabolik aktivite göstergeleri arasında anlamlı ilişki bulamamıştır. Elastografinin dokusal kompozisyonu (fibrozis, stromal yapı, hücresel yoğunluk vb.), PET-BT'nin ise glukoz metabolizmasını yansıtmaması nedeniyle her iki yöntemin farklı biyolojik süreçleri ölçmesi bu tutarsızlığın kaynağı olabilir. Ayrıca cihazlar arası farklılıklar, ROI seçimi, analiz algoritmaları ve görüntüleme protokolleri gibi teknik heterojenlikler korelasyonların gücünü zayıflatır. Bu tip metodolojik sorunlar literatürde SWE'nin cihaz / metrik tutarsızlıklarına ilişkin eleştirilerde sıkça belirtilmektedir (105, 109).

$V_{mean} < 7$ ve ≥ 7 olan gruplar arasında meme içi ek lezyon varlığı açısından anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$), $V_{mean} \geq 7$ olan grupta multifokal lezyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,025$). Bu sonuç, artmış doku sertliğinin tümörün lokal invazyon eğilimini yansıtabileceğini düşündürmektedir. Nitekim literatürde yüksek elastisite değerlerinin, tümör hücre yoğunluğu ve stromal fibrozis artışıyla ilişkili olduğu ve bu durumun lokal agresif davranışla paralellik gösterebildiği bildirilmiştir (110).

Multifokal ve multisentrik meme kanserlerinde stromal sertliğin artışı hem tümör mikroçevresinde mekanik stres hem de intraduktal yayılım kapasitesiyle ilişkilendirilmektedir. Yüksek shear-wave elastisite değerlerinin multifokaliteyle

anlamli korelasyon gosterdigi, bunun da tumor stromal yeniden sekillenmesi ve desmoplastik yanitla iliskili olabilecegi belirtilmistir (105).

Bu calismada aksiller lenf nodu tutulumu oranı Vmean grupları arasında anlamli fark gostermemistir ($p>0,05$). Bununla birlikte $V_{mean} \geq 7$ grubunda aksiller patolojik lenf nodu SUVmax degeri anlamli olarak daha dusuk saptanmistir ($p=0,019$). Bu durum, yuksek elastisiteye sahip primer tumorlerin daha dusuk metabolik aktiviteye sahip metastatik odaklar olusturabilecegini veya bu grubun daha kucuk metabolik hacimli nodal tutuluma sahip oldugunu dusundurebilir. Literatürde, lenf nodu metastazi ile primer tumor elastisitesi arasındaki iliskinin heterojen oldugu; bazı calismalarda korelasyon bulunmazken (111), digerlerinde yuksek elastisite degerlerinin aksiller metastazla iliskili olabilecegi belirtilmistir (110).

Dikkat cekici bicimde, $V_{mean} \geq 7$ olan grupta uzak metastaz oranı anlamli olarak daha dusuk bulunmustur ($p=0,015$). Bu beklenmedik sonuc, yuksek elastisiteye sahip tumorlerin genellikle daha yogun stromal yapıya sahip olabilecegi, dolayısıyla hematolojik yayılım potansiyelinin daha dusuk olabilecegi seklinde yorumlanabilir. Stromal sertligin erken lokal invazyonu kolaylastirirken uzak metastaz potansiyelini sınırlayabilecegini bildirilmistir (112).

Yuksek Vmean degerleriyle multifokalite artisi saptanirken, uzak metastaz oranının dusuk olması, elastografik sertligin tumorun lokal invazyon davranisiyla iliskili olabilecegini, ancak sistemik yayılım potansiyelini yansıtmayabilecegini dusundurmektedir. Bu bulgular, elastografinin metastatik risk ongorusunde tek basına yeterli olmayabilecegini, ancak diger parametrelerle birlikte klinik karar sureclerine katkı saglayabilecegini ortaya koymaktadır.

$V_{mean} \geq 7$ olan grupta Vmax degerinin anlamli olarak daha yuksek, Vsd degerinin ise anlamli olarak daha dusuk bulunması; yuksek ortalama sertlige sahip lezyonların maksimum sertliklerinin artmasına ragmen, daha homojen bir iç yapıya sahip olabilecegini dusundurmektedir. Literatürde Vmax'ın maligniteyle guclu iliski gosterdigi ve tumor hucre yogunlugu ile stromal fibrozis derecesini yansıtılabildigi belirtilmistir (113). Ayrıca yuksek elastisite degerlerinin agresif biyoloji ile iliskili oldugu rapor edilmiştir (104).

Vsd'nin düşük olması, doku içinde sertlik dağılımının daha uniform olduğunu, yani "sert ama homojen" bir tümör dokusu olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, desmoplastik stroması yoğun, düşük nekroz oranına sahip tümörlerde gözlenen elastografik paternlerle uyumludur (114, 115). Vsd gibi varyasyon ölçütleri, cihaz farklılıkları ve ROI seçimi gibi değişkenlerinden etkilenebilmektedir. Bu nedenle heterojenlik göstergeleri tek başına yorumlanmamalı, Vmean–Vmax kombinasyonu ve görüntüleme kalitesi göz önünde bulundurulmalıdır (116). Bu bağlamda, maksimum elastisite artışı agresif tümör davranışını yansıtabilirken, düşük Vsd değerinin ölçüm standardizasyonuna bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

2011 St. Gallen Konsensusu, Ki-67 için %14'lük cut-off'u ilk kez sistematik biçimde tanımlayarak Luminal A ve Luminal B alt tiplerini ayırmada kullanılabilir hale getirmiştir. Bu sınır, sonraki yıllarda birçok klinik ve akademik çalışmada "referans cut-off" olarak kullanılmıştır (117). 2013 ve 2015 St. Gallen toplantılarında uzmanlar, %14 cut-off'un laboratuvarlar arası değişkenlik nedeniyle esnek yorumlanması gerektiğini, bazı merkezlerde %20 veya %25 sınırlarının daha uygun olabileceğini belirtmiştir (118, 119). St. Gallen 2021 konsensusu ve Uluslararası Ki-67 Çalışma Grubu (IKWG), laboratuvarlar arası değişkenliği azaltmak amacıyla $\leq 5\%$ düşük ve $\geq 30\%$ yüksek olarak sınıflandırmayı önermektedir (120, 121).

Bu çalışmada Ki-67 değeri hem <14 ve ≥ 14 hem de <30 ve ≥ 30 grupları arasında yaş, histopatolojik alt tip, ER/PR düzeyleri, primer lezyon lokalizasyonu ve kadran dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuç, Ki-67'nin demografik ve anatomik özelliklerden bağımsız bir proliferasyon belirteci olduğunu düşündürmektedir.

HER2 pozitifliğinin Ki-67 ≥ 14 grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunması ($p<0,05$), artmış proliferasyonla daha agresif biyoloji arasındaki ilişkiye işaret eder. 2011 St. Gallen Konsensusu Ki-67'yi luminal alt tip ayırımında "surrogate" proliferasyon belirteci olarak konumlandırmış; daha sonra 2013/2015 güncellemeleri, laboratuvarlar arası değişkenlik nedeniyle %14'ün mutlak kabul edilmemesi, pek çok merkezde %20 civarı eşiklerin tercih edilebileceğini belirtmiştir. Bu çerçevede, HER2-

pozitif ve/veya luminal B fenotiplerinde daha yüksek Ki-67 beklenebileceğini gösteren çalışmalarla da örtüşür (122, 123).

TNBC'deki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması ($p>0,05$), örneklem büyüklüğü ve TNBC'de Ki-67'nin prognostik/prediktif rolüne dair heterojen literatür ile uyumlu, nötr bir bulgudur; TNBC'de yüksek Ki-67 sık görülse de klinik sonuçları öngörmedeki gücü çalışmadan çalışmaya değişebilmektedir (124). Aynı şekilde primer lezyon lokalizasyonu ve kadran dağılımının Ki-67 ile ilişkisiz bulunması (tümü $p>0,05$), proliferasyonun anatomik yerleşimden bağımsız olduğunu düşündürür; St. Gallen ve IKGWG metinleri de Ki-67'nin biyolojik alt tip sınıflaması ve risk katmanlamasında, anatomik faktörlerden ziyade moleküler bağlama göre yorumlanmasını önermektedir.

Bazı çalışmalarda yüksek Ki-67'nin daha düşük ER/PR ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, bu korelasyon örneklem büyüklüğü, fiksasyon ve boyama yöntemi gibi teknik farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (125). Bu çalışmada fark saptanmaması, bu metodolojik çeşitlilikle açıklanabilir.

Ki-67 değeri hem <14 ve ≥ 14 hem de <30 ve ≥ 30 grupları arasında PET'e göre primer lezyon boyutu anlamlı fark göstermemiştir ($p>0,05$). Ki-67 ≥ 14 olan grupta primer lezyon SUVmax değeri Ki-67 <14 olan gruptan anlamlı ($p=0,001$) olarak daha yüksekti. Ki-67 ≥ 14 olan grupta TBR, primer tümör TLG değeri Ki-67 <14 olan gruptan anlamlı ($p=0,019$ ve $p=0,027$) olarak daha yüksekti. Ki-67 <14 ve ≥ 14 olan gruplar arasında primer tümör MTV değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Buna karşın, Ki-67 ≥ 30 olan grupta primer lezyon SUVmax, TBR, TLG ve MTV değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Proliferasyonun daha yüksek olduğu gruplarda (özellikle Ki-67 ≥ 30), primer tümörün SUVmax, TBR, TLG ve MTV değerlerinin anlamlı biçimde artması, FDG tutulumunun biyolojik agresivite ve hücrel çoğalma ile paralel seyrettiğini gösteren verilerle örtüşmektedir. Çok merkezli ve derleme çalışmalarında SUVmax–Ki-67 ilişkisinin genellikle orta düzeyde olduğu bildirilmiş; yüksek Ki-67 içeren olgularda FDG alımının belirginleştiği gösterilmiştir (91, 126). Ki-67 ≥ 14 karşılaştırmalarında SUVmax ve TLG'nin anlamlı, MTV'nin ise anlamsız kalması da beklenen bir bulgudur. Zira TLG

= MTV $\times$ SUVmean olduğundan, hacim (MTV) benzer kalsa bile tümördeki metabolik yoğunluk arttığında TLG belirgin yükselir; bu nedenle TLG birçok seride proliferasyonla MTV'den daha iyi ilişki gösterir ve prognostik ayırım gücü daha yüksektir (127, 128). PET/BT görüntüleme ile ölçülen TBR'nin Ki-67 durumu ve diğer prognostik göstergelerle anlamlı ilişkiler verdiği bildirilmiştir; çalışmamızda yüksek proliferasyon grubunda TBR'nin artması bu eğilimle uyumludur (129). Öte yandan PET'e göre primer lezyon boyutunun Ki-67 grupları arasında farklılaşmaması, proliferasyonun tümör çapından çok metabolik yoğunluk ve yük ile ilişkili olduğuna işaret eder; FDG-PET parametrelerinin (özellikle SUV-türevleri ve TLG) biyolojik davranışı yansıtması, boyutun ise daha değişken bir belirteç olması literatürde de sık vurgulanır (126, 128).

Ki-67 ≥ 14 grubunda meme içi ek lezyon varlığının daha yüksek olması ($p=0,034$), yüksek proliferatif tümörlerde intramammarian yayılım eğiliminin arttığını düşündürür. Multifokal/multisentrik meme kanserinin daha agresif biyoloji ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu; odaklar arasında ER/PR/HER2 ve Ki-67 açısından da belirgin biyobelirteç heterojenliği görülebildiği raporlanmıştır (130).

Ki-67 ≥ 14 grubunda patolojik aksiller lenf nodu tutulumunun artmış bulunması ($p=0,004$) literatürde Ki-67 ile nodal yayılım arasında pozitif ilişki bildiren çalışmalarla paraleldir. Çok değişkenli analizlerde de Ki-67 ifadesi, aksiller lenf nodu metastazı için bağımsız risk etkeni olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle proliferasyonun artışı, bölgesel nodal yayılım olasılığını da artırabilir (131).

Ki-67 < 30 ve ≥ 30 olan gruplar arasında meme içi ek lezyon varlığı, ek lezyon türü (multifokal/multisentrik), patolojik aksiller lenf nodu tutulumu, aksiller lenf nodu SUVmax değeri ve internal mammarian lenf nodu oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuçlar, tümör proliferasyon hızının (Ki-67 düzeyi) her zaman lokal veya bölgesel yayılım paternleriyle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Aksiller lenf nodu tutulumu oranı ve aksiller patolojik lenf nodu SUVmax için Ki-67 grupları arasında fark olmaması ($p>0,05$) literatürdeki değişken/çoğu kez zayıf ilişki bulgularıyla uyumludur. Bazı çalışmalar Ki-67 ile aksiller metastaz arasında ilişki bulmazken, nodal pozitifleştirmede daha güçlü

belirleyicilerin tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon olduğunu tekrarlamışlardır. Ayrıca TNBC’de PET temelli serilerde Ki-67 ile aksiller lenf nodu SUVmax değeri arasında korelasyon saptanmadığı da bildirilmiştir (132-134).

Dikkat çeken bir diğer bulgu, Ki-67 ≥ 30 olan grupta uzak metastaz oranının anlamlı olarak daha düşük bulunmasıdır ($p=0,015$). Bu sonuç, hastaların tamamının tedavi almamış, yeni tanı olgular olması olgular olması ve de biyolojik alt tip farklılıkları ile erken evre tanı oranlarının yüksekliğiyle açıklanabilir. Yüksek Ki-67 değerleri genellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif alt tiplerde görülmekte olup, bu gruplarda hızlı klinik ilerleme potansiyeli olsa da erken tanı aşamasında sistemik metastazın henüz gelişmemiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (135, 136). Benzer şekilde bazı çalışmalarda da, Ki-67 düzeyinin artışıyla tümörün metabolik aktivitesinin (SUVmax, TLG, MTV) yükseldiği, ancak metastatik yayılımın yalnızca proliferatif aktiviteyle açıklanamayacağı vurgulanmıştır (127). Bu bulgular, yüksek Ki-67’nin metastatik potansiyeli artırmakla birlikte, metastaz gelişiminin zamanla ilişkili çok aşamalı bir süreç olduğunu desteklemektedir. Yeni tanı almış ve tedavi görmemiş olgularda Ki-67 yüksekliğine rağmen uzak metastaz oranının düşük bulunması, proliferasyon hızının tek başına metastatik davranışı belirlemediğini, moleküler alt tip, tümör mikroçevresi ve tanı evresi gibi faktörlerin de önemli rol oynadığını göstermektedir.

Bu çalışmada Ki-67 <14 ve ≥ 14 karşılaştırmasında Vmax, Vmean ve Vsd açısından fark saptanmamışken, Ki-67 ≥ 30 eşliğinde Vmax’ın anlamlı yükselmesi yüksek proliferasyonun maksimum sertlik (V_{max}/E_{max}) ölçütüne daha belirgin yansıdığını düşündürür. Elastografi literatürü, tümör biyolojisi “daha agresif”e kaydığında maksimum elastisite ölçütlerinin histolojik kötü prognostik faktörlerle ve proliferasyonla daha tutarlı ilişki verdiğini; ortalama elastisite (Vmean) ve doku içi heterojenlik göstergelerinin (Vsd/SD) ise daha değişken sonuçlar üretebildiğini göstermektedir (137).

Vmax’ın radyoloji literatüründe invaziv meme kanserlerinde kötü prognostik özelliklerle anlamlı ilişkisi tekrarlayan biçimde bildirilmiştir; yakın dönem çalışmalarda da Ki-67 pozitifliğinde E_{max}/V_{max} ve heterojenlik ölçütlerinin daha

yüksek olabildiği rapor edilmiştir. Bu eğilim, yalnızca %14 gibi “düşük” bir kesim yerine %30 gibi “yüksek proliferasyon” eşiği kullanıldığında ilişkinin daha netleşebileceğini destekler (137, 138).

Vmean çoğu seride tümör boyutu ve ROI yerleşimi gibi faktörlerden güçlü biçimde etkilenir; Ki-67 ile ilişkisi bazı çalışmalarda zayıf ya da anlamsız bulunmuştur. Nitekim, elastografi değerleri ile Ki-67, histolojik tip ve moleküler alt tip arasında anlamlı bağ saptamayan çalışmalar da vardır. Bu heterojenlik, Vmean/Vsd için anlamlı fark çıkmamasını açıklayabilir (139).

Renk haritası/şok dalga yönelimi, prob baskısı ve anizotropi gibi teknik unsurlar ile cihaz-spesifik algoritmalar SD/Vsd ölçümlerinde değişkenliğe yol açabilir; bu da Ki-67 ile beklenen korelasyonun bazı kohortlarda kaybolmasına neden olur. Standartlaştırılmamış ölçüm akışları, farklı eşik/ROI stratejileri ve operatör bağımlılığı bu değişkenliği artırır (108).

Ki-67 için daha yüksek bir cut-off (≥ 30) kullanıldığında Vmax'taki farkın belirginleşmesi, maksimum sertliğin proliferasyon aktivitesine daha duyarlı bir elastografi göstergesi olduğunu; Vmean/Vsd'nin ise heterojen ve teknik olarak daha değişken kaldığını düşündürür.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma tek merkezli olarak yürütülmüş olup, örneklem çeşitliliğinin sınırlı kalması sonuçların genellenebilirliğini kısmen azaltabilir. Hasta sayısının özellikle alt grup analizlerinde nispeten düşük olması, istatistiksel gücü kısmen sınırlamış olabilir. Elastografi ölçümleri tek bir operatör tarafından yapılmış olsa da cihazlar arası ve ölçüm protokolüne bağlı farklılıkların elastisite değerlerini etkileyebileceği bilinmektedir. SWE parametrelerinde (Vmean, Vmax, Vsd) cihaz kalibrasyonu, ROI yerleşimi, prob baskısı ve doku anizotropisi gibi faktörler metodolojik değişkenlik yaratabilmektedir. PET/BT değerlendirmesinde ise metabolik parametrelerin (SUVmax, MTV, TLG, TBR) yarı kantitatif doğası, glukoz metabolizmasını etkileyen sistemik faktörlerden (glisemi düzeyi, enjeksiyon zamanı, teknik farklılıklar vb.) etkilenebilmektedir. Ayrıca, Ki-67 değerlendirmesinin farklı laboratuvarlarda değişkenlik gösterebilmesi ve boyama standardizasyonunun sınırlı olması da biyobelirteç analizlerinde

heterojenliğe yol açabilmektedir. Bununla birlikte, prospektif tasarıma sahip olması çalışmanın önemli bir gücü olup, sonuçların daha sağlam şekilde yorumlanmasına olanak tanımaktadır; yine de elde edilen bulguların farklı merkezlerde daha geniş örneklemelerle doğrulanması yararlı olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, primer meme tümörlerinde ^{18}F -FDG PET/BT ve SWE parametrelerinin histopatolojik ve moleküler özelliklerle olan ilişkisini kapsamlı biçimde ortaya koymuştur. Bulgular, yüksek SUVmax, TLG ve MTV değerlerinin artmış Ki-67 proliferasyon indeksi ve HER2 pozitifliği ile anlamlı ilişki gösterdiğini; bu parametrelerin tümörün metabolik aktivitesini ve biyolojik agresifliğini yansıtabildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, SWE parametreleri (V_{mean} , V_{max} , V_{sd}) ile PET parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamış; bu durum iki yöntemin tümör biyolojisinin farklı yönlerine duyarlı olduğunu düşündürmüştür. Yüksek V_{mean} değerlerinin daha düşük ER ekspresyonu ve artmış multifokalite ile ilişkili bulunması, elastografinin stromal sertlik ve lokal invazyon potansiyelini yansıtmaya açısından değerli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, Ki-67 ≥ 30 olan grupta artmış metabolik parametrelerin agresif tümör biyolojisiyle uyumlu olduğu, buna karşın uzak metastaz oranının düşük bulunmasının erken evre tanı olasılığı ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Tüm bulgular bir arada değerlendirildiğinde, PET/BT ve SWE'nin kombine kullanımının tümörün hem metabolik hem de mekanik özelliklerini tamamlayıcı biçimde değerlendirme potansiyeline sahip olduğu, dolayısıyla prognostik öngörüde klinik katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Bu prospektif çalışmanın bulguları, ^{18}F -FDG PET/BT ve SWE'nin birlikte kullanımının tümör biyolojisini değerlendirmede değerli olduğunu göstermektedir. Gelecekte, benzer prospektif çalışmaların çok merkezli ve daha geniş serilerde yürütülmesi, sonuçların güvenilirliğini artıracaktır. Klinik olarak, SUVmax–TLG ve V_{mean} – V_{max} kombinasyonlarının birlikte değerlendirilmesi, tümörün biyolojik davranışını daha iyi tanımlayarak bireyselleştirilmiş tedavi planlamasına katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 28, 2023.
3. Lebron L, Greenspan D, Pandit-Taskar N. PET Imaging of Breast Cancer: Role in Patient Management. *PET Clin*. 2015;10(2):159-195. doi:10.1016/j.cpet.2014.12.004.
4. Groheux D. FDG-PET/CT for Primary Staging and Detection of Recurrence of Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022;52(5):508-519. doi:10.1053/j.semnucmed.2022.05.001.
5. Avril NE, Weber WA. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(1):189-204. doi:10.1016/j.rcl.2004.09.006.
6. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S. doi:10.2967/jnumed.108.057307.
7. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487-495. doi:10.1016/j.diii.2013.01.022.
8. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126-1147. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009.
9. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Training the ACRIN 6666 Investigators and effects of feedback on breast ultrasound interpretive performance and agreement in BI-RADS ultrasound feature analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):224-235. doi:10.2214/AJR.11.7324.
10. Barr RG, Nakashima K, Amy D, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2:

- breast. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1148-1160. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.008.
11. Barr RG. Breast Elastography: How to Perform and Integrate Into a "Best-Practice" Patient Treatment Algorithm. *J Ultrasound Med.* 2020;39(1):7-17. doi:10.1002/jum.15137.
 12. Morphologia, E., *Langman's Medical Embryology. 14th Edition, 2018 Author: T.W. Sadler.* Morphologia, 2019. 13: p. 90-96.
 13. Gıynaş, N.G., *Meme kanserinde prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve mamografideki mikrokalsifikasyonların prognostik ve kemik metastazı gelişimindeki prediktif değerlerin araştırılması.* 2010.
 14. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014;17(1):3-9. doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002.
 15. Cooper, A.P., *On the Anatomy of the Breast.* Vol. 1. 1840: Longman.
 16. Osborne, M.P. and S. Boolbol, *Breast anatomy and development.* Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: p. 1-13.
 17. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat.* 2005;206(6):525-534. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00417.x.
 18. Ellis, H. and V. Mahadevan, *Anatomy and physiology of the breast.* Surgery (Oxford), 2013. 31(1): p. 11-14.
 19. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006;11(5):435-449. doi:10.1634/theoncologist.11-5-435.
 20. Clauser P, Kapetas P, Stöttinger A, Bumberger A, Rudas M, Baltzer PAT. A risk stratification algorithm for lesions of uncertain malignant potential diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy (VABB) of mammographic microcalcifications. *Eur J Radiol.* 2021;135:109479.
 21. Vizcaíno I, Gadea L, Andreo L, et al. Short-term follow-up results in 795 nonpalpable probably benign lesions detected at screening mammography. *Radiology.* 2001;219(2):475-483.
 22. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, et al. *Rosen's Breast Pathology, 5e.* Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2021.

23. Rakha EA, Ellis IO. Diagnostic challenges in papillary lesions of the breast. *Pathology*. 2018;50(1):100-110. doi:10.1016/j.pathol.2017.10.005.
24. Kader T, Hill P, Rakha EA, Campbell IG, Gorringer KL. Atypical ductal hyperplasia: update on diagnosis, management, and molecular landscape. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):39. Published 2018 May 2. doi:10.1186/s13058-018-0967-1.
25. Eble, J.N., F.A. Tavassoli, and P. Devilee, *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. 2003: Iarc.
26. Lerwill MF. Flat epithelial atypia of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):615-621. doi:10.5858/2008-132-615-FEAOTB.
27. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):205-212.
28. Wellings SR, Alpers CE. Subgross pathologic features and incidence of radial scars in the breast. *Hum Pathol*. 1984;15(5):475-479. doi:10.1016/s0046-8177(84)80083-0.
29. Alleva DQ, Smetherman DH, Farr GH Jr, Cederbom GJ. Radial scar of the breast: radiologic-pathologic correlation in 22 cases. *Radiographics*. 1999;19 Spec No:S27-S37. doi:10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc05s27.
30. Cohen MA, Newell MS. Radial Scars of the Breast Encountered at Core Biopsy: Review of Histologic, Imaging, and Management Considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(5):1168-1177. doi:10.2214/AJR.17.18156.
31. Efared B, Sidibé IS, Abdoulaziz S, Hammas N, Chbani L, El Fatemi H. Tubular Adenoma of the Breast: A Clinicopathologic Study of a Series of 9 Cases. *Clin Med Insights Pathol*. 2018;11:1179555718757499. Published 2018 Feb 5. doi:10.1177/1179555718757499.
32. Joshi U, Budhathoki P, Gaire S, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Epithelial-Myoepithelial Carcinoma (EMC) of the Breast. *Clin Breast Cancer*. 2025;25(5):e511-e516.e8. doi:10.1016/j.clbc.2025.01.012.
33. Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, Jakub JW, Deperi ER, Glazebrook KN. Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3131-3138. doi:10.1245/s10434-012-2534-9.

34. Lakhani, Sunil R., et al. "WHO Classification of Tumours of the Breast." (2012).
35. Eiada R, Chong J, Kulkarni S, Goldberg F, Muradali D. Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(2):264-271. doi:10.2214/AJR.11.7922.
36. Purdy, A. C., & CBCNb, J. D. M. (2013). Benign breast disease. *Surgeon's Role in Multidisciplinary Breast Management, An Issue of Surgical Clinics: Surgeon's Role in Multidisciplinary Breast Management, An Issue of Surgical Clinics*, 93(2), 299.
37. Liberman L, Sama M, Susnik B, et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(2):291-299. doi:10.2214/ajr.173.2.10430122.
38. Heller SL, Gao Y. Update on Lobular Neoplasia. *Radiographics.* 2023;43(10):e220188. doi:10.1148/rg.220188.
39. Ditsch N, Untch M, Thill M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel).* 2019;14(4):224-245. doi:10.1159/000501000.
40. Parikh U, Chhor CM, Mercado CL. Ductal Carcinoma In Situ: The Whole Truth. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(2):246-255. doi:10.2214/AJR.17.18778.
41. Feinberg J, Wetstone R, Greenstein D, Borgen P. Is DCIS Overrated?. *Cancer Treat Res.* 2018;173:53-72. doi:10.1007/978-3-319-70197-4_5.
42. Salvatorelli L, Puzzo L, Vecchio GM, Caltabiano R, Virzì V, Magro G. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: An Update with Emphasis on Radiological and Morphological Features as Predictive Prognostic Factors. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):609. Published 2020 Mar 6. doi:10.3390/cancers12030609.
43. Nadrljanski MM, Marković BB, Milošević ZČ. Breast ductal carcinoma in situ: morphologic and kinetic MRI findings. *Iran J Radiol.* 2013;10(2):99-102. doi:10.5812/iranradiol.4876.
44. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015;8:23-31. Published 2015 Dec 21. doi:10.4137/CPath.S31563.

45. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
46. Gupta K, Kumaresan M, Venkatesan B, Chandra T, Patil A, Menon M. Sonographic features of invasive ductal breast carcinomas predictive of malignancy grade. *Indian J Radiol Imaging*. 2018;28(1):123-131. doi:10.4103/ijri.IJRI_257_17.
47. Cho SY, Park SY, Bae YK, et al. Standardized Pathology Report for Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2021;24(1):1-21. doi:10.4048/jbc.2021.24.e5.
48. Fa, Tavassoli. "Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs." *Peritoneal tumours* (2003): 197-202.
49. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):41-48. doi:10.1200/JCO.2005.03.111.
50. Schipper K, Seinstra D, Paulien Drenth A, et al. Rebalancing of actomyosin contractility enables mammary tumor formation upon loss of E-cadherin. *Nat Commun*. 2019;10(1):3800. Published 2019 Aug 23. doi:10.1038/s41467-019-11716-6.
51. Dayan D, Lukac S, Rack B, et al. Effect of histological breast cancer subtypes invasive lobular versus non-special type on survival in early intermediate-to-high-risk breast carcinoma: results from the SUCCESS trials. *Breast Cancer Res*. 2023;25(1):153. Published 2023 Dec 14. doi:10.1186/s13058-023-01750-0.
52. J Johnson K, Sarma D, Hwang ES. Lobular breast cancer series: imaging. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):94. Published 2015 Jul 11. doi:10.1186/s13058-015-0605-0.
53. Han R, Brogi E. Microinvasive carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 2025;162:105856. doi:10.1016/j.humpath.2025.105856.
54. Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995;77(2):127-130.
55. Otterbach F, Bänkfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of

- atypical proliferations of the breast. *Histopathology*. 2000;37(3):232-240. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00882.x.
56. Tan BY, Acs G, Apple SK, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016;68(1):5-21. doi:10.1111/his.12876.
 57. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography*. 2016;35(4):281-288. doi:10.14366/usg.16030.
 58. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*. 2018;13(3):325-338. doi:10.1016/j.cpet.2018.02.004.
 59. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):49. Published 2025 Feb 19. doi:10.1038/s41392-024-02108-4.
 60. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):112. Published 2021 Dec 14. doi:10.1186/s13058-021-01492-x.
 61. Tuncel, E., *Klinik radyoloji*. Genişletilmiş 2. bsk. ed. 2008, Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi.
 62. Gupta D, Billadello L. Breast MR Imaging in Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(3):541-552. doi:10.1016/j.rcl.2016.12.008.
 63. Shriki J. Ultrasound physics. *Crit Care Clin*. 2014;30(1):1-v. doi:10.1016/j.ccc.2013.08.004.
 64. Zagzebski, J. A. (1996). Essentials of ultrasound physics.
 65. WELLS, Peter Neil Temple. *Biomedical ultrasonics*. 1977.
 66. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(1):37-70. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012.
 67. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-134. doi:10.1148/radiology.196.1.7784555.

68. Mendelson, Ellen B., et al. "Acr bi-rads® ultrasound." *ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system* 2013 (2013).
69. Weismann, Christian. Ultrasound elastography techniques in breast cancer. *Der Radiologe*, 2021, 61.2: 170-176.
70. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):169-184. doi:10.1055/s-0033-1335205.
71. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013;34(3):238-253. doi:10.1055/s-0033-1335375.
72. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology.* 2006;239(2):341-350. doi:10.1148/radiol.2391041676.
73. T Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(9):1373-1386. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.02.002.
74. Bercoff, J., Pernot, M., Tanter, M., & Fink, M. (2004). Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging. *Ultrasonic imaging*, 26(2), 71-84.
75. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3102-3106. doi:10.1016/j.ejrad.2012.05.030.
76. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004;51(4):396-409. doi:10.1109/tuffc.2004.1295425.
77. Li DD, Xu HX, Guo LH, et al. Combination of two-dimensional shear wave elastography with ultrasound breast imaging reporting and data system in the diagnosis of breast lesions: a new method to increase the diagnostic

- performance. *Eur Radiol.* 2016;26(9):3290-3300. doi:10.1007/s00330-015-4163-8.
78. Shi, Liang, and Jianjun Liu. "Glucose Metabolism Imaging." *Nuclear Medicine in Oncology: Molecular Imaging and Target Therapy*. Singapore: Springer Singapore, 2019. 1-10.
 79. Sarikaya I, Sarikaya A. Assessing PET Parameters in Oncologic ^{18}F -FDG Studies. *J Nucl Med Technol.* 2020;48(3):278-282. doi:10.2967/jnmt.119.236109.
 80. Pedersen, Mette Abildgaard, et al. "Increased lesion detectability in patients with locally advanced breast cancer—A pilot study using dynamic whole-body (^{18}F) FDG PET/CT." *EJNMMI research* 14.1 (2024): 31.
 81. Wu Y, Fu F, Meng N, et al. The role of dynamic, static, and delayed total-body PET imaging in the detection and differential diagnosis of oncological lesions. *Cancer Imaging.* 2024;24(1):2. Published 2024 Jan 2. doi:10.1186/s40644-023-00649-5.
 82. Burger IA, Casanova R, Steiger S, et al. ^{18}F -FDG PET/CT of Non-Small Cell Lung Carcinoma Under Neoadjuvant Chemotherapy: Background-Based Adaptive-Volume Metrics Outperform TLG and MTV in Predicting Histopathologic Response. *J Nucl Med.* 2016;57(6):849-854. doi:10.2967/jnumed.115.167684.
 83. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(1):1-10. doi:10.1007/s11307-018-1181-3.
 84. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology.* 2013;266(2):388-405. doi:10.1148/radiol.12110853.
 85. Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer.* 2008;112(5):995-1000. doi:10.1002/cncr.23226.

86. Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y, et al. Association between ^{18}F -FDG uptake and molecular subtype of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(9):1371-1377. doi:10.1007/s00259-015-3070-1.
87. Mori Y, Novruzov E, Schmitt D, et al. Clinical applications of fibroblast activation protein inhibitor positron emission tomography (FAPI-PET). *Npj Imaging*. 2024;2(1):48. Published 2024 Nov 13. doi:10.1038/s44303-024-00053-z.
88. Evangelista L, Filippi L, Schillaci O. What radiolabeled FAPI pet can add in breast cancer? A systematic review from literature. *Ann Nucl Med*. 2023;37(8):442-450. doi:10.1007/s12149-023-01852-x.
89. Hirata K, Kobayashi K, Wong KP, et al. A semi-automated technique determining the liver standardized uptake value reference for tumor delineation in FDG PET-CT. *PLoS One*. 2014;9(8):e105682. Published 2014 Aug 27. doi:10.1371/journal.pone.0105682.
90. Shen, Guohua, et al. "Degree of SUVmax correlates with Ki-67 index in patients with breast cancer: a meta-analysis." *Int J Clin Exp Pathol* 10.2 (2017): 1488-1498.
91. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations Between PET Parameters and Expression of Ki-67 in Breast Cancer. *Transl Oncol*. 2019;12(2):375-380. doi:10.1016/j.tranon.2018.11.005.
92. Llombart-Cussac, Antonio, et al. "Clinicopathological and molecular predictors of (18F) FDG-PET disease detection in HER2-positive early breast cancer: RESPONSE, a substudy of the randomized PHERGain trial." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 51.9 (2024): 2733-2743.
93. Bouron, Clément, et al. "Prognostic value of metabolic, volumetric and textural parameters of baseline (18F) FDG PET/CT in early triple-negative breast cancer." *Cancers* 14.3 (2022): 637.
94. Qu YH, Long N, Ran C, Sun J. The correlation of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters, clinicopathological factors, and prognosis in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(3):620-627. doi:10.1007/s12094-020-02457-w.

95. Jo JH, Chung HW, So Y, et al. FDG PET/CT to Predict Recurrence of Early Breast Invasive Ductal Carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):694. Published 2022 Mar 12. doi:10.3390/diagnostics12030694.
96. Vaz, Sofia C., et al. "Joint EANM-SNMMI guideline on the role of 2-(18F) FDG PET/CT in no special type breast cancer: (endorsed by the ACR, ESSO, ESTRO, EUSOBI/ESR, and EUSOMA)." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 51.9 (2024): 2706-2732.
97. Hwang A, Rashid S, Shi S, Blew C, Levine M, Saha A. 18F-FDG PET/CT Semiquantitative and Radiomic Features for Assessing Pathologic Axillary Lymph Node Status in Clinical Stage I-III Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2025;32(6):300. Published 2025 May 23. doi:10.3390/curroncol32060300.
98. Zaher, Ahmad, et al. "Is FDG maximum standardized uptake value (SUV max) of primary breast cancer can predict axillary lymph node metastasis?." (2021): 1097-1097.
99. Zhang J, Shi X, Xiao Y, et al. Early SUV_{max} is the best predictor of axillary lymph node metastasis in stage III breast cancers. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(5):1680-1691. doi:10.21037/qims-20-423.
100. Wang CL, Eissa MJ, Rogers JV, Aravkin AY, Porter BA, Beatty JD. (18)F-FDG PET/CT-positive internal mammary lymph nodes: pathologic correlation by ultrasound-guided fine-needle aspiration and assessment of associated risk factors. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(5):1138-1144. doi:10.2214/AJR.12.8754.
101. Eckert KM, Boughey JC, Piltin MA. Internal mammary lymphadenopathy in breast cancer: a narrative review and update. *Transl Breast Cancer Res*. 2024;5:11. Published 2024 Apr 29. doi:10.21037/tbcr-24-2.
102. Pak K, Seok JW, Kim HY, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in breast cancer: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2020;41(8):824-829. doi:10.1097/MNM.0000000000001227.
103. Yoo J, Seo BK, Park EK, et al. Tumor stiffness measured by shear wave elastography correlates with tumor hypoxia as well as histologic biomarkers in

- breast cancer. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):85. Published 2020 Dec 1. doi:10.1186/s40644-020-00362-7.
104. Kwon MR, Youn I, Ko ES, Choi SH. Correlation of shear-wave elastography stiffness and apparent diffusion coefficient values with tumor characteristics in breast cancer. *Sci Rep*. 2024;14(1):7180. Published 2024 Mar 26. doi:10.1038/s41598-024-57832-2.
 105. Kim H, Lee J, Kang BJ, Kim SH. What shear wave elastography parameter best differentiates breast cancer and predicts its histologic aggressiveness?. *Ultrasonography*. 2021;40(2):265-273. doi:10.14366/usg.20007.
 106. Kim JY, Kim JJ, Hwangbo L, et al. Tumor stiffness measured by shear-wave elastography: association with disease-free survival in women with early-stage breast cancer. *Br J Radiol*. 2021;94(1128):20210584. doi:10.1259/bjr.20210584.
 107. Asimwe AC, Marin MP, Salvatore M. Breast Collagen Organization: Variance by Patient Age and Breast Quadrant. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(16):1748. Published 2024 Aug 12. doi:10.3390/diagnostics14161748.
 108. Chen YL, Gao Y, Chang C, Wang F, Zeng W, Chen JJ. Ultrasound shear wave elastography of breast lesions: correlation of anisotropy with clinical and histopathological findings. *Cancer Imaging*. 2018;18(1):11. Published 2018 Apr 5. doi:10.1186/s40644-018-0144-x.
 109. Chamming's F, Mesurolle B, Antonescu R, et al. Value of Shear Wave Elastography for the Differentiation of Benign and Malignant Microcalcifications of the Breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):W85-W92. doi:10.2214/AJR.18.20899.
 110. Luo C, Lu L, Zhang W, Li X, Zhou P, Ran Z. The Value of Shear Wave Elastography in the Diagnosis of Breast Cancer Axillary Lymph Node Metastasis and Its Correlation With Molecular Classification of Breast Masses. *Front Oncol*. 2022;12:846568. Published 2022 Mar 17. doi:10.3389/fonc.2022.846568.
 111. Li B, Dai S, Wang Q, et al. Investigation of correlation between shear wave elastography and lymphangiogenesis in invasive breast cancer and diagnosis

- of axillary lymph node metastasis. *BMC Cancer*. 2024;24(1):409. Published 2024 Apr 2. doi:10.1186/s12885-024-12115-x.
112. Wang W, Taufalele PV, Millet M, et al. Matrix stiffness regulates tumor cell intravasation through expression and ESRP1-mediated alternative splicing of MENA. *Cell Rep*. 2023;42(4):112338. doi:10.1016/j.celrep.2023.112338.
 113. Youk JH, Gweon HM, Son EJ. Shear-wave elastography in breast ultrasonography: the state of the art. *Ultrasonography*. 2017;36(4):300-309. doi:10.14366/usg.17024.
 114. Zheng X, Huang Y, Liu Y, et al. Shear-Wave Elastography of the Breast: Added Value of a Quality Map in Diagnosis and Prediction of the Biological Characteristics of Breast Cancer. *Korean J Radiol*. 2020;21(2):172-180. doi:10.3348/kjr.2019.0453.
 115. Papageorgiou I, Valous NA, Hadjidemetriou S, Teichgräber U, Malich A. Quantitative Assessment of Breast-Tumor Stiffness Using Shear-Wave Elastography Histograms. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3140. Published 2022 Dec 13. doi:10.3390/diagnostics12123140.
 116. Xu P, Wu M, Yang M, Xiao J, Ruan ZM, Wu LY. Evaluation of internal and shell stiffness in the differential diagnosis of breast non-mass lesions by shear wave elastography. *World J Clin Cases*. 2020;8(12):2510-2519. doi:10.12998/wjcc.v8.i12.2510.
 117. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-1747. doi:10.1093/annonc/mdr304.
 118. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223. doi:10.1093/annonc/mdt303.
 119. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-1546. doi:10.1093/annonc/mdv221.

120. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135-143. doi:10.1159/000516114.
121. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(7):808-819. doi:10.1093/jnci/djaa201.
122. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(2):136-141. doi:10.1159/000328054.
123. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):102-109. doi:10.1159/000351193.
124. Wang RX, Chen S, Jin X, Shao ZM. Value of Ki-67 expression in triple-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel plus carboplatin. *Sci Rep*. 2016;6:30091. Published 2016 Jul 18. doi:10.1038/srep30091.
125. Boyaci C, Sun W, Hartman J, Ács B. Global scoring method of Ki67 immunohistochemistry in breast cancer demonstrates improved concordance using real-world multi-institutional data. *Breast Cancer Res*. 2025;27(1):159. Published 2025 Sep 2. doi:10.1186/s13058-025-02114-6.
126. Hadebe B, Harry L, Ebrahim T, Pillay V, Vorster M. The Role of PET/CT in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):597. Published 2023 Feb 6. doi:10.3390/diagnostics13040597.
127. Mohamadien NRA, Sayed MHM. Correlation between semiquantitative and volumetric 18F-FDG PET/computed tomography parameters and Ki-67 expression in breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2021;42(6):656-664. doi:10.1097/MNM.0000000000001376.
128. Wen W, Xuan D, Hu Y, Li X, Liu L, Xu D. Prognostic value of maximum standard uptake value, metabolic tumor volume, and total lesion glycolysis of positron emission tomography/computed tomography in patients with breast

- cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225959. Published 2019 Dec 11. doi:10.1371/journal.pone.0225959.
129. Lee SJ, Choi YY, Kim C, Chung MS. Correlations between Tumor to Background Ratio on Breast-Specific Gamma Imaging and Prognostic Factors in Breast Cancer. *J Korean Med Sci*. 2017;32(6):1031-1037. doi:10.3346/jkms.2017.32.6.1031.
 130. Scatena, C., et al. "Heterogeneity of ER, PgR, HER2 and Ki67 in multifocal/multicentric breast cancer with a single histotype and same grade: implications for pathologists and oncologists from a large multi-institutional series." *European Journal of Cancer* 200 (2024).
 131. Chu Z, Lin H, Liang X, et al. Association between axillary lymph node status and Ki67 labeling index in triple-negative medullary breast carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(7):637-641. doi:10.1093/jjco/hyv052.
 132. Thangarajah F, Malter W, Hamacher S, et al. Predictors of sentinel lymph node metastases in breast cancer-radioactivity and Ki-67. *Breast*. 2016;30:87-91. doi:10.1016/j.breast.2016.09.003.
 133. Benek, Suat, and Cihad Tatar. "Predictive factors affecting axillary lymph node metastasis in breast cancer." *The Medical Bulletin of Haseki* (2019).
 134. Asadi, Mahdi, et al. "Evaluation of Involvement of Axillary Lymph Nodes with Ki-67 Expression in Patients with Breast Cancer." *International Journal of Cancer Management* 11.8 (2018).
 135. de Mooij, Cornelis M., et al. "The influence of receptor expression and clinical subtypes on baseline (18F) FDG uptake in breast cancer: systematic review and meta-analysis." *EJNMMI research* 13.1 (2023): 5.
 136. Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317728285. doi:10.1177/1010428317728285.
 137. Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors. *Radiology*. 2012;263(3):673-677. doi:10.1148/radiol.12111317.

138. Liu C, Zhou J, Chang C, Zhi W. Feasibility of Shear Wave Elastography Imaging for Evaluating the Biological Behavior of Breast Cancer. *Front Oncol.* 2022;11:820102. Published 2022 Jan 27. doi:10.3389/fonc.2021.820102.
139. Ağacayak, Filiz, et al. "The role of shear wave elastography in determining molecular subtypes in breast cancer." *Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi* 7.2 (2021): 146-154.

