

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNDE EVRELEME

18F-FDG PET/MR'DE AKSİLLA METASTAZINI ÖNGÖRMEDE

PET/MR TEKSTÜR ÖZELLİKLERİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. SELAHATTİN BARIŞ KÜÇÜKALİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. NEŞE İLGİN KARABACAK

ANKARA

ARALIK 2025

KABUL VE ONAY

Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Araş. Gör. Dr. olarak çalışan Selahattin Barış Küçükali “Meme Kanserinde Evreleme 18F-FDG PET/MR'de Aksilla Metastazını Öngörmede PET/MR Tekstür Özelliklerinin Yeri” isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuş ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

BAŞKAN

Prof. Dr. Lutfiye Özlem ATAY

Gazi Üniversitesi

ÜYE

Prof. Dr. Neşe İLGİN KARABACAK

ÜYE

Prof. Dr. Ümit Özgür AKDEMİR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik vizyonu ile bana yön veren, tezimin planlanmasından sonuçlanmasına kadar her aşamasında sabrını, ilgisini ve bilimsel desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Neşe İlgin Karabacak'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Sadece tıbbi bilgisiyle değil, hayata dair engin vizyonu ve entelektüel birikimiyle ufku açan, her zaman destekleyici yaklaşımıyla yanımda hissettiğim kıymetli hocam Doç. Dr. Uğuray Aydos'a ve süreci kolaylaştıran naif tavrı, akademik bilgisi, anlayışı, tez için ve tez dışında yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Seda Gülbahar Ateş'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bölümümüzün imkanlarını bizlere sunan, eğitim sürecimizdeki katkılarıyla bizleri destekleyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Lutfiye Özlem Atay'a ve tecrübesini, bilgisini paylaşmaktan çekinmeyen, her türlü konuda bize yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e ayrıca teşekkür ederim. Eğitim sürecimdeki kıymetli emeklerinden dolayı hocam Prof. Dr. Mustafa Ünlü 'ye teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca; teknik ve istatistiksel konulardaki üstün donanımıyla vizyonumu genişleten, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşmaktan hiç çekinmeyen Öğr. Üyesi Erdem Balcı'ya içten şükranlarımı sunarım.

Zorlu asistanlık yıllarını omuz omuza vererek atlattığımız, en yorgun anlarımızda bile bir gülümsemeyle birbirimize güç verdiğimiz, mesai arkadaşlığından öte dost olduğumuz Dr. Yasemin Ünlüer Ateş'e ve Dr. Eda Nur Erbil Çapçı'ya; birbirimizin eksikliğini kapatıp yükümüzü hafiflettiğimiz yol arkadaşlarımız Dr. Salih Demir, Dr. Edanur Tunçay İbiş ve Dr. Ramazan Kalkan'a; asistanlığımın son virajında ekibimize taze bir enerji katan sevgili Dr. Hüseyin Sezgin, Dr. Merve Nur Bozyiğit, Dr. Talha Berke Tosun ve Dr. Janberk Güzel'e çok teşekkür ederim.

Ve ailem... Bugünlere gelmemdeki en büyük emek sahibi, sonsuz sabrı ve fedakârlığıyla benim en büyük şansım olan, çalışkanlığıyla her zaman kendime örnek aldığım canım annem Bahar

Küçükali'ye; varlığıyla bana her daim güven veren, kararlarımda yolumu aydınlatan ve sarsılmaz desteğini hep arkamda hissettiğim sevgili babam Turgay Küçükali'ye; neşesi, kahkahası ve dik duruşuyla hayatıma renk katan, gurur kaynağım canım abim Dr. Batuhan Küçükali'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında verdiği zorunlu molalar ve varlığıyla sağladığı sonsuz moral desteği için kedim Duman'a teşekkür ederim



KISALTMALAR

NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
¹⁸ F FDG	2-deoksi-2[¹⁸ F]-fluoro-D-glikoz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SUV	Standart Tutulum Değeri
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi
ALND	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
SUVmaks	Maksimum SUV
SUVpeak	Tepe SUV
SUVort	Ortalama SUV
SUV SD	SUV Standart Sapması
MTV	Metabolik Tümör Volümü
TLG	Toplam Lezyon Glikolizi
DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
ADCmin	Minimum ADC
ROI	İlgi Alanı

KT	Kemoterapi
LR	Lojistik Regresyon
Rad-Score(Radiomics signature)	Radyomiks imzası
NRI	Net Yeniden Sınıflandırma İyileştirmesi(Net Reclassification Improvement)
keV	KiloelektronVolt
LOR	Varsayımsal çizgi
BGO	Bizmut Germanat Oksit
LSO	Lutesyum Ortosilikat
LYSO	Lutesyum Yitrium Oksiortosilikat
GSO	Gadolinyum Ortosilikat
PMT	Foton Çoğaltıcı Tüp
TOF	Time of Flight
FOV	Görüş Alanı
UTE	Ultrashort Echo
KC	Karaciğer
LIFEx	Local Image Feature Extraction
PACS	Picture Archiving Communicating Systems
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
3D	3 Boyutlu

VOI	İlgi Hacmi
SPSS	Statistics Package for the Social Sciences
PPD	Pozitif Prediktif Değer
NPD	Negatif Prediktif Değer
ROC	Receiver Operating Characteristic
AUC	Eğri Altındaki Alan
GLCM	Gray Level Cooccurrence Matrix
GLRLM	Gray Level Run Length Matrix
GLSZM	Gray Level Zone Length Matrix
NGTDM	Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix
GLNU	Gray Level Non-Uniformity
ZSE	Zone Size Entropy
RT	Radyoterapi
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	v
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Memenin Embriyolojisi, Fizyolojisi ve Histolojisi	4
2.2 Memenin Anatomisi	6
2.3 Meme Kanseri	9
2.3.1 Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	9
2.3.2 Meme kanserinde prognostik faktörler	11
2.3.3 Meme kanserinde görüntüleme	18
2.3.4 Mamografi (MG)	19
2.3.5 Ultrasonografi (USG)	20
2.3.6 Sintimamografi (SMG)	20
2.3.7 Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)	21
2.3.8 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	21
2.3.9 Entegre PET/MRG (Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme)	22
2.4 Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET)	22
2.4.1 Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) Fiziksel Prensipleri ve Hibrit Görüntüleme Teknolojileri	22

2.4.2 PET Görüntülemeye Kullanılan Radyofarmasötikler ve ^{18}F -FDG'nin Biyokimyasal Temelleri	24
2.4.3 PET kantifikasyonu	26
2.4.4 Radyomiks.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1 Hasta Popülasyonunun Seçimi	31
3.2 ^{18}F FDG PET/MR Görüntüleme Protokolü	32
3.3 ^{18}F FDG PET/MR Görüntülerinin Değerlendirilmesi	32
3.4 Hastaların Klinik Bilgilerinin Değerlendirilmesi	33
3.5 Radyomiks Analizi	33
3.6 İstatistiksel Değerlendirme.....	34
4. BULGULAR	37
4.1 Demografik ve Klinik Tanımlayıcı Özellikler	37
4.2 Lenf Nodlarının Histopatolojik Özellikleri ve Dağılımı	38
4.3 ^{18}F FDG PET/MR Görüntülerinden Elde Edilen Tümöre ve Lenf Nodlarına Ait Genel Özellikler ve Sayısal Parametreler	39
4.4 PET Radyomiks Analizinden Elde Edilen Sayısal Parametreler	41
4.5 Demografik ve Histopatolojik Parametrelerin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi.....	45
4.6 ^{18}F FDG PET/MR Görüntülemesinden Elde Edilen Parametrelerin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi	47
4.7 Lenf Nodu FDG Tutulum Düzeylerine Göre Patolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	49
4.8 Lenf Nodu FDG Tutulum Gruplandırmanın Tanısal Performansı	51
4.9 Lenf Nodu Metastazını Öngörmede Etkili Olabilecek Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	53
4.9.1 Tek Değişkenli (Univariate) Analiz:	53
4.9.2 Çok Değişkenli (Multivariate) Analiz:	57

4.10 LR Model (Kombine) Oluşturulması	59
4.11 Modellerin Karşılaştırılması.....	60
4.11.1 LR Modeli vs. Bağımsız Prediktörler	60
4.11.2 LR Modeli vs. Rad-Score	61
4.11.3 LR Modeli vs. Konvansiyonel Model	62
4.11.4 Tüm Modellerin Karşılaştırmalı Analizi	63
4.12 Net Reclassification Improvement (NRI) analizi	64
4.13 Nomogramın Geliştirilmesi ve Tanısal Performansın Değerlendirilmesi.....	68
4.13.1 Nomogramın Yorumlanması.....	68
4.13.2 Kesme Değeri (Cut-off) ve Tanısal Metrikler.....	69
4.13.3 Modelin Doğrulaması (Kalibrasyon ve DCA)	69
5. TARTIşMA	71
5.1 Aksiller Lenf Nodlarının Metabolik Aktivitelerinin Değerlendirmesinde Eşik Değeri Belirsizliğı	71
5.2 Çok Değışkenli Analiz ve Radyomiks Etkisi	72
5.3 Diğeri Bağımsız Prediktörler: Tümör ADC Değeri ve Lenf Nodu Morfolojisi.....	74
5.4 Radyomiks Skoru (Rad-Score) ve Literatürle Karşılaştırma	75
5.5 Kombine Lojistik Regresyon (LR) Modeli ve Tanısal Katkısı	76
5.6 Klinik Yararlılık: Net Reclassification Improvement (NRI) ve Nomogram.....	78
6. ÇALIşMAMIZIN LİMİTASYONLARI	78
7. SONUÇ	79
8. KAYNAKÇA	81
ÖZET.....	94
SUMMARY	95
EKLER	96

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Meme kanseri TNM evrelemesi.....	13
Tablo 2: Meme kanseri evrelemesi	14
Tablo 3: Bloom Richardson Skorlama Sistemi	16
Tablo 4: Hastaların bazı demografik ve histopatolojik özelliklere dağılımı	37
Tablo 5: Lenf Nodu Sayısal Özelliklerinin Dağılımı	38
Tablo 6: Radyolojik ve Metabolik Parametrelerin Dağılımı	39
Tablo 7: Lasso Regresyon Analizi ile Seçilen Radyomiks Parametrelerinin Dağılımı	44
Tablo 8: Lenf Nodu Metastazı Durumuna Göre Histopatolojik Parametrelerin Dağılımı ve Karşılaştırması.....	46
Tablo 9: Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Radyolojik Bulguların Karşılaştırılması	47
Tablo 10: FDG Tutulumunun 3 Kategoriye Göre Analizi (Negatif - Kas - Karaciğer).....	50
Tablo 11: Karaciğer Eşiğine Göre Analiz (Karaciğer Üzeri vs Karaciğer Altı)	50
Tablo 12: Pozitiflik Durumuna Göre Analiz (Pozitif [Kas+Karaciğer] vs Negatif).....	51
Tablo 13: Grup 2 (Karaciğer Eşiği) ile Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması	52
Tablo 14: Grup 3 (Kas eşiği) ile Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması	52
Tablo 15: FDG Tutulum görsel Gruplandırmanın Tanısal Performans Parametreleri.....	53
Tablo 16: Lenf Nodu Metastazı İçin Tek Değişkenli (Univariate) Lojistik Regresyon Analizi	54
Tablo 17: Lenf Nodu Metastazı İçin Çok Değişkenli (Multivariate) Lojistik Regresyon Analizi.	57
Tablo 18: LR Model ve Bağımsız Prediktörler arasındaki AUC farkı.....	60
Tablo 19: Konvansiyonel Model 0,270 cut-off değerine göre karışıklık matrisi.....	65
Tablo 20: LR Model 0,276 cut-off değerine göre karışıklık matrisi	65
Tablo 21: LR model ve konvansiyonel modelin Tanısal Performans Parametreleri karşılaştırılması	66
Tablo 22: NRI matrisi(pozitif hastalar)	67
Tablo 23: NRI matrisi(negatif hastalar)	67
Tablo 24: Meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazının varlığını radyomiks ile değerlendiren çalışmalar	77

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Lasso regresyon analizi için Lambda seçimi	42
Şekil 2: Lasso regresyon modelinin karakter seçimi.....	42
Şekil 3: RL Model ROC eğrisi	59
Şekil 4: LR model ve bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması	61
Şekil 5: LR model ve Rad-score karşılaştırılması	62
Şekil 6: LR model ve Konvansiyonel Modelin karşılaştırılması	63
Şekil 7 : LR model ve bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması	64
Şekil 8: Nomogram	68
Şekil 9: Nomogram kalibrasyon eğrisi.....	69
Şekil 10: Karar eğrisi.....	70

1. GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin de önde gelen nedenlerinden biridir.[1] Hastalığın etkin yönetimi ve prognozun iyileştirilmesi, primer tümörün yaygınlığının, lenf nodu tutulumunun ve olası uzak metastazların doğru bir şekilde evrelendirilmesine bağlıdır. Zira hassas bir evreleme; cerrahi yaklaşımın belirlenmesi, radyoterapi alanlarının planlanması ve sistemik kemoterapi kürlerinin düzenlenmesi gibi kritik tedavi kararlarını doğrudan etkilemektedir.

Bu amaçla, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) gibi kılavuzlar, evreye göre özelleşmiş görüntüleme stratejileri önermektedir. Erken evrelerde mamografi ve meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temel tanı araçlarıyken, ileri evre veya nüks durumlarında bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi sistemik tarama yöntemleri devreye girmektedir.[2] Bu yöntemler arasında MRG, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve üstün yumuşak doku kontrastı sunması gibi avantajlarıyla öne çıkarak, dokuların anatomik ve morfolojik yapısını detaylı bir şekilde ortaya koyar.[3] Özellikle meme lezyonlarının saptanmasında, geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir.[4, 5]

Buna karşın, ^{18}F -FDG PET gibi moleküler görüntüleme teknikleri, tümörlerin metabolik aktivitesi hakkında fonksiyonel bilgiler sunar. Ancak PET'in tek başına uzaysal çözünürlüğü sınırlıdır ve bu nedenle, özellikle 10 mm'den küçük veya düşük dereceli lezyonların tespitinde yetersiz kalabilmektedir.[6-8] Anatomik ve metabolik görüntülemenin bu tamamlayıcı doğası, PET/BT gibi hibrit sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Ancak bazı çalışmalar, lenf nodu, kemik ve diğer organ metastazlarının saptanmasında ^{18}F -FDG PET/BT'nin tüm vücut MRG'ye karşı belirgin bir üstünlük sağlamadığını, hatta bazen daha düşük performans gösterebildiğini ortaya koymuştur.[9-13]

Bu noktada, MRG'nin yüksek anatomik çözünürlüğünü PET'in metabolik bilgisiyle tek bir seansta birleştiren ^{18}F -FDG PET/MRG teknolojisi, yeni nesil bir entegre görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu hibrit yöntem, hem lokal tümör yayılımını hem de sistemik metastazları eş zamanlı ve yüksek hassasiyetle değerlendirme potansiyeli taşır. Nitekim lenfoma ve kemik lezyonları gibi

farklı onkolojik durumlarda PET/MRG'nin, tek başına PET/BT veya MRG'ye kıyasla daha üstün bir tanısal performans sergilediği gösterilmiştir.[14, 15]

Bu çalışmanın odak noktasını oluşturan klinik problem ise, meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu (ALN) durumunun ameliyat öncesi doğru bir şekilde belirlenmesidir.[16] Görüntüleme ve iğne biyopsisi ile klinik olarak nod-negatif (cN0) kabul edilen hastaların bir kısmında, aslında cerrahi sonrası patolojik incelemede saptanan gizli (okült) metastazlar bulunmaktadır.[17, 18] ALN metastazının varlığı, hem tedavi protokollerini kökten değiştirmekte hem de 5 yıllık sağkalım oranlarını önemli ölçüde etkilemektedir.[19] Günümüzde bu gizli metastazları saptamak için kullanılan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) gibi cerrahi yöntemler, invaziv olmaları nedeniyle çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir.[20] Bu durum, cN0 hastalarındaki gizli ALN metastazlarını öngörebilecek, güvenilir ve non-invaziv bir yöntemle duyulan ihtiyacı açıkça ortaya koymaktadır.

Mevcut non-invaziv yaklaşımlar, primer tümörün ^{18}F -FDG PET/BT'deki maksimum standart tutulum değeri (SUVmaks) ve total lezyon glikolizi (TLG) gibi konvansiyonel semi-kantitatif metabolik parametrelerine dayanmaktadır ve bu parametrelerin sınırlı bir öngörü değeri olduğu gösterilmiştir.[21-24] Bu sınırlılığın üstesinden gelmek için "Radyomiks" adı verilen yenilikçi bir alan gelişmektedir. Radyomiks, medikal görüntülerden insan gözünün algılayamayacağı yüzlerce kantitatif özelliğin bilgisayar algoritmalarıyla çıkarılması ve analiz edilmesi yaklaşımıdır.[25] Bu yaklaşımın dayandığı ana varsayım, medikal görüntülerdeki voksellerin dağılımı ve intensitesinin heterojenite düzeylerinin tümör heterojenitesi gibi altta yatan biyolojik bilgileri açığa çıkarabileceği ve bu sayede kişiselleştirilmiş tıp çerçevesinde elde edilen tanısal ve prognostik bilginin artırılabilmesi düşüncesidir.[26] Radyomiks yaklaşımının çeşitli kanser türlerinde lenf nodu metastazını öngörmedeki potansiyeli gösterilmiş olsa da, cM0 evresindeki meme kanseri hastalarında PET/MRG verileri kullanılarak bu konuyu inceleyen kapsamlı bir araştırma henüz yapılmamıştır.[27]

Bu doğrultuda, çalışmamızın amaçları şunlardır:

Optimum Eşik Değerin Belirlenmesi: Aksiller lenf nodlarının metabolik karakterizasyonu için FDG tutulum düzeylerini farklı referans dokularla (kas dokusu ve karaciğer parankimi)

kıyaslayarak, metastazı ayırt etmede en yüksek özgüllük ve duyarlılığı sunan referans kriterini saptamak.

Rad-Score Oluşturulması: Primer tümörden elde edilen PET ve MR tabanlı yüksek boyutlu radyomiks verilerini LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) regresyon analizi ile filtreleyerek, metastaz riskini en iyi yansıtan Rad-Score'u (radyomiks imzası) oluşturmak.

Kombine Modelin Geliştirilmesi: Radyomiks ve PET/MR parametreleri arasından çok değişkenli analiz ile belirlenen anlamlı değişkenler kullanılarak bir Lojistik Regresyon (LR) modeli kurmak.

Model Performansının Karşılaştırılması: Geliştirilen bu yeni kombine modelin tanısal performansını, sadece standart görüntüleme parametrelere dayalı konvansiyonel model ile karşılaştırarak, radyomiksin sağladığı katma değeri istatistiksel olarak ortaya koymak.

Klinik Uygulama Aracı (Nomogram): Doğruluğu kanıtlanan LR modelini temel alarak, klinisyenlerin hastaya özgü aksiller metastaz riskini kolayca ve görsel olarak hesaplayabileceği bir nomogram geliştirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Kadınlarda süt üretiminden (laktasyon) sorumlu olan meme bezi, fonksiyonel olarak modifiye olmuş bir çift apokrin ter bezidir. Erkeklerde rudimenter (gelişmemiş) bir yapıda kalırken, kadınlarda yaşam boyu sürekli bir morfolojik ve fizyolojik değişim sergiler. Bu nedenle meme, siklik hormonal değişikliklerden devamlı olarak etkilenen dinamik bir organ olarak kabul edilir.

Puberte dönemine kadar yavaş bir gelişim gösteren meme dokusu, bu dönemden sonra overlerden salgılanan hormonların etkisiyle matürasyon sürecine girer. İlerleyen yıllarda menstrüasyon, gebelik, doğum ve laktasyon gibi fizyolojik süreçler ile hormon replasman tedavisi gibi dışsal (ekzojen) faktörlere bağlı olarak yapısal değişiklikler göstermeye devam eder. Menopoz döneminde ise glandüler dokunun gerilemesiyle involüsyon sürecine girer [28]

Memenin dış morfolojisi büyük ölçüde genetik faktörler tarafından belirlenir. Ortalama ağırlığı 150-400 gram arasında değişirken, laktasyon döneminde bu değer 500 gramın üzerine çıkabilir. Histolojik olarak memenin epitelial bileşenini duktuslar ile birleşen lobüller, stromal bileşenini ise adipoz ve fibröz bağ dokusu meydana getirir [28]

2.1 Memenin Embriyolojisi, Fizyolojisi ve Histolojisi

Meme bezleri, modifiye olmuş ve yüksek düzeyde özelleşmiş bir ter bezi türüdür.[29] Fetal gelişimin beşinci veya altıncı haftasında embriyoda ektodermin kalınlaşmasıyla oluşan ve "süt çizgileri" (mammary ridges) olarak adlandırılan ventral bantlar belirginleşir.[30] Bu süt çizgileri, embriyonik gelişim sırasında aksiller (koltuk altı) bölgeden inguinal (kasık) bölgeye kadar uzanır [29, 30]. Daha sonra bu yapıdan, epidermin altındaki mezenkime doğru solid tomurcuklar halinde meme tomurcukları (mammary buds) gelişmeye başlar[31].

İnsan embriyosunda, pektoral bölgede kalıcı olan küçük kısımlar hariç, süt çizgilerinin geri kalanı gelişim ilerledikçe kaybolur. Süt çizgisinin normal gerilemesinde bir başarısızlık olması durumunda, bebeklerin %1'inden azını etkileyen bir durum olarak, bu hat boyunca aksesuar (fazladan) meme (polimasti) veya aksesuar meme başı (politeli) gelişebilir [29, 30]. Bu aksesuar yapılar en sık olarak normal meme başı ile simfizis pubis arasında bulunur.

Her bir meme, ektodermin içe doğru büyümesiyle oluşan primer tomurcuktan gelişir. Bu primer tomurcuk, ileride süt kanallarını (laktiferöz duktuslar) ve dallarını oluşturacak olan 15 ila 20 adet sekonder tomurcuğa yol açar. Gelişen ana süt kanalları, başlangıçta sığ bir çukura (mammary pit) açılır; bu çukur bebeklik döneminde meme başına dönüşür. Doğumda meme başı içe dönük bir yapıdadır ve çocukluk döneminde deri yüzeyinden dışarı doğru yükselir. Bu yükselmenin gerçekleşmemesi, "inversiyon" olarak bilinen içe dönük meme başına neden olur[29]. Doğumda sadece ana süt kanalları oluşmuştur ve meme bezleri ergenliğe kadar gelişimini tamamlamamış halde kalır. Kadın memesi, puberte dönemine kadar gelişmez; bu dönemde overlerden salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi altında epitelyal ve bağ dokusu elemanlarının çoğalmasıyla büyümeye başlar.

Meme, tam gelişimini gebelik döneminde tamamlar. Bu süreçte hacim ve yoğunluk artışıyla birlikte memede büyüme gözlenir. Bu büyümeyi etkileyen hormonlar arasında östrojen, progesteron, büyüme hormonu, prolaktin ve plasental hormonlar bulunur. Klinik olarak memeler büyür, yüzeysel venler belirginleşir ve nipel-areola kompleksi koyulaşır[32]. İlk trimesterde, memenin stromal elemanları yerini giderek çoğalan glandüler epitele bırakır. Üçüncü trimesterde ise epitelin farklılaşmasıyla süt proteinlerini sentezleyip salgılayabilen sekretuar hücreler gelişir. Oksitosin, miyoepitelyal hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır [30, 32].

Doğumdan hemen sonra östrojen ve progesteron seviyelerindeki düşüş, laktasyonun (süt üretimi) başlamasını tetikler. Prolaktin, büyüme hormonu ve insülin ile birlikte sütün üretimini ve salgılanmasını sağlar. Sütün kanallardan salınması ise emzirme ile aktive olan sinirsel reflekslere yanıt olarak salgılanan oksitosin tarafından düzenlenir. Emzirme sonlandırıldığında, glandüler, duktal ve stromal elemanların atrofiye uğradığı ve memenin küçüldüğü involüsyon süreci başlar.

Menopoz sırasında meme dokusu geriler; duktal ve glandüler elemanlar involüsyona uğrar ve meme ağırlıklı olarak yağ ve stromadan oluşan bir yapıya döner. Yaşlanmayla birlikte duktus ve lobül sayısında da genel bir azalma olur. Zamanla yağ ve stromal elemanlardaki progresif düşüş, memenin küçülmesine ve konturunu kaybetmesine yol açar. Cooper'ın asıcı bağlarının zamanla gevşemesi ise memede pitozise (sarkma) neden olur.

Glandüler Doku: Meme dokusunun glandüler (salgı bezi) bileşeni, temel olarak duktuslar (süt kanalları) ve lobüllerden oluşur.

Duktal Sistem: Bu sistemin ana işlevi, sütün üretildiği asinüslerden meme başına taşınmasını sağlayan bir kanal ağı (duktal ağaç) oluşturmaktır. Sayıları 15-20 arasında olan ana duktuslar, retroareolar bölgedeki ampullalara açılır. Bu kanallar, "sinüs laktiferus" adı verilen genişlemiş bir bölümün ardından, meme başı olarak bilinen çöküntülü bir alanda birleşir. Her bir ana duktus, giderek küçülen daha ince kanallara bölünür.

Duktusların histolojik yapısı, boyutlarından bağımsız olarak aynıdır: İç kısımda lümeni döşeyen tek katmanlı bir epitel hücre tabakası ve daha derinde, bazal membranın etrafında yer alan bir dış miyoepitelyal hücre tabakası bulunur. Miyoepitelyal hücreler, kasılma yetenekleri sayesinde lümeni daraltarak sütün ileriye doğru hareketini kolaylaştırır.

Lobüler Sistem: Duktusların uç kısımlarında, memenin süt sentezinden sorumlu fonksiyonel birimleri olan meme lobülleri yer alır. Her bir lobül, terminal bir duktusa açılan ve "asinüs" olarak adlandırılan yaklaşık yirmi adet küçük glandüler yapıdan oluşur. Bu yapıya "terminal duktal lobüler ünite" (TDLU) denir.

Asinüsler de duktuslar gibi çift katmanlı bir yapıya sahiptir: İçteki epitel tabakası sütün sentezini ve salgılanmasını sağlarken, dıştaki miyoepitelyal tabaka bazal membranı çevreler. Miyoepitelyal hücrelerin varlığı, tanısal açıdan büyük önem taşır; zira invaziv karsinomlarda bu hücreler

bulunmaz. Bir meme lezyonunda bu hücrelerin saptanması, lezyonun önceden var olan bir glandüler yapıdan kaynaklandığını gösterir. Günümüzde miyoepitelyal hücreler; düz kas aktini, p63, sitokeratin 5-6 gibi antikorlarla yapılan immünohistokimyasal boyamalar sayesinde kolayca tanımlanabilmektedir. Asinüsleri çevreleyen özelleşmiş bağ dokusuna ise "palleal doku" adı verilir.

Bağ Dokusu (Stroma): Duktuslar ve meme lobülleri; kan ve lenf damarları, sinirler, adipoz (yağ) doku ve fibröz dokudan oluşan bir bağ dokusu ile çevrilidir. Bu stroma, glandüler yapılara besin desteği sağlar ve yapısal destek oluşturur. Adipoz ve fibröz doku oranı, hastadan hastaya ve yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir.[33] Anatomik olarak, fasya süperfisiyalisin derin kısmı memeyi pektoral kastan ayırır. Ön tarafta ise meme ile deri arasında, belirgin bir anatomik veya histolojik sınır olmaksızın adipoz doku yer alır.

Memenin ön yüzeyinde, cilt ile glandüler doku arasında yerleşim gösteren adipoz doku, bu komşu yapılarla arasında keskin bir anatomik ya da histolojik sınır oluşturmaz.

2.2 Memenin Anatomisi

Kadın memesi, anterior (ön) toraks duvarı üzerinde yer alır ve tabanı vertikal olarak ikinci kaburgadan altıncı kaburgaya kadar uzanır[31]. Memenin anatomik sınırları; superior'da (üstte) ikinci veya üçüncü kosta seviyesi, inferior'da (altta) inframamarian kıvrım, medialde (içte) sternumun lateral kenarı ve lateralde (dışta) orta aksiller hat olarak tanımlanır.

Meme dokusunun yaklaşık üçte ikisi pektoralis majör kasının üzerinde bulunurken, geri kalan kısmı serratus anterior ve eksternal abdominal oblik kaslarının üst kısımları ile komşuluk yapar. Meme dokusu, sıklıkla "Spence'in aksiller kuyruğu" olarak adlandırılan bir uzantı ile aksilla (koltuk altı) bölgesine doğru devam eder. Genel olarak meme; deri, subkutan doku ve meme dokusundan oluşur ve iki fasya tabakası içerir [34]. Yüzeyel fasya dermisin hemen derininde, derin fasya ise pektoralis majör kasının fasyasının önünde yer alır [35].

Asıl meme dokusu, dermisin derinindeki yüzeyel fasya içinde bulunur. "Cooper'ın asıcı bağları" adı verilen fibröz bantlar ile deriye tutunurken, "retromammar bursa" (veya boşluk) aracılığıyla pektoralis majör kasının fasyasından ayrılır. Gevşek areolar doku ile dolu olan bu retromammar boşluk, Cooper bağları ile birlikte memenin toraks duvarı üzerinde serbestçe hareket etmesine imkân tanır [35]. Cooper bağları, meme parankimi içinden geçerek dermise dik olarak tutunan

fibröz bağ dokusu şeritleridir. Bu bağların kasılması, meme tümörleriyle ilişkili olarak klinik muayenede ciltte çöküntü görünümüne neden olabilir [31].

Meme dokusu, epiteliyal parankimal elemanlar ve stromadan meydana gelir. Epiteliyal bileşen toplam meme hacminin yaklaşık %10-15'ini oluştururken, geri kalan hacim stromal elemanlara aittir [35]. Meme, 15 ila 20 adet lobdan oluşur. Bu loblar da kendi içlerinde 20 ila 40 arasında değişen sayılarda lobüllere ayrılır. Lobüller, dallanmış tübüloalveolar bezlerden meydana gelir. Her bir lob, ana bir laktiferöz duktusa (süt kanalı) drene olur. Laktiferöz duktuslar, areola altında "laktiferöz sinüs" adı verilen genişlemiş bir alana açılır ve ardından daralmış bir delik ile meme ucuna ulaşır. Loblar arasındaki boşluklar ise adipoz (yağ) doku ile doludur.

Klinik değerlendirme için meme dört kadrana ayrılır: üst-iç, üst-dış, alt-iç ve alt-dış kadrana. Meme hacminin büyük bir kısmı ve aynı zamanda meme tümörlerinin en sık görüldüğü yer üst-dış kadrandır. Unutulmaması gereken en önemli özellik, memenin boyutu, konturu ve yoğunluğunun bireyler arasında önemli ölçüde farklılık göstermesidir. Bireyler arasındaki boyut farkı, epiteliyal bileşenin kendisinden ziyade, loblar arasındaki adipoz dokunun hacmine bağlıdır.

Sarkık olmayan (nonpendulous) bir memede nipple (meme başı), dördüncü interkostal aralık seviyesinde yer alır ve dairesel, pigmente bir doku olan areola ile çevrilidir. Puberte döneminde bu pigmentasyon koyulaşır ve nipple yüzeyden kabarılaşır. Gebelik sırasında ise areola genişler ve pigmentasyon daha da belirgin hale gelir [35]. Areola, yağ bezleri ve apokrin ter bezleri içerir ancak kıl folikülü barındırmaz. Areolanın periferinde yer alan ve "Morgagni tüberkülleri" olarak bilinen nodüler kabarıklıklar, Montgomery bezlerinin açılma noktalarıdır[32]. Bu bezler süt salgılayabilmekte olup, ter bezleri ile meme bezleri arasında bir geçiş evresini temsil ederler. Düz kas demetleri, nipple içine doğru uzanarak çeşitli duyuşal uyarılarla ortaya çıkan nipple ereksiyonundan sorumludur. Genel olarak, nipple-areola bölgesi ve memenin geri kalanı zengin bir duyuşal sinir ağına sahiptir. Bu innervasyon, emen bebeğin uyarısıyla sütün salgılanmasını (milk letdown) başlatan olaylar zincirini tetiklediği için fonksiyonel olarak büyük önem taşır.

Arteriyel ve Venöz Dolaşım:

Meme, kan akımını üç ana arteriyel yoldan alır:

Medialden: İnternal torasik arterin (internal mammarian arter olarak da bilinir) anterior perforan interkostal dalları, memenin medial ve santral kısmını besler ve kanlanmanın %60'ını oluşturur [35].

Lateralden: Aksiller arterden köken alan lateral torasik arterin dalları ve yine aksiller arterin bir dalı olan torakoakromial arterin pektoral dalları, memenin üst-dış kadranını besler ve kanlanmanın %30'undan sorumludur [35].

Posterior'dan: Posterior interkostal arterlerden gelen dallar, memeye kalan kan akımını sağlar [30].

Meme derisinin kanlanması, meme parankimini besleyen daha derin damarlarla bağlantı halinde olan subdermal pleksusa bağlıdır. İnternal torasik arter, perforan ve anterior interkostal dalları aracılığıyla nipple-areola kompleksinin kanlanmasına önemli ve sürekli bir katkı sağlar [36].

Memenin ve göğüs duvarının venöz drenajı, arterlerin seyrini takip eder ve drenaj genellikle aksillaya doğrudur. Venler, nipple çevresinde "circulus venosus" adı verilen anastomotik bir halka oluşturur [35]. Sonuç olarak, bu halkadan ve glanddan gelen venler, internal torasik ve aksiller venlere katılan damarlara drene olur. Üç ana venöz drenaj yolu; internal torasik venin perforan dalları (meme bezinin en büyük venöz drenajını sağlayan pleksus), posterior interkostal venlerin perforan dalları ve aksiller venin dallarıdır [30].

Duyusal İnnervasyon:

Memenin ve anterolateral göğüs duvarının duyuşal innervasyonu, ikinci ila altıncı interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dallarından gelir [37]. Memenin üst kısmındaki derinin innervasyonu, servikal pleksustan kaynaklanan supraklavikular sinirin anterior dalları tarafından sağlanır. Nipple ve areola ise, subdermal bölgede bir pleksus oluşturan ikinci ila beşinci interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dallarından sinir alır. Memeyi innerve eden sinirler aksillaya doğru birleşir. İnterkostobrakial sinir, ikinci interkostal sinirin lateral kutanöz dalıdır [30]. Bu sinir ile aksiller diseksiyon sırasında sıklıkla karşılaşılır ve rezeksiyonu, kolun medial yüzünde his kaybına yol açar.

Lenfatik Drenaj:

Meme kanserinin metastatik yayılımının birincil yolu lenfatik drenajdır. Memenin lenfatik drenajının %75'inden fazlası aksiller lenf nodları aracılığıyla gerçekleşir [35]. Aksiller bölgede genellikle 20 ila 30 adet lenf nodu bulunur[31]. Cerrahlar tarafından tanınan 6 aksiller lenf nodu grubu şunlardır: aksiller ven grubu, eksternal mammarian grup, skapular grup, santral grup, subklavikular grup ve interpektoral grup (pektoralis majör ve minör kasları arasında yer alan Rotter nodları) [35].

Lenf nodu grupları, pektoralis minör kası ile olan ilişkilerine göre seviyelere ayrılır:

Seviye I: Pektoralis minör kasının lateralinde yer alanlar (aksiller ven, eksternal mammarian ve skapular gruplar).

Seviye II: Pektoralis minör kasının yüzeyinde ve derininde yer alanlar (santral ve interpektoral grup).

Seviye III: Pektoralis minör kasının medialinde yer alanlar (subklavikular grup).

Memenin medial kısmının lenfatik drenajı, internal mammarian arterin perforan dallarına eşlik eden lenf damarları yoluyla parasternal lenf nodu grubuna olur [30]. Yüzeyel lenfatikler, karşı meme ve anterior karın duvarı ile bağlantı kurabilir. Bazen supraklavikular (derin servikal) nodlara doğrudan drenaj olabilir ve bu durum ileri evre hastalığın bir göstergesidir.

Metastatik yayılım ve anatomopatolojik yapının belirlenmesi amacıyla aksiller lenf nodları memedeki aksiller lenfatik drenajın izlediği yola göre üçe ayrılmıştır. Buna göre; pektoralis minör kası lateral kenarının lateralinde bulunanlar düzey bir, pektoralis minör kasının arkasında yer alanlar düzey iki, pektoralis minör kasının medial kenarının medialindekiler ise düzey üç lenf nodları olarak nitelendirilir [38].

2.3 Meme Kanseri

2.3.1 Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin de önde gelen nedenlerinden biridir.[1] Hastalığın etyolojisi; genetik, hormonal, demografik ve yaşam tarzı gibi birçok faktörün karmaşık etkileşimine dayanan multifaktöriyel bir yapıya sahiptir. [39]

Cinsiyet ve Yaş: Kadın cinsiyeti, en belirgin risk faktörüdür; kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı erkeklerden yaklaşık 100 kat daha fazladır. Bu durum, kadınların yaşam boyu daha yüksek östrojen ve progesteron stimülasyonuna maruz kalmasıyla ilişkilidir [40]. İleri yaş da önemli bir risk faktörüdür ve vakaların çoğu 50 yaş üstü kadınlarda teşhis edilir [41]. Bir kadının 50-59 yaş aralığında meme kanserine yakalanma olasılığı %2.4 iken, bu oran 70 yaş ve üzerinde %7.0'a yükselmektedir [42]. Genç yaşta (50 yaş altı) konulan teşhisler, genellikle daha agresif tümör tipleriyle ilişkili olduğundan daha kötü bir prognoza sahip olabilmektedir[41].

Coğrafya ve Etnik Köken: Meme kanseri insidansı coğrafi ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Batı ülkelerinde oranlar daha yüksekken, mortalite oranları dünya genelinde benzerdir [43]. Beyaz kadınlarda (100.000'de 131.8) görülmekle birlikte, 45 yaş altı erken başlangıçlı kanser riski ve mortalite oranları Siyah kadınlarda daha yüksektir [44].

Genetik ve Aile Öyküsü

Aile öyküsü, en önemli risk faktörlerinden biridir. Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş, kız evlat) meme kanseri öyküsü olan bir kadının riski iki ila üç kat artmaktadır [45]. Bu artan risk, büyük ölçüde kalıtsal gen mutasyonlarıyla, özellikle de BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkilidir. Bu mutasyonları taşıyan kadınlarda kümülatif kanser riski %70'lerin üzerine çıkabilmektedir[46].

Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler:

Obezite ve Boy Uzunluğu: Obezite, özellikle postmenopozal kadınlarda östrojen pozitif meme kanseri riskini artırmaktadır [47]. Buna karşın, premenopozal kadınlarda yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) daha düşük bir riskle ilişkilendirilmiştir[48]. Benzer şekilde, uzun boylu olmanın da bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir[49].

Fiziksel Aktivite ve Beslenme: Düzenli fiziksel aktivitenin, aile öyküsü olsun veya olmasın tüm kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı kanıtlanmıştır [50]. Düşük yağlı ve lifli, meyve-sebze ağırlıklı bir diyet koruyucu etki gösterirken; kırmızı et, işlenmiş ve yağlı gıdaların tüketimi riski artırmaktadır.

Alkol ve Sigara Tüketimi: Haftada 3-4 kadeh gibi düşük miktarlarda alkol tüketimi dahi meme kanseri riskini artırmaktadır [51]. Benzer şekilde, sigara içmenin de, özellikle ergenlik döneminde başladığında, riski artırdığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur [52, 53].

Hormonal ve Üreme Faktörleri

Yaşam boyu endojen östrojene maruz kalma süresi, riski doğrudan etkileyen bir faktördür.

Menarş, Menopoz ve Doğurganlık:

Erken yaşta adet görme (erken menarş) ve geç yaşta menopoza girme (geç menopoz) riski artırır[54] . Buna karşılık, çok sayıda doğum yapmak (multiparite) ve özellikle bir yıldan uzun süren emzirme öyküsü, riski anlamlı ölçüde azaltan koruyucu faktörlerdir[55] .

Hormon Tedavisi:

Özellikle menopoz sonrası uzun süreli kullanılan kombine (östrojen ve progesteron) hormon replasman tedavilerinin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir [56].

2.3.2 Meme kanserinde prognostik faktörler

Meme kanseri, tek bir hastalık olmaktan ziyade, biyolojik davranışları ve klinik sonuçları açısından büyük farklılıklar gösteren karmaşık bir hastalıklar grubudur. Bu heterojen yapı, her hasta için hastalığın seyrini öngörebilmeyi ve en uygun tedavi yaklaşımını belirleyebilmeyi zorunlu kılar. İşte bu noktada, hastalığın agresifliğini ve nüks potansiyelini anlamamızı sağlayan prognostik faktörler devreye girer. Bu faktörler, onkologların tedavi stratejilerini bireyselleştirmesine olanak tanıyan bir yol haritası sunar[57].

Meme kanserinin tanı ve tedavi sürecinde, hastalığın anatomik yayılımının doğru bir şekilde saptanması, prognostik değerlendirme ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi için esastır. Bu standardizasyonu sağlamak amacıyla dünya genelinde en yaygın olarak kabul edilen sistem, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemidir. Bu sistem, klinisyenler arasında ortak bir dil oluşturarak hasta verilerinin tutarlı bir şekilde sınıflandırılmasına, tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasına ve klinik araştırmaların yürütülmesine olanak tanır.

TNM sistemi, üç temel bileşenin değerlendirilmesine dayanır:

T (Primer Tümör): Bu kategori, primer tümörün boyutunu ve çevre dokularla olan ilişkisini (örneğin, göğüs duvarı veya cilde yayılım) tanımlar. Tümör boyutu, milimetre veya santimetre cinsinden ölçülen en büyük çapına göre sınıflandırılır. Kategori, Tis (karsinoma in situ) gibi non-invaziv lezyonlardan, boyutu ne olursa olsun göğüs duvarına veya cilde yayılım gösteren T4 lezyonlarına kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Tümör boyutu, hastalığın lokal yükünün doğrudan bir göstergesi olup, nüks riski ve sağkalım ile güçlü bir korelasyon gösterir.

N (Bölgesel Lenf Nodları): Bu bileşen, kanserin başlangıç noktasından yakındaki (bölgesel) lenf nodlarına yayılıp yayılmadığını ve yayıldıysa bu yayılımın derecesini belirtir. Meme kanseri için bölgesel lenf nodları başlıca aksiller, supraklaviküler ve internal mammarian nodlardır. Lenf nodu tutulumunun varlığı ve tutulan nod sayısı, hastalığın sistemik yayılım potansiyelini yansıtan en önemli prognostik faktörlerden biridir. Değerlendirme, klinik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle (klinik evreleme, cN) veya cerrahi olarak çıkarılan lenf nodlarının patolojik incelenmesiyle (patolojik evreleme, pN) yapılır. Patolojik evreleme, mikrometastazları dahi saptayabildiği için daha hassas bir değerlendirme sunar.

M (Uzak Metastaz): Bu kategori, kanserin kemik, karaciğer, akciğer veya beyin gibi uzak organlara yayılıp yayılmadığını tanımlar. M0 uzak metastazın olmadığını, M1 ise varlığını ifade eder. Uzak metastazın saptanması, hastalığın Evre IV olarak sınıflandırılmasına neden olur ve bu durum, tedavi yaklaşımını ve prognozu kökten değiştirir.

Prognostik Evre Gruplaması

AJCC'nin 8. baskısı ile birlikte meme kanseri evrelemesinde önemli bir paradigma değişikliği yaşanmıştır. Sistem, sadece anatomik yayılımı (T, N, M) temel alan "Anatomik Evre" gruplamasının yanı sıra, tümörün biyolojik özelliklerini de entegre eden "Prognostik Evre" gruplamasını tanımlamıştır. Bu modern yaklaşımda, T, N ve M kategorilerine ek olarak tümörün histolojik derecesi (Grade), östrojen reseptörü (ER) durumu, progesteron reseptörü (PR) durumu ve HER2 durumu gibi biyolojik belirteçler de nihai evreyi belirlemede kullanılır. Bu sayede, aynı anatomik yayılıma sahip iki hastanın, tümör biyolojilerindeki farklılıklara bağlı olarak farklı prognostik evrelerde sınıflandırılması mümkün hale gelmiş, bu da daha kişiselleştirilmiş bir risk sınıflaması ve tedavi planlaması sağlamıştır.[58, 59].

Tablo 1: Meme kanseri TNM evrelemesi

Kategori	Kısaltma	Açıklama
Primer Tümör (T)	TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
	T0	Primer tümöre dair kanıt yok.
	Tis	Karsinoma in situ: Non-invaziv kanser (bazal membranı aşmamış). • Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ • Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ • Tis (Paget): Altta yatan karsinom olmadan meme başının Paget hastalığı
	T1	Tümör en geniş çapında ≤ 20 mm. • T1mi: Mikoinvazyon (≤ 1 mm) • T1a: > 1 mm, ≤ 5 mm • T1b: > 5 mm, ≤ 10 mm • T1c: > 10 mm, ≤ 20 mm
	T2	Tümör en geniş çapında > 20 mm, ≤ 50 mm.
	T3	Tümör en geniş çapında > 50 mm.
	T4	Tümörün boyutu ne olursa olsun, göğüs duvarına veya cilde doğrudan yayılım. • T4a: Göğüs duvarına yayılım. • T4b: Ciltte ödem, ülserasyon veya satellit nodüller. • T4c: T4a ve T4b'nin birlikte olması. • T4d: İnflamatuvar karsinom.
Bölgesel Lenf Nodları (N)	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
(Patolojik evreleme "pN" baz alınmıştır)	pN0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.
	pN1	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz veya sentinel nod biyopsisinde saptanan internal mammarian mikrometastazlar.

	pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya klinik olarak saptanan internal mammarian lenf nodu metastazı (aksiller nodlar negatifken).
	pN3	≥ 10 aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz veya çeşitli nod gruplarının birlikte tutulumu.
Uzak Metastaz (M)	M0	Uzak metastaz kanıtı yok.
	M1	Uzak metastaz var (örn. kemik, karaciğer, akciğer, beyin gibi uzak organlara yayılım).

Tablo 2: Meme kanseri evrelemesi

Evre (Stage)	Açıklama (T, N, M Kombinasyonları ve Anlamı)
Evre 0	Tis, N0, M0 Kanser non-invazivdir (in situ) ve sadece duktusların veya lobüllerin içindedir. Lenf nodlarına veya uzak bölgelere yayılmamıştır.
Evre IA	T1, N0, M0 Tümör invazivdir ancak küçüktür (en geniş çapında ≤ 2 cm) ve bölgesel lenf nodlarına yayılmamıştır.
Evre IB	T0 veya T1, N1mi, M0 Primer tümör küçüktür veya saptanamamıştır, ancak lenf nodlarında mikrometastaz (≤ 2 mm) vardır.
Evre IIA	T0 veya T1, N1, M0 VEYA T2, N0, M0 • Tümör 2 cm'den küçüktür ve 1-3 aksiller lenf noduna yayılmıştır, VEYA • Tümör 2 cm ile 5 cm arasındadır ancak lenf nodlarına yayılmamıştır.
Evre IIB	T2, N1, M0 VEYA T3, N0, M0 • Tümör 2 cm ile 5 cm arasındadır ve 1-3 aksiller lenf noduna yayılmıştır, VEYA • Tümör 5 cm'den büyüktür ancak lenf nodlarına yayılmamıştır.

Evre IIIA	T0-T2, N2, M0 VEYA T3, N1 veya N2, M0 Genellikle 4-9 aksiller lenf noduna yayılım gösteren veya büyük bir tümörün daha az sayıda noda yayıldığı lokal olarak ileri evre bir kanseri tanımlar.
Evre IIIB	T4, N0-N2, M0 Tümör, boyutundan bağımsız olarak, göğüs duvarına veya cilde yayılmıştır (inflatuar meme kanseri dahil). Bölgesel lenf nodu tutulumu olabilir ancak uzak metastaz yoktur.
Evre IIIC	Herhangi bir T, N3, M0 Yaygın bölgesel lenf nodu tutulumu vardır. Kanser 10 veya daha fazla aksiller lenf noduna, klavikula altındaki/üstündeki nodlara veya internal mamarian nodlara yayılmıştır. Uzak metastaz yoktur.
Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1 Kanser, başlangıç yerinden ve bölgesel yayılımından bağımsız olarak, kemikler, karaciğer, akciğerler veya beyin gibi uzak organlara metastaz yapmıştır.

Tedavi ve Prognozu Yönlendiren Temel Moleküler Belirteçler

Güncel onkolojik yaklaşımda, meme kanseri yalnızca morfolojik özellikleriyle değil, aynı zamanda moleküler profiliyle de sınıflandırılmaktadır. Bu profil, tümörün davranışını anlamada kilit bilgiler sunar.

Tümörün mikroskobik mimarisi ve hücresel özellikleri de prognoz üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Nottingham sistemi ile değerlendirilen histolojik grade, tümör hücrelerinin ne derecede normal dokudan farklılaştığını ortaya koyar. İyi diferansiye (Grade 1) tümörler daha yavaş bir seyir izlerken, kötü diferansiye (Grade 3) tümörlerin agresif potansiyeli ve nüks riski belirgin şekilde daha yüksektir [61]. Benzer şekilde lenfovasküler invazyonun (LVI) tespiti de, özellikle lenf nodları klinik olarak negatif görünen hastalarda gizli bir metastaz riskine işaret eden önemli bir bulgudur [62].

Tablo 3: Bloom Richardson Skorlama Sistemi

	Skor (puan)
Tubulus yapımı Tümörün büyük kısmında (>75) Orta derecede (%10-75) Minimal veya hiç yok (<10)	1 2 3
Nukleus özellikleri Küçük, uniform hücreler Orta derecede boyut ve şekil farkı, nukleol varlığı Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nukleol	1 2 3
Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan) 0-9 10-19 >20	1 2 3

Toplam skor; 3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III

Hormon Reseptörleri (ER ve PR):

Östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri, meme kanseri biyolojisindeki en temel belirteçlerdir. Steroid hormonlar olan östrojen ve progesteron, hücre içine girerek nükleustaki spesifik reseptörlerine bağlanır ve gen transkripsiyonunu aktive ederek hücre büyümesini tetikler. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %75'i ER-pozitif olarak saptanır ve bu tümörler "lüminal" alt tip olarak sınıflandırılır[63]. ER ve/veya PR pozitifliği, genellikle daha iyi diferansiye olmuş, daha yavaş seyirli bir tümöre işaret eder ve endokrin (hormon) tedavisine yanıt olasılığının yüksek olması nedeniyle daha iyi bir prognozla ilişkilidir. Her iki reseptörün birlikte pozitif olması, endokrin tedaviye yanıt oranını %75-80 seviyelerine çıkarmaktadır[64].

HER2 (ERBB2) Onkogeni:

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol alan bir transmembran proteindir. Bu geni kodlayan ERBB2 onkogeninin amplifikasyonu, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15-30'unda görülür ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açar [65]. Tarihsel olarak HER2 pozitifliği; yüksek grade, lenf nodu metastazı ve hormon reseptör negatifliği ile ilişkili agresif bir klinik seyir ve kötü prognoz göstergesiydi. Ancak, HER2'yi hedef alan monoklonal antikorların (örneğin, trastuzumab) geliştirilmesi, bu paradigmayı değiştirmiştir.

Günümüzde HER2, hem bir kötü prognostik faktör hem de hedefe yönelik tedavilerin başarısını öngören kritik bir teranostik (terapötik ve prognostik) belirteçtir [66].

Proliferasyon Hızı ve Hücre Döngüsü Düzenleyicileri:

Tümörün çoğalma hızı, agresifliğinin önemli bir göstergesidir. Bu hız, en yaygın olarak immünohistokimyasal bir belirteç olan Ki-67 antijeninin ekspresyon seviyesi ile ölçülür. Yüksek Ki-67 indeksi, kötü prognoz ve kemoterapiye daha yüksek yanıt olasılığı ile ilişkilidir [67]. Hücre döngüsünü kontrol eden diğer önemli moleküller de prognozda rol oynar. "Genomun koruyucusu" olarak bilinen p53 tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlar, hasarlı DNA'ya sahip hücrelerin çoğalmasına izin verir ve meme kanserlerinin yaklaşık %20-30'unda saptanarak daha kötü bir sonuçla ilişkilendirilir [68]. Benzer şekilde, hücre döngüsünü ilerleten Siklinler (örn. Siklin E) veya apoptozu inhibe eden bcl-2 gibi proteinlerin anormal ekspresyonu da prognozu olumsuz etkileyebilir.

Kalıtsal Gen Mutasyonları (BRCA1/BRCA2):

DNA tamir mekanizmalarında kritik rol oynayan BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki germ hattı (kalıtsal) mutasyonları, yaşam boyu meme kanseri riskini önemli ölçüde artırır. Bu mutasyonlar, özellikle genç yaşta ortaya çıkan, üçlü-negatif (ER/PR/HER2 negatif) veya bilateral meme kanserleri ile ilişkilidir ve spesifik tedavi yaklaşımlarını (örn. PARP inhibitörleri) gerektirebilir [46].

Prognostik Değeri Olan Histopatolojik Alt Tipler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan sınıflama, meme kanserinin morfolojik çeşitliliğini ortaya koyar. Bazı histolojik alt tipler, kendilerine özgü klinik davranışları ve prognozları ile öne çıkar.

İn Situ Karsinomlar (Non-invaziv):

Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS): Süt kanallarının içini döşeyen hücrelerden kaynaklanır ve bazal membranı aşmaz. İnvaziv kanser için bir öncü lezyondur ve prognozu çok iyidir.

Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS): Genellikle klinik veya mamografik bulgu vermeyen, her iki memede de invaziv kanser riskini artıran bir risk belirtecidir [69].

İnvaziv Karsinomlar (En Sık Görülen Tipler):

İnvaziv Duktal Karsinom (Belirgin Bir Özellik Göstermeyen Tip - NOS): Meme kanserlerinin %70-80'ini oluşturan en yaygın tiptir. Heterojen bir gruptur ve prognozu, grade ve moleküler belirteçlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.

İnvaziv Lobüler Karsinom: Yaklaşık %10-15 oranında görülür. Genellikle multifokal ve bilateral olma eğilimindedir. Hücreler arası bağlantı proteini olan E-cadherin kaybı karakteristiktir, bu da hücrelerin tek sıralı zincirler halinde stromayı infiltre etmesine neden olur [70].

Özel Histolojik Tipler (İyi Prognozlu):

Tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom ve müsinöz (kolloid) karsinom gibi alt tipler, genellikle düşük gradeli, hormon reseptörü pozitif ve yavaş seyirli dirler. Bu tümörlerde lenf nodu metastazı riski daha düşüktür ve sağkalım oranları oldukça yüksektir [69].

Özel Histolojik Tipler (Kötü Prognozlu):

Metaplastik Karsinom: Hem epitelyal hem de mezenkimal farklılaşma gösterebilen, nadir ve heterojen bir gruptur. Genellikle üçlü-negatif fenotiptedir ve agresif bir seyre sahiptir.

İnflamatuvar Meme Kanseri: Nadir görülen ancak en agresif meme kanseri formudur. Klinik olarak memede yaygın eritem (kızarıklık), ödem ve sıcaklık artışı ile karakterizedir. Patolojik olarak dermal lenfatiklerin tümör embolileri ile invazyonu saptanır ve prognozu oldukça kötüdür [69].

Diğer Önemli Tipler:

Medüller Karsinom: Genellikle yüksek gradeli olmasına rağmen, belirgin lenfositik infiltrasyon içermesi nedeniyle beklenenden daha iyi bir prognoza sahip olabilen nadir bir tiptir.

Meme Başı Paget Hastalığı: Meme başı ve areolada ekzematöz değişikliklerle kendini gösterir ve altta yatan bir in situ veya invaziv karsinomun varlığına işaret eder.

2.3.3 Meme kanserinde görüntüleme

Meme kanseri yönetiminin temel taşları olan erken tanı, doğru evreleme ve tedavi yanıtının izlenmesi, büyük ölçüde medikal görüntüleme modalitelerine dayanmaktadır. Klinik pratikte mamografi (MG), ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron

emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İdeal bir görüntüleme yöntemi, yüksek tanısal doğruluk (sensitivite ve spesifisite), maliyet-etkinlik, geniş erişilebilirlik ve tekrarlanabilirlik gibi özelliklerin optimal bir dengesini gerektirir [71].

2.3.4 Mamografi (MG)

Mamografi, meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığı randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış temel ve tek tarama yöntemidir [71]. Yumuşak doku radyografisi prensibine dayanan bu yöntem, özellikle 50 yaş üzeri postmenopozal kadın popülasyonunda mortalitede yaklaşık %30'luk bir azalma sağlamıştır. Bununla birlikte, mamografinin tanısal performansı meme dokusunun yoğunluğundan (densitesi) önemli ölçüde etkilenir.

Özellikle premenopozal kadınlarda yaygın olan yoğun (dens) meme dokusu, hem meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür hem de glandüler dokunun tümöral lezyonları maskeleyesi nedeniyle mamografinin duyarlılığını ciddi oranda düşürür [72]. Yoğun memelerde yanlış negatiflik oranları %45'lere ulaşabilmektedir. Ayrıca, geçirilmiş cerrahi veya radyoterapiye bağlı gelişen yapısal bozulmalar, mamografinin benign ve malign lezyonları ayırt etme kapasitesini sınırlayabilir.

Bu kısıtlılıkları standardize etmek ve raporlamada ortak bir dil oluşturmak amacıyla Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) geliştirilmiştir. Bu sistem, lezyonları malignite olasılıklarına göre 0'dan 6'ya kadar kategorize eder [73]:

BI-RADS 0: Ek görüntüleme (ek projeksiyonlar veya USG) veya eski tetkiklerle karşılaştırma gerektiren, sonuçlanmamış tetkik.

BI-RADS 1: Normal, bulgu yok.

BI-RADS 2: Benign (iyi huylu) bulgular (örn. kalsifiye fibroadenom, yağ kisti).

BI-RADS 3: Yüksek olasılıkla benign bulgular (malignite riski < %2). Kısa aralıklı (genellikle 6 ay) takip önerilir.

BI-RADS 4: Şüpheli bulgular. Malignite olasılığı %2 ile %95 arasında değişen geniş bir spektrumu kapsar ve biyopsi gerektirir. Düşük (4A), orta (4B) ve ılımlı yüksek (4C) şüphe olarak alt gruplara ayrılır.

BI-RADS 5: Yüksek olasılıkla malign bulgular (malignite riski $\geq$ %95). Mutlak biyopsi ve cerrahi girişim endikasyonu vardır.

BI-RADS 6: Biyopsi ile malign olduğu kanıtlanmış lezyon (genellikle tedavi öncesi veya tedavi takibinde kullanılır).

BI-RADS 4 ve 5 kategorisindeki lezyonlarda tanı için histopatolojik doğrulama şarttır. Güncel yaklaşım, cerrahi (eksizyonel) biyopsi yerine, daha az invaziv olan ve tedavi planlaması için yeterli doku sağlayan perkütan kor iğne biyopsisinin öncelikli olarak tercih edilmesidir [74].

2.3.5 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, mamografiyi tamamlayıcı temel modalite olup, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi en önemli avantajıdır. Özellikle mamografik olarak yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda, mamografide saptanan lezyonların solid-kistik ayrımında ve palpabl kitlelerin değerlendirilmesinde kritik rol oynar [75]. 35 yaş altı genç popülasyonda ve gebelerde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, meme implantlarının değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemler (biyopsi, drenaj) için rehberlik amacıyla yaygın olarak kullanılır.

2.3.6 Sintimamografi (SMG)

Mamografi ve USG'nin tanısal ikilemede kaldığı (örneğin dens meme, şüpheli mikrokalsifikasyonlar, cerrahi skar dokusu) durumlarda kullanılan fonksiyonel bir nükleer tıp yöntemidir. En sık kullanılan ajan, Teknesyum-99m metoksi-izobütil-izonitril (Tc-99m MIBI)'dir[76, 77]. Bu ajanın tümör hücrelerindeki tutulumu, artmış mitokondriyal aktivite ve P-glikoprotein ekspresyonu ile ilişkilidir.

Yapılan meta-analizler, Tc-99m MIBI sintimamografisinin meme kanseri saptamada %85 duyarlılık ve %87 özgüllük oranlarına sahip olduğunu göstermiştir [78]. Aksiller lenf nodu metastazlarının saptanması ve kemoterapi yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Ancak, 1 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılığının belirgin olarak düşmesi ve fibroadenom veya mastit gibi aktif benign durumlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmesi temel kısıtlılıklarıdır.

2.3.7 Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

PET/BT, tümör hücrelerinin artmış glikoz metabolizmasını görüntüleyen fonksiyonel bir hibrit yöntemdir. En sık kullanılan radyofarmasötik ^{18}F -Florodeoksiglukoz (^{18}F -FDG)'dur. Meme kanserinde primer lezyonun saptanmasından (özellikle düşük grade'li veya küçük tümörlerde) ziyade, sistemik evreleme amacıyla kullanılır [22, 79]. Lokal ileri evre (Evre IIB-III) veya metastatik (Evre IV) meme kanserinde bölgesel lenf nodu yayılımının ve uzak organ metastazlarının (kemik, karaciğer, akciğer) saptanmasında, tedavi yanıtının (özellikle neoadjuvan kemoterapi) değerlendirilmesinde ve nüks şüphesinde üstün bir yöntemdir.

2.3.8 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Meme MRG, iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadan, gadolinyum bazlı kontrast ajanlar yardımıyla tümörün anjiyogenezini (damarlanmasını) ve morfolojisini detaylı olarak gösteren bir yöntemdir. Bilinen tüm görüntüleme modaliteleri arasında invaziv meme kanserini saptamada en yüksek duyarlılığa (genellikle >%90) sahiptir [80].

Başlıca kullanım endikasyonları şunlardır [81]:

Yüksek Riskli Kadınlarda Tarama: BRCA gen mutasyonu taşıyıcıları veya güçlü aile öyküsü olan kadınlarda mamografiye ek olarak yıllık tarama amaçlı kullanılır.

Preoperatif Evreleme: Tanı konmuş meme kanserinde, memedeki tümör yaygınlığını (multifokalite/multisentrisite) değerlendirmek, özellikle invaziv lobüler kanserlerde tümör boyutunu daha doğru belirlemek.

Neoadjuvan Tedavi Yanıtının İzlenmesi: Kemoterapiye yanıtı en doğru değerlendiren yöntemdir.

Problem Çözücü: Mamografi ve USG'de şüpheli ancak tanı konulamayan lezyonlarda.

İmplant Değerlendirmesi: Silikon implant rüptürlerini ve implant çevresindeki kanser şüphesini değerlendirmede.

MRG'nin en önemli kısıtlılığı, yüksek duyarlılığına rağmen özgüllüğünün daha düşük olmasıdır. Bu durum, benign lezyonların da kontrast tutabilmesi nedeniyle gereksiz biyopsilere (yanlış pozitiflik) yol açabilir.

2.3.9 Entegre PET/MRG (Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme)

PET/MRG, son yıllarda klinik kullanıma giren ve PET'in sağladığı moleküler/metabolik bilgiyi MRG'nin sunduğu üstün yumuşak doku çözünürlüğü ile birleştiren hibrit bir görüntüleme teknolojisidir. PET/BT'ye kıyasla en belirgin avantajı, BT komponentinin olmaması nedeniyle hastanın aldığı iyonlaştırıcı radyasyon dozunun belirgin olarak düşük olmasıdır. Bu durum, özellikle genç hastalarda ve takipte tekrarlayan görüntüleme gerektiren hasta gruplarında önemlidir.

FDG PET/MRG, meme kanserinde, lokal tümörün (T evresi) değerlendirilmesinde MRG'nin yüksek yumuşak doku kontrastı ve yüksek uzaysal çözünürlüğü ile, lenf nodu metastazlarının (N evresi) ve uzak metastazların (M evresi) saptanmasında PET'in tüm vücut metabolik tarama gücünü tek bir seansta birleştirir. Bu "tek durak" yaklaşımı, özellikle lokal ileri evre meme kanserinin ilk evrelemesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/BT ve tek başına MRG'ye kıyasla potansiyel avantajlar sunmaktadır [82].

2.4 Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET)

2.4.1 Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) Fiziksel Prensipleri ve Hibrit Görüntüleme Teknolojileri

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), vücuttaki biyokimyasal ve metabolik süreçleri kantitatif olarak görüntüleyebilen, non-invaziv bir nükleer tıp yöntemidir. Teknolojinin temelinde, pozitron yayan bir radyofarmasötüğün enjeksiyonu sonrası gerçekleşen ve "anihilasyon" (yok olma) olarak bilinen temel bir fiziksel süreç yatar. Bu süreçte, radyoaktif bozunma sonucu ortaya çıkan pozitif yüklü bir pozitron, doku içinde kısa bir mesafe kat ettikten sonra negatif yüklü bir elektron ile karşılaşır. Bu birleşme, her ikisinin de kütlelerinin enerjiye dönüşmesiyle sonuçlanır ve birbirine 180 derece zıt yönde hareket eden, her biri 511 kiloelektron-volt (keV) sabit enerjiye sahip iki gama fotonu ortaya çıkarır[83].

PET sisteminin çalışma prensibi, bu iki fotonun eş zamanlı olarak saptanmasına dayanır. Tarayıcının etrafını çevreleyen halka şeklindeki dedektörler, bu foton çiftini çok dar bir zaman penceresi içinde (nanosaniyeler mertebesinde) algıladığında, bu olay bir "koinsidans" (eşleşme) olarak kaydedilir. Bu eş zamanlı saptama, annihilasyon olayının, iki dedektörü birleştiren varsayımsal bir doğru olan "yanıt çizgisi" (Line of Response - LOR) üzerinde bir yerde

gerçekleştiğini gösterir. Milyonlarca LOR verisinin toplanması ve gelişmiş algoritmalarla yeniden yapılandırılmasıyla, radyofarmasötik vücuttaki üç boyutlu dağılım haritası oluşturulur[84].

Sinyal Kalitesini Etkileyen Faktörler ve Dedektör Teknolojisi

İdeal bir PET görüntüsü yalnızca "gerçek" koincidanslardan oluşsa da, pratikte sinyal-gürültü oranını ve görüntü kalitesini düşüren iki istenmeyen olay türü mevcuttur: saçılım (scatter) ve rastgele (random) koincidanslar. Saçılım tipi koincidans, anihilasyon fotonlarından en az birinin vücut dokularıyla etkileşime girip (Compton saçılması) yönünü değiştirmesi, ancak enerjisini kısmen kaybetmesine rağmen yine de dedektör çifti tarafından eş zamanlı olarak algılanmasıyla oluşur. Bu durum, olayın yanlış bir LOR üzerinde konumlandırılmasına neden olur. Rastgele koincidans ise, tamamen farklı iki ayrı anihilasyon olayından kaynaklanan iki fotonun, şans eseri aynı anda dedektör çiftine ulaşmasıyla meydana gelir ve sinyal olarak kabul edilir[83, 85].

Bu gürültü faktörleriyle mücadele etmek ve sinyali en verimli şekilde yakalamak için PET dedektör teknolojisi sürekli olarak gelişmektedir. Modern PET tarayıcıları, on binlerce küçük sintilasyon kristalinden oluşan dedektör halkalarına sahiptir. Bu kristallerin görevi, 511 keV'lik yüksek enerjili gama fotonlarını durdurmak ve enerjilerini görünür ışığa dönüştürmektir. Bizmut germanat (BGO) gibi eski nesil kristaller yüksek durdurma gücüne sahipken, lutesyum oksitortosilikat (LSO) ve lutesyum-itriyum oksitortosilikat (LYSO) gibi modern kristaller, hem yüksek durdurma gücü hem de çok daha hızlı ışık yayma (kısır sönümleme süresi) özelliklerini bir arada sunar[86].

Bu hızlı kristaller, Time-of-Flight (TOF) PET teknolojisinin geliştirilmesine olanak tanımıştır. TOF-PET, iki fotonun zıt dedektörlere varış zamanları arasındaki pikosaniye düzeyindeki farkı ölçerek, anihilasyon olayının LOR üzerindeki konumunu daha hassas bir şekilde tahmin eder. Bu ek bilgi, özellikle vücut kitle indeksi yüksek hastalarda sinyal-gürültü oranını önemli ölçüde artırarak daha net ve kantitatif olarak daha doğru görüntüler elde edilmesini sağlar[87].

Hibrit Görüntüleme: PET/BT ve PET/MRG

PET'in en önemli sınırlılığı, yüksek metabolik bilgi sunmasına rağmen görece düşük uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve anatomik detayları yetersiz göstermesidir. Bu eksikliği gidermek için PET tarayıcıları, anatomik görüntüleme yöntemleriyle birleştirilerek hibrit sistemler oluşturulmuştur.

PET/BT (PET/CT): Klinik pratikte standart haline gelen PET/BT, PET'in fonksiyonel verilerini Bilgisayar Tomografi'nin (BT) sağladığı detaylı anatomik harita ile birleştirir. Bu füzyon, metabolik olarak aktif bir lezyonun tam anatomik yerleşimini, boyutunu ve çevre dokularla ilişkisini net bir şekilde ortaya koyar. Ayrıca BT, PET için kritik bir rol daha üstlenir: atenüasyon düzeltmesi. Fotonların vücut dokuları tarafından soğurulması veya saçılması (atenüasyon), özellikle vücudun derinliklerindeki sinyallerin zayıflamasına neden olur. PET/BT'de, BT taraması sırasında hastanın vücuduna ait bir atenüasyon haritası oluşturulur ve bu harita, PET verilerindeki foton kaybını matematiksel olarak düzelterek kantitatif doğruluğu ve görüntü kalitesini önemli ölçüde artırır[85].

PET/MRG (PET/MRI): Hibrit görüntülemenin en yeni ve gelişmiş formunu temsil eden PET/MRG, PET'in metabolik verilerini Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin (MRG) sunduğu üstün yumuşak doku kontrastı ve fonksiyonel görüntüleme parametreleri ile birleştirir. MRG'nin iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi, özellikle pediatrik hastalarda ve tekrarlayan taramalar gerektiren durumlarda önemli bir avantajdır. PET/MRG, tek bir seansta metabolizma, anatomi, hücresel yoğunluk ve perfüzyon gibi çoklu parametreleri değerlendirme potansiyeli sunar[88].

Ancak PET ile MRG'nin entegrasyonu, önemli mühendislik zorluklarını beraberinde getirmiştir. Geleneksel PET dedektörlerindeki foton çoğaltıcı tüpler (PMT), MRG'nin güçlü manyetik alanından etkilenir. Bu nedenle PET/MRG sistemlerinde, manyetik alana duyarlı olmayan çıkış fotodiyotları (APD) veya silikon foton çoğaltıcılar (SiPM) gibi katı hal dedektörleri kullanılır. Bir diğer önemli zorluk ise MR-temelli atenüasyon düzeltmesidir (MRAC). BT'nin aksine, MRG sinyali dokuların fotonları zayıflatma kapasitesiyle doğrudan ilişkili değildir. Özellikle kemik gibi MRG'de sinyalsiz görünen dokuların atenüasyon değerlerini doğru bir şekilde hesaplamak zordur. Bu sorunu çözmek için Dixon veya UTE (Ultrashort Echo Time) gibi özel MR sekansları kullanılarak vücut dokuları (yağ, su, hava, kemik) farklı segmentlere ayrılır ve bu segmentlere ait atenüasyon haritaları oluşturulur [89]. Bu teknik zorlukların aşılmasıyla, PET/MRG onkoloji, nöroloji ve kardiyoloji alanlarında güçlü ve çok yönlü bir araştırma ve klinik görüntüleme aracı olarak yerini almaktadır.

2.4.2 PET Görüntülemede Kullanılan Radyofarmasötikler ve ¹⁸F-FDG'nin Biyokimyasal Temelleri

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), vücuttaki spesifik biyolojik yolları hedef alan ve pozitron yayan bir radyoizotop ile işaretlenmiş radyofarmasötikler aracılığıyla fonksiyonel ve metabolik

bilgi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Görüntülenen sürecin özgünlüğü, kullanılan radyoizotopun seçimine ve onun bağlandığı molekülün biyolojik davranışına bağlıdır. PET'te kullanılan radyoizotoplar genellikle karbon-11 (^{11}C), azot-13 (^{13}N) ve oksijen-15 (^{15}O) gibi, vücuttaki organik bileşiklerin doğal yapıtaşları olan "biyojenik" elementlerdir. Bu izotoplar, hemen her biyolojik moleküle dahil edilebilme esnekliği sunsa da, çok kısa yarı ömürleri (sırasıyla ~20, ~10 ve ~2 dakika) nedeniyle üretimleri için görüntülemenin yapıldığı merkezde bir siklotron bulunmasını zorunlu kılar [90].

Bu lojistik zorluğun aksine, flor-18 (^{18}F), yaklaşık 110 dakikalık görece uzun yarı ömrü ile merkezi bir tesiste üretilip evre hastanelere dağıtılabilme imkânı sunar. Bu pratik avantaj, ^{18}F 'i klinik PET görüntülemede en yaygın kullanılan radyonüklid haline getirmiştir [91]. Klinik onkolojide kullanılan en yaygın PET radyofarmastiği, bir glukoz analogu olan ^{18}F -Florodeoksiglukoz'dur (^{18}F -FDG). Bu radyofarmasötiğin onkolojideki merkezi rolü, birçok malign hücrenin sergilediği temel bir metabolik fenotipe dayanmaktadır: artmış glukoz alımı ve glikoliz hızı (Warburg etkisi) [92]. Tümör hücreleri, kontrolsüz proliferasyonları için gereken enerjiyi ve biyosentetik öncüleri sağlamak amacıyla normal dokulara kıyasla çok daha yüksek oranda glukoz tüketir. Bu sürec, hücre membranındaki glukoz taşıyıcı proteinlerin (zellikle GLUT1) ve glikolizin ilk basamağını katalizleyen heksokinaz enziminin (zellikle heksokinaz II) aktivitesindeki artışla karakterizedir [93].

^{18}F -FDG'nin hücre içindeki birikim mekanizması, "metabolik tuzaklama" prensibine dayanır:

Hücreye Alım: ^{18}F -FDG, yapısal olarak glukozu benzediği için aynı GLUT taşıyıcıları aracılığıyla kanser hücresinin içine taşınır.

Fosforilasyon: Hücre içinde, heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilerek ^{18}F -FDG-6-fosfata dnstrlr. Bu aşama, molekülün hücre içinde hapsolmasını sağlar.

Metabolik Tuzaklanma: Normal glukoz-6-fosfat, glikolitik yolağın sonraki basamaklarına devam ederken, ^{18}F -FDG-6-fosfat farklı kimyasal yapısı nedeniyle bu enzimatik reaksiyonlara katılamaz. Aynı zamanda, birçok kanser hücresinde bu fosfat grubunu geri sken glukoz-6-fosfataz enziminin aktivitesi de düşüktür. Sonuç olarak, ^{18}F -FDG-6-fosfat daha ileri metabolizmaya giremez ve defosforile olup hücre dışına çıkamaz, böylece hücre içinde birikir [91, 93].

Bu birikimin yoğunluğu, doğrudan hücrenin glukoz metabolizması hızıyla orantılıdır. Bu sayede PET taraması, yüksek metabolik aktiviteye sahip malign dokuları "sıcak noktalar" olarak görünür kılar.

Klinik Uygulama ve Sınırlılıklar

Optimal görüntü kalitesi için, hastalardan tarama öncesi 4-6 saat aç kalmaları istenir ve kan glukoz seviyesinin genellikle 200 mg/dL'nin altında olması kontrol edilir. ¹⁸F-FDG enjeksiyonunu takiben, radyofarmasötüğün vücuda dağılması ve tümör dokusunda birikmesi için yaklaşık 60 dakikalık bir bekleme (uptake) süresinin ardından taramaya başlanır.

¹⁸F-FDG PET/BT; akciğer kanseri, lenfoma, malign melanoma, baş-boyun, özefagus ve kolorektal kanserler gibi birçok tümör tipinde başlangıç evrelemesi, tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesi ve nüks saptanmasında kanıta dayalı bir değere sahiptir [5]. Bununla birlikte, ¹⁸F-FDG'nin etkinliğinin düşük olduğu durumlar da vardır. Prostat kanseri, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve iyi diferansiye hepatoselüler karsinom gibi bazı maligniteler düşük FDG tutulumu gösterirler. Benzer şekilde, inflamasyon ve enfeksiyon gibi benign süreçler de yüksek glukoz metabolizması sergileyerek yanlış pozitif bulgulara neden olabilir. Bu sınırlılıklar, bulguların daima klinik ve diğer radyolojik verilerle birlikte yorumlanmasını gerektirir [94].

2.4.3 PET kantifikasyonu

¹⁸F-FDG PET/BT, onkolojik pratikte tümör evrelemesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin saptanması gibi alanlarda önemli bir rol oynamaktadır. Görüntülerdeki metabolik aktivitenin görsel olarak yorumlanmasının yanı sıra, bu aktivitenin sayısal olarak ifade edilmesi, hem prognostik bilgi sağlamak hem de tedavi etkinliğini objektif kriterlere dayandırmak için kritik öneme sahiptir. Bu ihtiyaca yanıt olarak, PET verilerinden elde edilen çeşitli semi-kantitatif parametreler geliştirilmiştir [95]. Bu parametrelerden günlük klinik pratikte en sık kullanılan, standardize edilmiş tutulum değeri (Standardized Uptake Value - SUV)'dir. SUV, ilgi alanındaki (region of interest - ROI) radyoaktivite konsantrasyonunun, hastaya enjekte edilen total aktivite miktarına ve genellikle hastanın vücut ağırlığına bölünerek normalize edilmesiyle elde edilen semi-kantitatif bir ölçüttür. Bu normalizasyon, farklı hastalar ve farklı taramalar arasında karşılaştırma yapabilme olanağı sunar. SUV hesaplaması, enjeksiyon zamanı, enjekte edilen aktivite ve hastanın

ağırlığı gibi verilerin doğruluğuna duyarlıdır ve modern PET sistemleri bu hesaplamayı bozunma düzeltmesini de içerecek şekilde otomatik olarak gerçekleştirir [96].

Klinik pratikte en yaygın kullanılan parametre olan SUVmaks, tümör içindeki tek bir vokselin (üç boyutlu piksel) sahip olduğu en yüksek SUV değerini ifade eder. Ölçümünün kolay olması, kullanıcıdan bağımsız ve yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olması, yaygın kullanımının temel nedenleridir. Ancak en önemli sınırlılığı, tümörün genel metabolik yükünü ve heterojenitesini yansıtmamasıdır. Sadece tek bir voksele dayandığı için görüntüdeki istatistiksel gürültüden (noise) kolayca etkilenebilir ve tümörün gerçek biyolojisini tam olarak temsil etmeyebilir [97].

SUVmaks'ın gürültüye olan duyarlılığını azaltmak amacıyla geliştirilen SUVpeak, tümörün en aktif bölgesine yerleştirilen standart boyutlu (genellikle 1 cm³'lük küresel bir ROI) bir hacim içindeki ortalama SUV değeridir. Tek bir voksel yerine küçük bir hacmin ortalamasını aldığı için teorik olarak SUVmaks'tan daha sağlam bir ölçüttür. Ancak, bu ROI'nin nasıl tanımlanacağına dair evrensel bir standart olmaması, klinik kullanımını sınırlamaktadır [95, 97].

Tümörün sadece en aktif noktası yerine, toplam metabolik yükünü yansıtan parametrelerin prognostik olarak daha değerli olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla volumetrik sayısal parametreler geliştirilmiştir. Metabolik Tümör Hacmi (Metabolic Tumor Volume - MTV) belirlenen bir SUV eşik değerinin üzerindeki tümör hacmini, mililitre (mL) veya santimetreküp (cm³) cinsinden ifade eder. MTV, tümörün metabolik olarak aktif olan hacmini yansıtır. Total Lezyon Glikolizi (Total Lesion Glycolysis - TLG) ise MTV ile bu hacim içindeki ortalama SUV değerinin (SUVmean) çarpılmasıyla elde edilir ($TLG = MTV \times SUV_{mean}$). Bu parametre, hem tümörün metabolik hacmini hem de bu hacimdeki ortalama glukoz kullanım yoğunluğunu birleştirerek toplam glikolitik aktivite hakkında en kapsamlı bilgiyi sunar [98].

Teorik olarak üstün olan bu yaklaşımların önündeki en büyük engel, MTV'yi belirlemek için gereken segmentasyon işleminin standartlaştırılmamış olmasıdır. Kullanılan segmentasyon yöntemine bağlı olarak MTV ve TLG değerleri önemli ölçüde değişebilmekte, bu da bu parametrelerin rutin klinik kullanımını kısıtlamaktadır[99].

Metabolik olarak aktif tümör hacminin sınırlarını belirlemek için çeşitli segmentasyon yöntemleri mevcuttur:

Eşik Değer Tabanlı Yöntemler (Threshold-based): En yaygın kullanılan yarı otomatik yöntemlerdir.

Sabit Mutlak Eşik: SUV değeri 2.5 gibi önceden belirlenmiş sabit bir eşiğin üzerindeki tüm vokseller tümöre dâhil edilir. Uygulaması kolaydır ancak düşük FDG tutulumlu tümörlerde hacmi eksik, yüksek tutulumlu tümörlerde ise fazla hesaplayabilir.

Sabit Rölatif Eşik: Tümörün SUVmaks değerinin belirli bir yüzdesi (örn. %40, %42 veya %50) eşik olarak kullanılır. Bu yöntem, heterojen FDG dağılımına sahip tümörlerde hacmi olduğundan daha düşük değerde hesaplama riski taşır.

Geri Plan Tabanlı Eşik: Karaciğer veya kan havuzu gibi bir referans dokudaki ortalama SUV değerine göre dinamik bir eşik belirlenir. Teorik olarak daha adaptif olsa da referans ROI'nin yerleşiminden etkilenir.

İleri Düzey Algoritmalar: Gradyan tabanlı (tümör kenarlarındaki aktivite değişimini kullanan) veya istatistiksel modellemeye dayalı daha karmaşık algoritmalar da mevcuttur. Bu yöntemler daha doğru sınırlar çizmeyi amaçlasa da, daha karmaşık ve daha az yaygındırlar [99].

Sonuç olarak, kantitatif PET analizinde SUVmaks, basitliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle klinik standart olmaya devam etmektedir. MTV ve TLG gibi volumetrik parametreler, özellikle prognostik değerlendirmede daha güçlü veriler sunma potansiyeline sahip olmakla birlikte, bu metriklerin güvenilir ve tutarlı bir şekilde ölçülebilmesi için segmentasyon yöntemlerinin standardizasyonu ve harmonizasyonu gerekmektedir.

2.4.4 Radyomiks

Medikal onkolojide tıbbi görüntülemenin rolü, son yıllarda anatomik lezyon saptama ve tanısal bir araç olma rolünden, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine yön veren kantitatif bir disipline doğru evrilmektedir. Bu dönüşümün merkezinde, tıbbi görüntülerin insan gözünün algılayabileceğinin ötesinde bilgiler içerdiği varsayımına dayanan Radyomiks (Radiomics) alanı yer almaktadır [26, 100]. Radyomiks, bilgisayar destekli algoritmalar kullanarak medikal görüntülerden (BT, MRG, PET gibi) çok sayıda kantitatif özelliğin yüksek verimle çıkarılması ve bu özelliklerin klinik, genetik ve prognostik verilerle ilişkilendirilmesi sürecidir [101]. Temel hipotezi, görüntü tabanlı

bu "radyo-fenotiplerin", tümörün altta yatan genomik ve proteomik özelliklerini, dolayısıyla biyolojik davranışını yansıttığıdır [102].

Tümörler, genetik mutasyonlar, klonal evrim, hipoksi, anjiyogenez ve nekroz gibi süreçler nedeniyle hem hücresel hem de mikroçevresel düzeyde belirgin bir heterojenite sergiler. Bu biyolojik heterojenite, tedavi direncine ve agresif klinik seyre yol açan en önemli faktörlerden biridir [4]. Geleneksel biyopsi yöntemleri, tümörün sadece küçük bir parçasını örneklediği için bu karmaşık yapıyı tam olarak yansıtmakta yetersiz kalır. Radyomiks, bu sınırlılığa non-invaziv bir çözüm sunmaya çalışır; görüntüleme yöntemleri tüm tümör hacmini kapsayabildiğinden, görüntüdeki sinyal yoğunluğu veya aktivite dağılımındaki uzaysal varyasyonlar, altta yatan biyolojik heterojenitenin bir yansıması olarak kabul edilir. Dolayısıyla, görüntüdeki heterojenitenin kantitatif analizi, tümörün biyolojik agresifliği hakkında değerli bilgiler sunma potansiyeli taşır [101, 103].

Radyomiks analizinin en önemli bileşenlerinden biri tekstür analizidir. Tekstür, bir görüntüdeki piksel veya voksel yoğunluklarının uzaysal dağılımını, düzenini ve ilişkilerini tanımlayan matematiksel bir kavramdır. Gözle yapılan niteliksel değerlendirmenin aksine, tekstür analizi, bu görsel paternleri kantitatif ve tekrarlanabilir özelliklere dönüştürür. Bu özellikler genellikle istatistiksel, model tabanlı ve dönüşüm tabanlı yöntemlerle hesaplanır.

İstatistiksel Yaklaşımlar: En yaygın kullanılan yöntemlerdir ve kendi içinde farklı düzeylere ayrılır:

Birinci Düzey İstatistikler (Histogram Analizi): Bir ilgi alanındaki (ROI) piksellerin/voksellerin yoğunluk dağılımını (histogramını) inceler. Ortalama, standart sapma, çarpıklık (skewness), basıklık (kurtosis) ve entropi (düzensizlik) gibi parametreler üretir. Bu metrikler, tümörün genel yoğunluk dağılımı hakkında bilgi verir ancak piksellerin uzaysal ilişkilerini göz ardı eder [103, 104].

İkinci ve Yüksek Düzey İstatistikler: Komşu pikseller arasındaki uzaysal ilişkileri analiz ederek gerçek tekstür bilgisini ortaya çıkarır. En bilinen yöntem, Gri Seviye Eş-Oluşum Matrisi (Grey Level Co-occurrence Matrix - GLCM)'dir. GLCM, belirli bir yönde ve uzaklıkta, farklı yoğunluktaki piksel çiftlerinin ne sıklıkla bir arada bulunduğunu hesaplar. Bu matristen homojenite, enerji, kontrast, korelasyon gibi birçok tekstür özelliği türetilir. Bir diğer yöntem olan

Koşu Uzunluğu Matrisi (Run-Length Matrix - RLM) ise, belirli bir yönde aynı yoğunluktaki ardışık piksellerin uzunluklarını analiz ederek tekstürün kabalığı veya inceliği hakkında bilgi sağlar [105].

Model ve Dönüşüm Tabanlı Yaklaşımlar: Fraktal analiz gibi yöntemler, tümörün geometrik karmaşıklığını ve pürüzlülüğünü ölçerken; Fourier veya dalga (wavelet) dönüşümleri gibi teknikler, görüntüyü farklı frekans veya ölçek bileşenlerine ayırarak analiz eder [104].

Klinik Uygulamalar ve Modalitelere Göre Değerlendirme

Tekstür analizi, çeşitli görüntüleme modalitelerinde benign-malign ayrımı, prognostik değerlendirme ve tedavi yanıtını öngörmeye umut verici sonuçlar göstermiştir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT'de yapılan çalışmalar, malign lezyonların genellikle daha heterojen tekstür paternleri sergilediğini ve bu heterojenitenin kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle akciğer, karaciğer ve kolorektal kanserlerde, BT tekstür özellikleri tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmeye standart ölçümlere (örn. RECIST) kıyasla ek bilgiler sunabilmektedir [106].

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG'de tekstür analizi, özellikle Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DCE-MRI) gibi fonksiyonel sekanslarla birleştirildiğinde güçlü sonuçlar vermektedir. ADC haritalarındaki heterojenite, tümörün hücresel yoğunluğundaki ve agresifliğindeki farklılıkları yansıtabilirken, DCE-MRG'deki kontrastlanma paternlerinin analizi anjiyogenez ve vasküler permeabilite hakkında bilgi sunabilir [107].

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): ^{18}F -FDG PET görüntülerindeki aktivite dağılımının heterojenitesi, doğrudan tümörün glukoz metabolizmasındaki uzaysal farklılıkları yansıtır. Yapılan çalışmalar, yüksek metabolik heterojenitenin (düşük homojenite, yüksek entropi gibi) baş-boyun, özefagus, serviks ve akciğer kanserlerinde kötü prognoz, tedavi direnci ve artmış nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PET tabanlı tekstür analizi, prognostik bilgide standart SUVmaks değerinin ötesine geçme potansiyeline sahiptir [108, 109].

Radyomiks ve tekstür analizinin büyük potansiyeline rağmen, rutin klinik uygulamaya geçmesinin önünde önemli engeller bulunmaktadır:

Standardizasyon ve Tekrarlanabilirlik Eksikliği: En büyük zorluktur. Görüntü elde etme (acquisition) ve yeniden yapılandırma (reconstruction) protokollerindeki farklılıklar, tekstür özelliklerini önemli ölçüde etkileyebilir. Farklı yazılımlar, aynı özelliği farklı matematiksel formüllerle hesaplayabilir [110].

Segmentasyon Sorunu: Analiz edilecek tümör hacminin (ROI) doğru ve tutarlı bir şekilde çizilmesi kritiktir. Manuel segmentasyon gözlemciler arası değişkenliğe açıkken, otomatik yöntemlerin doğruluğu henüz mükemmel değildir.

Uzaysal Çözünürlük: Özellikle PET gibi görece düşük uzaysal çözünürlüğe sahip modalitelerde, küçük lezyonlarda veya parsiyel volüm etkisinden etkilenen bölgelerde güvenilir tekstür analizi yapmak zordur.

Biyolojik Doğrulama: Belki de en temel felsefi zorluk, hesaplanan matematiksel bir tekstür özelliğinin, altta yatan hangi spesifik biyolojik süreçle (hipoksi, proliferasyon, nekroz vb.) ilişkili olduğunun net olarak anlaşılamamasıdır. Bu "kara kutu" sorunu, sonuçların biyolojik olarak yorumlanmasını güçleştirmektedir [111].

Sonuç olarak, radyomiks ve tekstür analizi, tıbbi görüntülemekten elde edilen verinin derinliğini ve klinik değerini artırma potansiyeli taşıyan heyecan verici bir alandır. Ancak, bu yöntemlerin "görüntüleme biyobelirteçleri" olarak klinikte yaygın kabul görmesi için, uluslararası standartların oluşturulması, metodolojik şeffaflığın artırılması ve elde edilen özelliklerin biyolojik olarak doğrulanmasına yönelik kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonunun Seçimi

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Etik Komisyonundan onay (Araştırma no: 2025 - 890) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında kurulu GE Signa 3T PET/MR (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) kullanılarak Şubat 2016-Ağustos 2025 tarihleri arasında meme duktal malign neoplazmi tanısı alan 107 hastada tedavi öncesinde yapılan rutin klinik tüm vücut ^{18}F FDG PET/MR görüntülemesine ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Histopatolojik olarak meme duktal karsinom tanısı almış, primer evreleme amacıyla tüm vücut ve meme koilli lokal ^{18}F FDG PET/MR görüntülemesi yapılmış, görüntülemeler öncesinde cerrahi yapılmamış, KT veya RT almamış, PET/MR incelemesi sonrası neoadjuvan tedavi almadan en geç 1 ay içerisinde opere edilen (PET ve operasyon arasında tedavi almamış) erişkin (18 yaş üstü) kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. TNM evreleme sistemine göre uzak metastaz (M1) veya ileri evre lenfatik tutulum (N2b ve üzeri; parasternal, supraklaviküler, infraklaviküler) gösteren hastalar, tüm vücut ^{18}F -FDG PET/MR bulgularına dayanarak çalışmadan dışlanmıştır.

3.2 ^{18}F FDG PET/MR Görüntüleme Protokolü

Çalışmaya dâhil edilen hastaların PET/MR görüntülemeleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart PET/MR görüntüleme protokolüne uygun olarak yapıldı.

PET/MR görüntülemeleri öncesinde hasta en az 4 ila 6 saat aç kalmakta, intravenöz yoldan ^{18}F FDG enjeksiyonu yapılmadan önce hastanın açlık kan şekerinin 200 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. Hastalara intravenöz yoldan 0,05 mCi/kg ^{18}F FDG enjeksiyonu yapılmakta, enjeksiyon yapıldıktan yaklaşık 45 ila 60 dakika sonra görüntüler elde edilmektedir. Hasta kameraya yatırıldıktan sonra yaklaşık 25 dakikalık tüm vücut ^{18}F FDG PET/MR görüntülemesi ve ardından meme lojuna yönelik meme koilleri ile lokal görüntüleme yapılmaktadır. Tüm vücut PET/MR görüntülemesi verteksten uyluk orasına kadar yapılmakta olup, PET görüntülerinin atenüasyon düzeltilmesinde MR görüntülerinden elde edilen Dixon temelli segmentasyon metodu kullanılmaktadır. Tüm vücut ^{18}F FDG PET/MR görüntülemesinde aksiyel T1, koronal T2, DWI (b=800), ADC ve tüm vücut PET görüntüleri; memeye yönelik lokal görüntülemelerde ise aksiyel T1, aksiyel T2, sagittal T2, DWI (b=800), ADC haritası görüntüleri elde edilmektedir.

3.3 ^{18}F FDG PET/MR Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ^{18}F FDG PET/MR görüntüleri GE Healthcare Volume Share 5 (Advantage Workstation 4.6, Buc, Fransa) programı kullanılarak deneyimli iki Nükleer Tıp hekimi tarafından değerlendirildi.

Öncelikle hastalara enjekte edilen ^{18}F FDG dozları ve enjeksiyondan sonra görüntülemeye kadar geçen süreler kaydedildi. Hastaların primer meme tümörlerinin tamamını içerisine alacak şekilde ilgi alanları çizildi. Primer tümör için SUVmaks, SUVort, SUVpik, ADCmin ve standart tutulum

değerinin standart sapması (SUV SD) ölçüldü. %41 rölatif SUV eşiği ve karaciğer eşiği (3cm çapında 3D VOI kullanılarak $SUV_{mean} + 2SD$) kullanılarak primer tümöre ait iki farklı MTV değeri kaydedildi. MTV değeri ve SUV_{ort} değeri çarpılarak primer tümöre ait TLG değerleri hesaplandı.

İpsilateral aksiller lenf nodlarının FDG tutulumlarının değerlendirmesinde kas ve karaciğer (KC) metabolik aktivitesine göre iki farklı görsel skorlama (FDG pozitif vs FDG negatif) yapıldı. En büyük lenf nodunun kısa aksının uzunluğu, lenf nodu şekli (yuvarlak vs ovoid), lenf nodunun yağlı hilusunun bulunup bulunmaması, lenf nodunun sınır ve kenar düzeni, lenf nodu yağlı hilus/manto oranı kaydedildi.

3.4 Hastaların Klinik Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Hastalara ait demografik bilgiler ve patoloji sonuçları, patolojik lenf nodu sayısı hastane bilgi sistemi üzerinden değerlendirilerek kaydedildi.

3.5 Radyomiks Analizi

Hastalarda meme primer lezyonların segmentasyonu ve radyomiks özelliklerinin elde edilmesi için Java dilinde geliştirilmiş ücretsiz bir yazılım olan Local Image Feature Extraction (LIFEx) v7.6.0 yazılımı kullanıldı.

Hastane PACS (Picture Archiving Communicating Systems) sistemi üzerinden elde edilen DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatındaki PET/MR görüntüleri farklı bir bilgisayardaki LIFEx yazılımına aktarıldı.

Memedeki artmış ^{18}F FDG tutulumu gösteren primer lezyonlara, 3 farklı eşik değerde (SUV_{maks} değerinin %40, %50, %60'ı eşik değeri olacak şekilde) aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerden manuel düzeltmeler yapılarak 3 boyutlu (3D) ilgi hacimleri (VOI) oluşturuldu. Eş zamanlı olarak T1 ve DWI görüntülerinde primer tümör üzerinde 3D VOI oluşturuldu. LIFEx kullanım kılavuzunun önerisi doğrultusunda her bir 3D VOI'nin en az 64 voksel içermesine dikkat edildi.

Her hasta için yapılan analizler sonucu 20 adet şekil özelliğinin, 30 adet histogram özelliğinin, 120 adet GLCM matrisi özelliğinin, 55 adet GLSZM matrisi özelliğinin, 80 adet GLRLM matrisi özelliğinin ve 25 adet NGTDM matrisi özelliğinin sayısal verileri kaydedildi.

3.6 İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada istatistiksel analizler için IBM Statistics Package for the Social Sciences version 27.0 (SPSS ver. 27.0) ve Jamovi versiyon 2.7.12 istatistik paket programları kullanılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, dağılım istatistikleri ise dağılım normalse ortalama $\pm$ standart sapma, normal değilse ortanca (minimum, maksimum) şeklinde belirtilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler için gruplar arası fark olup olmadığının değerlendirilmesinde normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney-u ve Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır. Kategorik değişkenler için gruplar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Feature selection yöntemi olarak yüksek boyutlu verilerin analizinde kullanılan bir regresyon yöntemi olan Least Absolute Shrinkage And Selection Operator (LASSO) regresyon analizi uygulanmıştır. Analizler R sürüm 4.4.2 ve RStudio (sürüm 2024.12.0) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ‘glmnet’ paketi, tekstür parametreleri arasından en anlamlı prediktörleri belirlemek amacıyla LASSO lojistik regresyon analizinde kullanılmıştır. En uygun ayarlama parametresi olan lambda (λ), beş katlı çapraz doğrulama yöntemiyle belirlenmiştir. Özellik seçimi için minimum λ değeri kullanılmıştır. Sıfır olmayan katsayıya sahip değişkenler modelde tutulurken, katsayısı sıfıra indirgenen değişkenler LASSO algoritması tarafından dışlanmıştır. LASSO regresyon modeli, veri setindeki çoklu bağlantı (multicollinearity) sorununu ortadan kaldırmak ve en ilişkili özellikleri seçmek için kullanılmıştır. Analiz sonucunda, lenf nodu metastazını öngörmede istatistiksel olarak en yüksek katkıyı sağlayan 7 adet radyomiks özelliği belirlenmiştir. LASSO regresyon analizi ile seçilen radyomiks özelliklerden her bir olgu için bir radyomiks skor (Rad-score) hesaplanmıştır. Rad-score, LASSO modelinden elde edilen katsayılarla ağırlıklandırılmış radyomiks özelliklerinin doğrusal kombinasyonu olarak tanımlanmıştır ($\text{Rad-score} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{özellik}_1 + \beta_2 \times \text{özellik}_2 + \dots + \beta_n \times \text{özellik}_n$). Rad-score'nun tanısal performansı ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir.

LASSO yöntemiyle seçilen tekstür parametreleri ve konvansiyonel parametreler için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler, patolojide aksiller lenf nodu metastazı varlığının bağımsız belirleyicilerini tanımlamak amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Bağımsız prediktörlerin ve lojistik

regresyondan elde edilen modelin tanısal performansları ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Eşik değerler Youden indeksi (duyarlılık+ özgüllük – 1) kullanılarak belirlenmiştir. ROC eğrileri arasındaki eğri altında kalan (AUC) farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması DeLong's testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için %5 tip-I hata düzeyi esas alınmıştır.

Radyomiks parametreleri dışında anlamlı-sınırdan anlamlı gelen parametrele konvansiyonel model oluşturulup, tanısal performansları ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Eşik değerler Youden indeksi (duyarlılık+ özgüllük – 1) kullanılarak belirlenmiştir.

LASSO regresyon yöntemi ile belirlenen her bir özelliğe, model içindeki ağırlığını temsil eden bir katsayı (coefficient) atanmıştır:

Pozitif katsayılar (+): İlgili radyomiks özelliğinin değeri arttıkça Rad-Score'un (dolayısıyla metastaz riskinin) arttığını gösterir.

Negatif katsayılar (-): İlgili özelliğinin değeri arttıkça Rad-Score'un düştüğünü gösterir.

Intercept (Sabit Değer): Tüm değişkenlerin değeri 0 olduğunda modelin başlangıç değeridir (-2,714645).

Her hasta için bireysel Rad-Score, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

Rad-Score =

-2.714645 intercept

+ 0.000001332495 * PET50_GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasis

- 0.9930361 * MRT1_MORPHOLOGICAL_Compactness2

+ 0.006182763 * MRT1_GLCM_JointEntropyLog2

+ 0.000000579817 * MRT1_NGTDMM_Complexity

+ 0.3246968 * MRT1_GLSZM_ZoneSizeEntropy

+ 0.02867076 * MRDW_GLCM_SumEntropy

+ 0.002049684 * MRDW_GLRLM_GreyLevelNonUniformity.

Hesaplama yapılırken, her hastanın ilgili radyomiks parametresi için ölçülen ham değeri, o parametreye ait katsayı ile çarpılır. Elde edilen tüm çarpımlar ve sabit değer (intercept) toplanarak hastanın nihai Rad-Score değeri elde edilir. Bu skor, hastanın rad-score'unu(radyomiks imzası) temsil eder ve istatistiksel analizlerde (örneğin ROC analizi veya lojistik regresyon) bağımsız bir belirteç olarak kullanılır.

Radyomiks parametrelerinin standart konvansiyonel parametrelerden (Lezyon ADC, Hilus varlığı) oluşan temel(konvansiyonel) modele eklenmesinin, hastaların risk sınıflandırmasında sağladığı iyileşmeyi ölçmek amacıyla Kategorik Net Yeniden Sınıflandırma İyileştirmesi (Net Reclassification Improvement (NRI)) analizi uygulanmıştır.

Risk sınıflandırması için, çok değişkenli Lojistik Regresyon modelinin ROC analizinden elde edilen optimum kesme değeri (cut-off: 0,2762) kullanılmıştır. Hastalar bu eşik değere göre "Düşük Risk" ($\leq 0,2762$) ve "Yüksek Risk" ($> 0,2762$) olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır.

NRI hesabı, olay (metastaz pozitif) ve olay olmayan (metastaz negatif) gruplar için ayrı ayrı yapılmıştır:

Olay NRI (NRI_event): Metastazı olan hastalarda, yeni modelin risk sınıfını doğru bir şekilde yukarı (yüksek riske) taşıdığı oran ile yanlışlıkla aşağı taşıdığı oran arasındaki fark.

Olay Olmayan NRI (NRI_nonevent): Metastazı olmayan hastalarda, yeni modelin risk sınıfını doğru bir şekilde aşağı (düşük riske) taşıdığı oran ile yanlışlıkla yukarı taşıdığı oran arasındaki fark.

Toplam NRI, bu iki değer toplamı olarak hesaplanmış ($NRI = NRI_event + NRI_nonevent$) ve istatistiksel anlamlılık Z-testi ile değerlendirilmiştir. Pozitif bir NRI değeri, radyomiks modelinin hastaları doğru risk grubuna atamada konvansiyonel modele göre daha üstün olduğunu gösterir.

Çok değişkenli regresyon modelinden elde edilen katsayılar göre bir öngörü nomogramı oluşturulmuştur. Nomogramın model uyumu, tahmin edilen ve gözlenen aksiller lenf nodu metastazları olasılıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile incelenmiştir. Nomogramın net klinik yararı, karar eğrisi analizi (Decision Curve Analysis, DCA) ile değerlendirilmiştir. Nomogramın öngörü doğruluğunu belirlemek için ROC eğrisi ve

AUC analizleri kullanılmıştır. Nomogramın oluşturulması ve nomograma ilişkin tüm analizler, R sürüm 4.4.2 ve RStudio (sürüm 2024.12.0) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 107 hastanın demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde, hastaların ortalama yaşı $52,52 \pm 10,6$ yıl olarak belirlenmiştir.

Hastalara ait primer tümör özellikleri ve patolojik bulgular değerlendirildiğinde:

Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama $25,60 (\pm 19,2)$ olarak saptanmıştır.

Hormon reseptör (ER/PR) durumu açısından hastaların büyük çoğunluğunda 97 hasta (%90,7) pozitif sonuç saptanmış, sadece 10 hastada (%9,3) negatif sonuç izlenmiştir.

Histopatolojik derecelendirme (Grade) dağılımına bakıldığında, en sık Grade 2 (%50,5) tümörler görülmüş, bunu sırasıyla Grade 3 (%34,6) ve Grade 1 (%15,0) tümörler takip etmiştir.

Tablo 4: Hastaların bazı demografik ve histopatolojik özelliklere dağılımı

Özellik	Ortalama $\pm$ SS/ Kategori	Ortanca (Min - Maks) / Hasta sayısı(N)
Yaş (yıl)	$52,52 \pm 10,66$	51,0 (25,0 - 80,0)
Ki-67 (%)	$25,60 \pm 19,20$	20,0 (1,0 - 95,0)
Hormon Durumu (ER/PR)	Pozitif	97
(ER/PR)	Negatif	10

HER-2 Durumu	Negatif	59
HER-2	Pozitif	48
Histopatolojik		
Grade	Grade 3	37
	Grade 2	54

4.2 Lenf Nodlarının Histopatolojik Özellikleri ve Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 107 hastanın lenf nodu patolojileri incelendiğinde, 64 hastada (%59,8) lenf nodu metastazı saptanmazken (Negatif), 43 hastada (%40,2) metastaz (Pozitif) tespit edilmiştir.

Cerrahi işlem sırasında hastalardan çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama $8,29 \pm 6,87$ (ortanca 6,0; dağılım 1-28) olarak belirlenmiştir. Tespit edilen toplam patolojik (metastatik) lenf nodu sayısı ise ortalama $0,89 \pm 1,43$ (ortanca 0,0; dağılım 0-7) idi. Metastaz türlerine göre dağılım incelendiğinde; mikrometastaz sayısı ortalama $0,22 \pm 0,68$, makrometastaz sayısı ise ortalama $0,66 \pm 1,30$ olarak saptanmıştır. Sadece bir aksiller lenf nodunda İzole tümör hücreleri(ITC) saptanmış olup mikrometastaz grubuna dahil edilmiştir.

Tablo 5: Lenf Nodu Sayısal Özelliklerinin Dağılımı

Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)
Toplam Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	$8,29 \pm 6,87$	6,0 (1,0 - 28,0)
Toplam Patolojik Lenf Nodu Sayısı	$0,89 \pm 1,43$	0,0 (0,0 - 7,0)
Mikrometastaz Sayısı	$0,22 \pm 0,68$	0,0 (0,0 - 4,0)
Makrometastaz Sayısı	$0,66 \pm 1,30$	0,0 (0,0 - 7,0)

4.3 ¹⁸F FDG PET/MR Görüntülerinden Elde Edilen Tümöre ve Lenf Nodlarına Ait Genel Özellikler ve Sayısal Parametreler

Çalışmaya dâhil edilen 107 hastanın PET/MR görüntülemelerinden elde edilen ileri parametreler incelendiğinde; primer lezyona ait ortalama ADC değeri $0,71 \pm 0,17$ (10^{-3})(ortanca: 0,70), SUVmaks değeri $5,88 \pm 3,36$ ve SUVpik değeri $4,26 \pm 2,63$ olarak saptanmıştır. Lezyon/Karaciğer tutulum oranı ortalama $2,20 \pm 1,38$ olarak bulunmuştur.

Tümörün metabolik hacimsel parametreleri değerlendirildiğinde; ortalama MTV (mm^3) değeri 2587 ± 3218 (ortanca: 1450,0), TLG değeri ise $14,40 \pm 20,60$ (ortanca: 7,3) olarak ölçülmüştür.

Lenf nodlarının morfolojik özellikleri incelendiğinde; en sık izlenen şekil ovoid(%67,3), yağlı hilus varlığı çoğunlukla var (%63,6) ve lenf nodu kenarı çoğunlukla düzenli (%82,2) olarak gözlenmiştir.

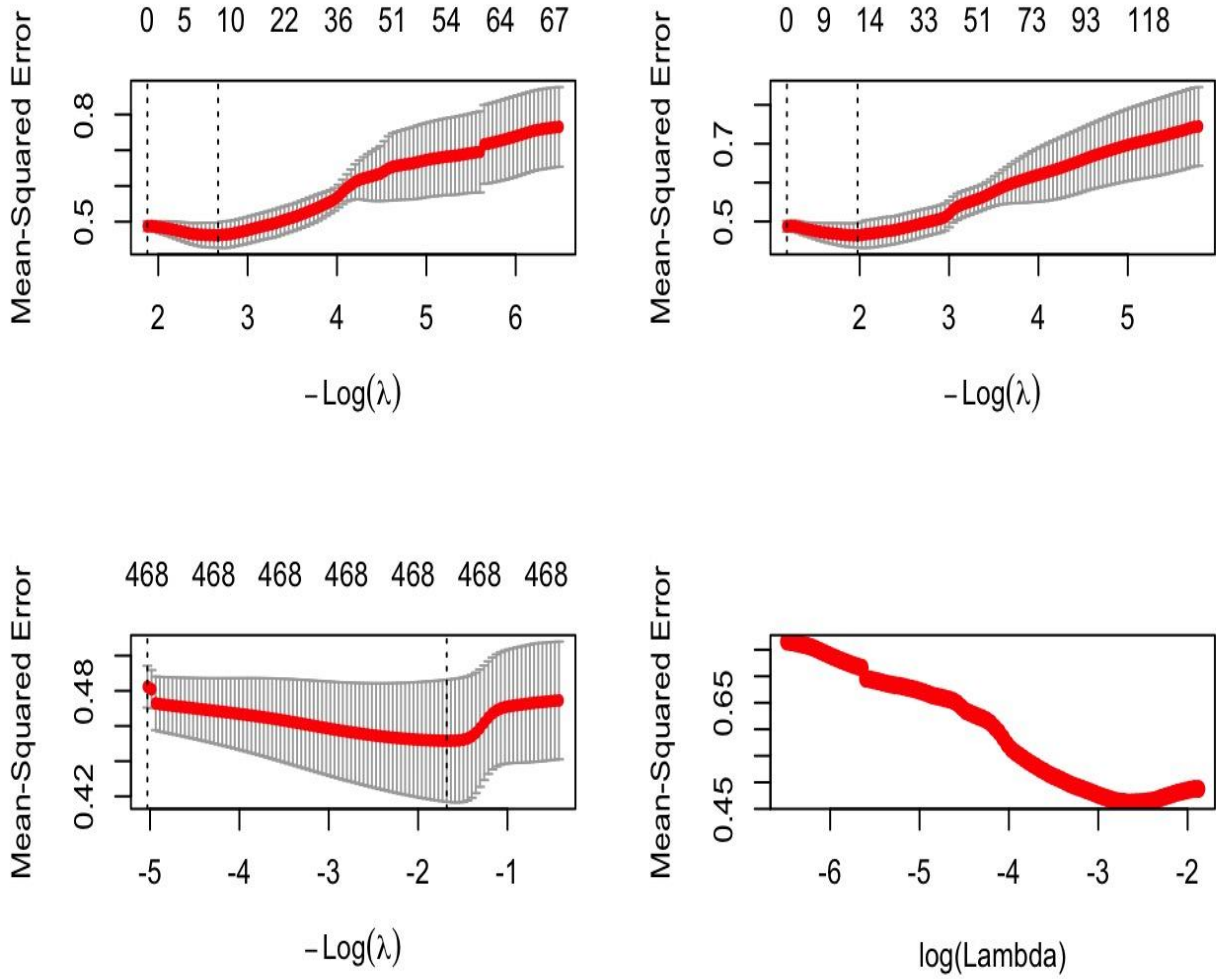
Tablo 6: Radyolojik ve Metabolik Parametrelerin Dağılımı

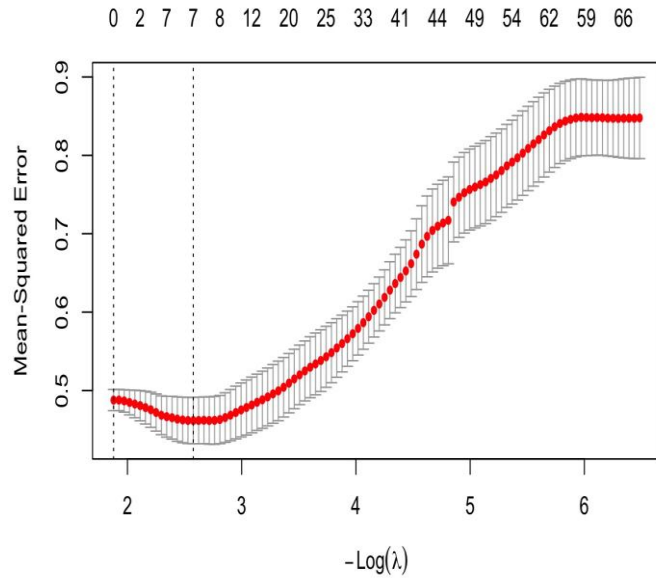
Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)
Lezyon ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	$0,71 \pm 0,17$	0,7 (0,3 - 1,2)
Lezyon SUVmaks	$5,88 \pm 3,36$	5,1 (1,1 - 20,3)
Lezyon SUVpik	$4,26 \pm 2,63$	3,8 (0,7 - 16,7)
Lezyon/Karaciğer Oranı	$2,20 \pm 1,38$	1,8 (0,4 - 7,9)
Lezyon MTV (41% Eşik)	$3310,00 \pm 2509,83$	2650,0 (434,0 - 14480,0)
Lezyon TLG (41% Eşik)	$12,97 \pm 15,11$	8,9 (0,5 - 83,2)
Lezyon MTV (mm^3)	$2587,03 \pm 3218,03$	1450,0 (5,5 - 16930,0)
Lezyon TLG	$14,40 \pm 20,60$	7,3 (0,0 - 111,6)

En Büyük Lenf Nodu Kısa Aksı (mm)	6,88 ± 2,43		6,3 (2,4 - 16,0)
Lenf Nodu Yağlı Hilus/Manto Oranı	1,55 ± 1,18		1,3 (0,4 - 8,6)
Özellik	Kategori	Hasta Sayısı (N)	Yüzde (%)
Lenf Nodu Şekli	Ovoid	72	67,3
	Nodüler	35	32,7
Lenf Nodu Yağlı Hilusu	Var	68	63,6
	Yok	39	36,4
Lenf Nodu Kenarı	Düzenli	88	82,2
	Düzensiz	19	17,8
Lenf Nodu Sınır Düzeni	Sınırları net	86	80,4
	Sınırları net değil	21	19,6
Lenf Nodu FDG Tutulumu	Negatif	78	72,9
	Karaciğer Üzeri	18	16,8
	Kas Üzeri	11	10,3

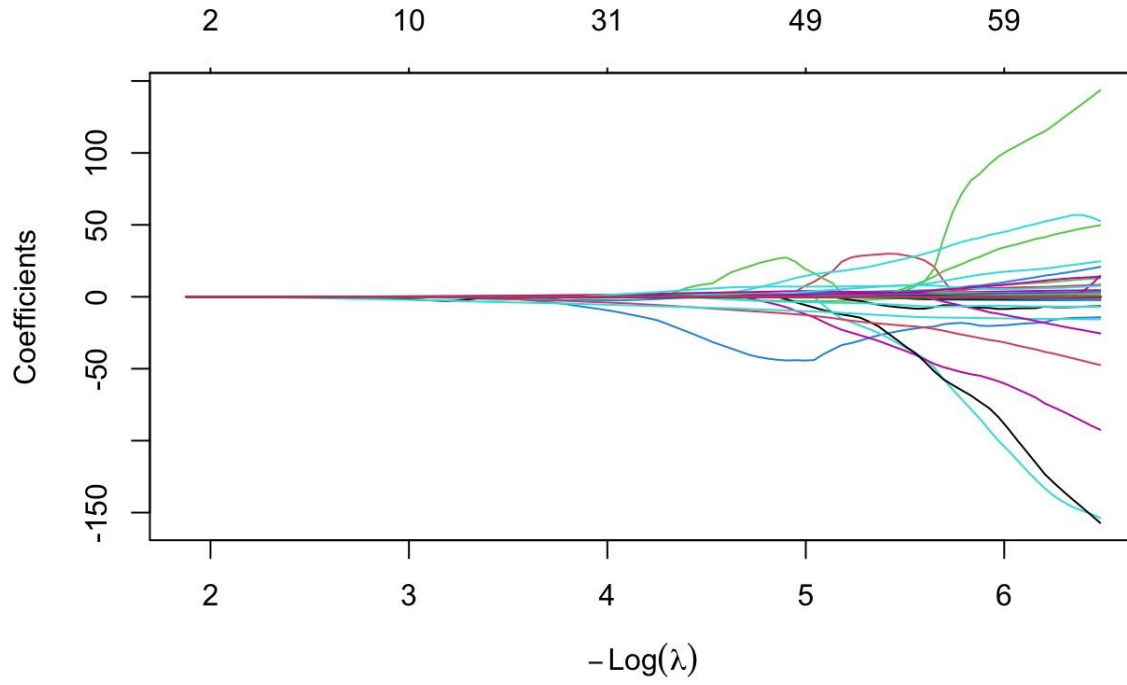
4.4 PET Radyomiks Analizinden Elde Edilen Sayısal Parametreler

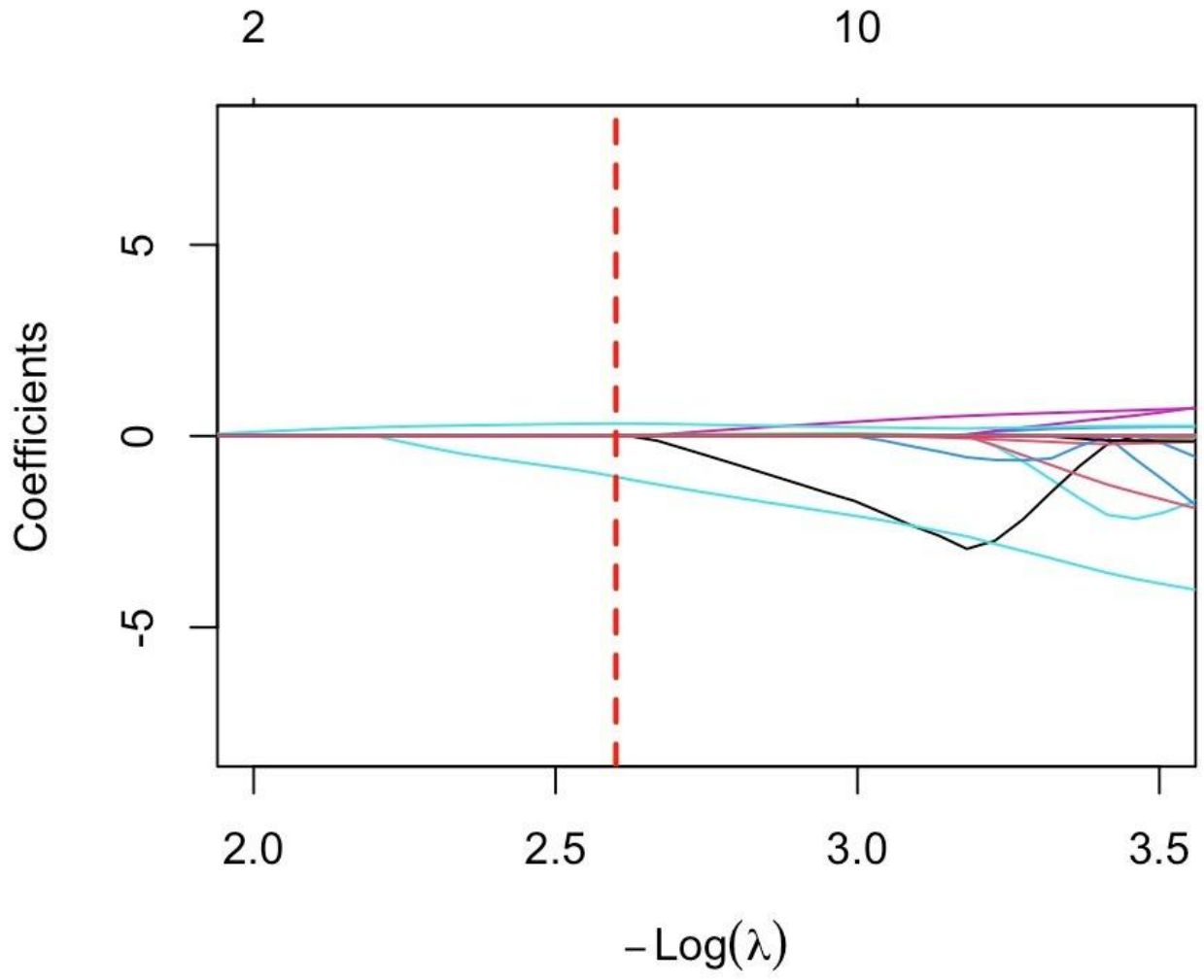
Çalışmada elde edilen toplam 330 radyomiks özelliği üzerinden uygulanan LASSO regresyon analizi sonucunda, lenf nodu metastazı tahmini açısından en anlamlı bulunan 7 adet radyomiks parametresi seçilmiştir. Seçilen bu parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri) aşağıda sunulmuştur.





Şekil 1:Lasso regresyon analizi için Lambda seçimi





Şekil 2: Lasso regresyon modelinin karakter seçimi

Tablo 7: Lasso Regresyon Analizi ile Seçilen Radyomiks Parametrelerinin Dağılımı

Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)
PET50_GLSZM_LZHGLE	98239,428 $\pm$ 144903,853	41441,303 (1003,697 - 736460,125)
MRT1_MORPHOLOGICAL_Compactness2	0,150 $\pm$ 0,098	0,123 (0,023 - 0,511)
MRT1_GLCM_JointEntropyLog2	8,794 $\pm$ 1,745	9,242 (4,577 - 11,843)
MRT1_NGTDN_Complexity	6914,778 $\pm$ 12439,750	2921,936 (0,066 - 96173,580)
MRT1_GLSZM_Zonesizeemphasis	0,742 $\pm$ 0,118	0,763 (0,016 - 0,957)
MRDW_GLCM_SumEntropy	7,371 $\pm$ 2,364	7,855 (0,184 - 10,808)
MRDW_GLRLM_GLNU	58,267 $\pm$ 49,239	44,731 (0,138 - 232,005)

PET50_GLSZM_LZHGLE(Gray Level Size Zone Matrix_Large Zone High Grey Level Emphasis) (Gri Seviye Boyut Bölge Matrisi_Büyük Alan Yüksek Gri Seviye Vurgusu):

Görüntüdeki (PET) parlak alanların (yüksek FDG tutulumu) ne kadar büyük kümeler halinde bir araya geldiğini gösterir. Yüksek olması, geniş ve yoğun bir metabolik aktivite kümelenmesine işaret eder.

MRT1_MORPHOLOGICAL_Compactness2(Morfolojik_Kompaktlık 2):

Tümörün şeklinin ne kadar "derli toplu" veya küresel olduğunu gösterir. Düzensiz sınırlı, yıldızvari (spiküle) tümörlerde bu değer düşerken, yuvarlak/oval lezyonlarda yükselir.

MRT1_GLCM(Gray Level Co-occurrence Matrix)_JointEntropyLog2(Gri seviye eş oluşum matrisi _Ortak Entropi Log2):

Doku dokusundaki rastgeleliği ve düzensizliği ölçer. Yüksek entropi, tümörün iç yapısının çok karmaşık ve heterojen olduğunu gösterir.

MRT1_NGTD(Neighbourhood Gray Tone Difference Matrix)_Complexity(Komşuluk gri ton fark matrisi_Karmaşıklık)

Görüntüdeki gri tonların (piksel yoğunluklarının) ne kadar hızlı değiştiğini gösterir. Yüksek karmaşıklık, dokunun homojen olmadığını, ani geçişler içerdiğini belirtir.

MRT1_GLSZM(Gray Level Size Zone Matrix)_ZoneSizeEmphasis (Gri Seviye Boyut Bölge Matrisi_Bölge Boyutu Vurgusu):

Doku içerisindeki homojen bölgelerin (aynı gri tona sahip alanların) boyut dağılımına odaklanır. Büyük homojen alanların varlığını vurgular.

MRDW_GLCM_SumEntropy(Toplam Entropi):

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DWI) doku düzensizliğinin bir başka ölçütüdür. Hücresel yoğunluğun karışık olduğu alanlarda yüksek çıkar.

MRDW_GLRLM(Gray Level Run Length Matrix)_GLNU(Gray Level Non-Uniformity)(Koşu Uzunluğu Matrisi_Gri Seviye Homojen Olmama Durumu):

Görüntüdeki gri tonların ne kadar değişken olduğunu ölçer. Yüksek değer, dokunun uniform olmadığını, yani heterojen olduğunu gösterir.

4.5 Demografik ve Histopatolojik Parametrelerin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında; yaş, Ki-67 proliferasyon indeksi, histopatolojik derece (Bloom Grade), hormon reseptör durumu ve HER-2 durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ancak, Lenf Nodu FDG tutulumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Lenf nodu histopatolojik olarak pozitif olan grupta FDG PET tutulumu "Karaciğer Üzeri" olan lenf nodu oranı negatif gruba göre belirgin şekilde daha yüksektir (%37,2 vs %3,1).

Tablo 8: Lenf Nodu Metastazı Durumuna Göre Histopatolojik Parametrelerin Dağılımı ve Karşılaştırması

Özellik	Lenf Nodu Negatif (n=64)	Lenf Nodu Pozitif (n=43)	P Değeri*
Yaş (Yıl)	53,03 ± 10,76	51,77 ± 10,57	0,305
(Ortanca: Min-Maks)	52,5 (25,0-80,0)	50,0 (34,0-76,0)	
Ki-67 (%)	26,62 ± 20,07	24,07 ± 17,96	0,556
(Ortanca: Min-Maks)	20,0 (2,0-95,0)	20,0 (1,0-70,0)	
Bloom Grade			0,363
Grade 1	7 (%10,9)	9 (%20,9)	
Grade 2	34 (%53,1)	20 (%46,5)	
Grade 3	23 (%35,9)	14 (%32,6)	
Hormon Reseptör Durumu			0,990
Negatif	6 (%9,4)	4 (%9,3)	
Pozitif	58 (%90,6)	39 (%90,7)	
HER-2 Durumu			0,192
Negatif	32 (%50,0)	27 (%62,8)	
Pozitif	32 (%50,0)	16 (%37,2)	

4.6 ¹⁸F FDG PET/MR Görüntülemesinden Elde Edilen Parametrelerin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

PET/MR Bulguları: Primer lezyona ait Lezyon Boyutu ($p=0,037$) ve ADC değeri ($p=0,003$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Metastazı olan hastalarda lezyon boyutu daha büyük, ADC değerleri ise daha düşük bulunmuştur. Sabit eşikli(%41) MTV($p=0,025$),TLG($p=0,007$) parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak, SUV parametreleri (SUVmaks, SUVpik) ve karaciğer eşikli metabolik hacimsel değerler (MTV, TLG) açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Lenf Nodu Özellikleri: Lenf nodu metastazı olan grupta; en büyük lenf nodu kısa aksı ($p=0,048$) ve çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, metastatik lenf nodlarının morfolojik özellikleri incelendiğinde; nodüler şekil ($p<0,001$), yağlı hilus yokluğu ($p<0,001$), düzensiz kenar ($p<0,001$) ve net olmayan sınırlar ($p<0,001$) metastaz varlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Beklendiği üzere, karaciğer üzeri FDG tutulumu metastatik lenf nodlarında belirgin şekilde daha sık izlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 9: Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Radyolojik Bulguların Karşılaştırılması

Özellik	Lenf Nodu Negatif (n=64)	Lenf Nodu Pozitif (n=43)	P Değeri*
PET/MR Bulguları (Primer Lezyon)			
Lezyon Boyutu (mm)	14,78 ± 6,23	17,14 ± 5,96	0,037
(Ortanca: Min-Maks)	13,8 (5,1-31,7)	16,0 (7,5-38,7)	
Lezyon ADC	0,75 ± 0,18	0,64 ± 0,15	0,003
(Ortanca: Min-Maks)	0,74 (0,46-1,17)	0,63 (0,31-0,92)	
Lezyon SUVmaks	5,53 ± 3,39	6,40 ± 3,28	0,056
Lezyon SUVpik	4,03 ± 2,83	4,62 ± 2,29	0,059

Lezyon/Karaciğer Oranı	2,09 ± 1,39	2,36 ± 1,37	0,135
Lezyon MTV (%41 Eşik)	2876,06 ± 2036,51	3955,86 ± 2993,84	0,025
Lezyon TLG (%41 Eşik)	11,33 ± 14,07	15,42 ± 16,39	0,007
Lezyon MTV (mm ³)	2501,22 ± 3156,84	2690,51 ± 3334,99	0,628
Lezyon TLG	14,29 ± 21,58	14,54 ± 19,67	0,798
Lenf Nodu Sayısal Özellikleri			
En Büyük LN Kısa Aksı (mm)	6,52 ± 2,14	7,42 ± 2,74	0,048
LN Yağlı Manto Oranı	1,60 ± 0,87	1,41 ± 1,78	0,003
Lenf Nodu FDG Tutulumu			<0,001
Negatif	55 (%85,9)	23 (%53,5)	
Karaciğer Üzeri	2 (%3,1)	16 (%37,2)	
Kas Üzeri	7 (%10,9)	4 (%9,3)	
Lenf Nodu Hilusu			<0,001
Var	49 (%76,6)	19 (%44,2)	
Yok	15 (%23,4)	24 (%55,8)	
Lenf Nodu Kenarı			<0,001
Düzenli	62 (%96,9)	26 (%60,5)	

Düzensiz	2 (%3,1)	17 (%39,5)	
Lenf Nodu Sınır Düzeni			<0,001
Sınırları net	58 (%90,6)	28 (%65,1)	
Sınırları net değil	6 (%9,4)	15 (%34,9)	

4.7 Lenf Nodu FDG Tutulum Düzeylerine Göre Patolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Bu çalışmada, lenf nodu FDG tutulum düzeyleri üç farklı gruplandırma yapılmıştır.

1. Grup: FDG tutulumu "Negatif", "Kas Üzeri" ve "Karaciğer Üzeri" olarak sınıflandırıldığında; toplam patolojik lenf nodu sayısı ($p<0,001$) ve makrometastaz sayısı ($p<0,001$) açısından gruplar arasında ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır. Karaciğer üzeri tutulum gösteren grupta patolojik lenf nodu ve makrometastaz sayıları belirgin şekilde daha yüksektir. Mikrometastaz sayısı açısından ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,207$).

2. Grup: "Karaciğer Üzeri" FDG tutulumu pozitif kabul edildiğinde olan hastalar ile diğerleri ("Negatif" ve "Kas Üzeri" birleştirilerek "Karaciğer Altı") karşılaştırıldığında; karaciğer üzeri tutulumun toplam patolojik lenf nodu sayısı ($p<0,001$) ve makrometastaz sayısı ($p<0,001$) ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu grupta lenf nodu pozitifliği oranı %88,9 iken, diğer grupta %30,3 olarak bulunmuştur.

3. Grup: Kasten yüksek FDG tutulumu pozitif kabul edildiğinde FDG tutulumu olan ("Kas Üzeri" ve "Karaciğer Üzeri" birleştirilerek "Pozitif") hastalar ile "Negatif" hastalar karşılaştırıldığında; pozitif grupta makrometastaz sayısı ($p=0,001$) ve toplam patolojik lenf nodu sayısı ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksektir.

Tüm gruplandırmalarda; Hormon reseptör durumu, HER-2 ve Bloom Grade gibi tümör biyolojisine ait özellikler ile FDG tutulum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10: FDG Tutulumunun 3 Kategoriye Göre Analizi (Negatif - Kas - Karaciğer)

Parametre	Negatif	Kas Üzeri	Karaciğer Üzeri	P Değeri*
Toplam Patolojik Lenf Nodu Sayısı	0,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-2,0)	2,5 (0,0-7,0)	<0,001
Mikrometastaz Sayısı	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-4,0)	0,207
Makrometastaz Sayısı	0,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-1,0)	2,0 (0,0-7,0)	<0,001
Lenf Nodu Patolojisi				<0,001
Negatif	55 (%70,5)	7 (%63,6)	2 (%11,1)	
Pozitif	23 (%29,5)	4 (%36,4)	16 (%88,9)	
Hormon Durumu (Pozitif)	73 (%93,6)	10 (%90,9)	14 (%77,8)	0,116
HER-2 (Pozitif)	38 (%48,7)	3 (%27,3)	7 (%38,9)	0,349
Bloom Grade				0,964
Grade 3	27 (%34,6)	3 (%27,3)	7 (%38,9)	

Tablo 11: Karaciğer Eşliğine Göre Analiz (Karaciğer Üzeri vs Karaciğer Altı)

Parametre	Karaciğer Altı	Karaciğer Üzeri	P Değeri*
Toplam Patolojik Lenf Nodu Sayısı	0,0 (0,0-4,0)	2,5 (0,0-7,0)	<0,001
Mikrometastaz Sayısı	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-4,0)	0,207
Makrometastaz Sayısı	0,0 (0,0-4,0)	2,0 (0,0-7,0)	<0,001

Lenf Nodu Patolojisi (Pozitif)	27 (%30,3)	16 (%88,9)	<0,001
--------------------------------	------------	------------	--------

Tablo 12: Pozitiflik Durumuna Göre Analiz (Pozitif [Kas+Karaciğer] vs Negatif)

Parametre	Negatif	Pozitif (Kas+Karaciğer)	P Değeri*
Toplam Patolojik Lenf Nodu Sayısı	0,0 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-7,0)	<0,001
Mikrometastaz Sayısı	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-4,0)	0,077
Makrometastaz Sayısı	0,0 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-7,0)	<0,001
Lenf Nodu Patolojisi (Pozitif)	23 (%29,5)	20 (%69,0)	<0,001

4.8 Lenf Nodu FDG Tutulum Gruplandırmanın Tanısal Performansı

Lenf nodu metastazını öngörmede FDG tutulum düzeylerine dayalı iki farklı görsel gruplandırmanın tanısal performansı değerlendirilmiştir.

Grup 2 (Karaciğer Eşiği): Lenf nodunda karaciğer üzeri aktivite tutulumunun "pozitif", bunun altındaki tutulumların (kas üzeri veya negatif) "negatif" kabul edildiği bu grupta; Spesifisite (%96,9) ve Pozitif Prediktif Değer (PPV: %88,9) oldukça yüksek bulunmuştur. Bu grup, yanlış pozitifleri (FP) minimize etmede çok başarılıdır, ancak Sensitivite (%37,2) düşüktür, yani metastazların önemli bir kısmını kaçırabilmektedir.

Grup 3 (Pozitif/Negatif): Herhangi bir düzeyde (kas veya karaciğer üzeri) FDG tutulumunun "pozitif" kabul edildiği bu grupta; sensitivite %46,5'e yükselmiş, ancak spesifisite %85,9'a ve PPV %69,0'a düşmüştür.

Genel doğruluk (Accuracy) açısından Grup 2 (%72,9), Grup 3'e göre (%70,1) hafifçe daha başarılı bulunmuştur.

Tablo 13: Grup 2 (Karaciğer Eşiği) ile Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması

Grup 2 Tahmini	Histopatolojik Pozitif	Histopatolojik Negatif	Toplam
Pozitif	16	2	18
Negatif	27	62	89
Toplam	43	64	107

Tablo 14: Grup 3 (Kas eşiği) ile Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması

Grup 3 Tahmini	Histopatolojik Pozitif	Histopatolojik Negatif	Toplam
Pozitif	20	9	29
Negatif	23	55	78
Toplam	43	64	107

Tablo 15: FDG Tutulum görsel Gruplandırmanın Tanısal Performans Parametreleri

Tanısal Parametre	Grup 2 (Karaciğer Eşiği)	Grup 3 (Kas Eşiği)
Sensitivite (Duyarlılık)	%37,2	%46,5
Spesifisite (Özgüllük)	%96,9	%85,9
PPV (Pozitif Prediktif Değer)	%88,9	%69,0
NPV (Negatif Prediktif Değer)	%69,7	%70,5
Doğruluk (Accuracy)	%72,9	%70,1

4.9 Lenf Nodu Metastazını Öngörmeye Etkili Olabilecek Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

4.9.1 Tek Değişkenli (Univariate) Analiz:

Yapılan analiz sonucunda; Lezyon ADC değeri ($p=0,002$), Lezyon MTV(%41 eşik) ($p=0,040$) ve lenf noduna ait morfolojik özelliklerden Şekil ($p=0,001$), yağlı Hilus yokluğu ($p<0,001$) ve Kenar, sınır ($p<0,001$) özellikleri lenf nodu metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Lenf Nodu FDG tutulumu ($p<0,001$) metastaz riskini önemli ölçüde artırmaktadır.

Tablo 16: Lenf Nodu Metastazı İçin Tek Değişkenli (Univariate) Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	P Değeri	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı (C.I.)
Bloom Grade			
Grade 2 vs 1	0,176	0,458	0,147 - 1,422
Grade 3 vs 1	0,218	0,473	0,142 - 1,574
Hormon	0,990	0,991	0,263 - 3,744
Her 2	0,194	1,687	0,767 - 3,714
Lenf Nodu FDG Tutulumu			
Karaciğer-Kas-Negatif(3kategori)	<0,001	19,13	4,067 - 89,993
Kas Üzeri vs Negatif	<0,001	5,314	2,107 - 13,402
Karaciğer Üzeri vs Negatif	<0,001	18,37	3,947 - 85,508
Lezyon Boyutu (mm)	0,058	1,065	0,998 - 1,137
Lezyon ADC	0,002	0,014	0,001 - 0,219

Lezyon SUVmaks	0,194	1,081	0,961 1,216	-
Lezyon SUVpik	0,258	1,09	0,939 1,264	-
Lezyon/Karaciğer Oranı	0,327	1,151	0,869 1,525	-
Lezyon MTV(%41 eşik)	0,04	1	1,000 1,000	-
Lezyon TLG(%41 eşik)	0,184	1,018	0,991 1,046	-
Lezyon MTV(KC eşik)	0,799	1	1,000 1,000	-
Lezyon TLG(KC eşik)	0,959	1,001	0,979 1,023	-
En büyük lenf nodu kısa aksı	0,065	1,169	0,990 1,380	-
Lenf Nodu Şekil (Nodüler)	0,001	4,11	1,751 9,649	-
Lenf Nodu Yağlı Hilus (Yok)	<0,001	4,126	1,791 9,508	-
Lenf Nodu Kenar (Düzensiz)	<0,001	20,269	4,367 94,082	-

Lenf Nodu Sınır(Düzensiz)	0,002	5,179	1,815 14,779	-
Lenf Nodu yağlı hilus / manto kalınlığı oranı	0,568	0,852	0,491 1,478	-
PET50_GLSZM_LZHGLE	0,008	1	1,000 1,000	-
MRT1_MORPHOLOGICAL_Compactness2	0,015	0,002	0,000 0,310	-
MRT1_GLCM_JointEntropyLog2	0,003	1,477	1,139 1,915	-
MRT1_NGTDN_Complexity	0,054	1	1,000 1,000	-
MRT1_GLSZM_ZoneSizeEntropy	0,002	3,069	1,498 6,288	-

MRDW_GLCM_SumEntropy	0,026	1,257	1,028 1,536	-
MRDW_GLRLM_GLNU	0,01	1,011	1,003 1,020	-

4.9.2 Çok Değişkenli (Multivariate) Analiz:

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametrelerin dahil edildiği çok değişkenli modelde (Enter yöntemi); Lezyon ADC değeri (p=0,007) ve Lenf Nodu yağlı hilus yokluğu (p=0,002) bağımsız öngörücüler olarak tespit edilmiştir. Radyomiks parametrelerinden MRDW_GLRLM_GreyLevelNonUniformity(p=0,003) ve PET50_GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasis (p=0,016) de modelde anlamlılığını korumuştur.

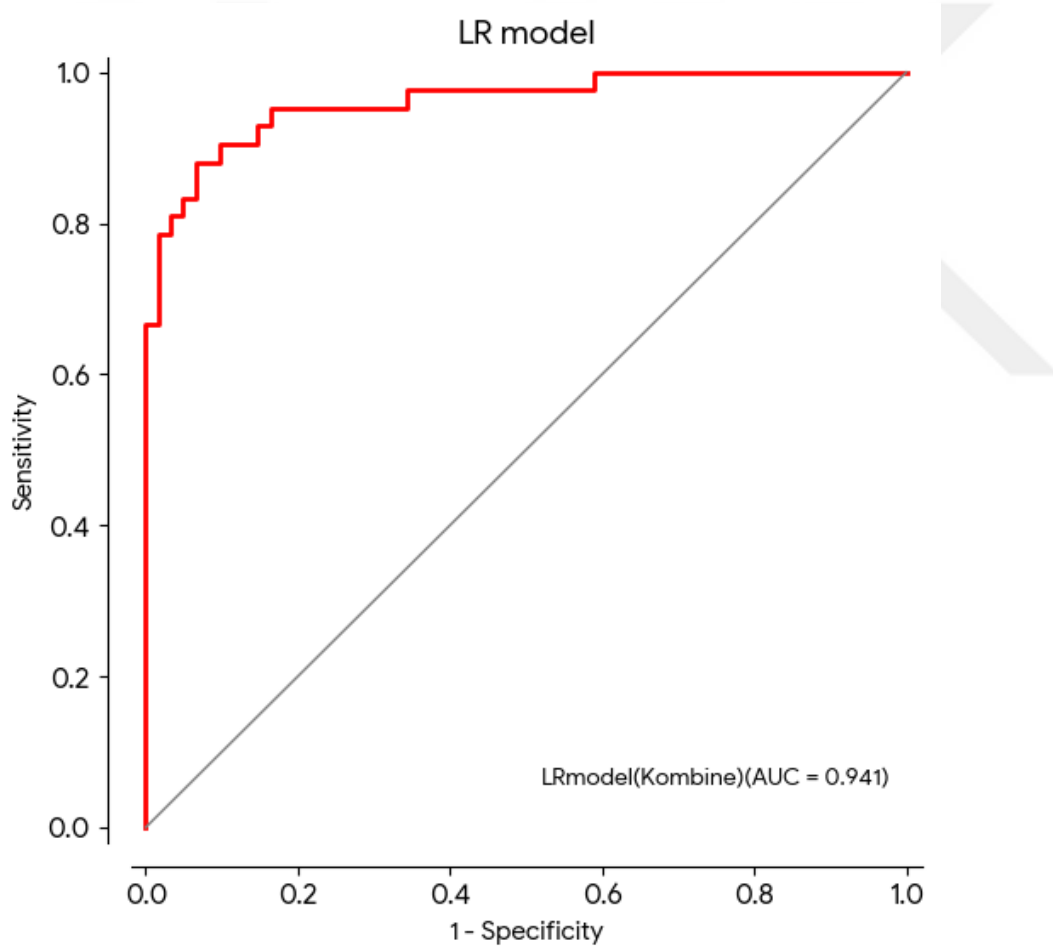
Tablo 17: Lenf Nodu Metastazı İçin Çok Değişkenli (Multivariate) Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	P Değeri (Sig.)	Odds Oranı (Exp(B))	%95 Güven Aralığı (C.I.)
Lenf Nodu FDG Tutulumu(3 Kategori)	0,089	9,084	0,716 - 115,224
Lezyon Boyutu (mm)	0,789	0,971	0,784 - 1,203
Lezyon ADC	0,007	0,000	<0,001 - 0,115
Lezyon MTV	0,118	0,999	0,999 - 1,000
En Büyük Lenf Nodu Kısa Aksı	0,451	1,163	0,786 - 1,721

Değişken	P Değeri (Sig.)	Odds Oranı (Exp(B))	%95 Güven Aralığı (C.I.)
Lenf Nodu Şekil (Nodüler)	0,331	0,393	0,060 - 2,580
Lenf Nodu Yağlı Hilus (Yok)	0,002	18,010	2,842 - 114,128
Lenf Nodu Kenar (Düzensiz)	0,150	7,122	0,493 - 102,862
Lenf Nodu Sınır Düzeni	0,605	1,827	0,186 - 17,979
Radyomiks Parametreleri			
PET50_GLSZM_LZHGLE	0,016	1,000	1,000 - 1,000
MRT1_MORPH_Compactness2	0,187	0,002	<0,001 – 19,410
MRT1_GLCM_JointEntropyLog2	0,972	1,016	0,409 - 2,526
MRT1_NGTDN_Complexity	0,571	1,000	1,000 - 1,000
MRT1_GLSZM_ZoneSizeEntropy	0,484	0,383	0,026 - 5,650
MRDW_GLCM_SumEntropy	0,404	1,215	0,769 - 1,921
MRDW_GLRLM_GLNU	0,003	1,026	1,009 - 1,044

4.10 LR Model (Kombine) Oluşturulması

Multivariate analizde anlamlı gelen parametrelerle (MRDW_GLRLM_GLNU, PET50_GLSZM_LZHGLE, Lenf Nodu yağlı Hilus yokluğu, Lezyon ADC değeri) geliştirilen Kombine Lojistik Regresyon (LR) Modeli, preoperatif lenf nodu metastazını tahmin etmede en yüksek tanısal performansı sergilemiştir. Modelin ROC analizi sonucunda elde edilen AUC değeri 0.941 olup, bu değeri modelin metastazı olan ve olmayan hastaları %94.1 olasılıkla doğru ayırt ettiğini göstermektedir. Eğrinin sol üst köşeye olan belirgin yakınlığı, modelin yüksek duyarlılık ve özgüllük dengesine sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 3: RL Model ROC eğrisi

4.11 Modellerin Karşılaştırılması

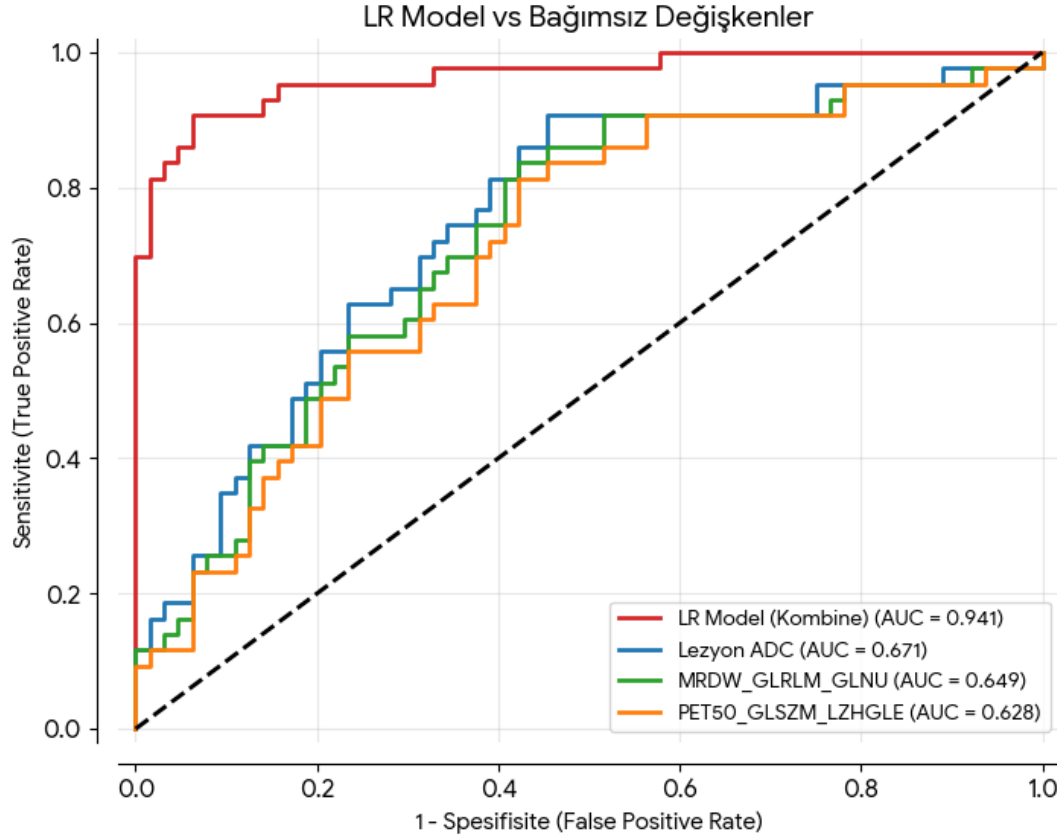
4.11.1 LR Modeli vs. Bağımsız Prediktörler

Çok değişkenli analizlerde anlamlı bulunan bağımsız prediktörlerin (Lezyon ADC değeri ve seçilmiş radyomiks özellikleri) tanısallık güçleri incelendiğinde; Lezyon ADC değerinin AUC'si 0.671, radyomiks parametrelerinin AUC değerleri ise PET50_GLSZM_LZHGLE 0.628, MRDW_GLRLM_GLNU 0.649 olarak hesaplanmıştır. Bu parametreler tek başlarına orta düzeyde bir ayırt edicilik sağlarken, Kombine LR Modeli (AUC: 0.941) tüm tekil parametrelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bir performans göstermiştir. Bu durum, multiparametrik yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Tablo 18: LR Model ve Bağımsız Prediktörler arasındaki AUC farkı

Karşılaştırma (Referans: LR Modeli)	AUC Farkı (Delta)	P Değeri*
LR Model vs. MRDW_GLRLM_GLNU	0.292	<0,001
LR Model vs. PET50_GLSZM_LZHGLE	0.313	<0,001
LR Model vs. ADC	0.270	<0,001

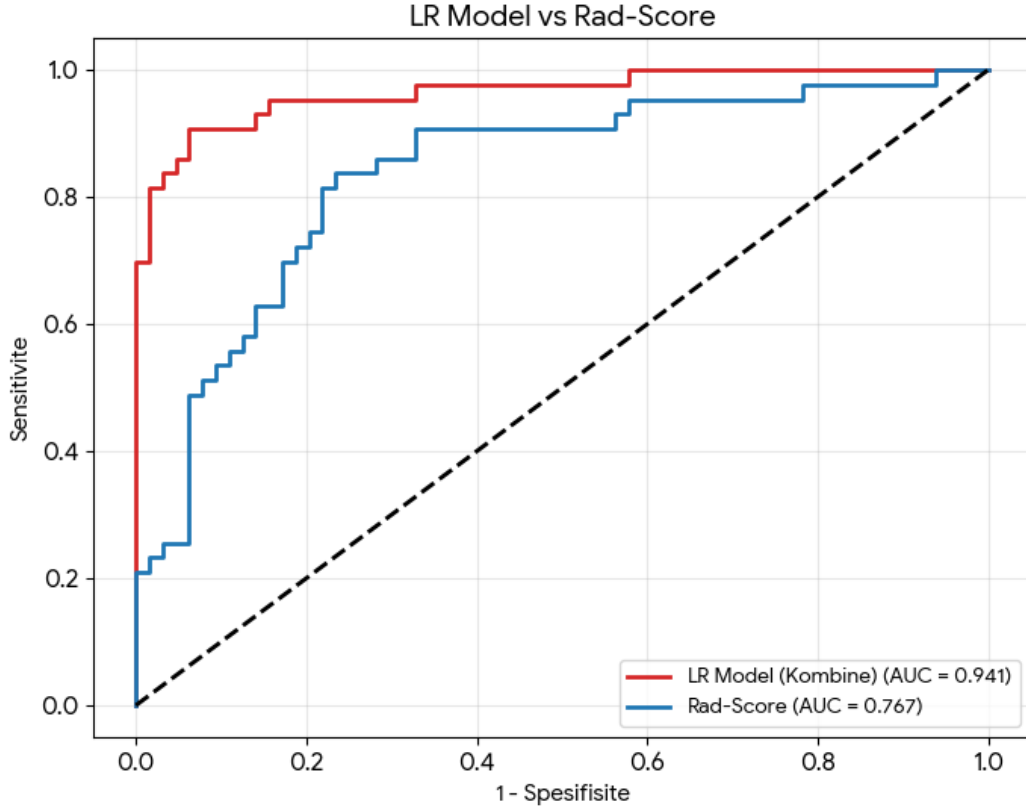
* DeLong testi ile hesaplanmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 4: LR model ve bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

4.11.2 LR Modeli vs. Rad-Score

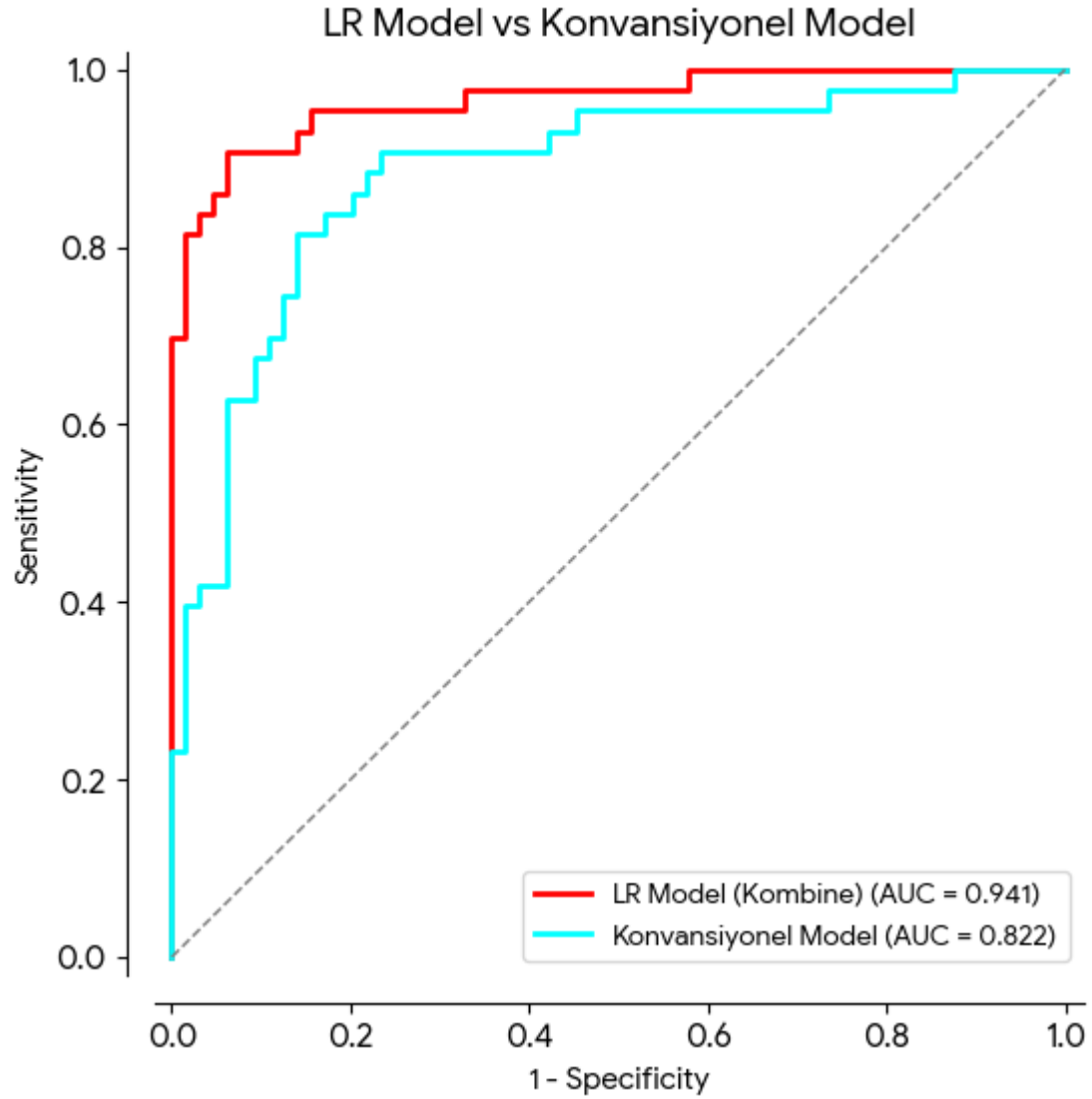
Sadece radyomiks özelliklerinden türetilen Rad-Score, tek başına 0.767'lik bir AUC değerine ulaşarak iyi bir tanısal performans sergilemiştir. Ancak, klinik ve radyolojik verilerin (ADC, Hilus) radyomiks parametrelerinin entegre edildiği Kombine LR Modeli, AUC değerini 0.941'e yükselterek Rad-Score'a göre belirgin bir üstünlük sağlamıştır. İki eğri arasındaki fark, radyolojik verilerin radyomiks analizine sağladığı tamamlayıcı katkıyı göstermektedir. (DeLong testi ile hesaplanmış p değeri: <0,001)



Şekil 5: LR model ve Rad-score karşılaştırılması

4.11.3 LR Modeli vs. Konvansiyonel Model

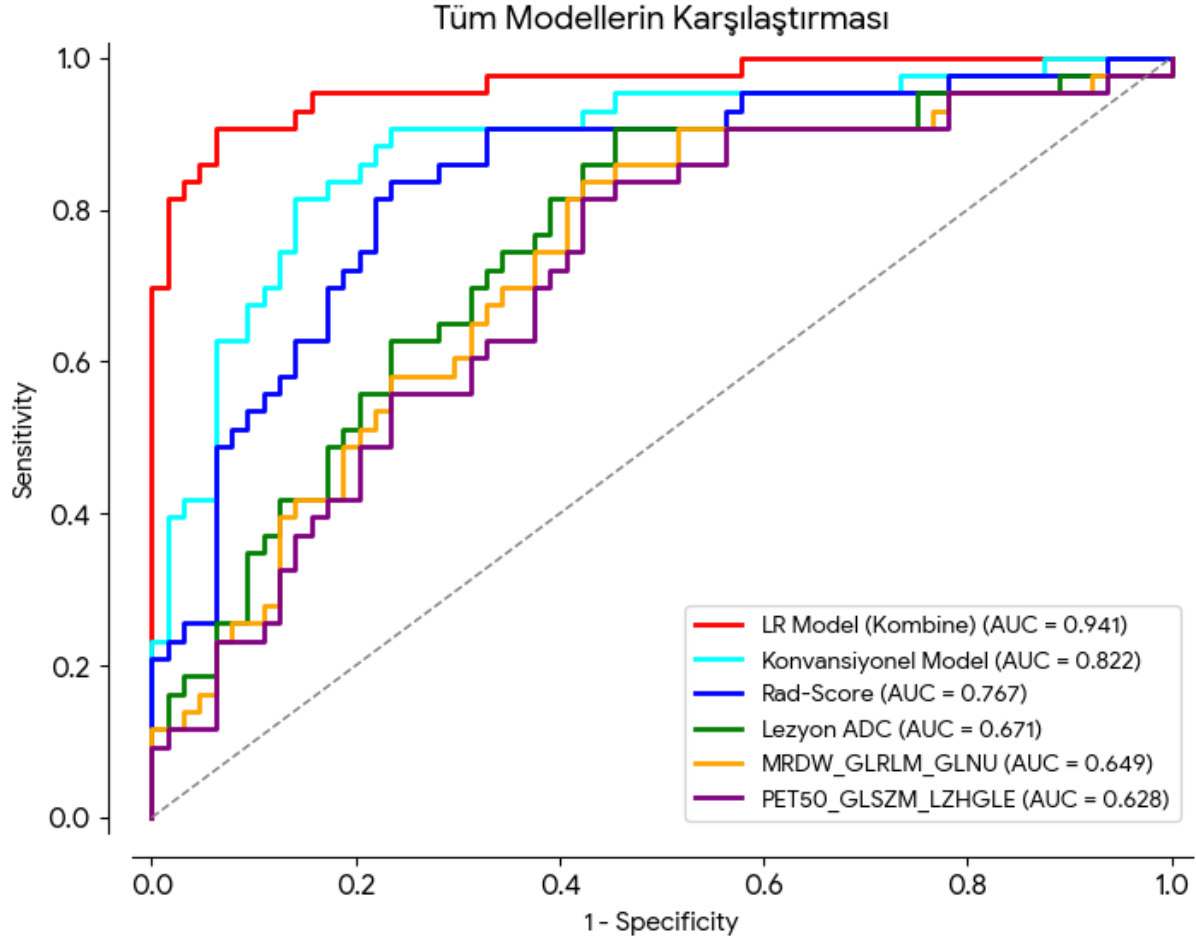
Multiparametrik analizde anlamlı gelen sadece konvansiyonel görüntüleme bulgularına (Lezyon ADC, Hilus varlığı, lenf nodu FDG tutulumu(multivariant analizde p değeri sınırda radyomiks parametrelerine yakın benzerliği nedeniyle ama OR oranı yüksek bu nedenle konvansiyonel modele dahil edildi)) dayalı Konvansiyonel Modelin AUC değeri 0.822 düzeyindedir. LR Modeli (Kombine), AUC değeri 0.941 düzeyindedir. Yaklaşık 0.12 puanlık bu artış, radyomiksin Konvansiyonel Modele sağladığı "katma değeri" (incremental value) ve preoperatif evrelemedeki kritik rolünü ortaya koymaktadır. (DeLong testi ile hesaplanmış p değeri: <0,001)



Şekil 6: LR model ve Konvansiyonel Modelin karşılaştırılması

4.11.4 Tüm Modellerin Karşılaştırmalı Analizi

Tüm modeller ve değişkenler bir arada değerlendirildiğinde; Kombine LR Modeli (Kırmızı Eğri), diğer tüm yaklaşımlara göre en geniş eğri altı alana sahip olup en başarılı model olarak öne çıkmaktadır. Konvansiyonel Model ve Rad-Score, tek başlarına benzer performanslar (AUC ~0.77-0.82) gösterirken, entegrasyonları (LR Modeli) sinerjik bir etki yaratarak tanısal doğruluğu önemli oranda artırmıştır.



Şekil 7 : LR model ve bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

4.12 Net Reclassification Improvement (NRI) analizi

Radyolojik parametrelerle oluşturulan temel modele radyomiks parametrelerinin eklenmesi, modelin ayırt edicilik gücünü (AUC) artırmanın ötesinde, hastaların bireysel risk sınıflandırmasında da belirgin bir iyileşme sağlamıştır. 0,2762 risk eşiği kullanılarak yapılan analizde, Kombine Modelin Konvansiyonel Modele kıyasla toplamda 0,350 (%35) düzeyinde bir Net Reclassification Improvement (NRI) sağladığı saptanmıştır.

Tablo 19: Konvansiyonel Model 0,270 cut-off değerine göre karışıklık matrisi

	Gerçek Pozitif (Metastaz Var)	Gerçek Negatif (Metastaz Yok)	Toplam Tahmin
Konvasiyonel Model Pozitif (Tahmin: Var)	37 (TP)	25 (FP)	62
Konvasiyonel Model Negatif (Tahmin: Yok)	6 (FN)	39 (TN)	45
Toplam Gerçek	43	64	107

Konvansiyonel Model Cut-off: 0,270 (Youden indeksine göre hesaplanmıştır)

Tablo 20: LR Model 0,276 cut-off değerine göre karışıklık matrisi

	Gerçek Pozitif (Metastaz Var)	Gerçek Negatif (Metastaz Yok)	Toplam Tahmin
LR Model Pozitif (Tahmin: Var)	42 (TP)	10 (FP)	52
LR Model Negatif (Tahmin: Yok)	1 (FN)	54 (TN)	55
Toplam Gerçek	43	64	107

LR Model Cut-off: 0,276 (Youden indeksine göre hesaplanmıştır)

Tablo 21: LR model ve konvansiyonel modelin Tanısal Performans Parametreleri karşılaştırılması

Parametre	LR Modeli (Kombine)	Konvansiyonel Model
Sensitivite (Duyarlılık)	%97,7	%86,1
Spesifisite (Özgüllük)	%84,4	%60,9
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	%80,8	%59,7
Negatif Prediktif Değer (NPV)	%98,2	%86,7
Doğruluk (Accuracy)	%89,7	%71,0

Bu iyileşmenin alt kırılımları incelendiğinde, radyomiks entegrasyonunun özellikle metastazı olmayan (negatif) hastaların doğru tanımlanmasında daha belirgin bir katkı sağladığı görülmüştür:

Metastazı Olmayan Grupta (n=64): Konvansiyonel Modelin hatalı olarak "Yüksek Riskli" sınıflandırdığı 21 hasta, radyomiks parametrelerinin eklenmesiyle doğru bir şekilde "Düşük Risk" grubuna çekilmiştir (down-classification). Sadece 6 hastada yanlış olarak risk grubunu yükseltmiştir. Bu gruptaki net iyileşme ($NRI_{nonevent} = 0,234$) istatistiksel olarak değerlidir. Klinik pratikte bu durum, 15 hastanın gereksiz aksiller diseksiyon veya ileri invaziv işlem riskinden korunması anlamına gelmektedir.

Metastazı Olan Grupta (n=43): Kombine model, Konvansiyonel Modelin gözden kaçırdığı (düşük risk atadığı) 6 hastayı doğru bir şekilde "Yüksek Risk" grubuna taşımayı başarmıştır (up-classification). Sadece 1 hastada yanlış olarak risk grubunu düşürmüştür. Modelin 'yanlış negatif' olarak işaretlediği tek olgunun aslında İzole Tümör Hücreleri (ITC) taşıyan bir hasta olması dikkat çekicidir. Bu durum, modelin klinik olarak agresif yönetilmesi gereken makro ve mikrometastazları kaçırmadığını, sadece prognostik önemi tartışmalı olan minimal tümör yükünü 'düşük risk' grubunda değerlendirdiğini göstermektedir. Bu gruptaki net iyileşme ($NRI_{event} = 0,116$)

Tablo 22: NRI matrisi(pozitif hastalar)

	LR Model: Düşük Risk	LR Model: Yüksek Risk	Toplam
Konvansiyonel Model: Düşük Risk	(Değişmeyenler)	6 Hasta (Doğru Yükseltme)	-
Konvansiyonel Model: Yüksek Risk	1 Hasta (Hatalı düşürme)	(Değişmeyenler)	-
Toplam	-	-	43

Tablo 23: NRI matrisi(negatif hastalar)

	LR Model: Düşük Risk	LR Model: Yüksek Risk	Toplam
Konvansiyonel Model: Düşük Risk	(Değişmeyenler)	6 Hasta (Hatalı Yükseltme)	-
Konvansiyonel Model: Yüksek Risk	21 Hasta (Doğru Düşürme)	(Değişmeyenler)	-
Toplam	-	-	64

Sonuç olarak, hesaplanan pozitif NRI değerleri, radyomiks parametrelerin sadece istatistiksel bir değişken olmadığını, aynı zamanda hastaların yönetimini doğrudan etkileyebilecek klinik bir katma değer (incremental value) sunduğunu kanıtlamaktadır. Özellikle negatif öngörüdeki başarısı, gereksiz morbiditeyi önleme potansiyelini güçlendirmektedir.

4.13 Nomogramın Geliştirilmesi ve Tanısal Performansın Değerlendirilmesi

Lenf nodu metastazı riskinin preoperatif dönemde bireysel olarak öngörülebilmesi amacıyla; çok değişkenli analizde bağımsız prediktör olarak belirlenen iki adet radyomiks parametresi(PET50_GLSZM_LZHGLE, MRDW_GLRLM_GLNU), Lezyon ADC değeri, Lenf Nodu Yağlı hilus varlığı/yokluğu entegre edilerek bir Nomogram geliştirilmiştir.

4.13.1 Nomogramın Yorumlanması

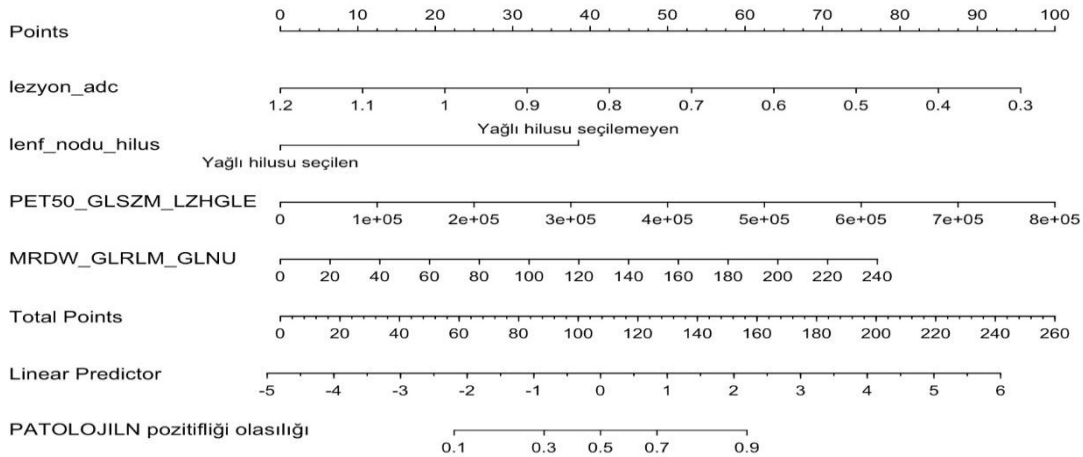
Nomogramda her bir prediktör, kendi katsayısına göre ölçeklendirilmiş bir puan eksenine sahiptir.

Radyomiks Parametreleri(PET50_GLSZM_LZHGLE, MRDW_GLRLM_GLNU):

Radyomiksten gelen parametrelerin skorunun artması, metastaz riskine en yüksek katkıyı sağlayan faktör olarak görülmektedir (Puan skalasında en geniş aralığa sahiptir).

Yağlı Hilus ve ADC: Yağlı hilus yokluğu ve düşük ADC değerleri de toplam puana katkı sağlayarak risk olasılığını artırmaktadır.

Her hastanın bireysel riskini hesaplamak için, bu dört değişkene karşılık gelen puanlar toplanarak "Toplam Puan" (Total Points) elde edilir. Bu toplam puandan aşağıya doğru izlenen izdüşüm, hastanın Lenf Nodu Metastazı Olasılığını (Diagnostic Possibility) verir.



Şekil 8: Nomogram

4.13.2 Kesme Değeri (Cut-off) ve Tanısal Metrikler

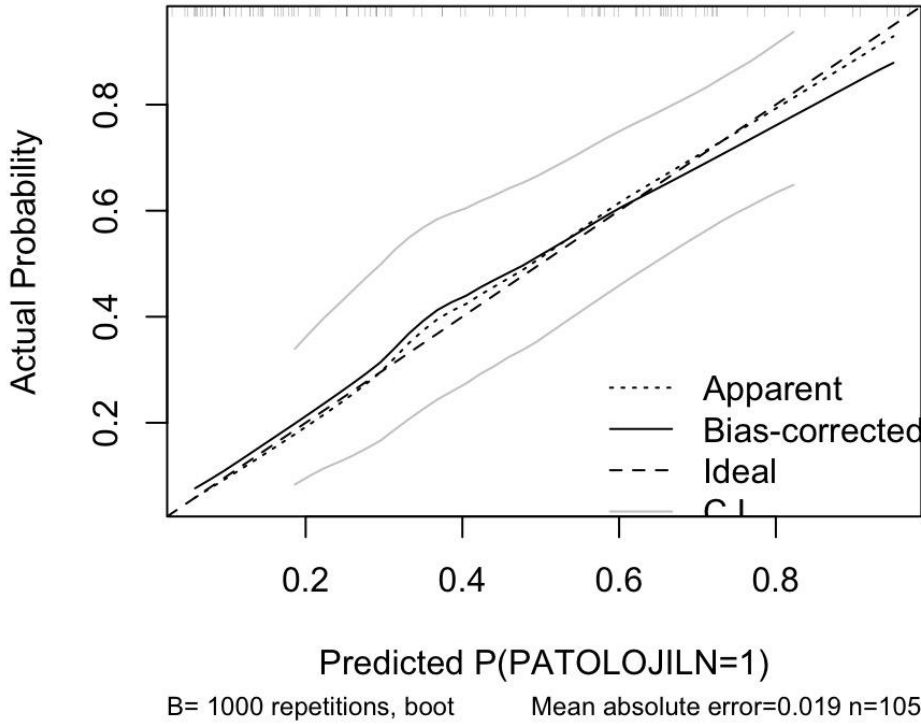
Nomogramın temelini oluşturan Kombine Lojistik Regresyon modelinin ROC analizine göre, metastaz varlığını ayırt etmede optimum kesme değeri Youden İndeksi'ne göre belirlenmiştir.

Bu modele göre belirlenen optimum eşik değerler ve performans metrikleri şöyledir:

4.13.3 Modelin Doğrulaması (Kalibrasyon ve DCA)

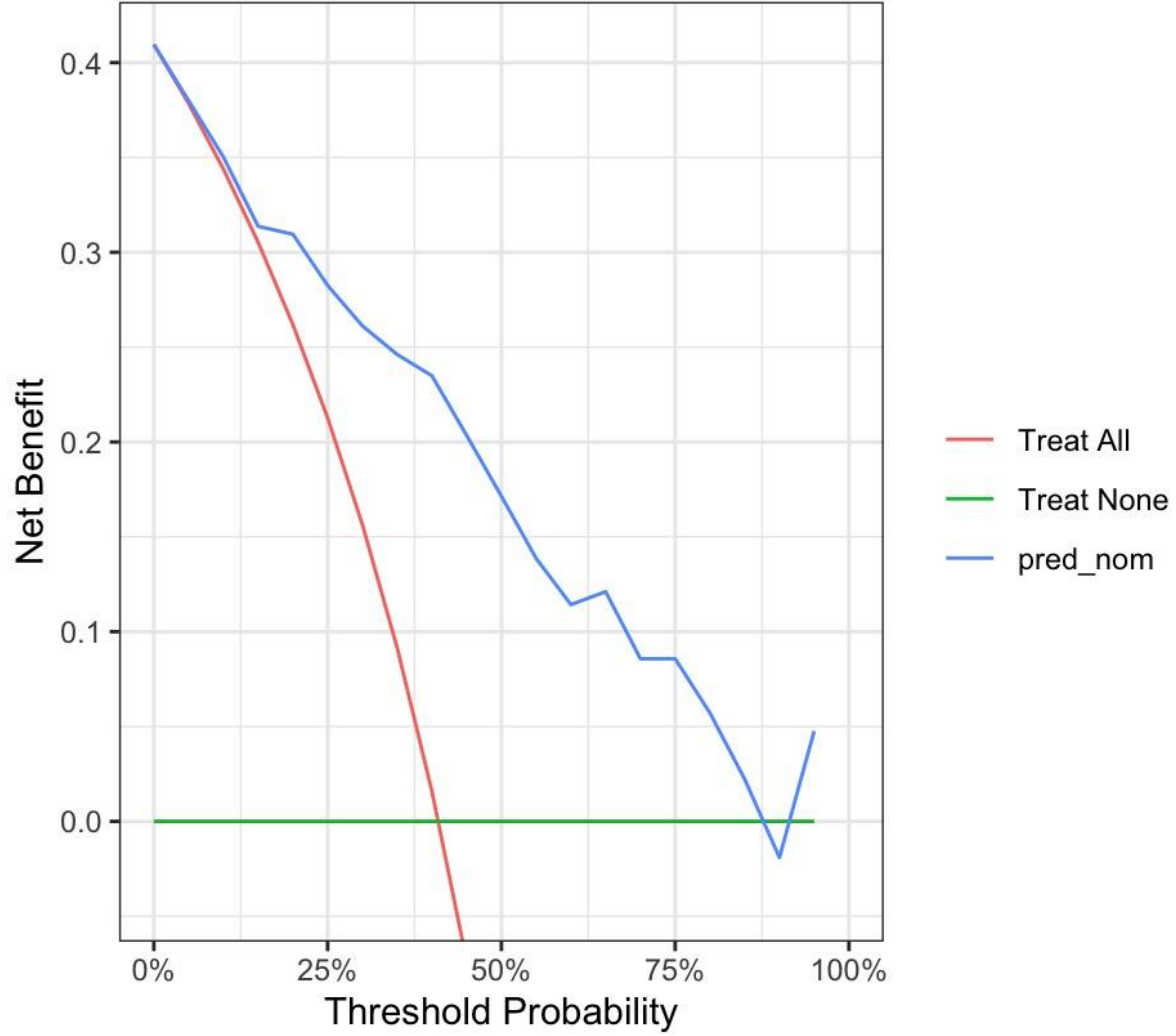
Kalibrasyon Eğrisi (Calibration Curve): Modelin tahmin performansını değerlendirmek için oluşturulan kalibrasyon eğrisi (Grafik 7), nomogram tarafından tahmin edilen olasılıklar ile gözlenen gerçek metastaz oranları arasında mükemmel bir uyum olduğunu göstermiştir. Eğride, "Bias-corrected" (düzeltilmiş) hat ile "Ideal" hat neredeyse üst üste binmektedir.

Ortalama Mutlak Hata (Mean Absolute Error): 0,019 gibi oldukça düşük bir değer bulunmuş olup, bu durum modelin tahminlerinin güvenilirliğini ve aşırı/eksik tahmin yapmadığını göstermektedir.



Şekil 9: Nomogram kalibrasyon eğrisi

Karar Eğrisi Analizi (DCA - Decision Curve Analysis): Nomogramın klinik yararlılığını değerlendirmek için yapılan DCA (Grafik 8), modelin geniş bir olasılık eşik değeri aralığında (yaklaşık %10 ile %85 arası), "tüm hastaları tedavi et" veya "hiçbir hastayı tedavi etme" stratejilerine kıyasla daha yüksek bir net klinik fayda (net benefit) sağladığını göstermiştir. Bu sonuç, nomogramın klinik karar verme sürecinde güvenle kullanılabileceğini desteklemektedir.



Şekil 10: Karar eğrisi

Geliştirilen modelde, 0,376 (yaklaşık %37) olasılık değeri ve üzerindeki skorlar 'Yüksek Risk' kabul edilmiştir. Karar eğrisi analizine göre bu eşik değerinde nomogram, klinikte %24'lik bir net fayda sunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tedavisinde aksiller lenf nodlarının doğru evrelenmesi, sadece hastalığın gidişatını öngörmekle kalmayıp, lenfödem veya hareket kısıtlılığı gibi cerrahiye bağlı sorunları en aza indirmeyi hedefleyen modern tedavi stratejilerinin (örneğin ACOSOG Z0011) de temelini oluşturur [112, 113]. Günümüzde standart yaklaşım olan sentinel lenf nodu biyopsisi, her ne kadar yaygın kullanılsa da invaziv bir işlemdir ve yanlış negatif sonuç verme riski taşır [114]. Bu yüzden, ameliyat öncesinde hangi hastaya aksiller diseksiyon yapılması gerektiğini, hangisinin sadece SLNB veya takiple yönetilebileceğini belirleyecek, girişimsel olmayan ve doğruluğu yüksek bir görüntüleme yöntemine büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

Ultrasonografi (US), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), ^{18}F -FDG PET/BT , ^{18}F -FDG PET/MR gibi mevcut yöntemler, büyük boyutlu metastazları yakalamada başarılı olsalar da, özellikle erken evre hastalığıdaki mikrometastazları saptamada veya reaktif lenf nodu hiperplazilerini kanserden ayırmada sıklıkla yetersiz kalmaktadır [115, 116]. İşte bu tanısal belirsizliği aydınlatmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada; hibrit bir teknoloji olan ^{18}F -FDG PET/MR'dan elde edilen metabolik, anatomik ve radyomiks verilerini bir araya getirdik. Amacımız, klinik karar verme sürecine doğrudan katkı sağlayabilecek, çok parametrelili ve güvenilir bir model geliştirmektir.

5.1 Aksiller Lenf Nodlarının Metabolik Aktivitelerinin Değerlendirmesinde Eşik Değer Belirsizliği

Klinik pratikte FDG PET görüntülemenin aksiller evrelemedeki en büyük kısıtlılığı, benign inflamatuvar süreçlerin (reaktif foliküler hiperplazi vb.) yarattığı yanlış pozitifliklerdir [6]. Literatürde bu ayrımı netleştirmek için mediastinal kan havuzu veya karaciğer parankimi gibi farklı referans eşik değerler önerilmektedir.[97]Yine benzer şekilde farklı sayısal SUVmax eşikleri de kullanılmıştır.[117]

Çalışmamızda, "Karaciğer Üzeri" aktivite tutulumunu eşik kabul eden yaklaşımın (Grup 2), metastazı dışlamada %96,9 gibi mükemmel bir özgüllüğe ulaştığını gözlemledik. Ancak, madalyonun diğer yüzünde, bu yüksek eşik değerinin sensitiviteyi (%37,2) ciddi oranda düşürdüğü ve düşük metabolik aktiviteye sahip mikrometastazların gözden kaçmasına neden olduğu görülmüştür. Buna karşın, "Kas Üzeri" aktivite tutulumunun pozitif kabul edilmesi (Grup 3),

sensitiviteyi bir miktar artırsa da (%46,5), yanlış pozitiflik oranını kabul edilemez düzeylere çekerek genel doğruluğu azaltmaktadır. Bu tablo, Crippa ve ark. [118] tarafından yıllar önce vurgulanan düşük tümör yükünde metabolik görüntülemenin tek başına yetersizliği gerçeğini doğrulamakta ve bizi sadece görsel değerlendirmeye değil radyomiks analizine yönlendirmektedir.

5.2 Çok Değişkenli Analiz ve Radyomiks Etkisi

Çok değişkenli regresyon analizimizde, metastaz riskini belirleyen faktörlerin tek bir modaliteye indirgenemeyeceği görülmüştür. Radyomiks özelliklerinden MRDW_GLRLM_GreyLevelNonUniformity (GLNU) ve PET50_GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasis (LZHGLE) parametreleri anlamlı prediktörler olarak bulunmuştur.

MRDW_GLRLM_GreyLevelNonUniformity (GLNU): Bu özellik, görüntüdeki gri tonların (voksel parlaklıklarının) ne kadar düzensiz ve değişken dağıldığını ölçer. Yüksek bir GLNU değeri, tümörün yüksek intratümöral heterojeniteye sahip olduğunu gösterir. Biyolojik olarak bu; tümörün içinde nekroz alanları, yoğun hücreli alanlar ve farklı damarlanma bölgelerinin bir arada bulunduğu anlamına gelir. Bu durum genellikle agresif davranış, tedavi direnci ve metastaz riski ile ilişkilidir. Aerts ve ark. [119] tarafından yapılan bir çalışmada GLNU değerlerinin intratümöral heterojeniteyi en iyi gösteren radyomiks özelliği olduğu ve bu özelliğin yüksek prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir.

Gillies ve ark. [101] tarafından "radyomiks fenotipi" olarak tanımlanan bu durum, görsel olarak homojen sanılan tümörlerdeki gizli intratümöral heterojeniteyi sayısal olarak ortaya koymaktadır.

PET50_GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasis (LZHGLE):

Bu özellik, görüntüde hem parlak (yüksek gri seviyeli) hem de geniş (büyük alan kaplayan) bölgelerin varlığını ölçer. Yüksek LZHGLE değeri, tümörün sadece aktif olmadığını, aynı zamanda büyük bir hacimde agresif hücre kümeleri barındırdığını ve yüksek tümör yüküne sahip olduğunu gösterir. Bu özellik genellikle ileri evre hastalık, büyük tümör boyutu ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tixier ve ark. [108] tarafından özefagus kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, LZHGLE ve benzeri hacim ile ilişkili radyomiks parametrelerinin tedavi yanıtını öngörmede ileri derecede anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Chen K ve ark. [120] tarafından yapılan çalışmada PET kaynaklı tekstür özelliklerinin (LZHGLE gibi yüksek metabolik alanları gösteren parametreler), aksiller lenf nodu metastazını öngörmede konvansiyonel SUVmax değerinden daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahip olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızın metodolojisi ve sonuçları, literatürde hibrit PET/MR radyomiks özelliklerini meme kanseri aksiller nodal evrelemesinde kullanan öncü çalışmalardan biri olan Romeo ve ark.[121] tarafından yapılan çalışma ile önemli paralellikler göstermekle birlikte, klinik entegrasyon açısından belirgin farklılıklar içermektedir.

Romeo ve ekibi, 117 hastadan oluşan (neoadjuvan kemoterapi alan ve uzak metastazı olan hastaların da dahil edildiği) bir kohortta primer meme tümörünün ^{18}F -FDG PET/MR görüntüleri üzerinden radyomiks analizini yapmış ve makine öğrenmesi algoritmaları (CNN, Random Forest vb.) ile aksiller lenf nodu metastazını öngörmeye çalışmıştır. Seçtikleri 13 radyomiks özelliğini içeren modelin doğruluğu (Accuracy) %79.8, AUC değeri ise 0.79 olarak rapor edilmiştir.

İki çalışma arasındaki temel ayrım ve bizim çalışmamızın literatüre sağladığı en önemli katkı, bizim çalışmamızda sadece radyomiks verilerini değil, lenf nodu özelliklerini de entegre eden hibrit bir model geliştirilmiş olması ve bu modelin klinik faydasının hem NRI (Net Reclassification Improvement) analizi ile istatistiksel olarak kanıtlanması hem de klinisyenlerin günlük pratikte kolayca kullanabileceği bir Nomogram'a dönüştürülmüş olmasıdır.

Romeo ve ark., modellerini sadece primer lezyonun özellikleri üzerine kurarken; biz çalışmamızda lenf nodunun özelliklerini de modele dahil ettik. Bu yaklaşım (Kombine LR Modeli), tanısal performansımızı AUC 0.941 seviyesine taşıyarak, Romeo ve ark.'nın bildirdiği değerlerin ve literatürdeki diğer sadece radyomiks odaklı çalışmaların [122, 123] belirgin şekilde üzerine çıkmıştır.

Meme kanserinde PET/MR radyomiksi kullanan iki çalışma daha olmakla birlikte bu çalışmalar PET/MR radyomiks parametrelerinin histopatoloji ile korelasyonuna[124] ve kemoterapi yanıtına[125] odaklanmıştır.

5.3 Diğer Bağımsız Prediktörler: Tümör ADC Değeri ve Lenf Nodu Morfolojisi

Konvansiyonel parametreler arasında Lezyon ADC değeri ve Lenf Nodu Hilus yapısının kaybı, metastaz riskini belirleyen en güçlü "insan gözüyle görülebilir" belirteçler olarak öne çıkmıştır. Metastatik grupta ADC değerlerinin anlamlı derecede düşük olması (0.64 \0.15), Rahbar ve ark.[126] ve Lima ve ark. [127] tarafından bildirilen düşük ADC = yüksek hücresel yoğunluk hipotezini doğrulamaktadır. ADC, PET'in metabolik verisine hücresel düzeyde tamamlayıcı bir bilgi eklemektedir.

Meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazının saptanmasında Manyetik Rezonans Görüntüleme , yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde ultrasonografiye güçlü bir alternatif olarak sunulmuştur. Konu üzerine odaklanan araştırmalar [128], metastaz tanısında en güvenilir kriterlerin yağlı hilus kaybı, konsantrik olmayan kortikal kalınlaşma (>3 mm) ve lenf nodu kısa aks çapı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda, sadece morfolojik kriterlere dayalı değerlendirmenin özgüllüğü yüksek olsa da (%90 üzeri), duyarlılığın %40-60 bandında kaldığı ve özellikle mikrometastazların gözden kaçtığı sıkça rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları, bu klasik MRG bulgularıyla kısmen örtüşmekle birlikte, tanısal doğruluğu bir adım öteye taşımaktadır. Çok değişkenli analizimizde lenf nodu hilus yapısının kaybı, Kim ve ark.'nın [128]bulgularını destekler nitelikte, metastaz için en güçlü bağımsız anatomik prediktör olarak saptanmıştır. Ancak, bizim çalışmamızı sadece morfolojiye odaklanan çalışmalardan ayıran ve üstün kılan temel fark, hibrit yaklaşımımızdır. Söz konusu MR çalışmaları, reaktif lenf nodlarının da büyüyebileceğini ve kortikal kalınlaşma gösterebileceğini, bu durumun morfolojik değerlendirmede "yanlış pozitifliklere" yol açtığını kabul etmektedir. Bizim çalışmamızda ise bu yanlış pozitiflikleri gidermek için FDG PET metabolik verileri ve radyomiks parametreleri görsel anatomik değerlendirme bulgularına entegre edilmiştir. Sadece morfolojik olarak "şüpheli" (örneğin korteksi kalınlaşmış) bir lenf nodu, primer lezyonun diğer özelliklerine bakarak (ADC, radyomiks parametreleri) benign olarak değerlendirilebilir. Morfolojik çalışmaların aksine, PET, ADC ve radyomiks bileşenleri tümörün metabolik aktivitesini, hücresel yoğunluğunu ve heterojenitesini de işin içine katarak tanısal doğruluğu güçlendirmiştir.

Morawitz ve ark. [129] meme kanseri hastalarında ¹⁸F-FDG PET/MR verilerini (primer tümör ve aksiller lenf nodu özellikleri) makine öğrenmesi ile işleyerek yüksek doğruluk oranları bildirmiş ve yapay zekâ destekli modellerin deneyimli radyologlardan daha iyi performans gösterebileceğini

öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamız, Morawitz'in bulgularıyla paralel gitmekle birlikte; tümör heterojenitesini yansıtan radyomiks özelliklerini modele katması ve bunu bir Nomogram ile günlük klinik pratikte kullanılabilir halde sunması açısından farklılaşmaktadır.

Morawitz ve arkadaşlarının çalışması başta olmak üzere MR tabanlı benzer literatürde, lenf nodu kısa aks uzunluğu en önemli anatomik belirteç olarak bildirilmiştir. Ancak çalışmamızın çok değişkenli analizinde bu parametre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılığın, çalışma grupları arasındaki hasta seçim kriterlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızın ön değerlendirme aşamasında; 2 cm ve üzeri lenf noduna sahip hastaların tamamında uzak metastaz veya ileri evre (supraklaviküler/infraklaviküler/parasternal) tutulum saptandığından, analiz grubumuz daha erken evre ve küçük boyutlu lenf noduna sahip hastalardan oluşmaktadır.

Benzer şekilde, lenf nodu FDG tutulum düzeylerinde gözlenen farklılıkların da hasta seçim kriterlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızın ön değerlendirme aşamasında; yoğun FDG tutulumu sergileyen hastaların büyük çoğunluğunda uzak metastaz veya ileri evre (N3) tutulum saptandığından, analiz grubumuz daha erken evre ve görece düşük/orta düzey metabolik aktiviteye sahip hastalardan oluşmaktadır.

Çalışma grubumuzun bu düşük metabolik profil özelliği, metodolojik tercihimizin de temelini oluşturmaktadır. Lenf nodu tutulum düzeylerinin arka plan aktivitesine yakın seyrettiği bu hasta grubunda; sayısal gürültüye duyarlı kantitatif oranlama yöntemleri yerine, düşük tümör yükünü ayırt etmede daha tutarlı sonuçlar veren görsel/kategorik (Negatif / Kas Üzeri / Karaciğer Üzeri) değerlendirme yöntemi tercih edilmiştir.

5.4 Radyomiks Skoru (Rad-Score) ve Literatürle Karşılaştırma

LASSO regresyon ile seçilen 7 radyomiks özelliğinden oluşturulan ve 7 parametreyi tek bir skor haline getiren Rad-Score, tek başına 0.767 AUC değerine ulaşmıştır. Bu değer, literatürde yer alan sadece MRI tabanlı (AUC: 0.77-0.86) [122, 130] veya PET/USG tabanlı “(AUC: 0.70-0.89) çalışmalar ile [131]” ve 2023 yılında Shuyan ve ark. [132] tarafından Dijital Meme Tomosentezi (DBT) radyomiksini kullanan çalışmadaki sonuçlarla (AUC: 0.81) benzer seviyededir. Ancak, Rad-Score tek başına kullanıldığında (özelliklik %57.4), konvansiyonel modele kıyasla daha fazla yanlış pozitif sonuç verme eğilimindedir. Bu durum, Parekh ve Jacobs [133]'un da belirttiği gibi,

radyomiksin tek başına bir tanı aracı olmaktan ziyade, klinisyenin elini güçlendiren tamamlayıcı bir karar destek aracı olduğunu göstermektedir.

5.5 Kombine Lojistik Regresyon (LR) Modeli ve Tanısal Katkısı

Bu çalışmanın en önemli bulgusu, MR görüntüleme parametreleri (tümör ADC değeri, lenf nodu hilus özelliği) ile radyomiks parametrelerini birleştiren kombine LR Modelinin, 0.941 gibi literatürün çok üzerinde bir AUC değerine ulaşmasıdır. DeLong testi ile yapılan karşılaştırmada, bu modelin hem Rad-Score'dan hem de sadece radyolojik parametrelerden oluşan konvansiyonel modelden istatistiksel olarak üstün olduğu gösterilmiştir. Gong ve ark. [134] tarafından yayımlanan bir meta-analizde (radyomiks + MR bulguları) %80-90 aralığında doğruluklar bildirmiş olup, bu meta-analizde bizim çalışmamıza benzer şekilde klinik bulguların eklendiği radyomiks modellerinin doğruluk oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızdaki %94'lük başarı, PET/MR'ın sağladığı çoklu parametrelerin (Metabolik + Morfolojik + Radyomiks+ Difüzyon) sinerjik etkisini göstermektedir. Klinik bulgulara radyomiks parametreleri eklendiğinde AUC değerinde görülen belirgin artış (yaklaşık 0.12 puan), radyomiksin konvansiyonel modele sağladığı "katma değeri" (incremental value) istatistiksel olarak tescillenmektedir.

Literatürde sadece MRI tabanlı radyomiks modellerinin başarısını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Yu ve ark. [135] tarafından yapılan ve erken evre meme kanserli geniş bir hasta grubunu içeren çalışmada, preoperatif DCE-MRI görüntülerinden elde edilen radyomiks modelinin, aksiller lenf nodu metastazını öngörmede 0.90 gibi yüksek bir AUC değerine ulaştığı bildirilmiştir. Yu ve ekibinin geliştirdiği nomogram, tümör boyutu ve radyomiks özelliklerini birleştirerek yüksek bir doğruluk sağlamıştır.

Bizim çalışmamız, Yu ve arkadaşlarının metodolojik yaklaşımını desteklemekle birlikte, iki çalışma arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Yu ve ark. sadece anatomik ve vasküler (DCE-MRI) verileri kullanırken; bizim çalışmamızda ¹⁸F-FDG PET/MR teknolojisi sayesinde anatomik verilere ADC verileri, FDG PET özellikleri, radyomiks verileri ve lenf nodu özellikleri toplu bir şekilde değerlendirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda, kontrastlı görüntüleme yapılmadığı için, DCE-MR verileri mevcut değildir. Sadece MR tabanlı modeller tümörün morfolojik heterojenitesini başarıyla yansıtsa da, metabolik heterojenite için PET verisi gereklidir. Bizim geliştirdiğimiz kombine LR Modelinin (AUC: 0.941), Yu ve ark.'nın MRI tabanlı modelinden daha yüksek bir tanısal performansa ulaşması, hibrit görüntülemenin sağladığı sinerjik etkiyi

kanıtlamaktadır. Özellikle, radyomiks özelliklerine eklediğimiz "Lenf nodu yağlı hilus varlığı" ve "Düşük ADC Değeri" gibi parametreler, MRI'nın tek başına saptayamadığı mikrometastatik odakların saptanmasıyla modelin duyarlılığını artırmıştır. Sonuç olarak, çalışmamız, Yu ve ark.'nın ortaya koyduğu radyomiks potansiyelini, multiparametrik hibrit veri ile zenginleştirerek, aksiller nodal evrelemede ulaşılabilir en yüksek doğruluk oranlarından birini sunmaktadır.

Meme kanserinde primer evrelemede radyomiks analiziyle aksiller lenf nodu metastazını ön görmeye çalışan benzer çalışmalarda oluşturulan öngörü modellerinin AUC'leri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 24: Meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazının varlığını radyomiks ile değerlendiren çalışmalar

Yazar / Çalışma	Modalite	Hasta Sayısı (N)	Yöntem / Algoritma	AUC
Motiei ve ark.[136]	MR	5072 (20 çalışma)	Radyomiks Meta-analizi	0.83
Chen ve ark.[137]	MR	2247 (14 Çalışma)	Radyomiks Meta-analizi	0.80
Yu ve ark.[135]	MR	285	Klinik-radiomics Nomogram	0.92
Hwang ve ark.[138]	PET/BT	3612 (28 çalışma)	Radyomiks Meta-analiz	0.817
Romeo ve ark.[121]	PET/MR	117	ML (DCE+DWI+PET)	0.839

5.6 Klinik Yararlılık: Net Reclassification Improvement (NRI) ve Nomogram

İstatistiksel anlamlılığın ötesinde, bir modelin gerçek değeri hasta yönetimini nasıl değiştirdiği ile ölçülür. Bu amaçla yaptığımız NRI analizi, radyomiks parametrelerinin konvansiyonel modele eklenmesinin toplamda %35'lik bir net iyileşme sağladığını göstermiştir. Soussan ve ark. tarafından yapılan çalışmada PET/BT parametrelerine radyomiks parametreleri eklenince prognozu ön görmede %9.5'lik bir net iyileşme izlendiği gösterilmiştir.[139] Bizim yaptığımız çalışmada aynı şekilde bu iyileşmenin büyük kısmı metastazı olmayan (negatif) hastalarda görülmüştür (NRI_nonevent = 0.234). konvansiyonel modelin hatalı olarak "Yüksek Riskli" sınıflandırdığı 21 hasta, radyomiks verisi sayesinde doğru bir şekilde "Düşük Risk" grubuna çekilmiştir. Bu, klinik pratikte 21 kadının gereksiz aksiller diseksiyon ve buna bağlı lenfödem morbiditesinden korunması demektir [140]. Aynı zamanda Modelin yanlış negatif (FN) olarak sınıflandırdığı ve risk skorunu düşürdüğü tek olgu detaylı incelendiğinde; histopatolojik tanısının İzole Tümör Hücreleri (pN0(i+)) olduğu görülmüştür. Güncel AJCC evreleme sistemine göre ITC'ler, klinik olarak 'negatif' nodal statüye daha yakın kabul edilmekte ve çoğu zaman aksiller diseksiyon gerektirmemektedir. Modelimizin, makro ve mikrometastazları başarıyla saptarken sadece ITC düzeyindeki minimal tümör yükünü 'düşük risk' olarak sınıflaması; algoritmanın klinik olarak anlamlı hastalık yükünü ayırt etmedeki yüksek seçiciliğini ve gereksiz cerrahiyi önleme potansiyelini destekleyen önemli bir bulgudur.

Kombine LR modeli kullanılarak geliştirilen nomogram, modelimizi günlük klinik pratikte kullanılabilir bir hale getirmek amacıyla elde edilmiştir. Dong ve ark. [141] tarafından yapılan çalışmada kontrastlı MR ile oluşturulan, AUC değeri 0.89 olan modelle benzer bir nomogram geliştirilmiştir. Çalışmamızda üretilen kombine LR modeli ve bu modelden elde edilen nomogram, Huang ve ark. [142] ile Balachandran ve ark. [143] tarafından önerilen "kişiselleştirilmiş tıp" vizyonuna uygun, güvenilir bir karar destek sistemi olmaya adaydır.

6. ÇALIŞMAMIZIN LİMİTASYONLARI

Bu çalışma, meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazının öngörülmesinde multiparametrik PET/MR radyomiksinin etkinliğini ortaya koyarken, sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken bazı sınırlılıklar barındırmaktadır. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, hasta seçiminde oluşabilecek potansiyel seçim yanlılığı (selection bias) tümüyle ekarte edilememiştir. Tek merkezli

bir tasarımda yürütüldüğü için elde edilen bulguların genellenebilirliği, farklı hasta popülasyonları, görüntüleme cihazları ve protokolleri üzerinde test edilmeden kesin olarak kabul edilemez. Bu bağlamda, çok merkezli ve prospektif validasyon çalışmaları, geliştirilen modelin klinik uygulanabilirliğini doğrulamak için gereklidir.

Bir diğer önemli kısıtlılık, çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının ($n=107$) görece sınırlı olmasıdır. Özellikle radyomiks gibi yüksek boyutlu verilerin analizinde, örneklem büyüklüğünün artırılması, modelin aşırı öğrenme (overfitting) riskini azaltarak daha sağlam sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. LASSO regresyon gibi yöntemlerle bu risk minimize edilmeye çalışılmış olsa da, daha geniş kohortlarla yapılacak çalışmalar modelin güvenilirliğini artıracaktır.

Teknik açıdan, radyomiks özelliklerinin tekrarlanabilirliği, görüntü segmentasyonunun yarı-otomatik olarak yapılmış olmasından etkilenebilir ve gözlemciler arası değişkenliğe açıktır. Gelecek çalışmalarda tam otomatik segmentasyon yöntemlerinin kullanılması, bu değişkenliği azaltarak standardizasyonu iyileştirebilir. Ayrıca, çalışma kapsamında sadece primer tümörden elde edilen radyomiks özellikleri kullanılmıştır. Peritumöral alan veya aksiller lenf nodlarının kendisinden elde edilecek radyomiks verilerinin de analize dahil edilmesi, modelin tahmin gücünü potansiyel olarak artırabilir.

Son olarak, çalışmamızda kullanılan moleküler alt tiplerin dağılımı homojen olmayıp, bazı alt gruplardaki (örn. üçlü negatif) hasta sayısının azlığı, radyomiks analizinin alt tiplere özgü performansının detaylı analizini kısıtlamıştır. Daha geniş ve dengeli hasta gruplarıyla yapılacak alt grup analizleri, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımına daha spesifik katkılar sağlayabilir. Tüm bu sınırlılıklara rağmen, çalışmamız PET/MR hibrit görüntülemenin sunduğu çok yönlü veriyi entegre ederek klinik karar verme sürecine önemli bir katkı sunmaktadır.

7. SONUÇ

Meme kanserinde preoperatif değerlendirmede, doğru aksiller nodal evreleme, hastalığın prognozunu ve tedavi algoritmasını belirleyen en önemli unsurlardan biridir. Bu çalışma, güncel literatürde tartışmalı olan "mikrometastazların saptanması" ve "reaktif lenfadenopatilerin ayrımı" sorununa, ^{18}F -FDG PET/MR tabanlı hibrit radyomiks modeli ile yenilikçi bir çözüm sunmaya çalışmaktadır.

Elde ettiğimiz veriler ışığında varılan temel sonuçlar şunlardır:

Referans Eşik Değeri Belirleme: Lenf nodu metabolik aktivitesinin değerlendirilmesinde "Karaciğer Üzeri" tutulumun referans alınması, metastaz dışlamada en yüksek özgüllüğü sağlasa da, duyarlılığı sınırlamaktadır. MR parametreleri ve radyomiks özelliklerinin eklenmesiyle bu sınırlılık aşılmış; böylece hem yüksek duyarlılık hem de yüksek özgüllük sunan dengeli bir model elde edilmiştir.

En Güçlü Bağımsız Prediktörler: Tümörün hücresel yoğunluğunu yansıtan Lezyon ADC değeri, metastatik invazyonun en erken morfolojik işareti olan yağlı hilus kaybı radyomiks özellikleri ile birleştiğinde metastazı en doğru öngören parametreler olarak belirlenmiştir.

Model Üstünlüğü ve Klinik Katkı: Geliştirilen kombine Lojistik Regresyon (LR) Modeli, 0.941 gibi literatürün üzerinde bir AUC değerine ulaşarak, tek başına radyomiks skorundan veya sadece konvansiyonel değerlendirmeden istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. Net Reclassification Improvement (NRI) analizi, modelin sadece metastazın gözden kaçırılma riskini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda yanlış pozitifleri eleyerek gereksiz girişimlerin önüne geçtiğini ve böylece konvansiyonel modele kıyasla %35 oranında net bir klinik katkı sağladığını göstermiştir. Modelin gözden kaçırdığı tek metastatik olgunun İzole Tümör Hücreleri (ITC) olması, algoritmanın klinik açıdan anlamlı makrometastazları-mikrometastazları saptamadaki yüksek hassasiyetini ve onkolojik güvenilirliğini göstermektedir.

Klinik Karar Desteği: Çalışmamızın nihai ürünü olan Nomogram, karmaşık matematiksel verileri klinisyenler için pratik ve anlaşılır bir araca dönüştürmüştür. Bu araç, invaziv prosedürlere (SLNB/ALND) gerek kalmadan önce hastaya özgü risk hesaplaması yapma imkânı sunarak, "hassas tıp" (precision medicine) yaklaşımına katkı sağlamaktadır.

Özetle; PET/MR tabanlı bu multiparametrik yaklaşım, tümörün anatomik, metabolik ve radyomiks özelliklerini entegre ederek; tanısal açıdan en zorlu grubu oluşturan erken evre hastalarda aksiller evreleme yönetimi için güçlü bir klinik karar destek aracı potansiyeli taşımaktadır.

8. KAYNAKÇA

12. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
13. Bevers, T.B., et al., Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018. 16(11): p. 1362-1389.
14. Yousaf, T., G. Dervenoulas, and M. Politis, Chapter Two - Advances in MRI Methodology, in *International Review of Neurobiology*, M. Politis, Editor. 2018, Academic Press. p. 31-76.
15. Lehman, C.D., Clinical indications: what is the evidence? *European Journal of Radiology*, 2012. 81: p. S82-S84.
16. Mann, R.M., N. Cho, and L. Moy, Breast MRI: State of the Art. *Radiology*, 2019. 292(3): p. 520-536.
17. Goerres, G.W., et al., Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol*, 2003. 13(7): p. 1635-44.
18. Kumar, R., et al., Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. 98(3): p. 267-74.
19. Bitencourt, A.G., et al., Can 18F-FDG PET improve the evaluation of suspicious breast lesions on MRI? *Eur J Radiol*, 2014. 83(8): p. 1381-6.
20. Atallah, D., et al., MRI-based predictive factors of axillary lymph node status in breast cancer. *Breast J*, 2020. 26(11): p. 2177-2182.
21. Dietzel, M., et al., Combined staging at one stop using MR mammography: evaluation of an extended protocol to screen for distant metastasis in primary breast cancer - initial results and diagnostic accuracy in a prospective study. *Rofo*, 2012. 184(7): p. 618-23.
22. Chung, H.L., et al., Extra-axillary nodal metastases in breast cancer: comparison of ultrasound, MRI, PET/CT, and CT. *Clinical Imaging*, 2021. 79: p. 113-118.
23. Kitajima, K., et al., Accuracy of whole-body FDG-PET/CT for detecting brain metastases from non-central nervous system tumors. *Annals of Nuclear Medicine*, 2008. 22(7): p. 595-602.

24. Grankvist, J., et al., MRI and PET/CT of patients with bone metastases from breast carcinoma. *European Journal of Radiology*, 2012. 81(1): p. e13-e18.
25. Heacock, L., et al., PET/MRI for the evaluation of patients with lymphoma: initial observations. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. 204(4): p. 842-8.
26. Bruckmann, N.M., et al., Prospective comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/MRI, MRI, CT, and bone scintigraphy for the detection of bone metastases in the initial staging of primary breast cancer patients. *Eur Radiol*, 2021. 31(11): p. 8714-8724.
27. Garcia-Etienne, C.A., et al., Management of the axilla in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy: An evidence-based update in a European breast center. *Eur J Surg Oncol*, 2020. 46(1): p. 15-23.
28. van der Noordaa, M.E.M., et al., Toward omitting sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with clinically node-negative breast cancer. *Br J Surg*, 2021. 108(6): p. 667-674.
29. Chagpar, A.B., et al., Does lymph node status influence adjuvant therapy decision-making in women 70 years of age or older with clinically node negative hormone receptor positive breast cancer? *Am J Surg*, 2017. 214(6): p. 1082-1088.
30. Berg, W.A., et al., Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2015. 108(4).
31. Zhou, P., et al., Axillary lymph node metastasis detection by magnetic resonance imaging in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Thorac Cancer*, 2018. 9(8): p. 989-996.
32. Kitajima, K., et al., Prognostic value of FDG-PET and DWI in breast cancer. *Ann Nucl Med*, 2018. 32(1): p. 44-53.
33. Groheux, D., et al., ¹⁸F-FDG PET/CT for Staging and Restaging of Breast Cancer. *J Nucl Med*, 2016. 57 Suppl 1: p. 17s-26s.
34. Yamagishi, Y., et al., Utility of (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Fusion Imaging for Prediction of Metastasis to Sentinel and

Nonsentinel Nodes in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2020. 27(8): p. 2698-2710.

35. Yoo, J., B.S. Kim, and H.J. Yoon, Predictive value of primary tumor parameters using (18)F-FDG PET/CT for occult lymph node metastasis in breast cancer with clinically negative axillary lymph node. *Ann Nucl Med*, 2018. 32(9): p. 642-648.

36. Prezzi, D., et al., Adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR) affects CT radiomics quantification in primary colorectal cancer. *Eur Radiol*, 2019. 29(10): p. 5227-5235.

37. Lambin, P., et al., Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017. 14(12): p. 749-762.

38. Wang, L., et al., (18)F-FDG PET-based radiomics model for predicting occult lymph node metastasis in clinical N0 solid lung adenocarcinoma. *Quant Imaging Med Surg*, 2021. 11(1): p. 215-225.

39. Pandya, S. and R.G. Moore, Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*, 2011. 54(1): p. 91-5.

40. Moore K, P.T., Clinically Oriented Embryology. 1998.

41. Brunickardi F, A.D., Billiar T, et al, Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. 2004.

42. Philip Drew, S.C., Michael Michell, Interventional Ultrasound of the Breast. 2007.

43. Greenfield L, M.M., Oldham K, and e. al, Surgery: Scientific Principles and Practice. 2001.

44. Guinebretière, J.M., et al., Normal and pathological breast, the histological basis. *Eur J Radiol*, 2005. 54(1): p. 6-14.

45. Cooper, A.P., On the Anatomy of the Breast. 1840.

46. Kirby I. Bland, E.M.C., Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 2001.

47. van Deventer, P.V., The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland. *Aesthetic Plast Surg*, 2004. 28(6): p. 393-8.
48. Sarhadi, N.S., J. Shaw-Dunn, and D.S. Soutar, Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. *Clin Anat*, 1997. 10(4): p. 283-8.
49. Sayek, İ., Temel Cerrahi. 1996, Güneş Kitabevi: Ankara.
50. Claudia Admoun, H.N.M., Breast Cancer. 2022.
51. Key, T.J., et al., Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*, 2013. 14(10): p. 1009-19.
52. McGuire, A., et al., Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2015. 7(2): p. 908-29.
53. Merrill, R.M. and A. Sloan, Risk-adjusted female breast cancer incidence rates in the United States. *Cancer Epidemiol*, 2012. 36(2): p. 137-40.
54. Baade, P., Geographical Variation in Breast Cancer Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*, 2017. 14(5).
55. Siegel, R.L., et al., Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(1): p. 7-33.
56. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 2001. 358(9291): p. 1389-99.
57. Kuchenbaecker, K.B., et al., Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*, 2017. 317(23): p. 2402-2416.
58. Lahmann, P.H., et al., Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2004. 111(5): p. 762-71.
59. Nelson, H.D., et al., Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2012. 156(9): p. 635-48.

60. van den Brandt, P.A., et al., Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 2000. 152(6): p. 514-27.
61. Pizot, C., et al., Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*, 2016. 52: p. 138-54.
62. Bagnardi, V., et al., Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 2013. 24(2): p. 301-308.
63. Jones, M.E., et al., Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*, 2017. 19(1): p. 118.
64. Gram, I.T., et al., Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol*, 2015. 182(11): p. 917-25.
65. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2012. 13(11): p. 1141-51.
66. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 2002. 360(9328): p. 187-95.
67. Manson, J.E., et al., Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*, 2013. 310(13): p. 1353-68.
68. Weigelt, B. and J.S. Reis-Filho, Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol*, 2009. 6(12): p. 718-30.
69. Edge, S.B. and C.C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(6): p. 1471-4.
70. Giuliano, A.E., et al., Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67(4): p. 290-303.

71. Giuliano, A.E., S.B. Edge, and G.N. Hortobagyi, Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(7): p. 1783-1785.
72. Elston, C.W. and I.O. Ellis, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991. 19(5): p. 403-10.
73. Rakha, E.A., et al., The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*, 2012. 118(15): p. 3670-80.
74. Harbeck, N. and M. Gnant, Breast cancer. *Lancet*, 2017. 389(10074): p. 1134-1150.
75. Burstein, H.J., et al., Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*, 2019. 30(10): p. 1541-1557.
76. Iqbal, N. and N. Iqbal, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*, 2014. 2014: p. 852748.
77. Slamon, D.J., et al., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001. 344(11): p. 783-92.
78. Petrelli, F., et al., Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2015. 153(3): p. 477-91.
79. Olivier, M., M. Hollstein, and P. Hainaut, TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010. 2(1): p. a001008.
80. Tan, P.H., et al., The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 2020. 77(2): p. 181-185.
81. McCart Reed, A.E., et al., Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res*, 2015. 17(1): p. 12.
82. Oeffinger, K.C., et al., Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *Jama*, 2015. 314(15): p. 1599-614.

83. Brown, A.L., et al., Breast Cancer in Dense Breasts: Detection Challenges and Supplemental Screening Opportunities. *Radiographics*, 2023. 43(10): p. e230024.
84. Elezaby, M., et al., ACR BI-RADS Assessment Category 4 Subdivisions in Diagnostic Mammography: Utilization and Outcomes in the National Mammography Database. *Radiology*, 2018. 287(2): p. 416-422.
85. Jung, I., et al., Ultrasonography-guided 14-gauge core biopsy of the breast: results of 7 years of experience. *Ultrasonography*, 2018. 37(1): p. 55-62.
86. Brem, R.F., et al., Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. 204(2): p. 234-40.
87. Taillefer, R., The role of 99mTc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med*, 1999. 29(1): p. 16-40.
88. Usmani, S., et al., Role of 99mTc-MIBI scintimammography and X-ray mammography in the diagnosis of locoregional recurrence of breast cancer. *J Pak Med Assoc*, 2007. 57(4): p. 172-5.
89. Liberman, M., et al., Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 2003. 80(1): p. 115-26.
90. Groheux, D., FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44(9): p. 1417-1419.
91. Sardanelli, F., et al., Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*, 2010. 46(8): p. 1296-316.
92. Mann, R.M., et al., Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*, 2008. 18(7): p. 1307-18.
93. Pujara, A.C., et al., PET/MRI in Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging*, 2019. 49(2): p. 328-342.
94. Simon R. Cherry, J.A.S., Michael E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*. 2012.
95. Bailey, D.L., *Positron Emission Tomography*. 2005.

96. Townsend, D.W., Multimodality imaging of structure and function. *Phys Med Biol*, 2008. 53(4): p. R1-r39.
97. Vaquero, J.J. and P. Kinahan, Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annu Rev Biomed Eng*, 2015. 17: p. 385-414.
98. Karp, J.S., et al., Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results. *J Nucl Med*, 2008. 49(3): p. 462-70.
99. Pichler, B.J., et al., PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications. *J Nucl Med*, 2010. 51(3): p. 333-6.
100. Hofmann, M., et al., Towards quantitative PET/MRI: a review of MR-based attenuation correction techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. 36 Suppl 1: p. S93-104.
101. Phelps, M.E., Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(16): p. 9226-33.
102. Fletcher, J.W., et al., Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*, 2008. 49(3): p. 480-508.
103. Vander Heiden, M.G., L.C. Cantley, and C.B. Thompson, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009. 324(5930): p. 1029-33.
104. Macheda, M.L., S. Rogers, and J.D. Best, Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol*, 2005. 202(3): p. 654-62.
105. Cook, G.J., E.A. Wegner, and I. Fogelman, Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med*, 2004. 34(2): p. 122-33.
106. Boellaard, R., et al., FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. 42(2): p. 328-54.
107. Kinahan, P.E. and J.W. Fletcher, Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*, 2010. 31(6): p. 496-505.

108. Wahl, R.L., et al., From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 2009. 50 Suppl 1(Suppl 1): p. 122s-50s.
109. Larson, S.M., et al., Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*, 1999. 2(3): p. 159-171.
110. Hatt, M., et al., Baseline ^{18}F -FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011. 38(9): p. 1595-606.
111. Lambin, P., et al., Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*, 2012. 48(4): p. 441-446.
112. Gillies, R.J., P.E. Kinahan, and H. Hricak, Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 2016. 278(2): p. 563-77.
113. HJWL, A., et al., - Corrigendum: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a. *Nat Commun*, 2014. 5(4644).
114. Kumar, V., et al., Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*, 2012. 30(9): p. 1234-48.
115. Chicklore, S., et al., Quantifying tumour heterogeneity in ^{18}F -FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. 40(1): p. 133-40.
116. Haralick, R.M., K. Shanmugam, and I. Dinstein, Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 1973. SMC-3(6): p. 610-621.
117. Ganeshan, B., et al., Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*, 2012. 22(4): p. 796-802.
118. Davnall, F., et al., Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*, 2012. 3(6): p. 573-89.
119. Tixier, F., et al., Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline ^{18}F -FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med*, 2011. 52(3): p. 369-78.

120. Cook, G.J., et al., Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med*, 2013. 54(1): p. 19-26.
121. Zwanenburg, A., et al., The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*, 2020. 295(2): p. 328-338.
122. Wang, H.Y.C., et al., The stability of imaging biomarkers in radiomics: a framework for evaluation. *Phys Med Biol*, 2019. 64(16): p. 165012.
123. Giuliano, A.E., et al., Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 318(10): p. 918-926.
124. Mansel, R.E., et al., Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(9): p. 599-609.
125. Krag, D.N., et al., Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2010. 11(10): p. 927-933.
126. Houssami, N., et al., Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*, 2011. 254(2): p. 243-51.
127. Han, S. and Y. Huang, Comparison of the Performance of [18F]-FDG PET/CT and [18F]-FDG PET/MRI for Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Medical Imaging*, 2024. 20(1).
128. Caresia Aroztegui, A.P., et al., 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol*, 2017. 39(10): p. 1010428317728285.

129. Crippa, F., et al., FDG-PET for axillary lymph node staging in primary breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004. 31 Suppl 1: p. S97-102.
130. Aerts, H.J., et al., Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*, 2014. 5: p. 4006.
131. Chen, K., G. Yin, and W. Xu, Predictive Value of (18)F-FDG PET/CT-Based Radiomics Model for Occult Axillary Lymph Node Metastasis in Clinically Node-Negative Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*, 2022. 12(4).
132. Romeo, V., et al., Simultaneous 18F-FDG PET/MRI Radiomics and Machine Learning Analysis of the Primary Breast Tumor for the Preoperative Prediction of Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, 2023. 15(20).
133. Dong, Y., et al., Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol*, 2018. 28(2): p. 582-591.
134. Samiei, S., et al., Dedicated Axillary MRI-Based Radiomics Analysis for the Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, 2021. 13(4).
135. Catalano, O.A., et al., PET/MR in invasive ductal breast cancer: correlation between imaging markers and histological phenotype. *Br J Cancer*, 2017. 116(7): p. 893-902.
136. Umutlu, L., et al., Multiparametric (18)F-FDG PET/MRI-Based Radiomics for Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, 2022. 14(7).
137. Rahbar, H. and S.C. Partridge, Multiparametric MR Imaging of Breast Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2016. 24(1): p. 223-238.
138. Iima, M., et al., Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*, 2020. 52(1): p. 70-90.

139. Kim, K.E., S.Y. Kim, and E.Y. Ko, MRI Findings Suggestive of Metastatic Axillary Lymph Nodes in Patients with Invasive Breast Cancer. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi*, 2022. 83(3): p. 620-631.
140. Morawitz, J., et al., Clinical Decision Support for Axillary Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients Based on (18)F-FDG PET/MRI and Machine Learning. *J Nucl Med*, 2023. 64(2): p. 304-311.
141. Liu, Z., et al., Radiomics of Multiparametric MRI for Pretreatment Prediction of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Multicenter Study. *Clin Cancer Res*, 2019. 25(12): p. 3538-3547.
142. Li, Y., D. Han, and C. Shen, Prediction of the axillary lymph-node metastatic burden of breast cancer by (18)F-FDG PET/CT-based radiomics. *BMC Cancer*, 2024. 24(1): p. 704.
143. He, S., et al., Preoperative DBT-based radiomics for predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer: a multi-center study. *BMC Med Imaging*, 2025. 25(1): p. 169.
144. Parekh, V. and M.A. Jacobs, Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2016. 1(2): p. 207-226.
145. Gong, X., et al., Diagnostic performance of radiomics in predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, 2022. 12: p. 1046005.
146. Yu, Y., et al., Development and Validation of a Preoperative Magnetic Resonance Imaging Radiomics-Based Signature to Predict Axillary Lymph Node Metastasis and Disease-Free Survival in Patients With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Network Open*, 2020. 3(12): p. e2028086-e2028086.
147. Motiei, M., et al., The diagnostic accuracy of MRI radiomics in axillary lymph node metastasis prediction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2025. 111(9): p. 6412-6426.
148. Chen, C., et al., A meta-analysis of the diagnostic performance of machine learning-based MRI in the prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Insights Imaging*, 2021. 12(1): p. 156.

149. Hwang, A., et al., 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. *Current Oncology*, 2025. 32(6): p. 300.
150. Soussan, M., et al., Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. *PLoS One*, 2014. 9(4): p. e94017.
151. Pencina, M.J., et al., Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in Medicine*, 2008. 27(2): p. 157-172.
152. Dong, X., et al., Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Young Onset Breast Cancer: A Clinical-Radiomics Nomogram Based on DCE-MRI. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2025. 17: p. 103-113.
153. Huang, Y.Q., et al., Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34(18): p. 2157-64.
154. Balachandran, V.P., et al., Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol*, 2015. 16(4): p. e173-80.

ÖZET

MEME KANSERİNDE EVRELEME 18F-FDG PET/MR'DE AKSİLLA METASTAZINI ÖNGÖRMEDE PET/MR TEKSTÜR ÖZELLİKLERİNİN YERİ

Amaç: Aksiller lenf nodu (ALN) metastazının varlığı, meme kanseri hastalarının evrelemesinde, tedavi yönetiminde ve prognozunda en belirleyici faktördür. Günümüzde standart yaklaşım olan Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB), invaziv bir işlem olup lenfödem gibi komplikasyon riskleri taşımaktadır. Öte yandan, ultrasonografi (US), MRI ve PET/BT gibi rutin klinik uygulamada kullanılan preoperatif görüntüleme yöntemleri, aksiller evrelemede –özellikle düşük tümör yükünde– sınırlı duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) göstermekte, bu da invaziv işlem gerekliliğini ortadan kaldıramamaktadır. Bu çalışmanın amacı; 18F-FDG PET/MR hibrit görüntülemesinden elde edilen radyomiks verilerini kullanarak, ALN metastazını preoperatif dönemde yüksek doğrulukla öngörebilen ve mevcut yöntemlerin tanısal kısıtlılıklarını aşmayı hedefleyen bir klinik nomogram geliştirmektir.

Bu çalışmanın amacı; 18F-FDG PET/MR hibrit görüntülemesinden elde edilen radyomiks verilerini kullanarak, ALN metastazını preoperatif dönemde non-invaziv olarak öngörebilen ve gereksiz cerrahi işlemleri azaltmayı hedefleyen yüksek doğruluklu bir klinik nomogram geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, histopatolojik tanısı doğrulanmış görünütleme ve cerrahi arasında en fazla 1 ay olan tanı cerrahi arasında hiçbir tedavi almamış 107 meme kanseri hastası (43 metastatik, 64 non-metastatik) dahil edilmiştir. Tümör ve lenf nodlarından elde edilen PET ve MR görüntülerinden yüksek boyutlu radyomiks özellikleri çıkarılmıştır. En ilişkili parametreleri belirlemek ve aşırı öğrenmeyi (overfitting) önlemek amacıyla LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) regresyon analizi uygulanmış ve 7 adet kilit radyomiks özelliği seçilerek bir "Rad-Score" (Radyomiks İmzası) hesaplanmıştır. Radyomiks verilerinin, konvansiyonel radyolojik parametreler (ADC, Hilus varlığı vb.) üzerine ek katkısı Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizi, ROC eğrisi ve Net Yeniden Sınıflandırma İyileştirmesi (NRI) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların %40,2'sinde aksiller metastaz saptanmıştır. Konvansiyonel modelde lenf nodu hilus kaybı ve düşük ADC değerleri bağımsız risk faktörleri

olarak belirlenmiştir. Radyomiks özelliklerinin konvansiyonel modele eklenmesiyle oluşturulan kombine nomogram, sadece radyolojik parametrelerin kullanıldığı modele kıyasla daha yüksek bir ayırt edici güç (AUC:0,941) göstermiştir. Ayrıca NRI analizi, geliştirilen nomogramın hastaların risk sınıflandırmasında konvansiyonel modele göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığını ortaya koymuştur.

Sonuç: 18F-FDG PET/MR tabanlı radyomiks analizi, tümör heterojenitesini yansıtarak aksiller lenf nodu metastazını öngörmede güçlü bir biyobelirteç potansiyeli taşımaktadır. Geliştirdiğimiz nomogram, klinisyenlere tedavi planlamasında rehberlik edebilecek, invaziv işlem ihtiyacını azaltabilecek ve kişiye özgü tedavi yaklaşımını destekleyen güvenilir, non-invaziv bir karar destek aracıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Aksiller lenf nodu metastazı, PET/MR, Radyomiks, Nomogram.

SUMMARY

The Role of 18F-FDG PET/MRI Texture Features in Predicting Axillary Metastasis in Breast Cancer Staging

Objective: Axillary lymph node (ALN) status is the most critical determinant factor in the staging, treatment management, and prognosis of breast cancer patients. Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB), currently the standard approach, is an invasive procedure carrying risks of complications such as lymphedema. On the other hand, preoperative imaging modalities routinely used in clinical practice, such as ultrasonography (US), MRI, and PET/CT, demonstrate limited sensitivity and specificity in axillary staging—particularly in cases with low tumor burden—and thus fail to eliminate the need for invasive procedures. The aim of this study is to develop a high-accuracy clinical nomogram using radiomics data derived from 18F-FDG PET/MRI hybrid imaging to predict ALN metastasis non-invasively in the preoperative period and to overcome the diagnostic limitations of current methods.

Material and Methods: A total of 107 breast cancer patients (43 metastatic, 64 non-metastatic) with histopathologically confirmed diagnosis, who had a maximum interval of 1 month between imaging and surgery and received no treatment between diagnosis and surgery, were included in

the study. High-dimensional radiomics features were extracted from PET and MRI images of primary tumors and lymph nodes. LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) regression analysis was applied to select the most relevant parameters and prevent overfitting; subsequently, 7 key radiomics features were selected to calculate a "Rad-Score" (Radiomics Signature). The incremental value of radiomics data over conventional radiological parameters (ADC, presence of fatty hilum, etc.) was evaluated using Multivariate Logistic Regression analysis, ROC curve, and Net Reclassification Improvement (NRI).

Results: Axillary metastasis was detected in 40.2% of the study cohort. In the conventional model, loss of lymph node fatty hilum and low ADC values were identified as independent risk factors. The combined nomogram, established by adding radiomics features to the conventional model, demonstrated superior discriminative power (AUC: 0.941) compared to the model using only radiological parameters. Furthermore, NRI analysis revealed that the developed nomogram provided a statistically significant improvement in patient risk stratification compared to the conventional model.

Conclusion: 18F-FDG PET/MRI-based radiomics analysis holds strong potential as a biomarker for predicting axillary lymph node metastasis by reflecting tumor heterogeneity. The developed nomogram is a reliable, non-invasive decision support tool that can guide clinicians in treatment planning, potentially reduce the need for invasive procedures, and support a personalized treatment approach.

Keywords: Breast cancer, Axillary lymph node metastasis, PET/MRI, Radiomics, Nomogram.





T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1242525
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

21.05.2025

Sayın Prof. Dr. NEŞE İLGİN KARABACAK
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Neşe İlgın KARABACAK, Selahattin Barış KÜÇÜKALİ, Uğuray AYDOS ve Seda Gülbahar ATEŞ'ten oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı Arş.Gör. Selahattin Barış KÜÇÜKALİ'nin, uzmanlık tez çalışması olan "**Meme Kanserinde Evreleme 18F-FDG PET/MR'de Aksilla Metastazını Öngörmede PET/MR Tekstür Özelliklerinin Yeri**" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun **25.03.2025** tarih ve **05** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 - 890

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSD2KAZ6U3

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>



Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57

