

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERLERİNDE 18-FDG  
PET/BT PARAMETRELERİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİ  
CEVABI ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ VE MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. OSMAN KUPIK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2015**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERLERİNDE 18-FDG  
PET/BT PARAMETRELERİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİ  
CEVABI ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ VE MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. OSMAN KUPİK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. BELKIS ERBAŞ**

**ANKARA  
2015**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince değerli katkı, emeklerinden ve sabrından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Belkıs Erbaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarında dolayı Medikal Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. M. Kadri Altundağ'a, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Figen Başaran Demirkazık'a, Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı ve Doç Dr. Murat Tuncel'e, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Meltem Gülsün Akpınar'a teşekkürlerimi sunarım.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerini aktardıkları için başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Eser Lay Ergün olmak üzere, Prof. Dr. Meltem Çağlar Tuncalı, Prof. Dr. Ömer Uğur, Doç. Dr. Murat Fani Bozkurt ve Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, başta tez çalışmam için kullandığımız özel meme yastığını tasarlayan ve üreten Erdem Yürekli olmak üzere tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ve Dr. Şiyar Bahadır'a "ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde hep yanımda olup benden değerli desteğini esirgemeyen eşim Dr. Gülnihan Eren Kupik'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Osman Kupik, Lokal İleri Evre Meme Kanserlerinde 18FDG PET/BT Parametrelerinin Neoadjuvan Kemoterapi Cevabı Öngörüsündeki Yeri ve Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.**

Literatürde lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye (NAK) patolojik tam yanıtı değerlendirmede 18 FDG PET/BT kullanımı ile ilgili umut verici sonuçlar gösterilmiştir. Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (DK-MRG) ile tümör anjiogenezi ve morfolojisi incelenerek NAK'a yanıt değerlendirilmektedir. Bu çalışmada NAK uygulanan lokal evre meme kanser hastalarında DK-MRG, dinamik ve dual-faz 18FDG PET/BT ile elde edilen semi-kantitatif parametrelerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Lokal ileri evre meme kanserli 46 hasta tanı anında ve 2-3 kür NAK sonrası DK-MRG ve 18FDG PET/BT ile değerlendirilmiştir. Tümör çapı, sferik volüm (SV), anjiovolüm (AV), kontrast piki, kontrastlanma eğrisinin 'rapid' ve 'medium' yüzdeleri, Tip I, Tip II, Tip III eğrilerinin yüzdeleri ölçüldü. Yüzüstü pozisyonda dinamik ve dual görüntülemeler kaydedildi. Dinamik 18FDG PET verileri kullanılarak 2., 5. ve 30. dakika SUVmaks değerleri ölçüldü. Ayrıca ilk 2 dakika verileri olarak SUL2pik, metabolik hacim (Per2V), toplam lezyon glikoliz (Per2TLG) değerleri hesaplandı. Erken ve geç görüntülerde 'adapted' ve %42 eşik değer metodu kullanılarak SUVmaks, SUVmean and SUVpik, TLG ve metabolik tümör volüm (MTV) değerleri ölçüldü. Patolojik yanıt (tam patolojik yanıt vs rezidü) göre bazal ve mid çalışmalardaki yüzde değişim değerleri karşılaştırıldı. Patolojik tam yanıtın öngörülmesi için ROC eğrileri oluşturularak AUC değerleri ölçüldü. Patolojik tam yanıt ve rezidü ayrımı için optimal eşik değerleri hesaplandı. Geç yüzüstü görüntüleme rezidü tümör tespitinde %91, %71.4 ve rezidü lenf nodu tespitinde % 62.5, %87.5 duyarlılık ve özgüllük oranları ile MRG (%84, %37.5, LN: %37.5, %57.5) ve erken yüzüstü görüntülemeye (%84.5, %75, LN: %50, %83) üstün bulundu. Patolojik tam yanıt ve rezidü grup arasında MTV-42 dışındaki PET/BT parametreleri anlamlı olarak farklı bulundu. AUC değerleri sırasıyla % SV (0.83), % Per2V(0.826), % MTV (0.79), %TLG (0.785), ve % TTLG (0.828) için daha yüksek saptandı. Optimal eşik değerler ve duyarlılık, özgüllük, doğruluk değerleri sırasıyla % SV için - % 65 ve (% 80, % 73, % 75), % Per2V için - % 67.6 ve (%87, %78, %80.7), % MTV için - %73 ve (%78, %86, %84), % TLG için -%88 ve (%78, %81, %80), % TTLG için - %88 ve (%78, %86, %84) olarak saptandı. DK-MRG için volümetrik değişiklikler ve 18 FDG PET/BT için semi-kantitatif metabolik parametreler ile NAK yanıtı öngörülebilir. MTV, TLG ve Per2V 'de izlenen yüzde değişimler diğer parametrelere oranla NAK'a iyi yanıt vermeyecek hastaları daha iyi tespit edilebilir.

Anahtar kelimeler : 18-FDG PET/BT, meme kanseri, dinamik PET/BT, dual faz18-FDG PET/BT görüntüleme , meme MRG

## ABSTRACT

**Osman Kupik, Predictive value of dynamic and dual-phase 18 FDG PET/CT parameters in the assessment of neoadjuvant chemotherapy response in locally advanced breast cancer: A comparative study with dynamic contrast enhanced MRI, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara 2015.** Several studies have shown promising results for the prediction of pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with locally advanced breast cancer (LABC) using 18 FDG PET/CT. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (dCE-MRI) can assess the response to NAC by providing information on the angiogenesis and morphology of the tumor. This study was planned to compare the predictive value of semi-quantitative parameters obtained by dCE-MRI, dynamic and dual-phase 18FDG-PET/CT in LABC patients receiving NAC. Fortysix patients with LABC underwent dCE-MRI and 18FDG-FDG/PET at baseline and after 2-3 cycles of NAC (interim). Tumor diameter, spherical (SV), angiographic volumes (AV), peak signal intensity (PSI), rapid and medium component of initial rise, percentage of Type I, Type II, Type III curves were calculated. Dynamic 18FDG and dual phase images were recorded in the prone position. Using 18FDG dynamic data, SUVmax values for 2nd, 5th and 30th minutes were measured. In addition, SUL2peak, metabolic volume (Per2V) and total lesion glycolysis (Per2TLG) values were measured for the first 2 minutes data. For early (E) and late (L) images, SUVmax, SUVmean and SUVpeak, TLG and metabolic tumor volume (MTV) was measured using adaptive (adp) and 42% thresholding method. Baseline and interim studies were used to calculate percentage changes and compared according to the surgery results; pCR vs non-pCR. ROC curves were obtained to calculate the AUCs for the prediction of pCR. Optimal threshold values to discriminate between pCR and non-pCR were calculated. Late prone images had higher sensitivity and specificity to detect the residual tumor (91%, 71.4%) and residual lymph node (62.5%, 87.5%) compared to MRI (84%, 37.5%, LN: 37.5%, 57.5%) and early prone images (84.5%, 75%, LN: 50%, 83%). PET/CT parameters were significantly different between pCR and non-pCR groups, except MTV-42 values. Higher AUC values were obtained for SV% (0.83), Per2V% (0.826), MTV (% 0.79), TLG% (0.785), and TTLG % (0.828). Optimal cut-off values (sens, spec.and acc.) values were -65% for SV% ( 80%, 73%, 75%), -67.6% for Per2V% (87%, 78%, 80.7%), -73% for MTV% (78%, 86%, 84%), -88% for TLG% (78%, 81%, 80%), and -88% for TTLG (78%, 86%, 84%), respectively. Semi-quantitative parameters for 18 FDG PET/CT and volumetric changes obtained with dCE-MRI can predict response to NAC. Percentage changes in MTV, TLG and Per2V can identify nonresponding patients better than other parameters.

**Keywords:** 18-FDG PET/CT, breast cancer, dynamic PET/CT, dual phase 18-FDG PET/CT imaging, breast MRI

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
RESİMLER	xi
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Meme Kanseri Sınıflaması	3
2.3. Meme Kanserinde Hormonal Reseptörler ve Prognoz	4
2.4. Moleküler Prognostik Faktörler	4
2.5. Meme Kanserinde Evreleme	5
2.6. Meme Kanserlerinde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	8
2.6.1 Klinik muayene	8
2.6.2 Mamografi	8
2.6.3 Ultrasonografi (USG)	9
2.6.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):	10
2.6.5. 18 FDG PET/BT	11
2.7. Meme Tümörlerinde Tedavi	12
2.8. Neoadjuvan Kemoterapi ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	13
3. MATERYAL ve METOD	15
3.1. Çalışma Grubu	15
3.2. Görüntüleme	16
3.2.1. 18FDG PET/BT görüntüleme	16
3.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
3.3. Veri Analizi	18
3.3.1. 18 FDG PET/ BT de Veri Analizi	18
3.3.2. MRG'de Veri Analizi	21

3.4 İstatistiksel Analiz	22
4. SONUÇLAR	24
4.1 Çalışma Grubu	24
4.2. Görsel Değerlendirme	26
4.2.1. 18 FDG PET/BT	26
4.2.2 Kontrastlı dinamik MRG	30
4.3 Kantitatif Değerlendirme	33
4.3.1. 18 FDG PET/BT	33
4.3.2. Kontrastlı Dinamik Meme MRG	52
4.3.3. 18 FDG PET/BT ile MRG parametreleri arasındaki ilişki	55
4.3.4. Parametrelerin öngörü değeri	56
5. TARTIŞMA	58
KAYNAKLAR	66

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Adp	: Adapted
AJCC	: American joint committee on cancer
AUC	: Eğri altındaki alan
AV	: Anjiovolüm
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
Bw	: Vücut ağırlığı
CAD	: Computer Aided Diagnosis
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
DK-MRG	: Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
E	: Erken yüzüstü görüntü
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptör
ER	: Östrojen Reseptörü
F-18 FDG	: Flor-18 Florodeoksiglukoz
FISH	: Fluresence in situ hybridizasyon
G	: Geç yüzüstü görüntü
GI	: Glikolitik indeks
İHK	: İmmünohistokimyasal
LCIS	: Lobuler karsinoma in situ
Lean	: Yağsız vücut ağırlığı
LN	: Lenf nodu
Mid	: 2-3 kür kemoterapi sonrası
MRG	: Manyetik rezozans görüntüleme
MTV	: Metabolik tümör volüm
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
Non-pCR	: Patolojik tam cevap vermeyen
PCR	: Patolojik tam cevap
Per	: Perfüzyon
PER2	: Dinamik çalışmanın 0-2 dakikası
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PR	: Progesteron Reseptörü
SL	: Slope (eğim)



SLND	: Sentinal lenf nodu disseksiyonu
SUL <sub>pik</sub>	: Yağsız vücut kitlesi esas alınarak hesaplanan maksimum tutulum değeri
SUV	: Standardize edilmiş tutulum değeri
SUV <sub>lean/SUL</sub>	: Yağsız vücut kitlesi esas alınarak hesaplanan standard tutulum değeri
SUV <sub>maks</sub>	: Maksimum standart tutulum değeri
SUV <sub>mean</sub>	: Ortalama standard tutulum değeri
SV	: Sferik volüm
TLG	: Tümör lezyon glikoliz
TMTV	: Total metabolik tümör volümü
TN	: Triple negatif
TTLG	: Total tümör lezyon glikoliz
TV	: Standard tüm vücut görüntü
V	: Volüm
Vol	: Volüm
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

Şekil 4.1.	Reseptör durumuna göre erken ve geç görüntülerde parametreler.	33
Şekil 4.2.	Karaciğer ve vertebra SUV <sub>mn</sub> değerlerinin zamanla değişimi.	35
Şekil 4.3.	Tümör ve karşı meme dokusunun SUV değerlerinin değişimi	36
Şekil 4.4.	Cerrahi cevaba göre yüzde değişimleri.	40
Şekil 4.5.	Reseptör durumuna göre yüzde değişimleri.	41
Şekil 4.6.	Bazal çalışma dinamik SUV değerleri.	43
Şekil 4.7.	Reseptör alt gruplarına göre dinamik çalışma SUV değerleri.	43
Şekil 4.8.	Karşı meme dokusu dinamik SUV değerleri.	44
Şekil 4.9.	Tümör, karşı meme ve tümör/karşı meme dinamik SUV değerleri.	44
Şekil 4.10.	Menapoz durumuna göre dinamik çalışma SUV yüzde değişim değerleri.	46
Şekil 4.11.	Cerrahi yanıtta göre dinamik çalışma SUV oranları.	47
Şekil 4.12.	Tümör ve karşı meme dokusu eğim değerleri.	48
Şekil 4.13.	Cerrahi cevaba göre eğim oranları	49
Şekil 4.14.	A ve B. Bazal ve mid çalışmada perfüzyon parametreleri.	50
Şekil 4.15.	Menapoz durumuna göre bazal ve mid dönemde perfüzyon parametreleri.	51
Şekil 4.16.	Menapoz durumuna göre Per2TLG ve Per2SUV <sub>pik</sub> yüzde değişimleri	51
Şekil 4.17.	Menapoz ve cerrahi cevaba göre Per2V değerinin yüzde değişimi.	52
Şekil 4.18.	Bazal ve mid çalışmada kontrastlanma paternlerinin değişimleri.	53
Şekil 4.19	Cerrahi cevaba göre MRG % değişimleri.	54
Şekil 4.20.	MRG parametrelerinden % SV (AUC: 0.83) ve % Pik (AUC: 0.83) değerleri ile 18 FDG PET/BT parametrelerinden % TLG-adp (AUC: 0.75), % MTV-adp (AUC: 0.79) ve TTLG-adp (AUC: 0.83) için elde edilen ROC curve analizleri.	56

## RESİMLER

- Resim 3.1. Yüzüstü görüntüleme için kullanılan ve bu çalışma için özel olarak yaptırılan meme yastığı 16
- Resim 3.2. Meme yastığı ile pozisyon verilen hastada erken (sol) ve geç (sağ) yüzüstü görüntüler. Geç görüntüde lezyonun 18FDG tutulumu artmış ve ilave bir lezyon izlenmiştir (ok). 17
- Resim 3.3. Primer tümör, karşı meme dokusu ve aortaya çizilen ilgi alanları aracılığı ile elde edilen zaman-aktivite eğrileri. 18
- Resim 3.4. Dinamik fazda alınan veriler kullanılarak elde edilen 2., 5., 10. ve 30. dakikalardaki görüntüler. 19
- Resim 3.5. Dinamik fazda elde edilen zaman (saniye) - aktivite eğrilerinden eğim değerlerinin ölçümü. 19
- Resim 3.6. “Adapted” yöntem ile volümetrik ilgi alanlarının çizimleri. 20
- Resim 3.7. “CADstream” yazılımı kullanılarak tümör boyut ve anjiovolüm (AV) değerlerinin hesaplanması. 21
- Resim 4.1. 28 y, IDC, HER2+, klinik olarak LN (-) 27
- Resim 4.2. 57 yaş, IDC Grade 3, TN, bazal PET/BT de (alt sıra) tümör boyut 65x62x55mm, SUV maks: 18.6, 2 kür KT sonrasında PET/BT de (üst sıra) tümör boyutu 38x43x42 mm’ye SUV maks: 11.2 ye gerilemiştir 28
- Resim 4.3. 43 yaş, İnfiltratif ca Grade 3, TN, bazal PET/BT de (alt sıra) tümör boyutu 40x33x38mm, SUV maks : 21, 2 kür KT sonrasında PET/BT de (üst sıra) tümör boyutu 15x14x9 mm’ye SUV maks: 2 ye gerilemiştir. 28
- Resim 4.4. 54 yaş, IDC grade 3, ER-, PR-, HER2+, bazal PET/BT de (alt sıra) tümör boyutu 47x35x41 mm, SUV maks: 16.7, iki kür KT sonrasında PET/BT (üst sıra) tümör tamamen kaybolmuştur. Cerrahi: Rezidü yok 28
- Resim 4.5. Standard görüntülemelerde aksillada tek bir lenf nodu izlenirken, yüzüstü görüntüleme ile düşük düzeyde FDG tutulumu gösteren küçük bir lenf nodu dikkati çekmektedir. 29
- Resim 4.6. 48 y, mikst tip invaziv kanser, luminal tip, grade 3, MRG de tanı anında tm 41x24x46 mm 31

- Resim 4.7. 66 y, İDC, G2, non-luminal tümör, MRG de tümör boyutları 38x16x29 mm, SV: 9.1 cc, AV: 9.4 cc, pik değeri: 187. SUVmaks: 14.4. 32
- Resim 4.8. 2 kür NAK sonrasında tümör ve lenf nodundaki FDG tutulumu belirgin ölçüde azalmış. 32
- Resim 4.9. Dinamik kontrastlı MRG' de bazal ve mid çalışmalar arasındaki kontrastlanma değişimleri 53

## TABLOLAR

Tablo I.	Hastaların Klinik Bigileri	25
Tablo II.	PET-BT'nin rezidü tümör tespitinde duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri	29
Tablo III.	PET-BT'nin rezidü lenf nodu tespitinde duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri	30
Tablo IV.	Cerrahi sonuca göre MRG sonucunun dağılımı	31
Tablo V.	Cerrahi sonucuna göre lenf nodu MRG sonucunun dağılımı	32
Tablo VI.	Bazal çalışmada 18 FDG PET/BT parametreleri ve reseptör durumuna göre değerler	34
Tablo VII.	Mid dönemde reseptör durumuna göre parametreler	37
Tablo VIII.	Mid ve bazal çalışma arasındaki parametrelerin farkı	38
Tablo IX.	Parametrelerin mid ve bazal çalışma arasındaki yüzde değişimi.	39
Tablo X.	Parametrelerin bazal ve mid çalışma arasında değişimleri	42
Tablo XI.	Dinamik SUV değerlerinin bazal ve mid çalışmadaki değerleri	45
Tablo XII.	Cerrahi cevaba göre bazal ve mid dinamik çalışma SUV oranları	46
Tablo XIII.	Bazal ve mid çalışma cerrahi cevaba göre eğim değerleri	47
Tablo XV.	Bazal ve mid dönemde perfüzyon parametreleri	50
Tablo XVI.	Cerrahi sonuca göre MRG parametrelerinin bazal ve mid dönemdeki değerleri ve % değişimleri.	54
Tablo XVII.	ROC analizinde p değeri anlamlı çıkan parametreler ve eşik değer için hesaplanan duyarlılık, özgüllük, pozitif - negatif öngörü ve doğruluk değerleri	57

## 1. GİRİŞ

Lokal ileri evre meme kanserli hastaların tedavisinde tümör boyutunun küçültülmesi ve tümör evresinin azaltılması amacıyla verilen neoadjuvan kemoterapi (NAK) önemli bir yer tutmaktadır. NAK sonrasında modifiye radikal mastektomi veya meme koruyucu cerrahi yapılmakta ve devamında hastanın histopatolojisi ve reseptör durumuna uygun diğer tedavi kombinasyonları uygulanmaktadır. NAK uygulanan hastaların yaklaşık 1/3 ünde tam histopatolojik cevap alınabilmekte, yani histopatolojik olarak tümör ve/veya aksiller lenf nodunda bulunan metastatik odak tamamen kaybolmaktadır. NAK'a histopatolojik olarak tam cevap veren hastaların hastaliksız sağkalım süreleri ve genel sağkalım süreleri diğer hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu öne sürülmektedir<sup>1</sup>

NAK'a cevabın erken dönemde öngörülebilmesi önem taşımaktadır, çünkü cevapsız hastalarda etkisiz kemoterapinin değiştirilmesi ile toksik etkilerinin minimuma indirilmesi sözkonusu olabilir. Rutin uygulamada NAK'a cevap klinik muayene, meme ultrasonografisi ve mamografi ile yapılmakta ve temel olarak tümör boyutunun ölçümüne dayanmaktadır. Ancak bu konvansiyonel yöntemler sadece morfolojik değişimin ölçümüne dayandığı için canlı tümör dokusu ile fibrotik dokuyu ayırt edememektedir ve bu nedenle histopatolojik cevabın öngörülmesi için yeterli doğruluğa sahip değildir<sup>2</sup>.

Tümör dokusunun glukoz metabolizmasının görüntülenmesi ve semikantitatif olarak metabolik aktivitenin ölçülmesine dayanan bir yöntem olan 18FDG PET/BT meme kanserinin evrenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve hastaların yeniden evrenmesinde kullanılmaktadır. Metabolik aktiviteyi ölçebilen 18FDG PET/BT yönteminin NAK'a cevabın öngörülmesinde de kullanılabileceğini gösteren yeni çalışmalar yayınlanmaktadır. Genellikle fazla geniş olmayan hasta gruplarında yapılan bu çalışmalarda 18FDG ile PET/BT yönteminin NAK cevabının öngörülmesinde pozitif öngörü değeri % 90 civarındadır<sup>3</sup>.

Yapılan PET/BT çalışmalarının büyük çoğunluğunda semi kantitatif parametre olarak SUVmaks değerleri kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda SUVmaks haricinde total glikolitik aktivite veya metabolik volüm gibi diğer semi-kantitatif parametrelerin kullanımı artmaktadır. NAK cevabının değerlendirilmesinde 18FDG PET/BT ile

MRG yöntemini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur<sup>4</sup> . Bu nedenle bu çalışmada NAK'a cevabın öngörülmesinde 18FDG PET/BT ile ölçülebilen farklı parametrelerin yeri kontrastlı dinamik MRG ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlardaki en sık kanser olup tüm kanserlerin yaklaşık dörtte birini oluşturur. Elli yaşındaki bir kadında meme kanseri görülme riski yaklaşık %10'dur<sup>5</sup>. Meme kanseri, kadınlarda akciğer kanserinden sonra 2 en sık ölüme neden olan malign hastalıktır<sup>6</sup>. Meme kanserli kadınlarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90 olarak saptanmıştır<sup>7</sup>. Sağlık Bakanlığı'nın 2004-2008 yılları arası kanser istatistikleri verilerine göre, meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup insidansı 40/100.000 'in üzerindedir<sup>8</sup>. Meme kanseri sıklığı artmaya devam etmekle birlikte 1990 yılından beri mortalitede %30 oranında azalma saptanmıştır<sup>9</sup>. Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve artan tedavi seçenekleri nedeniyle meme kanseri mortalitesi azalmaktadır.

### 2.2. Meme Kanseri Sınıflaması

Meme kanserinin prekürsör lezyonları olan in situ karsinomların saptanma oranı mamografik tarama programları ile birlikte artış göstermiştir. En sık olarak %80'lik oranla duktal karsinoma in situ görülmektedir. İnvaziv karsinomlardan ise en sık %79 oranla invaziv duktal karsinom görülmektedir<sup>10</sup>.

Meme kanseri sınıflamasında kullanılan WHO sınıflama sistemi aşağıda verilmiştir<sup>11</sup>.

#### a-Prekürsör Lezyonlar

Duktal karsinoma in situ

Lobüler neoplazi

Lobüler karsinoma in situ

Atipik lobüler hiperplazi

#### b-Epiteliyal tümörler

İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

Tübüler karsinom

Kribriiform karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller özellik gösteren karsinom



Apokrin differansiyasyon gösteren karsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom

c-Papiller lezyonlar

d-Mezenkimal tümörler

e-Fibröepiteliyal tümörler

f-Meme başı tümörleri

g-Malign lenfomalar

h-Memeye metastaz yapan tümörler

### **2.3. Meme Kanserinde Hormonal Reseptörler ve Prognoz**

Meme kanserlerinde östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır<sup>12</sup>. Östrojen ve progesteron reseptörlerini saptamak için immunhistokimyasal, histokimyasal, biokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal tedaviye yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler<sup>13</sup>.

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i, meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir. ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde hormon tedavisine %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %75-80'e ulaşmaktadır<sup>14</sup>.

### **2.4. Moleküler Prognostik Faktörler**

Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktörü reseptörüne (EGFR) benzerlik gösteren Her2 olarak da bilinen C-erb B2 onkoproteini tirozin kinaz aktivitesi gösterir. C-erb B2 pozitifliği, yüksek histolojik grade, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif agresif meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır. C-erb B2' nin ekspresyonu kötü prognostik faktördür. Lokal nüks ile cerb B2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının

c-erb B2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>15</sup>.

C-erb B2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır.

Aşağıda hormon ve HER2 reseptör durumuna göre meme kanser gruplaması verilmiştir<sup>16</sup>.

Luminal A tip: ER +, PR +, HER 2 –

Luminal B tip: ER +, PR+,HER 2 +

Bazal benzeri tip (HER2+): ER-, PR-, HER 2 +

Üçlü negatif tip (TN): ER-, PR-, HER 2 –

## 2.5. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri evrelemesi için günümüzde en sık AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından önerilen TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, lokal bölgesel lenf nodlarını N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir. AJCC Kanser Evreleme Kılavuzunda 2010 yılında büyük değişiklikler yapılmıştır<sup>17</sup>

### Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilememektedir

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget): Meme başının Paget hastalığı invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) ile ilişkili değildir. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimindeki karsinomlar parankimal hastalığın boyut ve karakteristikleriyle değerlendirilmelidir.

T1: Tümör  $\leq$  2 cm

T1mi: Tümör  $\leq$  1 mm

T1a: Tümör  $>$  1mm, fakat  $\leq$  5 mm

T1b: Tümör  $>$  5 mm, fakat  $\leq$  10 mm

T1c: Tümör > 10 mm, fakat ≤ 20 mm

T2: Tümör > 20 mm, fakat ≤ 50 mm

T3: Tümör > 50 mm

T4: Tümörün çapı ne olursa olsun deri ya da toraks duvarı invazyonu mevcut

T4a: Toraks duvarı invazyonu (Toraks duvarı kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir ama pektoral kası içermez.)

T4b: Meme derisinde ödem, ülserasyon veya aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c: T4a + T4b

T4d: İnflamatuvar karsinom

### **Bölgesel lenf bezleri (N)**

#### **Klinik evreleme**

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememektedir

N1: İpsilateral hareketli level 1,2 aksiller lenf nodlarına metastaz

N2a: Fikse ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı

N2b: İpsilateral mamaria interna lenf nodu metastazı

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarına metastaz

N3b: İpsilateral mamaria interna ve aksiller lenf nodlarına metastaz

N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz

#### **Patolojik evreleme**

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememektedir

N0: Histolojik olarak lenf nod metastazı belirtilmemiştir

pN0(i-) : Histolojik olarak lenf nod metastazı saptanmamıştır, negatif İHK

pN0(i+) : Bölgesel lenf nodlarında 0.2 mm'den küçük malign hücreler (H&E ya da İHK ile saptanmış)

pN0 (mol-) : Histolojik ya da moleküler yöntemlerle (Revers transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonları) lenf nod metastazı saptanmamıştır

pN0 (mol +) : Moleküler test sonuçları pozitif ancak histolojik ya da İHK olarak lenf nod metastazı saptanmamıştır.

pN1: Mikrometastaz; ya da 1-3 aksiller lenf nod metastazı; ve/veya sentinel lenf nod biyopsisiyle saptanmış internal mammaria lenf nodu metastazı

pN1mi: Mikrometastaz ( 0.2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden fazla, fakat  $\leq 2$  mm)

pN1a: 1-3 aksiller lenf nod metastazı (Lenf nodlarının en azından biri  $>2$  mm)

pN1b: Sentinel lenf nod biyopsisiyle saptanmış internal mammaria lenf nod metastazı

pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu ve sentinel lenf nod biyopsisiyle saptanmış internal mamaryen lenf nod metastazı

N2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı ya da klinik olarak saptanmış mamaria interna lenf nodu metastazı

N2a: 4-9 aksiller lenf nod metastazı (Lenf nodlarının en azından biri  $>2$  mm)

N2b: Klinik olarak saptanmış mamaria interna lenf nodu metastazı

pN3a:  $\geq 10$  aksiller lenf nodu metastazı (Lenf nodlarının en azından biri  $>2$  mm) ya da infraklaviküler (level 3) aksiller lenf nodu metastazı

pN3b: Klinik olarak saptanmış mamaria interna lenf nodu metastazı ve 1-2 aksiller lenf nodu metastazı ya da sentinel lenf nodu biyopsisiyle saptanmış mamaria interna lenf nodu metastazı ve  $\geq 3$  aksiller lenf nodu metastazı

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nod metastazı

### **Uzak Metastaz (M)**

M0: Klinik ya da radyolojik olarak uzak metastaz saptanmamıştır

cM0 (i+): Klinik ya da radyolojik olarak uzak metastaz saptanmamıştır ancak ya da kan, kemik iliği ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında moleküler ya da mikroskopik olarak saptanmış 0.2 mm'den küçük tümör hücre depozitleri

M1: Klinik ve radyolojik olarak saptanmış uzak metastaz ve/veya histolojik olarak saptanmış 0.2 mm'den büyük tümör hücre depozitleri

TNM gruplarına göre hazırlanan evrelendirme Tablo'da verilmiştir.

**Tablo A.TNM Evrelemesi**

<b>Evre 0</b>	<b>Tis, N0, M0</b>
<b>Evre IA</b>	<b>T1, N0, M0</b>
<b>Evre IB</b>	<b>T0, N1mi, M0</b>
	<b>T1, N1mi, M0</b>
<b>Evre IIA</b>	<b>T0, N1, M0</b>
	<b>T1, N1, M0</b>
	<b>T2, N0, M0</b>
<b>Evre IIB</b>	<b>T2, N1, M0</b>
	<b>T3, N0, M0</b>
<b>Evre IIIA</b>	<b>T0, N2, M0</b>
	<b>T1, N2, M0</b>
	<b>T2, N2, M0</b>
	<b>T3, N1, M0</b>
	<b>T3, N2, M0</b>
<b>Evre IIIB</b>	<b>T4, N0, M0</b>
	<b>T4, N1, M0</b>
	<b>T4, N2, M0</b>
<b>Evre IIIC</b>	<b>Herhangi bir T, N3, M0</b>
<b>Evre IV</b>	<b>Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1</b>

## **2.6. Meme Kanserlerinde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.6.1 Klinik muayene**

Klinik muayene, her iki memenin palpasyonla değerlendirilmesinin yanı sıra aksiler bölgedeki olası patolojilerin saptanması açısından da önemlidir.

### **2.6.2 Mamografi**

Risk grubunda olmayan kadınlarda 40 yaşın üzerinde yıllık, risk faktörü varlığında ise 30 yaşından sonra mamografi ile tarama önerilmektedir. Mamografik görüntüleme, 40-69 yaş arası kadınlarda meme kanseri nedeniyle ölümlerde azalma

ile ilişkilidir. Ayrıca hastalarda tedavi planlaması ve tedavi sonrası takip için önerilmektedir<sup>18</sup>.

Raporlamalardaki farklılıkları önlemek için BI-RADS (Breast İmaging Reporting and Data System) sınıflaması geliştirilmiştir<sup>19,20</sup>.

**Tablo B. BI-RADS sınıflaması**

Kategori	Bulgular	Malignite	Öneri
0	Yetersiz değerlendirme	-	Eski filmlerle kıyaslama
1	Negatif	%0	Normal aralıklarla takip
2	Benign	%0	Normal aralıklarla takip
3	Olasılıkla benign	<%2	6 ay aralıklarla takip
4	Şüpheli anormal bulgular	>%2-3	Biyopsi önerilir.
5	Yüksek olasılıkla malign	%90-95	Mutlaka biyopsi yapılmalı
6	Histolojik olarak malignite	%100	Uygun bir şekilde tedavi

### 2.6.3 Ultrasonografi (USG)

USG'nin kullanım alanları aşağıda verilmiştir<sup>21</sup>

-Primer görüntüleme yöntemi olarak:

a) Semptomatik genç kadınlarda, hamilelerde ve laktasyon döneminde primer görüntülemeye

b) Erkek memesinin değerlendirilmesi

-Mamografiyi tamamlayıcı yöntem olarak:

a) Mamografide karakterize edilemeyen nonpalpabl ya da palpabl kitlelerin değerlendirilmesi

b) Dens memelerde mamografide saptanamayan palpe edilebilen kitlelerin değerlendirilmesi

c) Kistlerin tanı ve takibi

d) Cerrahi tedavi ve radyoterapi sonrası izlem

-Perkütan biyopsi ve lokalizasyon için görüntüleme rehberi olarak

### 2.6.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Meme MRG kullanım alanları aşağıdaki şekilde önerilmektedir<sup>22</sup>.

-Özellikle invaziv lobuler kanser olgularında olmak üzere meme kanseri tanısı alan olgular.

a) Meme koruyucu cerrahi düşünülen olgularda, dens meme yapısı nedeniyle mamografik değerlendirmenin sınırlı olduğu durumlarda multisentrik /multifokal odakların gösterilmesinde

b) Meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi uygulanacak olgularda pektoral fasya, pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu kuşkusu varsa

c) Eksizyonel biopsiden sonra patolojik inceleme sonucu cerrahi sınırdaki tümörü bulunan ve operasyon öncesi meme MRG incelemesi olmayan olgularda rezidüel tümörün, multisentrik/multifokal odakların saptanması amacı ile (böylece re-eksizyon ya da mastektomi kararının verilmesine yardımcı olur).

-Lezyon saptanması ve karakterizasyonu;

Meme kanseri açısından kuşku taşıyan, ancak ultrasonografi ya da mamografi ya da fizik muayene bulguları ile karar verilemeyen olgularda tanı koyma amaçlı (örneğin; fizik muayene bulguları kuşkulu ancak mamografik ve sonografik olarak tümör gösterilemeyen olgular, mamografilerde yapısal distorsiyonu bulunan ancak sonografik karşılığı bulunamayan olgular).

-Daha önce meme kanseri nedeni ile opere olmuş mamografik olarak kuşkulu bulgusu olan olgularda skar dokusu ile nüks tümör ayırımında

-Daha önce meme kanseri nedeni ile opere olan ve rekonstrüksiyon uygulanan olgularda nüksün değerlendirilmesinde

-Primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan olgular

-Meme implantı uygulanan olgular

-Neoadjuvan kemoterapi sonrası takip

#### 2.6.4.1 Dinamik Kontrastlı MRG (DK-MRG)

Dinamik kontrastlı MRG (DK-MRG) primer ve rekürren meme kitlelerinin görüntülenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Meme kanseri saptamada MRG'nin duyarlılığı oldukça yüksek olup yapılan çalışmalarda %90 olarak saptanmıştır<sup>23</sup>. Ancak özgüllük oranı %50-70 arasında

saptanmıştır<sup>24</sup>. Özgüllük oranının düşük olması nedeniyle dokuların moleküler belirteçler kullanılarak dokuların hücresel özelliklerini daha iyi belirlemek amacıyla DK-MRG teknikleri geliştirilmiştir; böylece memedeki kitlelerin morfolojik ve kinetik karakteristikleri daha iyi değerlendirilmektedir. Kuhl ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DK-MRG ile %91 duyarlılık, % 83 özgüllük ve %86 doğruluk oranları saptamışlardır<sup>25</sup>.

Kontrast madde verildikten sonraki 2 dakika içinde lezyondaki değişiklikler tanıda kullanılan en önemli ipuçlarıdır. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası meme dokusundaki kontrast madde yoğunlukları kalitatif olarak matematiksel modellemelerle değerlendirilebilir. Böylece kontrast yoğunluğu-zaman eğrisinde 3 temel kontrastlanma paterni saptanır. Tip I patern kontrastlanmanın sürekli arttığı ‘progresif kontrastlanma’ paternidir. Bu patern genellikle benign bir lezyonla uyumludur (%83 benign, %9 malign)<sup>26</sup>. Schnall ve arkadaşları çok merkezli çalışmada %45 oranında malignite saptamışlardır<sup>27</sup>. Tip II patern kontrastlanmanın sabit bir oranda seyrettiği ‘plato’ paternidir. Bu paternin maligniteyi saptamada duyarlılığı %42.6, özgüllüğü %75 olarak saptanmıştır<sup>28</sup>. Kontrastlanmada önce artış sonra da hızlı bir düşüş gözlenen tip III patern ‘wash-out’ patern olarak adlandırılmıştır. Bu patern bening hastalıklarda pek görülmez<sup>29</sup>. Schnall ve arkadaşları bu paternin %76 oranla malignite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

#### **2.6.5. 18 FDG PET/BT**

Meme kanserinde 18 FDG PET/BT kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır<sup>30</sup>. 18 FDG PET ile bölgesel lenf nodu evrelemesi ile ilgili yapılan çalışmaların erken sonuçları yüksek duyarlılıkla uyumlu olarak saptanmıştır<sup>31</sup>. Aksiller lenf nodu metastazı tespitinde 18FDG PET duyarlılığı %20-40 arasında, özgüllüğü %66-100 arasında değişmektedir<sup>32</sup>. Aksiller metastatik lenf nodu tespiti için lenfosintigrafi ile sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılmaktadır. SLND meme kanseri tedavi planlamasında önemli bir tanı aracıdır ve birçok klinikte T1 ve T2 meme tümörlerinde SLND yapılmaktadır<sup>33</sup>. SLND’nun duyarlılığı %100 olarak belirtilmiştir<sup>34</sup>.

Lokal ileri ve metastatik meme kanserinde bölgesel yayılım ve uzak metastaz değerlendirmesinde 18FDG PET/BT, BT gibi standart yöntemlere daha üstündür<sup>35</sup>.



Lokal ileri evre ve metastatik meme tümörlerinde, 1-3 kür kemoterapi sonrası PET ile yanıt değerlendirmesi yapılması patolojik yanıtı ve sağ kalımı öngörmeye yardımcıdır<sup>36</sup>. Takipte tümör belirteçleri yüksek seyreden asemptomatik hastalarda konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda PET ile görüntüleme önerilmektedir<sup>37</sup>. Yoğun tedavi planlanan rekürren ve metastatik hastalıkta PET'in tedavi şemasını değiştirdiği belirtilmiştir<sup>38</sup>.

## 2.7. Meme Tümörlerinde Tedavi

Evrelere göre meme kanseri tedavi algoritması özetle aşağıdaki gibidir<sup>39</sup>.

### **Duktal karsinoma in situ**

Meme koruyucu cerrahi+ RT (Radyoterapi lokal rekürrensi azaltmaktadır)

Total mastektomi (Lenf nodu diseksiyonuna gerek yoktur)

### **Lobüler karsinoma in situ**

Yaşam boyu gözlem +/- tamoksifen (yüksek riskli hastalarda)

Aile hikayesi olan yüksek riskli genç hastalarda profilaktik bilateral mastektomi önerilebilir.

### **Evre I/IIA (Erken evre meme kanseri)**

Meme koruyucu cerrahi + sentinel lenf nodu diseksiyonu + RT

Modifiye radikal mastektomi +/- RT +/- KT +/- hormon tedavisi

### **Evre IIB, Evre IIIA (Lokal ileri meme kanseri)**

Neoadjuvan KT + cerrahi (meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon ya da modifiye radikal mastektomi) + RT +/- hormon tedavisi +/- KT

Modifiye radikal mastektomi + RT +/- hormon tedavisi +/- KT

### **Evre IIIB, Evre IIIC (Lokal ileri meme kanseri)**

Neoadjuvan KT + cerrahi ( meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon ya da modifiye radikal mastektomi) + RT +/- hormon tedavisi +/- KT

### **Evre IV (Metastatik hastalık)**

Kemoterapi / hormonoterapi +/- palyatif tedavi +/- hedefe yönelik tedaviler

Kemik metastazı varsa bifosfonat tedavisi

## **2.8. Neoadjuvan Kemoterapi ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi**

Lokal ileri hastalık tanımlamasında uluslararası standart bir tanımlama olmamakla birlikte genelde kullanılan klinik evreleme 5 cm üzerinde primer tümör (T3) ve/veya deri ve göğüs duvarı tutulumu (T4) ve /veya fikse aksiler (N2) ya da ipsilateral mamaria interna lenf nod tutulumunu kapsar<sup>40 41</sup>. Ayrıca inflamuar meme kanseri (T4d) lokal ileri evre hastalık kapsamında değerlendirilmektedir. Lokal ileri evre meme kanseri hastalarında prognoz daha kötüdür. On yıllık genel sağkalım evre II hastalıkta %60 iken, evre III hastalıkta %30'lara düşmektedir<sup>42</sup>.

NAK ilk defa 1970'lerde lokal ileri evre hastalıkta uygulanmıştır ve bu çalışmanın sonuçları De Lana ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır<sup>43</sup>. NAK ile postoperatif kemoterapi arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır<sup>44</sup>. Ancak inoperabl lokal ileri evre hastalığın NAK sonrası cerrahi için uygun hale gelmesi bu tedavi yöntemini vazgeçilmez kılmaktadır. Ayrıca NAK tedavisine klinik ve histolojik yanıt rekürrens ve sağkalım açısından önemli prognostik faktördür. Lokal ileri evre meme kanser tedavisinde 2 önemli klinik sorun bulunmaktadır: lokal hastalık kontrolü ve mikrometastatik hastalık eradikasyonu. Mikrometastatik hastalık lokal ileri evre meme kanser hastalarının çoğunda tanı anında mevcut olup kötü prognostik faktördür<sup>45</sup>. Bu yüzden NAK primer tümör evresinin düşürülmesi ya da mikrometastatik hastalığın önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Lokal ileri evre meme kanseri tedavisinde standart tedavi yöntemi NAK sonrası mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu ve takiben radyoterapidir. Yine de bazı hastalar kemoterapiye iyi cevap vermemektedirler. Erken dönemde tedaviye yanıtızsız hastaların tespit edilmesi bu hastalarda kemoterapiye bağlı gereksiz yan etkilerin oluşmasını önlemek açısından önemlidir<sup>46</sup>. Yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası primer tümörde tam patolojik yanıtın hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir<sup>47 48 49</sup>.

Klinik muayene, mamografi, USG ve MRG gibi anatomik görüntüleme yöntemleri tümör yanıtını değerlendirmekte kullanılmaktadır. Bu yöntemler tümör

boyutunu değerlendirmekte olup fibrotik doku ve canlı tümör ayırımında yetersizdir. Kemoterapi tedavisinin başlangıcı ve tümör yanıtı arasında geçen süre nedeniyle bu yöntemlerin doğruluğu sınırlıdır<sup>50 51 52 53 54</sup>.

Yapılan alışmalarda 18 F-FDG PET kolorektal, akciğer, over kanseri gibi pekçok kanser türünde neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde başarılı bulunmuştur<sup>55,56</sup>. Meme kanseri tedavisinde NAK'a erken yanıtın değerlendirilmesinde 18 F-FDG kullanımı ile ilgili az çalışma mevcuttur<sup>57 58</sup>, ancak son yıllarda oldukça popüler bir konu haline gelmiştir ve bu konuda yayınların sayısı artmaya başlamıştır. 18 FDG ile PET/BT nin primer meme tümöründe kullanımı klinik kılavuzlarda yer almamakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tedaviye cevabın öngörölmesi ve lokal nüks şüphesi olan hastalarda 18 FDG PET/BT nin kullanımının yaygınlaşabileceğini göstermektedir<sup>59</sup>.

18FDG ile dinamik data elde edilmesi 18FDG kinetikleri konusunda daha ayrıntılı kantitatif analiz yapılabilmesini sağlar. Klasik olarak dinamik çalışma 60 dakikalık seri görüntülerin kaydı ve elde edilen verilerin 2-kompartmant analizi uygulanarak kantitatif olarak değerlendirilmesini gerektirir. Yapılan çeşitli çalışmalar tümörün diagnostik değerlendirilmesinde ve tedaviye cevabın takibinde dinamik analizin sadece SUV değerleri ile yapılan semi-kantitatif analize daha üstün olduğunu göstermiştir<sup>60</sup>. 18FDG ile yapılan dinamik çalışmalar son yıllarda yeniden güncel hale gelmiş, daha kısa sürede ve değişik analiz yöntemleri ile klinik çalışmalara uygulanması konusunda yeni yayınlar artmaktadır<sup>61 62</sup>.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 2013 mart-2014 mayıs tarihleri arasında lokal ileri evre meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan kemoterapi alması planlanmış olan 51 hasta (26-66 yaş) alındı. Çalışmanın yapılması için Hacettepe Üniversitesi Etik Kuruldan 23.1. 2013 tarih ve GO 13/45-29 sayılı rapor ile etik kurul izni alındı. Çalışmaya AJCC evreleme kriterlerine göre evre IIB, IIIA, IIIB veya IIIC olan, uzak metastazı bulunmayan ve bazal çalışmada primer tümörü 18 FDG tutulumu olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastanın koopere olmaması, kontrolsüz diabetes mellitusu bulunması, doz infiltrasyonu ve görüntü kalitesinin suboptimal olması, PET/BT veya MRG yapılmasını engelleyecek bir özelliği olması (kalp pili, metalik protez, sırt üstü yatamama, klostrofobi, vs) gibi nedenleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların hepsinin meme kanseri tanısı biyopsi materyallerinden histopatolojik olarak teyit edilmişti. Östrojen, progesteron ve HER2 reseptör tayinleri immünohistokimyasal olarak değerlendirilmişti. Hastalar reseptör alt gruplarına göre Luminal (ER+, PR +/- ve HER2+/-), HER+ (ER-, PR +/- ve HER2+) ve tüm reseptörlerin negatif olduğu TN alt gruplarına ayrıldı. Ayrıca HER+ ve TN grup non-luminal olarak ayrı bir grup oluşturdu.

Histopatolojik tanıya göre invaziv duktal ve diğerleri olarak iki alt gruba ayrıldı. Hastaların menapoz durumuna göre pre-menopozal ve post- menopozal olarak sınıflandırıldı.

Kemoterapi sonrasında cerrahiye giden hastaların patoloji raporlarından rezidü tümör dokusunun büyüklüğü, metastatik lenf nodu varlığı, sayısı, metastatik lenf nodunun çapı ve metastatik odağın çapı kaydedildi. "Carcinoma in situ" rezidü olarak kabul edilmedi. Hastalar histopatolojik değerlendirme sonucuna göre tam patolojik cevap (pCR) veya rezidü olarak gruplandırıldı.

NAK cevabının öngörülmesinde hastaların tedavi öncesi (bazal), 2-3. kür NAK sonrasında (mid) ve tedavi bitiminden sonra, cerrahi öncesinde 18 FDG PET/BT ve dinamik MRG ile görüntülemeleri yapıldı.

### 3.2. Görüntüleme

18 FDG PET/BT ile MRG birkaç gün arayla yapıldı.

#### 3.2.1. 18FDG PET/BT görüntüleme

18 FDG PET/BT ile standard tüm görüntülemeye ilaveten bölümümüzce geliştirilen ve yüzüstü görüntülemeyi kolaylaştıran özel meme yastığı kullanılarak dinamik ve dual-faz görüntüler elde edildi.



**Resim 3.1.** Yüzüstü görüntüleme için kullanılan ve bu çalışma için özel olarak yaptırılan meme yastığı

##### 3.2.1.1. Dinamik Görüntüleme

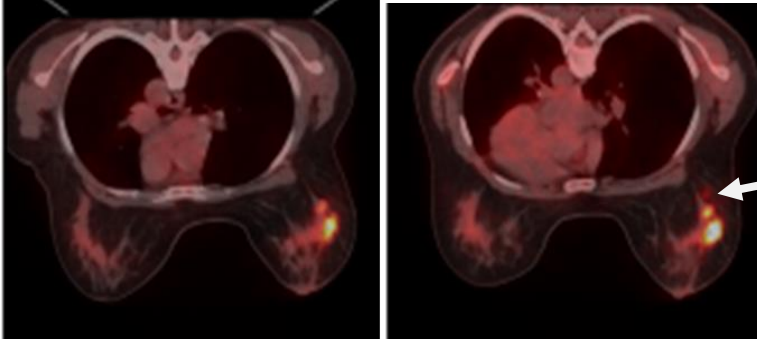
Hastanın rahatça yüzükoyun pozisyonda kollarını kaldırarak yatmasını ve memelerin sarkarak görüntülenmesini sağlayan, bu çalışma için üretilen özel meme yastığı kullanıldı. Meme yastığı MRG görüntülemeye kullanılan meme coil'in boyutlarına uygun şekilde tasarlandı. Görüntülemeye önce minimum 6 saat açlık ve enjeksiyon sırasında kan glukoz düzeyinin maksimum 170 mg/dl olmasına dikkat edildi. Meme tümörünün karşı tarafındaki koldan veya alt ekstremiteden yapılan 18FDG enjeksiyonundan hemen sonra başlamak üzere primer tümör ve aksillayı içine alacak şekilde tek yatak pozisyonunda dinamik görüntüler elde edildi. Dinamik faz Strauss ve ark. tarafından kullanılan protokole göre adapte edilerek 30 sn.lik 10 frame, 1 er dakikalık 5 frame, 2 şer dakikalık 5 frame ve 3 er dakikalık 4 frame olmak üzere toplam 32 dakika için görüntüler kaydedildi<sup>63</sup>.

### 3.2.1.2. Standard Tüm Vücut 18 FDG PET/BT Görüntüleme (TV)

Standard 18 FDG PET/BT protokolüne göre kafa tabanından uyluk orta kesimine kadar sırtüstü pozisyonda, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128x128 matriste görüntüler elde edildi. Görüntülere iteratif görüntü işleme uygulandı (2 iterasyon, 21 subset). BT görüntüleri 4 kesitli cihaz ile elde edildi (140 kV, 80 mA). Atenüasyon düzeltmesi BT kesitleri ile yapıldı.

### 3.2.1.3. Dual-faz Görüntüleme:

Enjeksiyon sonrası 40- 60. dakikada meme aparatı ile yüzükoyun pozisyonda meme lezyonu ve aksillayı içine alacak şekilde, yatak başına 4 dakika süreyle 2 yatak pozisyonunda erken (E) görüntüler alındı. 120. dakikada veya daha sonra aynı şekilde meme aparatı ile geç (G) görüntü elde edildi.



**Resim 3.2.** Meme yastığı ile pozisyon verilen hastada erken (sol) ve geç (sağ) yüzüstü görüntüler. Geç görüntüde lezyonun 18FDG tutulumu artmış ve ilave bir lezyon izlenmiştir (ok).

### 3.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans görüntüleme 1.5 Tesla (General Elektrik) cihazda 8 kanallı meme sarmalı (breast coil) kullanılarak yapıldı. Yüzüstü pozisyonda kontrast öncesi aksiyal T1A (3 mm), aksiyal (3 mm) ve sagittal (4 mm) T2 yağ baskılı STIR sekansları elde olundu. Gadolinyumlu intravenöz kontrast madde (0.5 mmol/kg) verilmesinden sonra, 6 kez aksiyal planda T1A (3 mm) yağ baskılı gradiyent eko dinamik sekanslar elde edildi. Çıkartma görüntüleri elde edildikten sonra Computer Aided Diagnosis

(CADstream) software kullanılarak angiomap ve 3D rekonstrükte edilmiş görüntüler elde edildi.

### 3.3. Veri Analizi

#### 3.3.1. 18 FDG PET/ BT de Veri Analizi

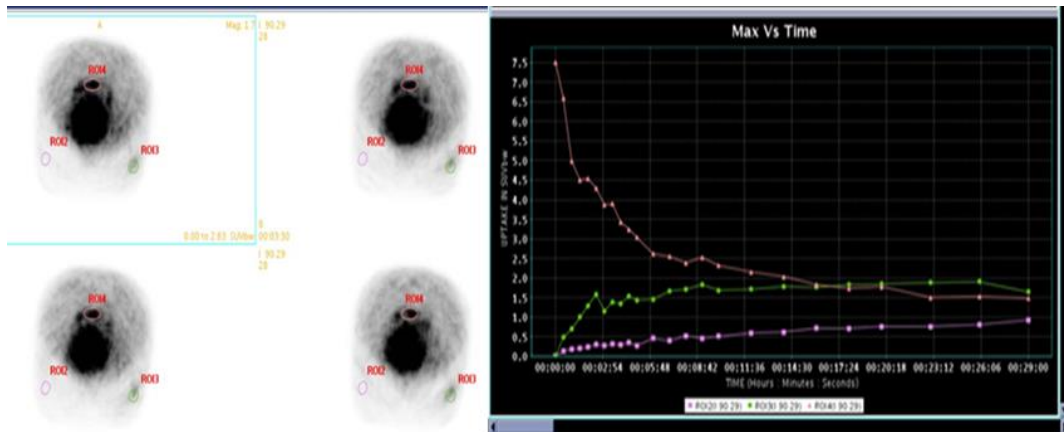
##### 3.3.1.1. Görsel Değerlendirme

Görüntüler AW46 iş istasyonunda iki öğretim üyesi ve bir asistan ile birlikte ortak karara ulaşılarak değerlendirildi. Primer odağın lokalizasyonu, sayısı, lenf nodu tutulumu varlığı, tutulum olan lenf nodlarının lokalizasyonu ve sayısı kaydedildi. Aksilla dışı FDG tutulumu gösteren lenf nodlarının lokalizasyonu ve sayısı ayrıca kaydedildi. Uzak metastaz ile uyumlu 18FDG tutulumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

##### 3.3.1.2. Semikantitatif Analiz

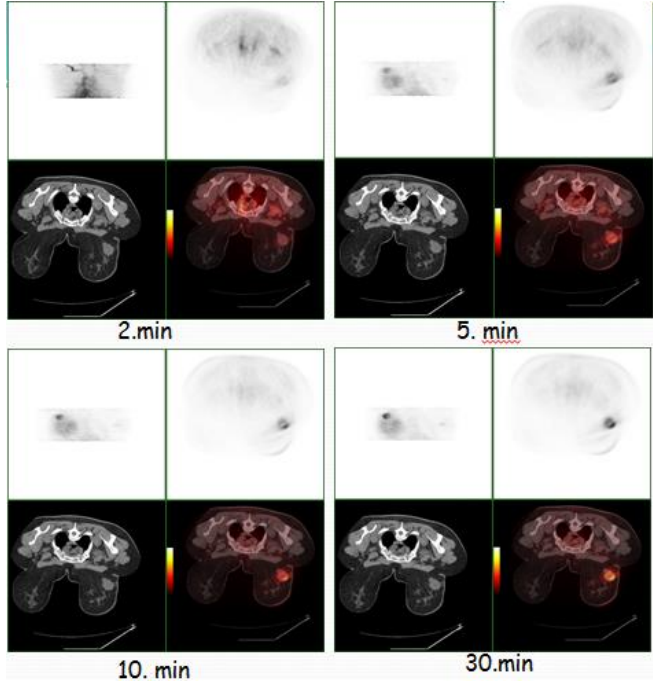
Dinamik faz

Elde edilen dinamik görüntüler GE Advantage iş istasyonunda “DynamicVue” programı aracılığıyla değerlendirildi. Primer lezyonun en belirgin olduğu düzlemde lezyon, simetrik meme dokusu ve aorta üzerine ilgi alanları çizilerek zaman-aktivite eğrileri elde edildi (Resim 3.3).



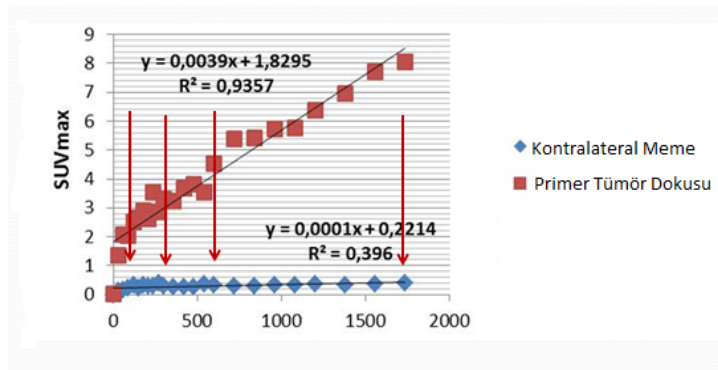
**Resim 3.3.** Primer tümör, karşı meme dokusu ve aortaya çizilen ilgi alanları aracılığı ile elde edilen zaman-aktivite eğrileri.

Eğriler önce görsel olarak değerlendirildi. Semi-kantitatif değerlendirme amacıyla 2., 5., 10., ve 30. dakikalar için SUVmaks değerleri (SUVmaks2, SUVmaks5, SUVmaks10, SUVmaks30) ölçüldü (Resim 3.4).



**Resim 3.4.** Dinamik fazda alınan veriler kullanılarak elde edilen 2., 5., 10. ve 30. dakikalardaki görüntüler.

Elde edilen eğrilerin 0-2, 0-5, 0-10 ve 0-30 dakikalık zaman dilimleri için zaman-aktivite eğrilerinin ayrı ayrı olmak üzere eğim (Slope=SL) değerleri hesaplandı (SL2, SL5, SL10,SL30) (Resim 3.5).



**Resim 3.5.** Dinamik fazda elde edilen zaman (saniye) - aktivite eğrilerinden eğim değerlerinin ölçümü.

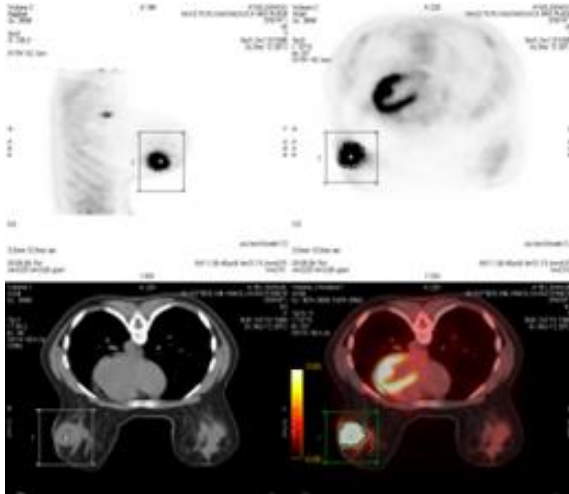


Ayrıca 0-2. dakika arasında alınan ilk perfüzyon dönemi ile ilgili görüntüler birleştirilerek elde edilen yeni veri seti kullanılarak ilk iki dakika için SUVmean(bw) (perSUV2), SUVpik (per2SUVpik), perfüzyon volümü (PV2) ve total glikolitik indeks (per2TLG) değerleri hesaplandı.

#### Tüm vücut görüntüleme (TV)

Primer tümör ve lenf nodları için maksimum, ortalama ve pik SUV değerleri vücut ağırlığına (bw) ve yağsız vücut ağırlığına (ln) göre ayrı ayrı hesaplandı (SUVmaks(bw), SUVmean(bw), SUVpik(bw), SUVmaks(ln), SUVmean(ln), SUVpik(ln)). Ayrıca referans noktası olarak kullanılmak üzere karaciğer sağ lobuna, T4 vertebra korpusuna ve kan havuzu için aortik ark bölgesine çizilen ilgi alanlarından SUVmean(ln) değerleri ölçüldü.

Primer tümör ve lenf nodlarının metabolik volümleri (MTV) üç boyutlu ilgi alanları aracılığı ile ölçüldü. Bunun için lezyonun SUV maks değerinin % 42' si eşik değer kullanılarak ölçülen hacmi (MTV-42) ve görsel olarak tümörün metabolik aktif kısmının hacmi (MTV-adp) olmak üzere 2 farklı değerlendirme yöntemi kullanıldı. SUVmean(bw) x metabolik volüm formülü kullanılarak total lezyon glikoliz (TLG) düzeyi hesaplandı.



**Resim 3.6.** “Adapted” yöntem ile volümetrik ilgi alanlarının çizimleri.

Dual faz.

Erken ve geç görüntüler kullanılarak primer lezyon ve lenf nodları için tüm vücut görüntüleme yapıldığı gibi SUVmaks, SUVmean ve SUVpik değerleri vücut ağırlığına ve yağsız vücut ağırlığına göre ölçüldü. Metabolik volüm ve total lezyon glikoliz değerleri hesaplandı.

Değişimin hesaplanması

Ölçülen tüm sayısal parametrelerin 2-3 kür kemoterapi sonrası sayısal farkı ve yüzde değişimi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Fark ( $\Delta$ )= KT sonrası değer-Bazal değer

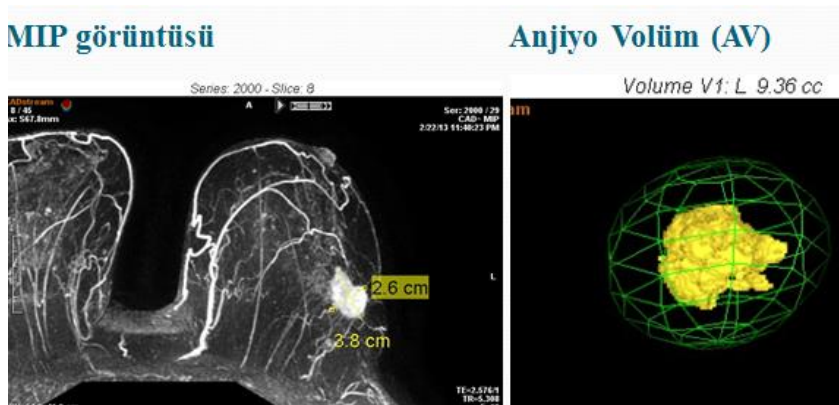
Formül 1

% değişim = KT sonrası değer-Bazal değer / Bazal değerx100

Formül 2

### 3.3.2. MRG'de Veri Analizi

Görüntülerin görsel ve semi-kantitatif analizi iki tecrübeli meme radyolojisi uzmanı öğretim üyesi tarafından yapıldı. İntravenöz gadolinyum öncesi ve sonrası elde edilen görüntüler birbirinden çıkarılarak “subtraction” adı verilen görüntü elde edildi. Bu yöntem ile kontrast tutan alanlar tespit edildi. Computer Aided Diagnosis (CADstream) software kullanılarak angiomap ve 3D rekonstrükte edilmiş görüntüler kullanılarak tümör boyut, volüm ve zaman–kontrast eğrileri elde edildi (Resim 3.7). Ayrıca tümör boyutu (3 boyut) ve aksillada izlenen en büyük lenf nodunun kısa çapı ölçüldü.



**Resim 3.7.** “CADstream” yazılımı kullanılarak tümör boyut ve anjiyovolum (AV) değerlerinin hesaplanması.

MRG ile ölçülen parametreler

1. Tümör sayısı
2. Tümörün boyutları (3 boyut)
- 3- Tümörün elipsoid hacmi ( $SV = \text{uzunluk} \times \text{yükseklik} \times \text{kalınlık} \times 0.52$ )
4. Tümörün perfüzyon hacmi [Angiovolüm (AV)]
5. Tümörün zaman-kontrast eğrileri
  - a. Tip1-2-3 kontrastlanma yüzdeleri
  - b. Kontrastlanma eğrisinin başladığı dönemde “rapid” ve “medium” yüzdeleri
  - c. Kontrast piki değeri (kontrast eğrisinin maksimum değeri)
6. Aksilla lenf nodunun kısa çapı

Parametrelerin 2-3. kür KT sonrası değişimi PET/BT de kullanılan formüle (Formül 1 veya Formül 2) göre hesaplandı. Tip I, II ve III ile “rapid” ve “medium” değerleri yüzde olarak verildiği için fark değerleri hesaplandı.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve olasılık grafikleri ile görsel olarak, Kolmogorov-Smirnov testi ile analitik olarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma verilerek yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise ortanca ve sınır değerleri verildi. Erken, standart ve geç çalışmalarda hesaplanan parametreler normal dağılım gösteriyorsa parametrik, göstermiyorsa nonparametrik testler kullanılarak karşılaştırıldı. Nonparametrik test olarak çoklu gruplarda Kruskal-Wallis analizi (K-W) ve Jonckheere-Terpstra (J-P) trend analizi yapıldı. Üç reseptör grubuna (luminal, HER+, TN) göre yapılan karşılaştırmada p değeri anlamlı çıktığında post-hoc olarak Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ikili karşılaştırmada anlamlı p değeri 0.017 olarak kabul edildi. İkili parametreler arasındaki ilişki varlığı Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

NAK’a cevabın tek değişkenli analizler ile incelenmesi sırasında yerine göre Ki-kare, Fisher, t-testi veya Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Hesaplanan parametrelerin cerrahi cevabı öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı eşik değerlerin varlığında bu değerlerin duyarlık,

özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. AUC (Eğri altındaki alan) değerlendirilmesinde hata düzeyinin % 5 in altında kalan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı<sup>64</sup>. P değerleri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 18 kullanılarak gerçekleştirildi.

## 4. SONUÇLAR

### 4.1 Çalışma Grubu

#### Bazal Dönem

Çalışmaya yaşları 28 ile 66 arasında değişen 51 kadın hasta ile başlanarak bazal dönemde görüntüleme yapıldı. Verileri tam olmayan 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 46 hastanın (46±10 yıl) kemoterapi öncesi bazal görüntülemeleri değerlendirilmeye alındı. Bazal dönemde değerlendirilen 46 hastanın klinik verileri Tablo I de verilmiştir. Otuzdokuz hastanın histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom, biri invaziv lobüler karsinom ve altısı miks tip (duktal+lobüler) invaziv karsinom idi. % 76.1 hastada primer tümör tek odakta iken, kalan % 23.9 unda multisentrik/multifokal idi. Tümör boyutu 16-120 mm arasında değişiyordu (ortanca=57 mm). T1 % 4.3, T2 % 52.2, T3 % 32.6 ve T4 % 10.9 oranında idi. Hastaların % 86.9 unda klinik ve görüntüleme yöntemi ile tespit edilen lenf nodu metastazı mevcut idi. Hastalardan % 60.8 inin tümörü grade 3 iken kalanı grade 2 idi. Histopatolojik değerlendirmeye göre % 65.2 hasta luminal, % 91.6 hasta HER+ ve % 15.2 hasta TN grubunda idi. Menapoz durumuna göre % 34.8 post-menapozal, % 65.2 oranında pre-menapozal idi. Reseptör ve menopoz durumuna göre gruplar arasındaki dağılımda fark yoktu (Ki-kare, N.S.).

#### NAK'a Erken Cevap

İki hasta bazal çalışmadan sonra görüntülemeye gelmediği için daha sonraki basamaklarda çalışma dışı kaldı. Bir hasta ilk kürden sonra kolit nedeniyle ve başka bir hasta kemoterapi devam ederken progresyon göstererek eks oldu. İki hastada karaciğer ve akciğer metastazı saptandığı için çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta ise görüntülemeleri tamamlandığı halde kendi isteği ile ameliyat olmadı. Sonuç olarak bazal ve ara görüntülemesi tamamlanan ve cerrahiye giderek histopatolojik değerlendirilmesi yapılmış olan 39 hastanın verileri NAK' a cevap değerlendirilmesi için analiz edildi. Neoadjuvan kemoterapi olarak adriamisin, siklofosamid ve taksan verildi.

**Tablo I.** Hastaların Klinik Bigileri

No	yaş	Histoloji	G	ER	PR	HER2	Menapoz	T	N	M	Evre	Odak
1	43	İDC	2	+	+	-	pre	2	1		2B	multipl
2	49	İDC	2	+	+	-	post	2	1		2B	multipl
3	66	İDC	2	+	+	-	post	2	1		2B	tek
4	32	İDC	2	+	-	-	Pre	3	1		3A	tek
5	45	İDC	3	+	+	-	Pre	2	3		3C	tek
6	46	İDC	2	+	+	-	Pre	3	1		3A	multipl
7	48	Mikst	3	+	+	-	Pre	2	0		2A	tek
8	65	İDC	3	+	+	-	Post	2	1		2B	tek
9	66	İDC	2	+	+	-	Post	2	0		2A	tek
10	43	İnfiltratif	3	-	-	-	Pre	2	1		2B	tek
11	47	Mikst	2	+	+	-	Pre	3	3A		3C	tek
12	59	İDC	3	+	+	-	Post	2	3B		3C	tek
13	40	İDC	yok	+	+	-	Pre	3	1		3A	tek
14	44	İDC	2	+	+	+	Pre	2	0		2A	multipl
15	56	İDC	3	-	-	-	Post	4	2		3B	tek
16	44	İDC	2	+	+	-	Pre	2	2B		3A	tek
17	56	Mikst	2	+	+	-	Post	3	3B		3C	multipl
18	36	İDC	2	+	-	-	Pre	2	1		2B	tek
19	32	Mikst	3	-	-	-	Pre	3	3C		3C	tek
20	38	İDC	3	+	+	-	Pre	2	1		2B	tek
21	48	İDC	3	-	-	-	Post	1B	2		3A	multipl
22	44	İDC	3	+	+	-	Pre	2	1		2B	tek
23	64	İDC	3	-	-	+	Post	3	3C	1	4	multipl
24	47	Mikst	3	+	+	+	Pre	2	0		2A	tek
25	42	İDC	3	+	+	-	Pre	1B	0		1A	tek
26	32	İDC	2	+	-	+	Pre	3	1		3A	tek
27	36	İDC	3	-	-	+	Pre	3	3C		3C	tek
28	62	İDC	3	-	-	-	Post	4	1		3B	tek
29	63	İDC	3	+	+	-	Post	2	1		2B	tek
30	42	İDC	3	+	+	-	Pre	4	3		3C	tek
31	44	Mikst	2	-	-	+	Pre	3	3A		3C	tek
32	33	İDC	3	+	+	-	Pre	2	1	1	4	tek
33	40	İDC	2	+	+	-	Pre	2	1		2B	tek
34	46	İDC	3	+	+	-	Pre	3	1		3A	tek
35	28	İDC	2	-	-	+	Pre	3	1		3A	multipl
36	63	İDC	3	-	-	+	Post	2	1		2B	multipl
37	41	İDC	2	+	+	-	Pre	3	3A		3C	tek
38	56	İDC	3	-	-	+	Post	2	0		2A	tek
39	52	İDC	3	-	-	+	Pre	4	1		3B	tek
40	53	Mikst	2	+	+	-	Post	2	1		2B	multipl
41	39	İDC	3	+	+	-	Pre	3	3B		3C	tek
42	52	İDC	3	+	+	-	Pre	2	1		2B	multipl
43	26	İDC	3	-	-	-	Pre	2	3B		3C	tek
44	50	İLC	yok	-	-	-	Post	3	3B		3C	tek
45	37	İDC	3	-	-	+	Pre	4	2		3B	tek
46	54	İDC	3	-	-	+	post	2	2		3A	tek

### **Cerrahi cevap değerlendirme:**

NAK bitimini takiben yapılan üm hastalara modifiye radikal mastektomi (MRM) yapıldı. Cerrahi materyalin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda 12 hastada ( % 30.8) primer meme tümörü açısından patolojik tam yanıt tespit edildi. Kalan 27 hastada (% 69.2) ise boyutu 5 ile 70 mm (ortanca: 25 mm) arasında değişen rezidü tümör dokusu izlendi. Lenf nodu açısından ise 22 hastada (% 56.4) lenf nodunda rezidü lenf nodu metastazı tespit edilmezken, 17 hastada (% 43.6) boyutları boyutu 5 mm ile 33 mm (ortanca=13mm) arasında değişen lenf nodlarında metastatik rezidü tespit edildi. Tespit edilen patolojik lenf nodlarındaki tümör boyutu 4-25 mm (ortanca=6mm) arasında değişiyordu.

## **4.2. Görsel Değerlendirme**

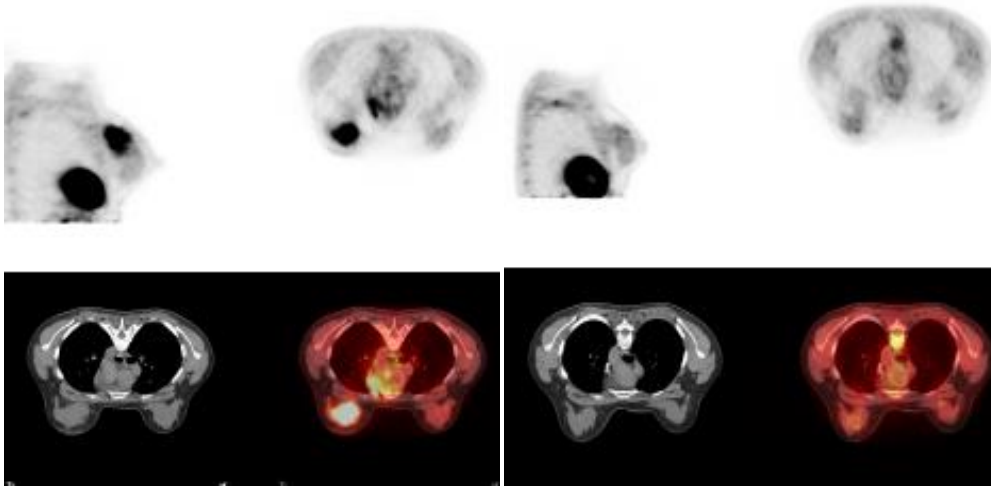
### **4.2.1. 18 FDG PET/BT**

#### **Primer tümörün değerlendirilmesi**

Bazal dönemde 46 hastanın erken yüzüstü spot (E) (n=37), standard tüm vücut (TV) (n=45) ve geç yüzüstü spot (G) (n=42) görüntüleri değerlendirildi. TV görüntülerde 45 hastanın % 75 inde tek tümöral odak, kalan 8 hastada 2 odak ve bir hastada 3 odak tespit edildi. TV ile spot görüntüler karşılaştırıldığında erken görüntüler ile 5 hastada (%10), geç görüntüler ile 19 hastada (%39) ilave primer odak tespit edildi. E ile G görüntüler karşılaştırıldığında ise geç dönemde 16 hastada (%33) ilave tümöral odak izlendi.

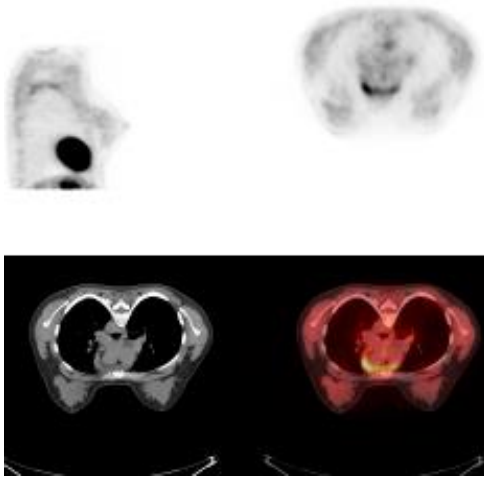
NAK sonrasında 40 hastada E ve G görüntüler ile 42 hastada TV görüntüler değerlendirildi. Lezyonların boyut ve metabolik aktivitesi değişik düzeylerde azalırken 4 hastada E, 6 hastada TV ve 3 hastada G görüntülerde primer tümör izlenmedi. Bir hastada ise tümörün metabolik aktivitesi artış gösterdi. G görüntü ile 3 hastada TVde izlenmeyen iki unifokal ve bir multifokal tümör tespit edilirken, 3 hastada ilave odak tespit edildi. E ile TV arasında da 3 hastada odak sayısı farkı izlendi.

NAK bitiminde 34 hastada TV görüntüleme yapıldı. 32 hastada E ve G görüntüler mevcut idi. TV ile 19 hastada rezidü tümör izlenirken, E ile 23 hastada ve G ile 24 hastada rezidü tespit edildi.



A

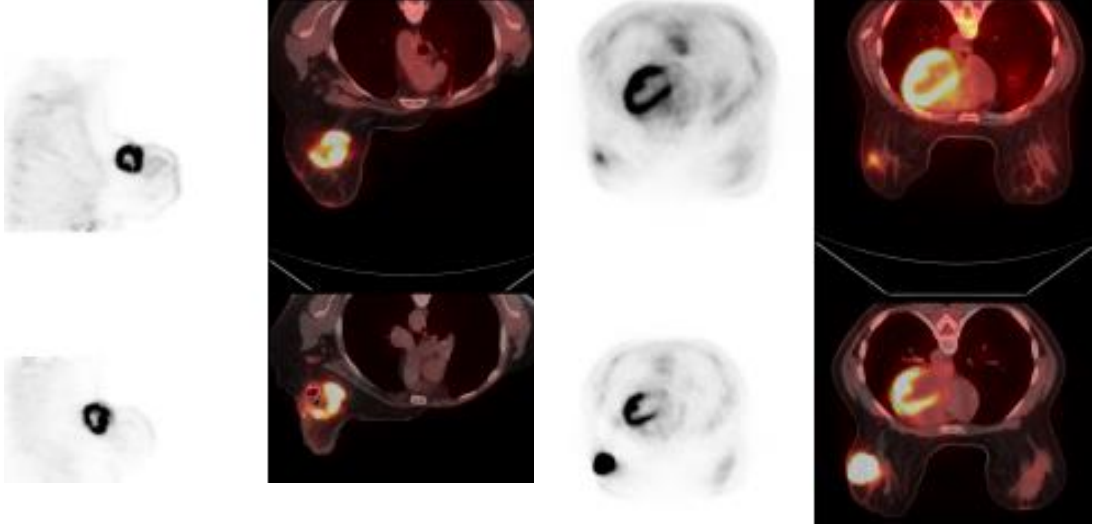
B



C

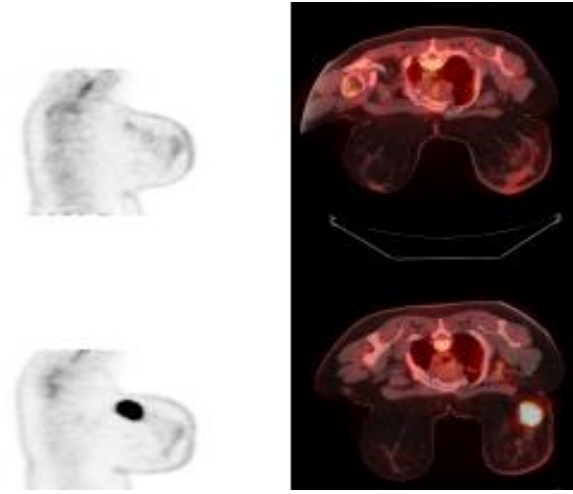
Resim 4.1: 28 y, IDC, HER2+,  
 klinik olarak LN (-)  
 35x49x45 mm ve 12x17 mm  
 boyutlarında iki tümöral odak,  
A-Bazal 18 FDG PET/BT  
 SUVmax-E: 3.85, SUVmaks-G: 5.14,  
 2 adet aksiler LN (+)  
B-Mid 18 FDG PET/BT:  
 SUVmaks-E: 1.14, SUVmaks-G: 1.4  
 LN (-)  
C-Son 18FDG PET/BT: Lezyon yok  
 Cerrahi: Rezidü doku mevcut değil.





**Resim 4.2.** 57 yaş, IDC Grade 3, TN, bazal PET/BT de (alt sıra) tümör boyut 65x62x55mm, SUV maks: 18.6, 2 kür KT sonrasında PET/BT de (üst sıra) tümör boyutu 38x43x42 mm'ye SUV maks: 11.2 ye gerilemiştir.

**Resim 4.3.** 43 yaş, İnfiltratif ca Grade 3, TN, bazal PET/BT de (alt sıra) tümör boyutu 40x33x38mm, SUV maks : 21, 2 kür KT sonrasında PET/BT de (üst sıra) tümör boyutu 15x14x9 mm'ye SUV maks: 2 ye gerilemiştir.



**Resim 4.4.** 54 yaş, IDC grade 3, ER-, PR-, HER2+, bazal PET/BT de (alt sıra) tümör boyutu 47x35x41 mm, SUV maks: 16.7, iki kür KT sonrasında PET/BT (üst sıra) tümör tamamen kaybolmuştur. Cerrahi : Rezidü yok

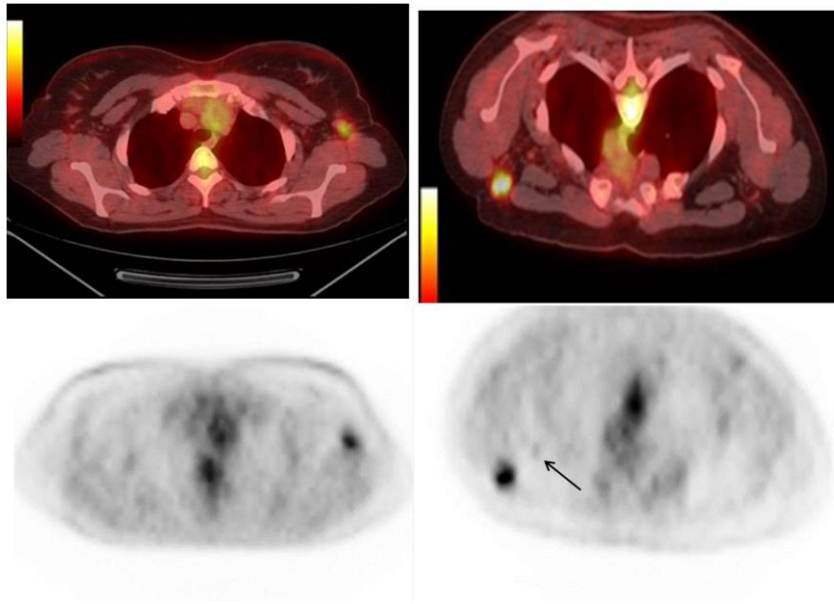
Cerrahi cevaba göre karşılaştırıldığında hesaplanan duyarlık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Rezidü tümör tespitinde geç görüntüler ile en yüksek duyarlık, pozitif ve negatif öngörü değeri elde edilirken, TV ile özgüllük değeri yüksek bulundu.

**Tablo II.** PET-BT'nin rezidü tümör tespitinde duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri

PET/BT	Duyarlık	Özgüllük	Pozitif öngörü	Negatif öngörü
TV	% 62.5	% 80	% 62.5	% 47
Erken yüzüstü	% 84.8	% 75	% 90	% 54
Geç yüzüstü	% 91.3	% 71.4	% 91.3	% 62.5

### Lenf nodu değerlendirilmesi

Bazal dönemde % 86.9 oranında lenf nodu metastazı tespit edildi. FDG tutulumu gösteren lenf nodu sayısı 1-16 arasında (ortanca=4) değişim gösterdi. Beş hastada TV ye göre E görüntüler ile daha fazla sayıda lenf nodu izlenirken, 5 hastada da tersi izlendi. G görüntüler ile E' ye göre 15 hastada toplam 25, TV' ye göre ise 19 hastada toplam 29 fazla sayıda lenf nodu seçildi.



**Resim 4.5:** Standard görüntülemelerde aksillada tek bir lenf nodu izlenirken, yüzüstü görüntüleme ile düşük düzeyde FDG tutulumu gösteren küçük bir lenf nodu dikkati çekmektedir.

NAK sonrasında hastaların % 23 ünde LN tamamen kaybolmuş, % 20 sinde sayısı değişmemiş ve % 57 sinde sayıca azalma izlendi. Görsel olarak bir hasta haricinde diğer hastalarda metabolik olarak gerileme tespit edildi. KT sonrasında alınan E (n=36), TV (n=37) ve G (n=34) görüntülerde sırasıyla % 64, % 70 ve % 59

oranında patolojik LN tutulumu izlenmedi. Cerrahi cevaba göre 17 hastada lenf nodunda rezidü lenf nodu metastazı tespit edildi.

TV, E ve G görüntüler cerrahi cevaba göre değerlendirildiğinde lenf nodunda rezidü tespiti için duyarlık, özgülük, pozitif ve negatif öngörü değerleri için en yüksek değerler geç yüzüstü görüntüler ile elde edilmiş olup, rakamlar aşağıdaki Tablo III'te verilmiştir.

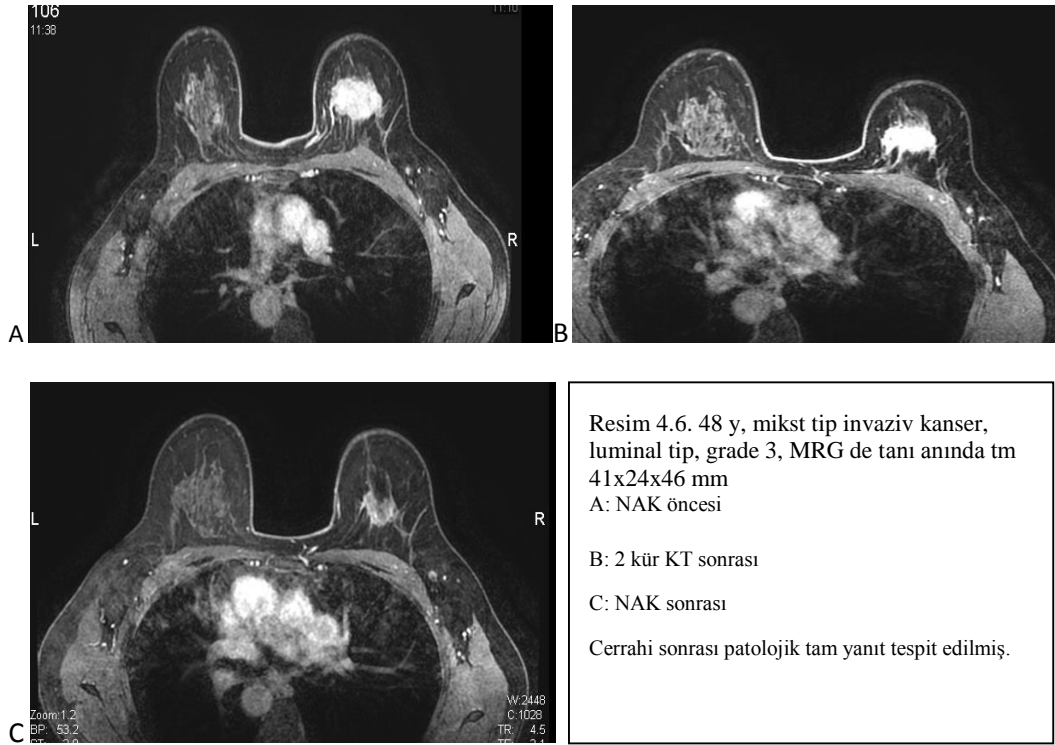
**Tablo III.** PET-BT'nin rezidü lenf nodu tespitinde duyarlılık, özgülük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri

PET/BT	Duyarlık	Özgülük	Pozitif öngörü	Negatif öngörü
TV	% 37.5	% 84.3	% 66.6	% 65.2
Erken yüzüstü	% 50	% 83.3	% 66.6	% 65.2
Geç yüzüstü	% 62.5	% 87.5	% 83.3	% 70

#### 4.2.2 Kontrastlı dinamik MRG

##### Primer tümör

Bazal dönemde 40 hastada MRG elde edilmiş olup, hastaların % 60'ında tek tümöral odak [57 mm (17-200mm)] izlenirken, % 35 inde iki odak ve % 5 inde ise ikiden fazla odak izlendi. Mid çalışmada tümör boyutlarında belirgin azalma izlendi [32mm (5-100mm)] (Wilcoxon testi,  $p < 0.0001$ ) ve iki tümör odağı olan hastalardan birinde büyük odak kayboldu. NAK bitiminde 7 hastada primer lezyon tamamen kaybolurken, diğer hastalarda lezyon boyutu [27mm (11-85mm)] anlamlı şekilde düşüş gösterdi. Cerrahi sonuca göre rezidü tümör dokusu için MRG'nin duyarlığı, özgülüğü, pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla % 84, % 37.5, % 80.7 ve % 42.8 idi (Tablo IV).



**Tablo IV.** Cerrahi sonuca göre MRG sonucunun dağılımı

MRG	Rezidü	pCR	Toplam
Patolojik	21	5	26
Normal	4	3	7
Toplam	25	8	33

### Lenf nodu

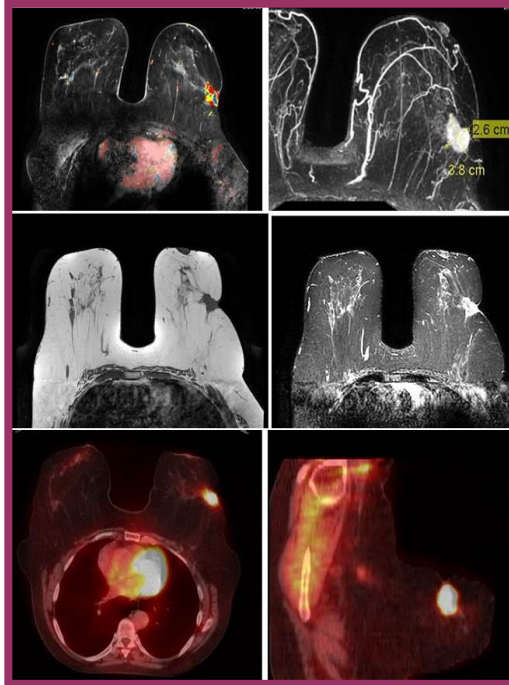
Bazal dönemde MRG ile % 82.5 (33 hasta) oranında lenf nodu metastazı tespit edildi. Patolojik olduğu düşünülen lenf nodu boyutu 6-70 mm (ortanca=14.5 mm) arasında değişim gösterdi. Mid çalışmada patolojik lenf nodu hastaların % 66.6' sında izlendi [10 mm (6-48)]. Kemoterapi bitiminde ise patolojik lenf nodu % 41.2 oranına geriledi [9 mm (4-28)]. Cerrahi sonuçlarına göre patolojik lenf nodu tespitinde MRG nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla % 37.5, % 52.5, % 42.8 ve % 47.3 idi.

**Tablo V.** Cerrahi sonucuna göre lenf nodu MRG sonucunun dağılımı

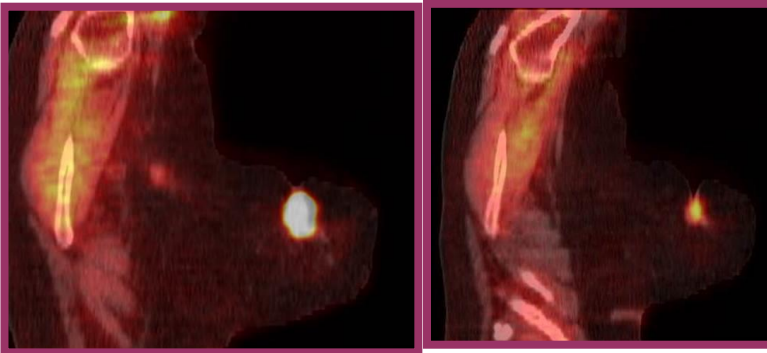
MRG	Rezidü	pCR	Toplam
Patolojik	6	8	14
Normal	10	9	19
Toplam	16	17	33

**PET/BT ile MRG görsel değerlendirmenin karşılaştırılması**

Primer tümör odağının sayısının tespitinde bazal MRG ile en yüksek uyum geç dönemdeki prone görüntüleme ( $\kappa=0.625$ ,  $p < 0.0001$ ) ile tespit edildi (E için  $\kappa=0.599$ ,  $p < 0.001$ , TV için  $\kappa=0.499$ ,  $p < 0.0001$ ).



**Resim 4.7.** 66 y, İDC, G2, non-luminal tümör, MRG de tümör boyutları 38x16x29 mm, SV: 9.1 cc, AV: 9.4 cc, pik değeri: 187. SUVmaks: 14.4.



**Resim 4.8.** 2 kür NAK sonrasında tümör ve lenf nodundaki FDG tutulumu belirgin ölçüde azalmış.

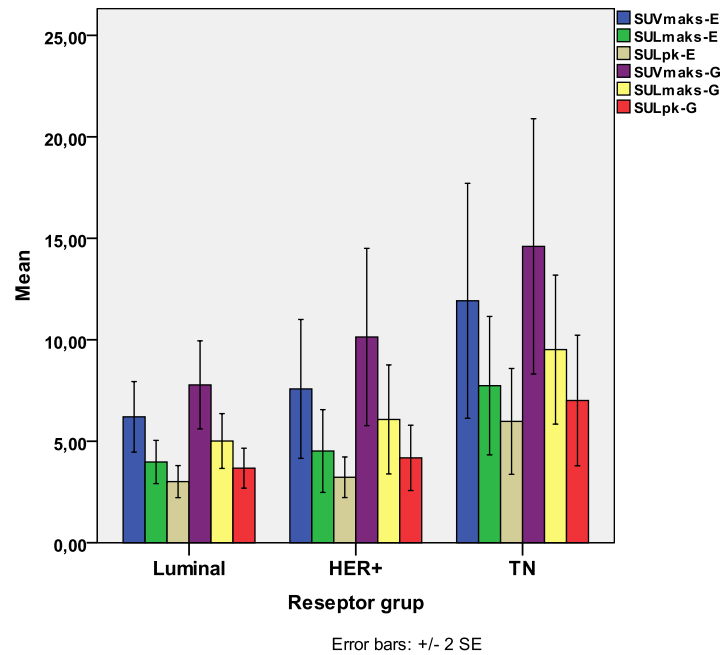
### 4.3 Kantitatif Değerlendirme

#### 4.3.1. 18 FDG PET/BT

##### Bazal Çalışma

Erken yüzüstü, standard sırtüstü ve geç yüzüstü görüntüler kullanılarak hesaplanan 18 FDG PET/BT parametreleri [ortanca (min-maks) değerleri] Tablo VI da verilmiştir. Reseptör durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında SUVmaks-TV ( $p=0.03$ ), SUL maks-TV ( $p=0.046$ ), SUL maks-G ( $p=0.037$ ), SUL pik-TV ( $p=0.048$ ), TLG adapted-TV ( $p=0.042$ ), Total TLG adapted-TV ( $p=0.040$ ) için anlamlı fark bulundu.

Alt gruplar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak birbirleri ile karşılaştırıldığında (Mann-Whitney U-testi) sadece SULmaks-G için grup1(Luminal) ile grup 3(TN) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Jonckheere-Terpstra trend analizi ile SUVmax, SULmax, SULpik, TLG-adp, TLG-42, Total TLG için Luminal gruptan TN gruba doğru değerlerin yükselme eğilimde olduğu tespit edildi (Şekil 4.1)

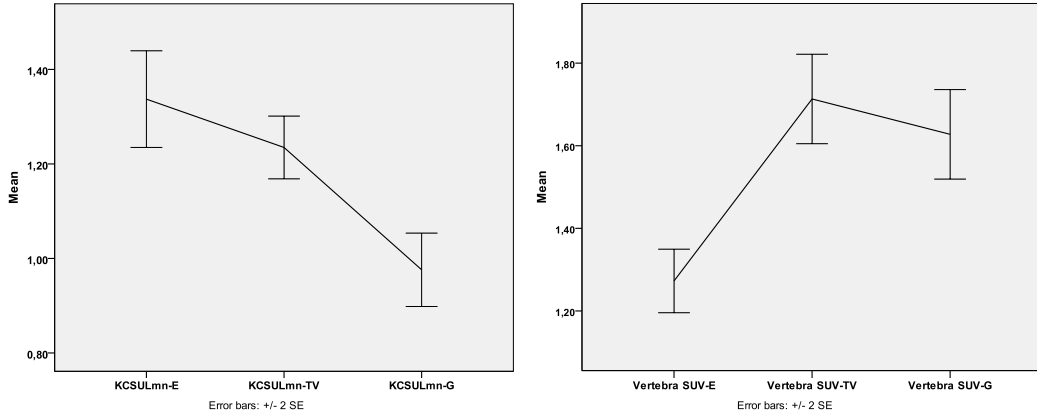


Şekil 4.1. Reseptör durumuna göre erken ve geç görüntülerde parametreler.

**Tablo VI.** Bazal çalışmada 18 FDG PET/BT parametreleri ve reseptör durumuna göre değerler

Parametre	Çekim	Total grup	K-W	J-P	Luminal (grup 1)	HER+ (grup 2)	TN (grup 3)
SUVmaks	E	5,8 (1,43-21,26)	N.S.	0.024	5,4 (1,43-18)	7,02 (3,23-14,64)	10,9(3,19-21,26)
	TV	8,49 (0,99-21,2)	0.03	0.09	7,31 (0,99-21,2)	12,21(3,8-17,33)	13,15 (4,3-18,2)
	G	7,72 (0,73-23,09)	N.S.	0.021	6,87 (0,79-22,5)	10,75 (3,48-16,77)	14,3(4,6-23,09)
SUVmean	E	3,16 (0,99-10,11)	N.S.	N.S.	3,09 (0,99-7,56)	3,06 (2,56-8,91)	4,8 (1,89-10,11)
	TV	4,06 (0,78-10,4)	N.S.	N.S.	3,93 (0,78-8,7)	5,17 (2,81-10,4)	6,09 (1,88-9,08)
	G	3,93 (0,55-10,9)	N.S.	N.S.	3,56 (0,55-8,6)	3,83 (2,68-10,47)	6,82 (1,58-10,9)
SULmaks	E	3,52 (0,87-12,95)	N.S.	0.045	3,4 (0,87-10,7)	3,81 (2,13-8,72)	7,2 (2,64-12,95)
	TV	5,61 (0,6-13,24)	0.046	0.014	4,2 (0,6-12,6)	8,83 (2,51-13,24)	9,22(3,41-11,16)
	G	4,39 (0,48-14,06)	0.037	0.015	4,19 (0,48-13,4)	6,94 (2,29-10,11)	11,23(3,8-14,06)
SULmean	E	2,08 (0,61-6,55)	N.S.	N.S.	1,95 (0,61-4,9)	1,91 (1,29-5,31)	3,19 (1,56-6,55)
	TV	2,65 (0,48-6,69)	N.S.	N.S.	2,5 (0,48-5,2)	3,95 (1,55-6,69)	4,54 (1,55-5,88)
	G	2,45 (0,34-7,07)	N.S.	0.034	2,3(0,34-6,03)	2,47 (1,43-6,23)	4,87 (1,31-7,07)
SULpik	E	2,88 (0,68-10,16)	N.S.	0.028	2,5(0,68-8,49)	3,22 (1,86-5,26)	5,3(2,02-10,16)
	TV	5,19 (0,45-10,42)	0.048	0.013	3,6 (0,45-8,54)	6,35 (2,21-9,22)	6,05(2,4-10,42)
	G	3,51 (0,38-11,44)	N.S.	0.048	3,06(0,38-9,66)	5,75 (1,57-8,26)	7,03(1,97-11,44)
MTV-adp	E	18,38 (1,8-117)	N.S.	N.S.	10 (1,8-39,7)	24,27 (4-82)	21,5(3,72-117)
	TV	13 (1,8-117)	N.S.	N.S.	9,4 (1,8-39)	20,5 (3,23-84)	20 (3,72-117)
	G	12,28 (1,8-117)	N.S.	N.S.	9,5 (1,8-39,6)	20,5 (4-81)	20 (4,3-117)
MTV-42	E	16,33 (2,7-118)	N.S.	N.S.	8,6 (2,7-111)	20 (4-118)	15,74 (3,72-23)
	TV	9 (1,5-94)	N.S.	N.S.	8 (2,6-94)	10,27 (2-73,64)	16,8 (1,5-31)
	G	7,51 (0,7-70)	N.S.	N.S.	7,51 (1,8-53)	5,14 (3,03-70)	8,5 (0,7-23,6)
TLG-adp	E	48,6 (2,6-565)	N.S.	0.014	31 (2,6-300)	97,35 (25,2-237)	155,7 (7-565)
	TV	57 (2,2-644)	0.042	0.011	47,3 (2,2-277)	123,7 (25,5-292)	165,8 (7-644)
	G	57,55 (1,5-614)	N.S.	0.017	38,5 (1,5-334)	109,3 (36,8-260)	158,7 (6,8-614)
TLG-42	E	63 (3,5-257)	N.S.	0.028	38,4 (3,5-210)	108 (25-218)	117 (7-257)
	TV	54,5(3,8-324)	N.S.	0.044	39 (4,3-186)	102 (22,8-197,5)	132 (3,8-324)
	G	41,42 (2,2-286,2)	N.S.	N.S.	34 (3-209)	35,84 (3,2-205)	53,6 (2,2-286,2)
TMTV-adp	E	15 (1-117)	N.S.	N.S.	10,95 (1-39,7)	24,27 (4-82)	21,5 (3,72-117)
	TV	14 (1,8-117)	N.S.	N.S.	9,4 (1,8-39)	20,5 (3,23-84)	20 (3,72-117)
	G	12,28 (1,8-117)	N.S.	N.S.	9,9 (1,8-39,6)	20,5(4-81)	20 (4,3-117)
TTLG-adp	E	51,2 (2,6-565)	N.S.	0.019	32,5 (2,6-300)	97,35 (25,2-237)	155-7 (7-565)
	TV	59 (2,2-644)	0.040	0.010	47,3 (2,2-277)	123,7 (25,5-292)	165,8 (7-644)
	G	59,55 (1,5-614)	N.S.	0.018	38,5 (1,5-334)	109,3 (36,8-260)	158,7 (6,8-614)

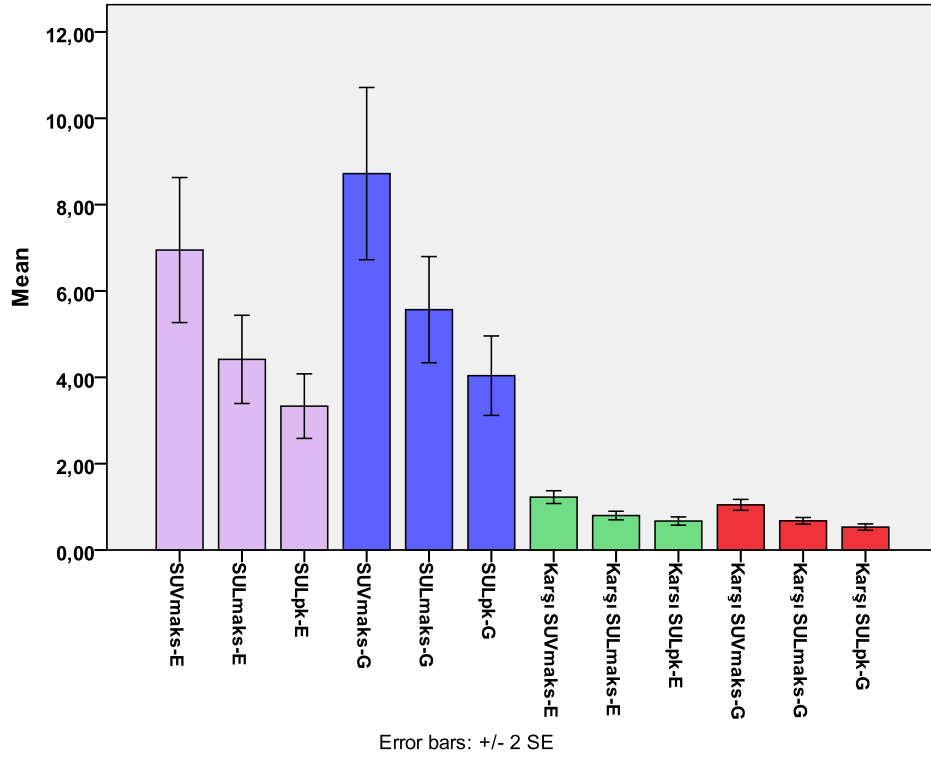
Referans değeri olarak kullanılması amacıyla ölçülen karaciğer ve vertebra parametrelerinin zaman içinde değişimi Şekil 4.2. de gösterilmiştir. Karaciğer değerleri zaman ile anlamlı ölçüde azaldı (E vs TV  $p=0.03$ , TV vs G  $p=0.0001$ , E vs G  $p=0.0001$ ). Vertebra değerleri erken ile TV arasında ( $p=0.001$ ) ve E ile G arasında ( $p=0.0001$ ) anlamlı artış gösterdi. Bu nedenle tümör/KC ve tümör/vertebra oranları analizler için kullanılmadı.



**Şekil 4.2.** Karaciğer ve vertebra SUVmn değerlerinin zamanla değişimi.

Karşı meme dokusundan ölçülen SUVmaks, SULmaks ve SULpik değerleri erken ve geç görüntüler karşılaştırıldığında zaman ile anlamlı düşüş gösterdi (Wilcoxon,  $p<0.0001$ ) (Şekil 4.3).





**Şekil 1.3.** Tümör ve karşı meme dokusunun SUV değerlerinin değişimi

### Mid 18FDG PET/BT çalışması

Mid dönemde 38 hastanın verileri değerlendirmeye alındı. Hesaplanan 18 FDG PET/BT parametrelerinin ortanca (min-maks) değerleri Tablo VII. de verilmiştir. Reseptör durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Mid ve bazal çalışma arasındaki fark ve % değişim değerleri Tablo VIII. ve Tablo IX. da verilmiştir.

**Tablo VII.** Mid dönemde reseptör durumuna göre parametreler

Parametre	Çekim	Total grup	p	Luminal	HER+	TN
SUVmax	E	2,02 (0-8,95)	N.S.	2,02 (0-8)	1,87 (0-2,18)	2,29(0-8,95)
	TV	2,20 (0-9,97)	N.S.	2,58 (0-9,44)	1,45 ( 0-2,11)	2,53 (0-9,97)
	G	1,97 (0,11,2)	N.S.	2,45 (0-9,95)	1,76 (0-1,9)	2,51 (0-11,2)
SUVmean	E	1,58 (0-4,75)	N.S.	1,58 (0-3,83)	1,63 (0-1,84)	1,74 (0-4,75)
	TV	1,63 (0-5,65)	N.S.	1,95 (0-4,39)	1,14 (0-1,65)	1,89 (0-5,65)
	G	1,45 (0-6,47)	N.S.	1,67(0-4,56)	1,11 (0-1,47)	1,63 (0-6,47)
SULmax	E	1,25 (0-6,21)	N.S.	1,28 (0-5,7)	1,05 (0-1,4)	1,44 (0-6,21)
	TV	1,31 (0-6,73)	N.S.	1,62 (0-6,73)	0,9 (0-1,23)	1,60 (0-6,29)
	G	1,25 (0-7,06)	N.S.	1,70 (0-6,81)	0,89 (0-1,28)	1,55 (0-7,06)
SULmean	E	0,99 (0-3)	N.S.	0,98 (0-2,73)	0,88 (0-1,25)	1,12 (0-3)
	TV	1,04(0-3,57)	0.045 1 vs 2	1,27 (0-3,13)	0,71 (0-0,97)	1,21 (0-3,57)
	G	0,88 (0-4,08)	N.S.	1,1 (0-3,25 )	0,67 (0-0,85)	1,01 (0-4,08)
SULpeak	E	1,05 (0-4,17)	N.S.	1,06(0-3,69)	0,83 (0-1,18)	1,19 (0-4,17)
	TV	1,08 (0-4,83)	N.S.	1,39 (0-3,47)	0,77 (0-0,92)	1,34 (0-4,83)
	G	0,91 0-6,28)	N.S.	1,11 (0-5,53)	0,65 (0-0,97)	1,26 (0-6,28)
Vol-adp	E	3,06 (0-30)	N.S.	3 (0-20,1)	2,4 (0-16)	5,3 (0-30)
	TV	3,06 (0-30)	N.S.	3 (0-21)	2 (0-15,7)	5,2 (0-30)
	G	3,06 (0-30)	N.S.	2,87 (0-21,7)	2,7 ( 0-16)	5,3 (0-30)
Vol-42	E	5,9 (0-208)	N.S.	5,7 (0-125)	52,25 (0-208)	14,28 (0-95)
	TV	5,7 (0-200)	N.S.	5,6 (0-186)	5,38 (0-200)	16 (0-77)
	G	4,94 (0-195)	N.S.	4,64 (0-195)	8,65 (0-180)	14,85 (0-87)
TLG-adp	E	5,15 (0-143,5)	N.S.	5,35 (0-38,2)	3,52 (0-27)	17,3(0-143,5)
	TV	5,7 (0-170)	N.S.	7 (0-46)	2,3 (0-25,4)	19,05(0-170)
	G	5,45 (0-194)	N.S.	5,6 (0-46,2)	3,02 (0-23,5)	15,95 (0-194)
TLG-42	E	12,3 (0-249,8)	N.S.	8,95 (0-160)	52,5 (0-249,8)	32,05 (0-154)
	TV	12 (0-303)	N.S.	11 (0-303)	5,1 (0-218)	53,4(0-150)
	G	10,65 (0-194)	N.S.	9,4 (0-187)	11,65 (0-194)	42,65 (0-171)
Total Vol-adp	E	3,06 (0-30)	N.S.	3 (0-20,1)	2,4 (0-16)	5,3 (0-30)
	TV	3,06 (0-30)	N.S.	3 (0-21)	2 (0-15,7)	5,2 (0-30)
	G	3,06 (0-30)	N.S.	2,87 (0-21,7)	2,7 (0-16)	5,3 (0-30)
Total TLG-adp	E	5,15 (0-143)	N.S.	5,35 (0-38,2)	3,52 (0-27)	17,3(0-143)
	TV	5,7 (0-170)	N.S.	7 (0-46)	2,3 (0-25,4)	19,05 (0-170)
	G	5,45 (0-194)	N.S.	5,6 (0-46,2)	3,02 (0-23,5)	15,95 (0-194)

**Tablo VIII.** Mid ve bazal çalışma arasındaki parametrelerin farkı

Parametre	Çekim	Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
Δ SUV <sub>max</sub>	E	-3.24 (-17.14 , -0.6)	-5.18 (-17.14, -1.8)	-2.98 (-9.15, -06)	0.025
	TV	-4.98 (-19.6, 0.4)	-10.28 (-19.6, -3.32)	-4.36(-11.23, 0.4)	0.002
	G	-5.02 (-21.2, 1.3)	-8.13 (-21.2, -3.53)	-4.51 (-13.19, 1.3)	0.011
Δ SUV <sub>mean</sub>	E	-1.59 (-8.91, -0.5)	-1.66 (-8.91, -0.49)	-1.52 (-5.25, 0.5)	N.S.
	TV	-2.2 (-9.66, 0.65)	-4.5 (-9.66, -1.3)	-1.78 (-6.09, 0,65)	0.006
	G	-1.97 (-10.47, 0.9)	-3.16 (-10,47, -0.76)	-1.52 (-5.25, 0.5)	N.S.
Δ SUL <sub>max</sub>	E	-2.22 (-11.13, -0.1)	-3.29 (-11.13, -1.18)	-1.89 (-5.9, - 0.1)	0.015
	TV	-3.28 (-11.6, 0,3)	-7.24 (-11.6, -2.77)	-3.13 (-8.8, 0.3)	0.002
	G	-3.51 (-12.6, 1)	-5.01 (-12.6, -2.67)	-2.92 (-10.26, 1)	0.009
Δ SUL <sub>mean</sub>	E	-0.93 (-5.74, -0.44)	-1.03 (-5.74, -0.39)	-0.9 (-2.9, 0.44)	N.S.
	TV	-1.55 (-5.89, 0.5)	-3.19 (-5.89, -0.84)	-1.16 (-4.47, 0,5)	0.003
	G	-1.35 (-6.26, 0.6)	-2.25 (-6.26, -0.61)	-1.3 (-5.18, 0.6)	N.S.
Δ SUL <sub>peak</sub>	E	-1.55 (-9.28, -0.1)	-2.73 (-9.28, -0.99)	-1.35 (-4.41, -0.1)	0.032
	TV	-2.77 (-8.31, 0.1)	-5.52 (-8.31, -2.58)	-2.33 (-6.05, 0.1)	0
	G	-2.29 (-10.51, 0)	-4.48 (-10.51, -2.05)	-1.94 (-6.39, 0)	0.003
Δ Vol <sub>-adp</sub>	E	-9.7 (-66, -0.8)	-20 (-66, -2.5)	-7.38 (-29.56, -0.8)	N.S.
	TV	-8.2 (-68.3, -0.5)	-11.5 (-68.3, -2.5)	-6.4 (-28.56, -0.5)	N.S.
	G	-7.93 (-65, -0.68)	-15.9(-65, -2.5)	-6.09 (-29.56,-0.68)	N.S.
Δ Vol <sub>-42</sub>	E	1.4 (-38.5, 188)	-0.47 (-38.5, -188)	3.5 (-13.7, 99)	N.S.
	TV	0.3 (-29.3, 174)	-4.43 (-29.3, 174)	1.9 (-9.8, 92)	N.S.
	G	-0.1 (-19.2, 177)	-1.52 (-19.2, 166)	0.62 (-10.46, 177)	N.S.
Δ TLG <sub>-adp</sub>	E	-32.4 (-210, -1.33)	-100.66 (-210, -12.6)	-31.2 (-161.5,-1.33)	0.038
	TV	-43.2 (-266.6, 2)	-113.73 (-266.6, -16.9)	-34.8 (-178.5, 2)	0.008
	G	-39.08(-236.5, -0.6)	-109.15 (-236.5, -14.25)	-32.35 (-197.8, -0.6)	0.012
Δ TLG <sub>-42</sub>	E	-20.3(-178.2, 162.8)	-22.2 (-178.2, 162.8)	-20.19 (-93, 59.8)	N.S
	TV	-17.3 (-197.5, 117)	-48.4 (-197.5, 92)	-14.5 (-99.2, 117)	0.044
	G	-21.05 (-205, 119)	-28.47 (-205, 115.2)	-18.2 (-94, 119)	N.S.
Δ Total Vol <sub>-adp</sub>	E	-9.7 (-66, 4.3)	-20 (-66, -2.5)	-7.18 (-29.56, 4.3)	0.048
	TV	-8.9 (-68.3, -0.5)	-14.1 (-68.3, -2.5)	-6.4(-28.56 , -178.5,	N.S.
	G	-8.6 (-65, -0.68)	-15.9 (-65, -2.5)	-6.98(-29.56, -0.68)	N.S.
Δ Total TLG <sub>-adp</sub>	E	-35.7 (-210, -1.33)	-100.66 (-210, -12.6)	-32.5(-161.5, -1.33)	0.048
	TV	-46.8 (-266.6, 2)	-113.73 (-266.6, -16.9)	-38.36 (-178.5, 2)	0.007
	G	-42.6 (-236.5, -0.6)	-109.15 (-236.5, -16.25)	-32.6 (-197.8, -0.6)	0.015

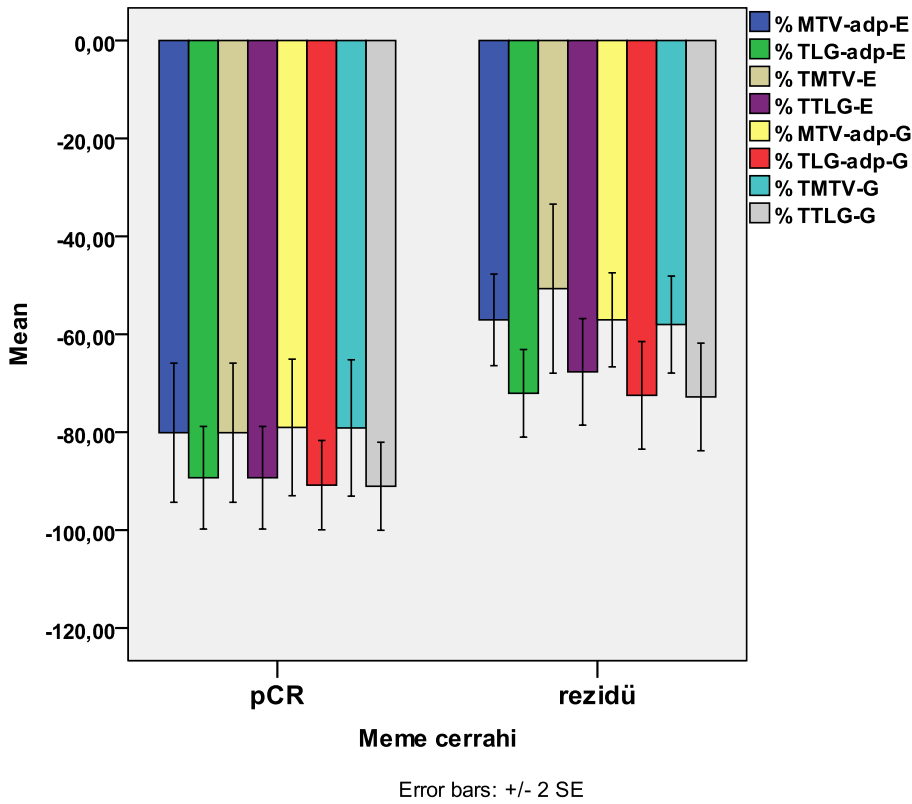
**Tablo IX.** Parametrelerin mid ve bazal çalışma arasındaki yüzde değişimi.

Parametre	Çekim	Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
% SUVmaks	E	-62.56 (-100, -1.6)	-75.4 (-100, -39)	-51.38 (-100, -1.6)	N.S.
	TV	-65.4 (-100, 9.3)	-90.17 (-100, -26.65)	-53.42 (-100, 9.3)	0.012
	G	-62.61 (-100, 34.21)	-81.38 (-100, -36.92)	-57.77 (-100, 34.21)	N.S.
% SUVmean	E	-44.7 (-100, 20.83)	-51.39 (-100, -19.22)	-37.17 (-100, 20.83)	N.S.
	TV	-53.45 (-100, 22.03)	-84.77 (-100, -33.59)	-41.28 (-100, 22.03)	0.009
	G	-55.06 (-100, 36)	-68.30 (-100, -25.08)	-48.18 (-100, 36)	N.S.
% SULmaks	E	-58.42 (-100, -0.34)	-74.27 (-100, -40.05)	-53.45 (-100, -0.34)	N.S.
	TV	-65.81 (-100, 9.09)	-90.03 (-100, -29.26)	-53.34 (-100, 9.09)	0.009
	G	-59.3 (-100, 33.33)	-81.15 (-100, -39.03)	-56.92 (-100, 33.33)	N.S.
% SULmean	E	-45.15 (-100, 23.66)	-49.52 (-100, -19.7)	-39.64 (-100, 23.66)	N.S.
	TV	-54.19 (-100, 21.74)	-84.8 (-100, -38.52)	-42.27 (-100, 21.74)	0.009
	G	-55.29 (-100, 30)	-67.26 (-100, -25.85)	-50.5 (-100, 30)	N.S.
% SULpik	E	-58.8 (-100, -0.5)	-75.41 (-100, -32.46)	-50.88 (-100, -0.5)	N.S.
	TV	-64.72 (-100, 5.56)	-88.61 (-100, -44.22)	-63.23 (-100, 5.56)	0.003
	G	-64.91 (-100, 0)	-83.29 (-100, -41.36)	-61.11 (-100, 0)	0.047
% MTV-adp	E	-64.22(-100, -19.05)	-88.44 (-100, -33.33)	-60.5 (-100, -19.05)	0.015
	TV	-63.57 (-100, -8.2)	-82.97 (-100, -23.46)	-60 (-100, -8.2)	0.03
	G	-64.32 (-100, 16.59)	-83.3 (-100, -51.44)	-62.2 (-100, -16.59)	0.027
% MTV-42	E	5.04 (-100, 940)	-13.42 (-100, 940)	9.52 (-100, 390)	N.S.
	TV	5.66 (-100, 1500)	-60.51 (-100, 1500)	27.78 (-100, 369.57)	N.S.
	G	-2.58 (-100, 1471.43)	-38.89(-100, 1185.7)	19.45 (-100, 1471.43)	N.S.
% TLG-adp	E	-81.06 (-100, -17.5)	-94.52 (-100, -51.44)	-74.75 (-100, -17.5)	0.016
	TV	-81.61 (-100, 11.11)	-97.79 (-100, -55.76)	-80.22 (-100, 11.11)	0.004
	G	-82.63 (-100, -3.06)	-95.86 (-100, -58.7)	-81.66 (-100, -3.06)	0.025
% TLG-42	E	-39.29 (-100, 187.13)	-88.1 (-100, 187.13)	-33.74 (-100, 71.88)	N.S.
	TV	-63.51 (-100, 113.19)	-90.07 (-100, 73.02)	-49.01 (-100, 113.19)	0.038
	G	-60.78 (-100, 243.75)	-77.47 (-100, 243.75)	-50.36 (-100, 175)	N.S.
% TMTV-adp	E	-64.22 (-100, 93.48)	-88.44 (-100, -33.33)	-60.5 (-100, 93.48)	0.019
	TV	-64.43 (-100, -8.2)	-87.75 (-100, -33.33)	-60 (-100, -8.2)	0.006
	G	-64.32 (-100, -16.59)	-83.3 (-100, -33.33)	-62.24 (-100, -16.59)	0.036
% TTLG-adp	E	-79.88 (-100, 0)	-94.52 (-100, -51.44)	-74.75 (-97.54, 0)	0.005
	TV	-81.61 (-100, 11.11)	-97.88 (-100, -55.76)	-80.22 (-100, 11.11)	0.004
	G	-82.63 (-100, -3.06)	-95.86 (-100, -58.7)	-81.66 (-100, -3.06)	0.020

### NAK cevabı

Cerrahi sonrası cevaba göre gruplar arasında  $\Delta$ SUVmaks,  $\Delta$ SULmaks,  $\Delta$ SULpik,  $\Delta$ TLG-adp ve Total TLG-adp değerleri anlamlı farklılık gösterdi. Tam cerrahi cevap alınan hastalarda fark değerleri daha yüksek bulundu.

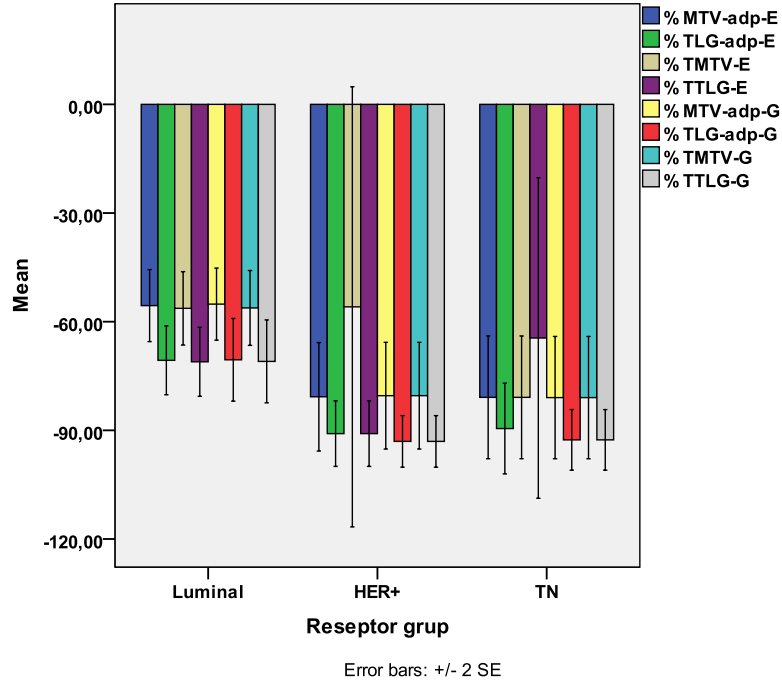
% değişimler cerrahi cevaba göre karşılaştırıldığında %TLG-adp, % MTV-adp, MTV-adp ve TTLG-adp değerleri erken, TV ve geç olmak üzere her üç görüntülemeye cerrahi cevaba göre anlamlı farklılık gösterdi (Şekil 4.4). Bu değerler tam cerrahi cevap alınan grupta daha fazla oranda değişim gösterdi.



Şekil 4.4. Cerrahi cevaba göre yüzde değişimleri.

%MTV-42 için her üç görüntüleme zamanında farklılık izlenmedi. %MTV-42 haricinde TV için hesaplanan tüm parametreler gruplar arasında farklı iken, geç görüntülemeye SUV parametrelerinden %SULpik-G rezidü olan grupta daha düşük düzeyde değişim gösterdi.

Reseptör alt grupları karşılaştırıldığında %MTV-42 ve %TLG-42 haricindeki diğer parametrelerde luminal gruba göre diğer gruplardaki değişim daha yüksek oranda idi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Reseptör durumuna göre yüzde değişimleri.

Lenf nodlarından ölçülen metabolik parametreler erken görüntüden geç görüntüye doğru artış gösterdi. Bazal ve mid değerler karşılaştırıldığında hepsinde anlamlı düşüş izlendi (Wlicoxon testi,  $p < 0.0001$ ). NAK' a lenf nodu cevabına göre gruplar karşılatırıldığında hesaplanan % değişimler metabolik volüm haricinde tüm değerler için pCR ile non-pCR grubu arasında anlamlı farklılık gösterdi. Primer tümörün NAK cevabı baz alınarak yapılan karşılaştırmada ise tüm parametreler anlamlı farklılık gösterdi (Tablo X).

**Tablo X.** Parametrelerin bazal ve mid çalışma arasında değişimleri

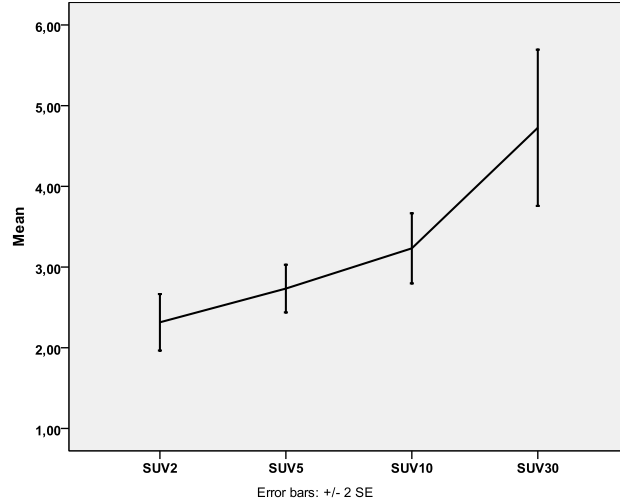
Parametre	Çekim	Bazal	Mid	P	% değişim	P(primer tm cevabına göre)	P (aksilla cevabına göre)
SUVmax	Erken	3.83 (0.91-16.3)	0.7(0-7.79)	<0.0001	-73.46 (-100, 19.26)	0.048	0.015
	Standard	5.8 (1-21.6)	0.77 (0-6.44)	<0.0001	-78.74 (-100, 8.62)	0.007	0.016
	Geç	5.80 (0.73, 18)	0.77(0-12.01)	<0.0001	-77.01 (-100, 22.28)	0.023	0.016
SUVmean	Erken	2.33 (0.81-9.27)	0.6 (0-3.16)	<0.0001	-67.59 (-100, 9.26)	N.S.	0.034
	Standard	3.15 (0.86-13.56)	0.69 (0-3.38)	<0.0001	-70.72 (-100, 6.98)	0.012	0.034
	Geç	3.26 (0.69, 11.78)	0.69 (0-3.93)	<0.0001	-68.71 (-100, 7.53)	0.023	0.018
SULmax	Erken	2.76 (0.6-11.29)	0.44 (0-4.97)	<0.0001	-74.77(-100, 10.86)	0.039	0.015
	Standard	3.89 (0.66-14.51)	0.54 (0-4.75)	<0.0001	-78.76 (-100, 5.33)	0.007	0.018
	Geç	3.86 (0.48, 13.47)	0.53 (0-7.67)	<0.0001	-74.07 (-100, 13.64)	0.027	0.016
SULmean	Erken	1.70 (0.53-5.96)	0.38 (0-2.63)	<0.0001	-63.75 (-100, 1.72)	N.S.	0.03
	Standard	2.13 (0.56-8.98)	0.47 (0-2.81)	<0.0001	-72.48 (-100, 3.57)	0.012	0.042
	Geç	2.24 (0.45, 7.56)	0.43 (0-2.72)	<0.0001	-66.80 (-100, 3.28)	0.07	0.023
SULpeak	Erken	1.57 (0.51-8.79)	0.36 (0-3.09)	<0.0001	-66.53 (-100, 15.83)	0.039	0.023
	Standard	2.46 (0.52-11.41)	0.42 (0-3.81)	<0.0001	-76.13 (-100, 7.69)	0.012	0.025
	Geç	2.55 (0.44, 10.42)	0.42 (0-3.77)	<0.0001	-72.70 (-100,	0.031	0.018

### Dinamik çalışma

Bazal dönemde dinamik çalışma 29 hastada yapıldı. Mid çalışma ise 41 hastada gerçekleştirildi.

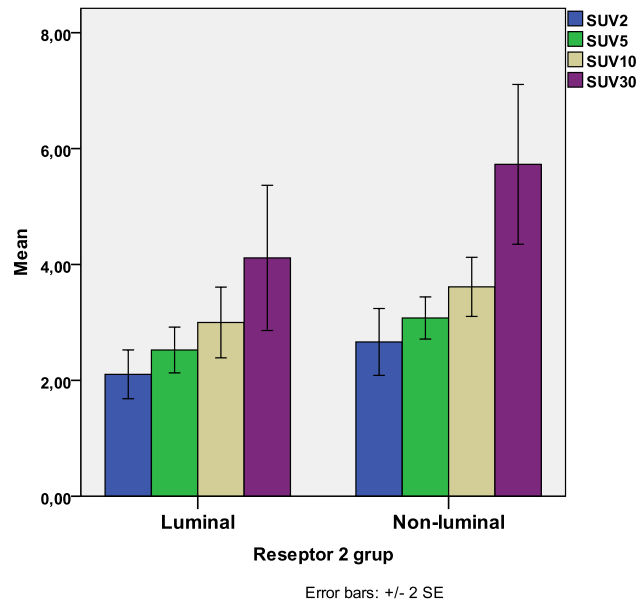
Bazal çalışma-SUV değerleri

SUV2, SUV5, SUV10 ve SUV30 değerleri bazal dönemde zamanla istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ( $p=0.0001$ , Wilcoxon analizi) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Bazal çalışma dinamik SUV değerleri.

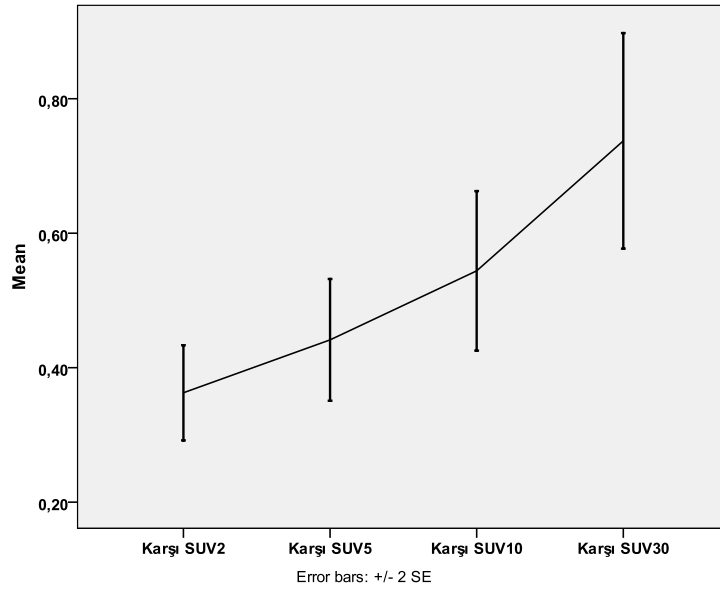
Ölçülen SUV değerleri grade ve menapozal duruma göre farklılık göstermedi. Reseptör alt gruplarına göre SUV2, SUV5 ve SUV10 farklılık göstermezken, SUV30 değeri non-luminal hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (luminal vs non-luminal,  $p=0.039$ ) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Reseptör alt gruplarına göre dinamik çalışma SUV değerleri.

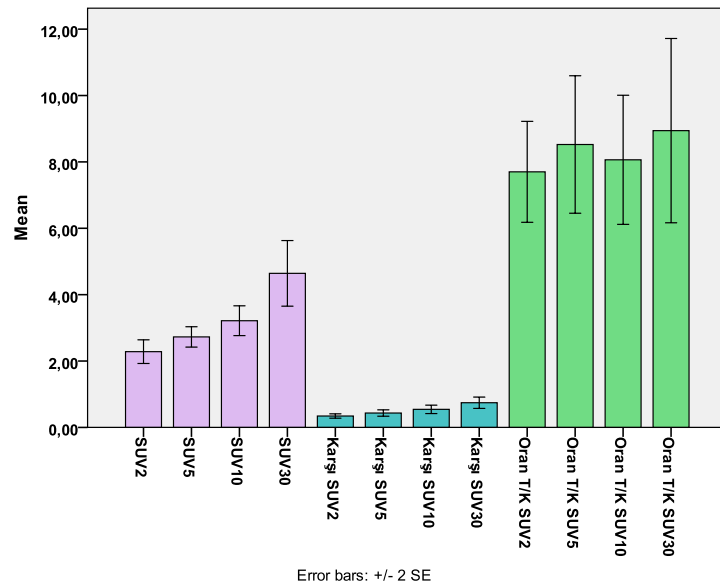


Karşı meme dokusu SUV değerleri de zaman ile anlamlı artış gösterdi (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8.** Karşı meme dokusu dinamik SUV değerleri.

Tümör/karşı meme SUV oranları birbirleriyle karşılaştırıldığında zaman içinde anlamlı değişim göstermedi. Şekil 4.9. da tümör, karşı meme dinamik SUV değerleri ve tümör/karşı meme oranları birlikte gösterilmiştir.



**Şekil 4.9.** Tümör, karşı meme ve tümör/karşı meme dinamik SUV değerleri.

Cerrahi cevaba göre değerlendirilen 27 hastanın 8 inde tam yanıt alınmışken, 19 unda rezidü tümör mevcut idi. Gruplar arasında sadece SUV30 anlamlı farklılık gösterdi ( $p=0.44$ ) ve pCR grubunda bazal SUV30 değeri daha yüksek idi.

#### Mid çalışma-SUV değerleri

SUV5, SUV10 ve SUV30 değerleri menapozal duruma göre anlamlı farklılık gösterdi. Premenapozal grupta SUV değerleri daha yüksek bulundu (Mann-Whitney U testi,  $p=0.42$ ,  $p=0.44$ ,  $p=0.27$ ). SUV değerleri grade ve reseptör alt gruplarına göre farklılık göstermedi.

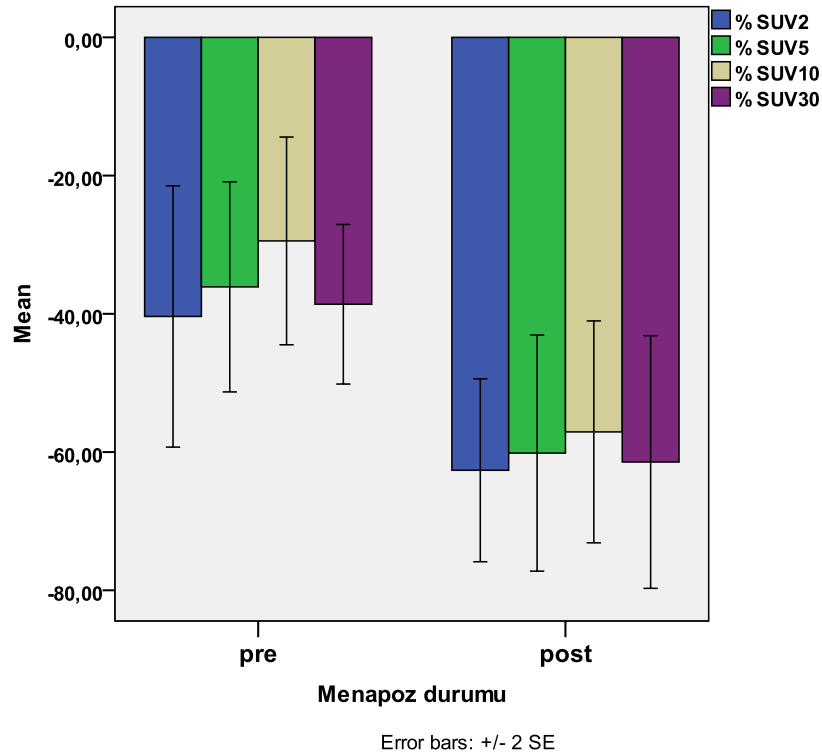
#### NAK cevabı-SUV değerleri

Bazal ve mid dönemde dinamik verileri tam olan 26 hastada SUV değerlerinin % değişimleri hesaplandı. Hesaplanan % değişim değerleri -93 ile +53 arasında idi (Tablo XI).

**Tablo XI.** Dinamik SUV değerlerinin bazal ve mid çalışmadaki değerleri

Parametre		Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
SUV2	Bazal	2.37 (0.50, 4.53)	2.195 (0.96, 4.53)	2.47 (1.04, 3.90)	N.S.
	Mid	0.80 (0.1, 4.27)	0.77 (0.1, 3.32)	0.98 (0.14, 3.88)	N.S.
	% değişim	-46.19 (-93.01, 53.22)	-58.22 (-86.37, -26.74)	-45.67 (-93.01, 53.22)	N.S.
SUV5	Bazal	2.85 (1.03, 3.92)	3.085 (1.48, 3.89)	2.57 (1.48, 3.92)	N.S.
	Mid	1.31 (0.22, 4.04)	1.11 (0.23, 3.23)	1.41 (0.22, 4.04)	N.S.
	% değişim	-51.95 (-84.09, 38.74)	-62.14 (-84.09, -11.03)	-41.25 (-82.88, 38.74)	N.S.
SUV10	Bazal	3.28 (1.27, 6.54)	3.54 (1.82, 6.54)	2.82 (1.67, 5.0)	N.S.
	Mid	1.61 (0.39, 5.15)	1.41 (0.47, 3.19)	1.64 (0.39, 5.15)	N.S.
	% değişim	-47.02 (-88.48, 38.59)	-50.88 (-88.48, 3.84)	-45.95 (-66.97, 38.59)	N.S.
SUV30	Bazal	4.19 (1.39, 12.20)	6.03 (2.92, 12.2)	3.78 (2.05, 8.45)	0.44
	Mid	1.97 (0.86, 6.37)	1.63 (0.86, 5.35)	2.01 (0.86, 6.37)	N.S.
	% değişim	-43.28 (-88.57, 10.69)	-59.81 (-88.57, -22.65)	-40.28 (-69.04, 10.69)	N.S.

Değişim yüzdeleri grade ve reseptör durumu ile ilişkili bulunmazken, %SUV5 ve %SUV10 değerleri post menapozal grupta daha yüksek idi ( $p=0.04$  ve  $p=0.035$ ) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Menapoz durumuna göre dinamik çalışma SUV yüzde değişim değerleri.

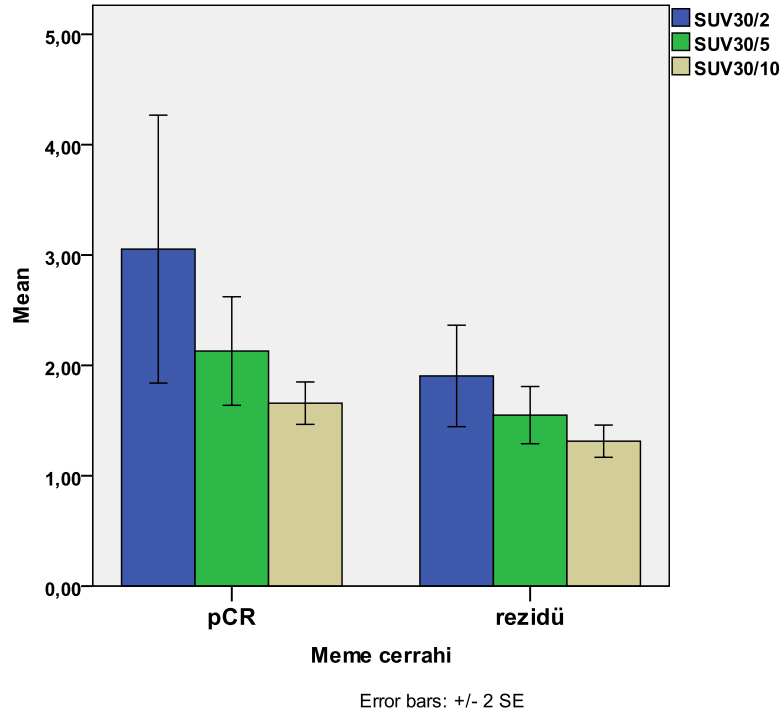
#### SUV Oranları

Tablo XII’de bazal ve mid dönemde SUV30/2, SUV30/5, SUV30/10 değerleri verilmiştir. Oranlar istatistiksel olarak birbirinden farklı idi (Friedman,  $p < 0.0001$ ).

Tablo XII. Cerrahi cevaba göre bazal ve mid dinamik çalışma SUV oranları

Parametre		Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
SUV 30/2	Bazal	1.98 (0.79, 6.57)	2.93 (1.15, 6.57)	1.94 (0.79, 5.09)	<b>0.041</b>
	Mid	2.21 (0.90, 8.45)	3 (0.90, 8.45)	2.120 (0.93, 6.12)	N.S.
SUV30/5	Bazal	1.41 (0.81, 3.19)	2.05 (1.14, 3.19)	1.35 (0.99, 2.74)	<b>0.049</b>
	Mid	1.570 (0.92, 4.0)	1.790 (0.92, 3.68)	1.515 (0.97, 4)	N.S.
SUV30/10	Bazal	1.34 (0.84, 2.0)	1.65 (1.11, 2.0)	1.27 (0.84, 1.90)	<b>0.021</b>
	Mid	1.19 (0.88, 2.36)	1.19 (0.88, 2.36)	1.205 (0.98, 2.22)	N.S.

Grade, reseptör durumu ve menopozal duruma göre gruplar arasında farklılık tespit edilmedi. Cerrahi cevaba göre bazal dönemde SUV30/2 ( $p=0.041$ ), SUV30/5 ( $p=0.049$ ) ve SUV30/10 ( $p=0.021$ ) değerleri pCR grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Şekil 4.11). Mid çalışmada gruplararası fark bulunmadı.



Şekil 4.11. Cerrahi yanıtı göre dinamik çalışma SUV oranları.

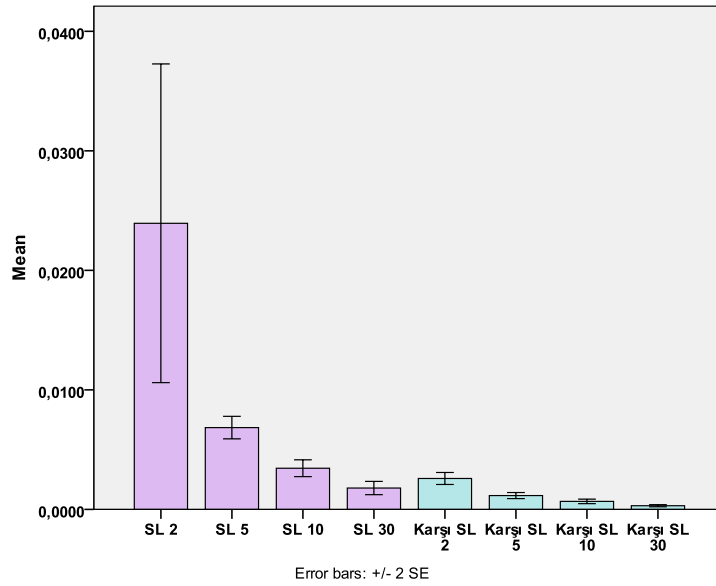
### Dinamik eğri eğim değerleri

Bazal ve mid çalışmada tümör eğim değerlerinin ortanca ve sınırları Tablo XIII 'te verilmiştir.

Tablo XIII. Bazal ve mid çalışma cerrahi cevaba göre eğim değerleri

		Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
SL 2	Bazal	0.0173 (0.0042, 0.214)	0.0158 (0.0074, 0.034)	0.0186 (0.0075, 0.214)	N.S.
	Mid	0.0068 (0.0008, 0.0329)	0.0058 (0.0008, 0.0158)	0.0078 (0.0010, 0.0270)	N.S.
SL 5	Bazal	0.0069 (0.0018, 0.0125)	0.0068 (0.0039, 0.0119)	0.0072 (0.0018, 0.0125)	N.S.
	Mid	0.0040 (0.0006, 0.008)	0.0034 (0.0008, 0.0059)	0.0042 (0.0006, 0.008)	N.S.
SL10	Bazal	0.0034 (0, 0.0096)	0.0033 (0.002, 0.0096)	0.0034 (0, 0.0065)	N.S.
	Mid	0.0019 (0.0004, 0.005)	0.0014 (0.0007, 0.0037)	0.002 (0.0004, 0.005)	N.S.
SL30	Bazal	0.0013 (-0.0001, 0.0065)	0.0025 (0.0006, 0.0065)	0.0012(-0.0001, 0.0039)	N.S.
	Mid	0.0007 (-0.0003, 0.006)	0.0007 (0, 0.0024)	0.0008 (-0.0001, 0.006)	N.S.

İkinci dakikadan 30. dakikaya kadar zaman içinde tümör ve karşı memenin eğim değerleri anlamlı düşüş gösterdi (Wilcoxon analizi,  $p < 0.0001$ ) (Şekil 4.12). Tümör eğim değerleri karşı meme dokusundan anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu. Bazal ve mid çalışmada dinamik eğim değerleri grade, reseptör alt grubu, menapoz durumu ve cerrahi cevaba göre farklılık göstermedi.



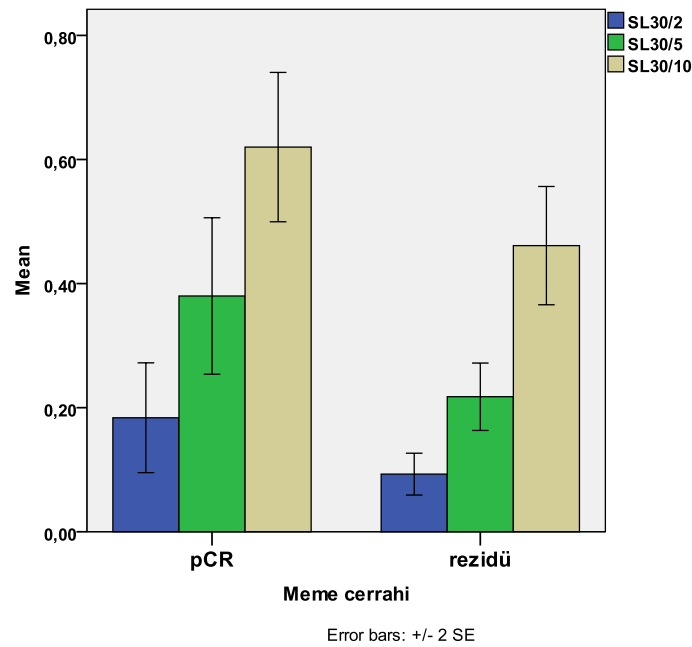
**Şekil 4.12.** Tümör ve karşı meme dokusu eğim değerleri.

#### Eğim oranları

SL30/2, SL30/5, SL30/10 oranları Tablo 4.14' te verilmiştir. Değerler bazal ve mid dönemde birbirlerinden farklı idi (Friedman,  $p < 0.0001$ ). Bazal ve mid eğim oranları ile tümör/karşı meme eğim oranları grade, menapozal durum ve reseptör alt gruplarına göre farklılık göstermedi. Ancak bazal çalışmada SL30/2 ( $p=0.029$ ) ve SL30/5 ( $p=0.027$ ) değerleri cerrahi cevaba göre farklılık gösterdi (Şekil 4.13). Heriki parametre için de pCR grubunda daha yüksek değerler izlendi. Mid çalışmada farklılık tespit edilmedi.

**Tablo XIV.** Bazal ve mid dönemde cerrahi cevaba göre eğim oranları

Parametre		Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
SL 30/2	Bazal	0.1 (-0.01, 0.42)	0.19 (0.03, 0.42)	0.09 (0, 0.30)	<b>0.029</b>
	Mid	0.12 (-0.01, 0.98)	0.19 (0.3, 0.75)	0.115 (-0.1, 0.98)	N.S.
SL 30/5	Bazal	0.21 (0.04, 0.55)	0.47 (0.11, 0.55)	0.19 (0.04, 0.44)	<b>0.027</b>
	Mid	0.25 (-0.05, 2.14)	0.29 (0, 0.75)	0.235 (-0.5, 2.1)	N.S.
SL 30/10	Bazal	0.48 (0.15, 0.83)	0.675 (0.27, 0.78)	0.42 (0.15, 0.83)	N.S
	Mid	0.42 (-0.25, 3.0)	0.43 (0.02, 0.86)	0.42 (-0.25,-3)	N.S.

**Şekil 4.13.** Cerrahi cevaba göre eğim oranları

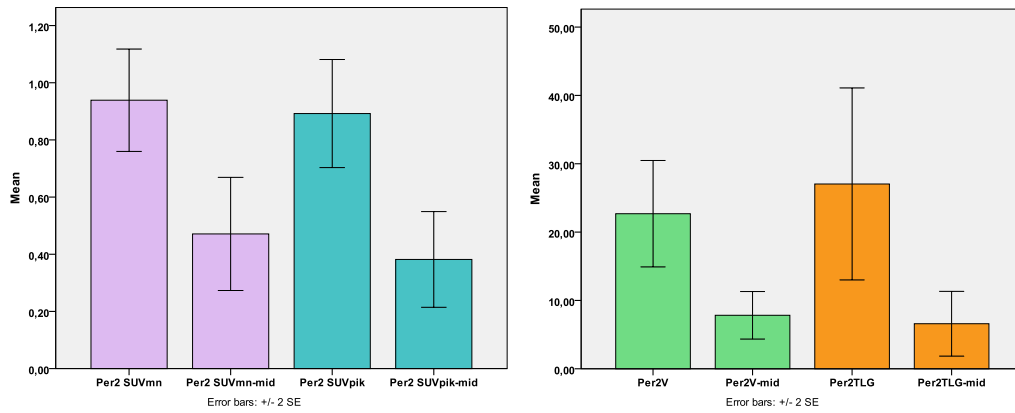
Perfüzyon parametreleri (0-2 dakika)

Dinamik verilerin 2. dakikasından elde edilen Per2SUVmean, Per2SUVpik, Per2TLG ve Per2V değerleri bazal dönemde grade, menopozal durum, reseptör durumuna göre farklılık göstermedi. Tablo XV' te bazal, mid ve % değişim değerleri verilmiştir.

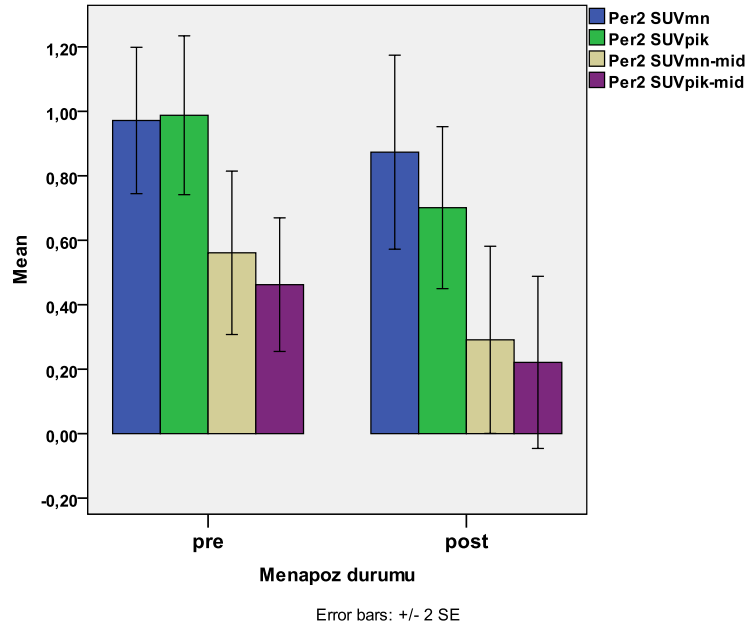
**Tablo XV.** Bazal ve mid dönemde perfüzyon parametreleri

Parametre		Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
Per2SUV <sub>mn</sub>	Bazal	0.86 (0.16, 1.80)	1.08 (0.44, 1.8)	0.94 (0.29, 1.68)	N.S.
	Mid	0.32 (0, 2.08)	0.33 (0, 2.08)	0.31 (0, 1.66)	N.S.
Per2V	Bazal	21.27 (3.52, 151)	24.88 (4.5, 100)	17.45 (4.4, 151.0)	N.S.
	Mid	3.33 (0, 73.05)	1.96 (0, 21.91)	3.42 (0, 34.72)	N.S.
	% değişim	-66.3(-100, -22.3)	-84.8(-100,-63.8)	-52.55 (-100, -22.3)	<b>0.009</b>
Per2TLG	Bazal	17.75 (0.56,226.5)	22.55 (2.88, 180)	16.35 (1.54, 226.5)	N.S.
	Mid	1.32 (0, 8.3)	0.55 (0, 45.6)	1.63 (0, 42.8)	N.S.
	% değişim	-82.1 (-100, 6.5)	-95.2(-100,-74.7)	-78.45 (-100, 6.5)	N.S.
Per2SUV <sub>pik</sub>	Bazal	0.74 (0.1, 1.89)	0.93 (0.50, 1.89)	0.66 (0.32, 1.83)	N.S.
	Mid	0.24 (0, 1.86)	0.24 (0, 0.98)	0.25 (0, 1.86)	N.S.
	% değişim	-67.9 (-100, 45.3)	-74.75 (-100, -18.3)	-64.45 (-100, 45.3)	N.S.

Per2SUV<sub>mean</sub>, Per2SUV<sub>pik</sub>, Per2TLG ve Per2V değerleri bazal çalışmaya göre mid çalışmada anlamlı değişim gösterdi (p=0.0001) (Şekil 4.14 A ve B).

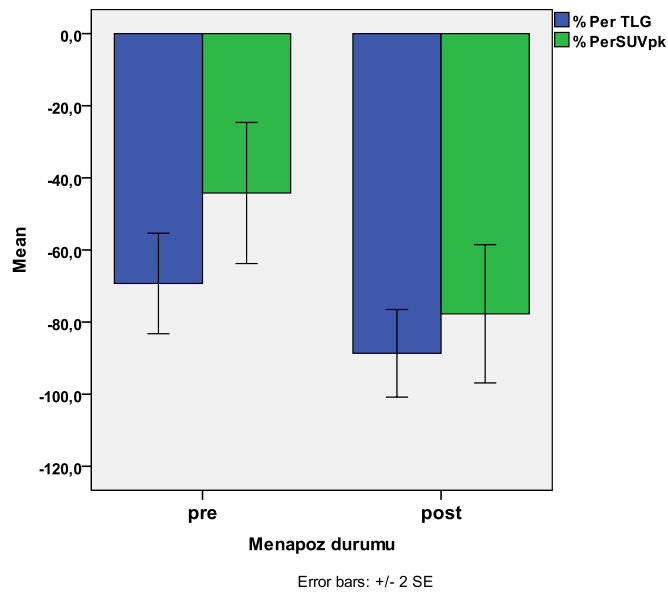
**Şekil 4.14.A ve B.** Bazal ve mid çalışmada perfüzyon parametreleri.

Mid dönemde Per2SUV<sub>mean</sub> (p=0.027), Per2TLG (p=0.035) ve Per2SUV<sub>pik</sub> (p=0.013) değerleri menapozal duruma göre farklı olup, premenapozal grupta değerler daha yüksek idi (Şekil 4.15). Grade ve reseptör durumuna göre parametreler için farklılık tespit edilmedi.



**Şekil 4.15.** Menapoz durumuna göre bazal ve mid dönemde perfüzyon parametreleri.

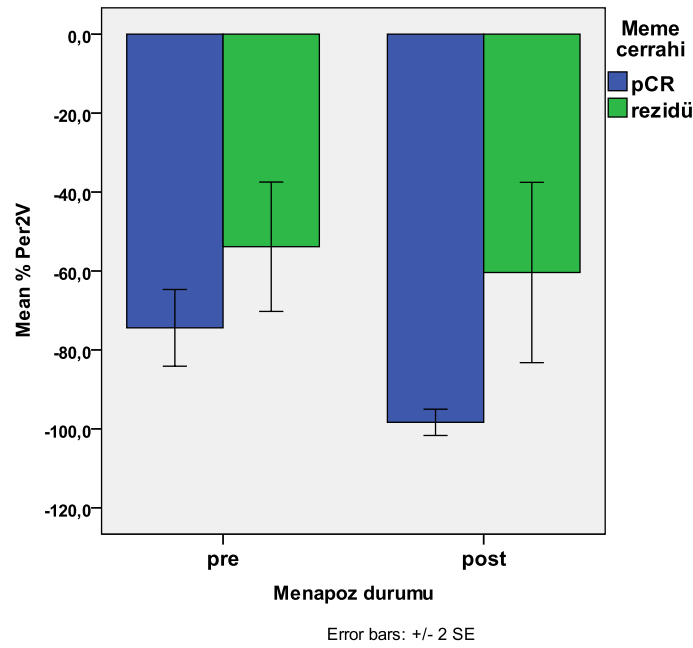
% değişimler incelendiğinde en yüksek değişim Per2TLG de tespit edilmiş olup, ortanca değeri % -82.1 olarak hesaplanmıştır. Menapoza durumuna göre alt gruplar karşılaştırıldığında pre-menapozal grupta % Per2TLG ( $p=0.023$ ) ve % Per2SUVpik ( $p=0.034$ ) değerleri daha düşük bulundu (Şekil 4.16). Grade ve reseptör durumu için parametreler farklılık göstermedi.



**Şekil 4.16.** Menapoz durumuna göre Per2TLG ve Per2SUVpik yüzde değişimleri.



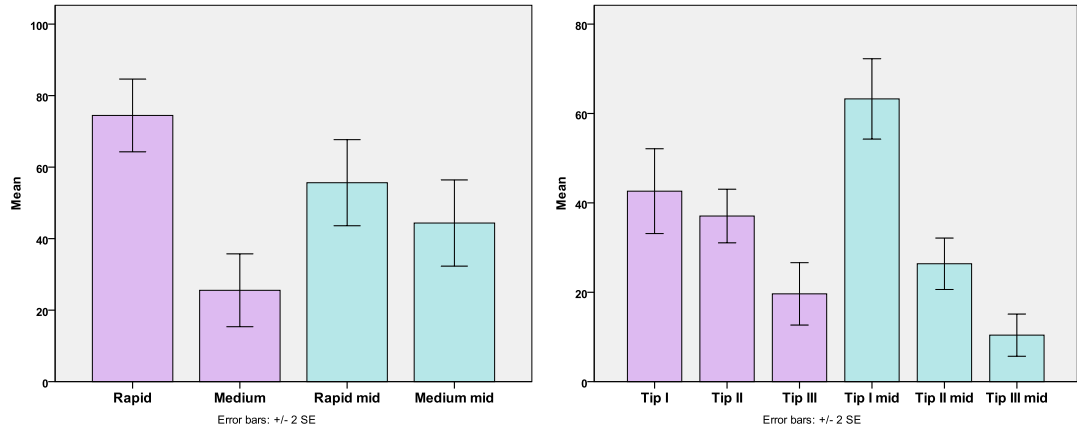
Cerrahi cevaba göre gruplar karşılaştırıldığında bazal ve mid dönemde parametreler birbirinden farklı değildi. Sadece % Per2V değeri için pCR grubunda daha yüksek oranda düşüş tespit edildi ( $p=0.009$ ). Menapoz durumuna göre değişim alt gruplar arasında farklılık göstermiş olup, pCR grubunda post-menapozal dönemde daha yüksek oranda değişim izlenirken rezidü tespit edilen grupta menopozal duruma göre farklılık izlenmedi ( $p=0.013$ ) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Menapoz ve cerrahi cevaba göre Per2V değerinin yüzde değişimi.

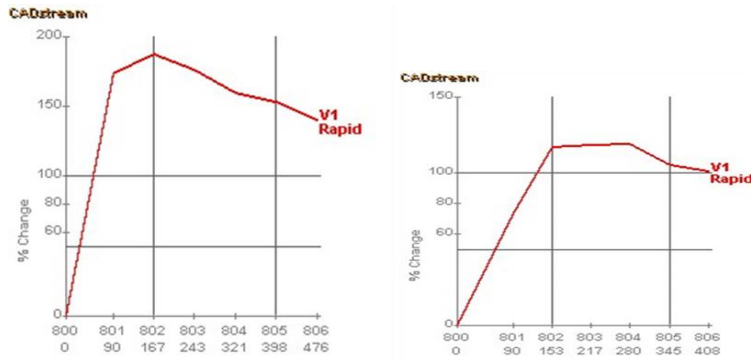
#### 4.3.2. Kontrastlı Dinamik Meme MRG

Bazal çalışmada 41 hasta ve ara dönemde 38 hastanın MRG verileri elde edildi. Reseptör alt grupları (Luminal, HER+, TN ve luminal/nonluminal) ve grade arasında bazal ve mid parametreleri birbirlerinden anlamlı farklılık göstermedi. Menapoz durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında bazal çalışmada premenapozal hastalarda tümör volümü [84 mL (2.7-337) vs 22 mL(11-307),  $p=0.034$ ], mid çalışmada uzun çap [41.5 mm (15-100) vs 25 mm (0-95),  $p=0.034$ ] ve tümör volümü [15.4 mL (1.6-234) vs 3.3 mL (0-381),  $p=0.033$ ] daha yüksek bulundu. Kemoterapiye bağlı MRG kontrastlanma değişimleri Şekil 4.18’de verilmiştir.



**Şekil 4.18.** Bazal ve mid çalışmada kontrastlanma paternlerinin değişimleri.

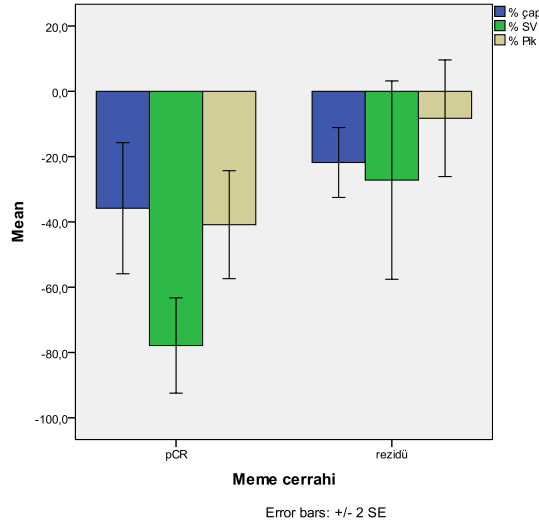
Kontrastlanma eğrisinin ve pik değerinin bazal ile mid çalışmadaki değişimi Resim 4.9 da gösterilmiştir.



**Resim 4.9.** Dinamik kontrastlı MRG' de bazal ve mid çalışmalar arasındaki kontrastlanma değişimleri

Cerrahi değerlendirmeye göre pCR ve non-pCR grupları karşılaştırıldığında bazal çalışmada rapid ( $p=0.044$ ), medium ( $p=0.044$ ) ve pik ( $p=0.034$ ) değerleri istatistiksel olarak farklılık gösterdi. Mid çalışmada uzun çap ( $p=0.035$ ) ve volüm ( $p=0.02$ ) pCR grubunda anlamlı olarak daha düşük idi. MRG verileri Tablo 16' da verilmiştir.

Otuzdört hastada hesaplanan % değişim değerleri cerrahi cevaba göre karşılaştırıldığında pCR grubunda uzun çap ( $p=0.041$ ), volüm (0.001) ve curvepik (0.03) değerleri rezidü tespit edilen gruba göre daha fazla değişim gösterdi (Şekil 4.19).



**Şekil 4.19** Cerrahi cevaba göre MRG % değişimleri.

**Tablo XVI.** Cerrahi sonuca göre MRG parametrelerinin bazal ve mid dönemdeki değerleri ve % değişimleri.

Parametre		Total grup	Rezidü yok	Rezidü var	p
Uzun çap mm	Bazal	57 (16, 120)	44 (25, 100)	67 (16, 120)	N.S.
	Mid	32 (0, 100)	23.5 (8, 80)	45 (0, 100)	<b>0.035</b>
	% değişim	-21.4 (-100, 32.1)	-39.75 (-82, -10.7)	-18.845 (-100, 32.1)	<b>0.041</b>
SV mL	Bazal	30.7 (1.1, 337)	27.8 (5.7, 234)	34.15 (1.1, 337)	N.S.
	Mid	8.9 (0, 381.8)	3.29 (0.1, 61.7)	16.41 (0, 381.8)	<b>0.02</b>
	% değişim	-52.9 (-100, 266.9)	-85.43 (-99.7, -44.2)	-49.315 (-100, 266.9)	<b>0.002</b>
AV mL	Bazal	10.7 (0.2, 141)	14.9 (3.8, 45.8)	10.1 (1.0, 141)	N.S.
	Mid	1.5 (0, 66.2)	1.3 (0.3, 17.4)	1.6 (0.1, 66.2)	N.S.
	% değişim	-83 (-100, -3.5)	-92.89 (-96.9, -7)	-80.54 (-97.8, -3.5)	N.S.
Tip I %	Bazal	40 (6, 128)	26 (6, 89)	40 (6, 98)	N.S.
	Mid	60 (12, 100)	48 (16, 83)	65 (12, 100)	N.S.
	% değişim	19 (-100, 87)	20 (-33, 74)	18.5 (-44, 87)	N.S.
Tip II %	Bazal	33 (2, 74)	33.5 (11, 74)	36 (2, 72)	N.S.
	Mid	26 (0, 59)	33 (18, 50)	26 (0, 59)	N.S.
	% değişim	-8 (-64, 32)	-3 (-37, 7)	-10.5 (-64, 32)	N.S.
Tip III %	Bazal	13 (0, 70)	23.5 (0, 70)	10 (0, 67)	N.S.
	Mid	4 (0, 54)	19 (0, 34)	3 (0, 54)	N.S.
	% değişim	-4 (-70, 26)	2 (-70, 26)	-4 (-52, 14)	N.S.
"Medium" %	Bazal	11 (0, 91)	4 (0, 36)	14 (0, 91)	<b>0.045</b>
	Mid	38 (0, 100)	52 (17, 97)	37 (0, 100)	N.S.
	% değişim	15 (-43, 91)	34 (-16, 91)	9 (-43, 62)	N.S.
"Rapid" %	Bazal	89 (9, 100)	96 (64, 100)	86 (9, 100)	<b>0.045</b>
	Mid	62 (0, 100)	48 (3, 83)	63 (0, 100)	N.S.
	% değişim	15 (-43, 91)	-34 (-91, 16)	-9 (-62, 43)	N.S.
Pik %	Bazal	243 (105, 1347)	300 (249, 362)	198 (105, 1347)	<b>0.007</b>
	Mid	161 (68, 695)	150 (103, 297)	180 (68, 1202)	N.S.
	% değişim	-18 (-86.3, 96.3)	-51.36 (-59, -7.2)	-13.7 (-86.3, 96.3)	<b>0.03</b>

### 4.3.3. 18 FDG PET/BT ile MRG parametreleri arasındaki ilişki

Bazal dönemde MRG ile ölçülen SV değerleri Per2V ( $r=0.86$ ,  $p=0.0001$ ), Per2SUVpik ( $r=0.57$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-E ( $r=0.687$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-TV ( $r=0.675$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-G ( $r=0.67$ ,  $p=0.0001$ ) ile AV ise Per2V ( $r=0.66$ ,  $p=0.0001$ ), Per2SUVpik ( $r=0.52$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-E ( $r=0.79$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-TV ( $r=0.745$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-G ( $r=0.74$ ,  $p=0.0001$ ) ile korele bulundu.

Mid çalışmada SV değerleri ile SUVmaks ( $r=0.53$ ,  $p=0.001$ ), SULmaks ( $r=0.48$ ,  $p=0.003$ ), SULpik ( $r=0.53$ ,  $p=0.001$ ), MTV-E ( $r=0.75$ ,  $p=0.0001$ ) ile korelasyon gösterdi. AV değerleri ise dinamik parametrelerden SUV2 ( $r=0.9$ ,  $p=0.0001$ ), SUV5 ( $r=0.86$ ,  $p=0.0001$ ), SUV10 ( $r=0.83$ ,  $p=0.0001$ ), SUV30 ( $r=0.78$ ,  $p=0.0001$ ), SUV30/2 ( $r=-0.73$ ,  $p=0.0001$ ), SL2 ( $r=0.57$ ,  $p=0.0001$ ), SL5 ( $r=0.5$ ,  $p=0.002$ ), SL30/2 ( $r=-0.69$ ,  $p=0.0001$ ), Per2SUVmean ( $r=0.88$ ,  $p=0.0001$ ), Per2SULpik ( $r=0.87$ ,  $p=0.0001$ ), Per2TLG ( $r=0.81$ ,  $p=0.0001$ ), Per2V ( $r=0.74$ ,  $p=0.0001$ ) ile korele idi. Ayrıca Per2SUVpik ( $r=0.46$ ,  $p=0.008$ ) ve Per2SUVmean ( $r=0.52$ ,  $p=0.009$ ) ile Pik arasında pozitif korelasyon bulundu.

Metabolik parametrelerden SUVmaks-E ( $r=0.72$ ,  $p=0.0001$ ), SULmaks-E ( $r=0.70$ ,  $p=0.0001$ ), SULpik-E ( $r=0.74$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-E ( $r=0.72$ ,  $p=0.0001$ ), SUVmaks-TV ( $r=0.67$ ,  $p=0.0001$ ), SULmaks-TV ( $r=0.66$ ,  $p=0.0001$ ), SULpik-TV ( $r=0.70$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-TV ( $r=0.87$ ,  $p=0.0001$ ), TLG-TV ( $r=0.82$ ,  $p=0.0001$ ), SUVmaks-G ( $r=0.67$ ,  $p=0.0001$ ), SULmaks-G ( $r=0.64$ ,  $p=0.0001$ ), SULpik-G ( $r=0.67$ ,  $p=0.0001$ ), MTV-G ( $r=0.72$ ,  $p=0.0001$ ), TLG-G ( $r=0.79$ ,  $p=0.0001$ ) ile AV korele idi.

### NAK cevabı

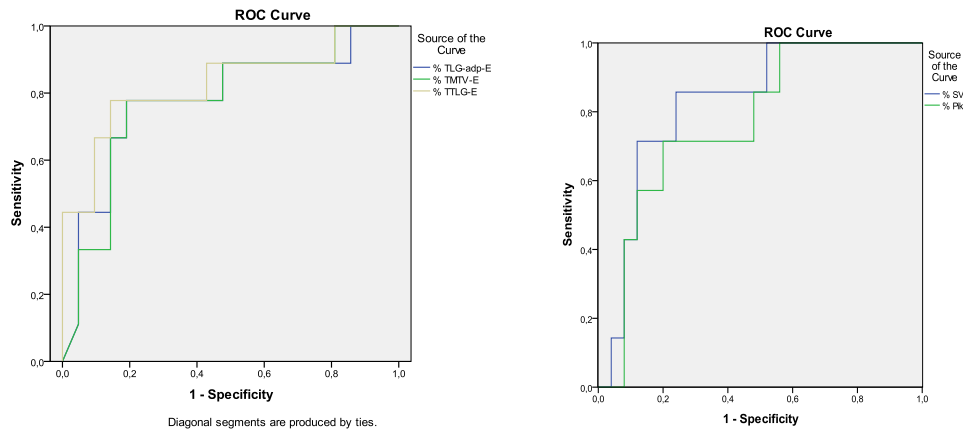
Dinamik parametrelerden % SUV2 ( $r=0.62$ ,  $p=0.004$ ), % SUV5 ( $r=0.59$ ,  $p=0.006$ ), % SUV10 ( $r=0.62$ ,  $p=0.003$ ), % Per2SUVpik ( $r=0.55$ ,  $p=0.012$ ) ile % AV arasında, % Per2V ( $r=0.67$ ,  $p=0.001$ ), % Per2TLG ( $r=0.64$ ,  $p=0.002$ ), % Per2SUVpik ( $r=0.51$ ,  $p=0.018$ ) ile % SV arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Metabolik parametrelerden %SUVmaks-E ( $r=0.59$ ,  $p=0.001$ ), %SULmaks-E ( $r=0.57$ ,  $p=0.002$ ), %SULpik-E ( $r=0.65$ ,  $p=0.0001$ ), %SUVmaks-TV ( $r=0.51$ ,  $p=0.002$ ), %SULmaks-TV ( $r=0.53$ ,  $p=0.001$ ), %SULpik-TV ( $r=0.55$ ,  $p=0.001$ ), %SUVmaks-G ( $r=0.48$ ,  $p=0.007$ ), %SULmaks-G ( $r=0.051$ ,  $p=0.003$ ), %SULpik-G

( $r=0.53$ ,  $p=0.002$ ), % MTV-E ( $r=0.68$ ,  $p=0.0001$ ), % TLG-E ( $r=0.67$ ,  $p=0.0001$ ), % MTV-TV ( $r=0.41$ ,  $p=0.016$ ), % TLG-TV ( $r=0.6$ ,  $p=0.001$ ), % MTV-G ( $r=0.62$ ,  $p=0.0001$ ), % TLG-G ( $r=0.62$ ,  $p=0.0001$ ) ile % SV ilişkili idi. Ayrıca % Total TLG-E ile % AV ( $r=0.53$ ,  $p=0.006$ ) ve %Curvepik ( $r=0.49$ ,  $p=0.025$ ) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

#### 4.3.4. Parametrelerin öngörü değeri

NAK'a cevabın değerlendirilmesi için ROC analizi yapılan ve p değeri anlamlı çıkan parametrelerin listesi Tablo 17'de verilmiştir. Ayrıca tespit edilen eşik değerler için hesaplanan duyarlık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri ile doğruluk değerleri aynı tabloda verilmiştir.



**Şekil 4.20.** MRG parametrelerinden % SV (AUC: 0.83) ve % Pik (AUC: 0.83) değerleri ile 18 FDG PET/BT parametrelerinden % TLG-adp (AUC: 0.75), % MTV-adp (AUC: 0.79) ve TTLG-adp (AUC: 0.83) için elde edilen ROC curve analizleri.

**Tablo XVII.** ROC analizinde p değeri anlamlı çıkan parametreler ve eşik değer için hesaplanan duyarlılık, özgülük, pozitif - negatif öngörü ve doğruluk değerleri

Parametre	AUC	%95 CI	p	Eşik değer	Duyarlık	Özgüllük	Pozitif öngörü değeri	Negatif öngörü değeri	Doğruluk
<b>MRG parametreleri</b>									
Pik	0.794	0.651 - 0.937	0.007	250.5	70	69.2	50	85.7	71.4
<b>Dinamik PET/BT parametreleri</b>									
SUV3Q/2	0.753	0.512-0.995	0.041	2.37	75	84.3	66.6	88.8	70.37
SUV3Q/5	0.743	0.535-0.951	0.049	1.8	75	73.8	54.5	87.5	74
SUV3Q/5	0.786	0.588-0.984	0.021	1.57	75	78.9	60	88.2	77.7
SL3Q/2	0.77	0.517-1	0.029	0.12	75	89.5	60	88.2	77.7
SL3Q/5	0.773	0.506-1	0.028	0.29	75	78.9	60	88.2	77.7
<b>Bazal PET/BT parametreleri</b>									
SUV maks-E	0.764	0.583 - 0.945	0.021	6.62	77.8	75	53.84	90	75
SULmaks-E	0.731	0.544-0.919	0.043	4.3	66.7	70.8	46	85	69.6
SUVmaks-TV	0.801	0.659 - 0.942	0.003	10.34	75	75	56	87.5	75
SUL maks-TV	0.789	0.640 - 0.938	0.004	6.6	75	71.4	50	86.9	72.5
SUL pik-TV	0.804	0.663 - 0.944	0.003	5.41	75	67.9	50	86.36	70
TLGadp-TV	0.717	0.553 - 0.881	0.031	64.5	75	64.3	47.36	85.7	67.5

Parametre	AUC	%95 CI	p	Eşik değer	Duyarlık	Özgüllük	Pozitif öngörü değeri	Negatif öngörü değeri	Doğruluk
<b>MRG parametreleri -% değişim</b>									
MRG % Pik	0.771	0.589 - 0.954	0.03	-34.92	71.4	80	50	90.9	78
MRG % SV	0.829	0.672 - 0.985	0.009	-64.49	80	73.1	53.3	90.4	75
<b>Dinamik PET/BT parametreleri -% değişim</b>									
%Per2V	0.826	0.668 - 0.984	0.009	-67.6	87.2	77.8	63.6	93.3	80.7
<b>PET/BT parametreleri-% değişim</b>									
%SUVmaks-E	0.740	0.549 - 0.931	0.039	-66.57	66.7	72.7	50	84.2	70.9
%SULmaks-E	0.735	0.541 - 0.929	0.043	-66.92	66.7	81.8	50	84.2	70.9
%SULpik-E	0.740	0.540 - 0.940	0.039	-72.82	66.7	81.8	60	85.7	77.4
%MTVadp-E	0.790	0.595 - 0.986	0.012	-73.04	77.8	86.4	70	90.5	83.8
%TLG adp-E	0.785	0.590 - 0.981	0.014	-88.21	77.8	81.8	63.6	90	80.6
%T TLGadp-E	0.828	0.629 - 1	0.005	-88.22	77.8	86.4	70	90.5	83.8
%MTVadp-G	0.756	0.574 - 0.938	0.019	-70.51	70	80.8	58.3	87.5	77.7
%TLGadp-G	0.748	0.560 - 0.936	0.023	-90.13	70	73.1	50	86.3	72.2
%T MTV-G	0.744	0.558 - 0.931	0.025	-71.86	70	80.8	58.3	87.5	77.7

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada lokal ileri evre meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi cevabının öngörülmesinde 18 FDG PET/BT ve kontrastlı dinamik meme MRG parametreleri karşılaştırıldı. PET/BT çalışmasında rutin görüntülemenin yanı sıra yüzüstü görüntülemeyi kolaylaştıran özel meme yastığı kullanılarak dinamik PET/BT ile erken ve geç dual görüntüleme yapıldı. Bazal, 2. veya 3. kür NAK sonrasında ve NAK bitiminde, cerrahi öncesi görüntülemeler yapılarak cerrahi materyalin histopatolojik sonucu ile karşılaştırıldı.

18FDG PET/BT'nin görsel değerlendirilmesinde standart görüntüleme ile erken ve geç yüzüstü görüntülemeler karşılaştırıldığında primer tümör ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinin en başarılı şekilde geç yüzüstü görüntüler ile yapıldığı görüldü. Meme yastığının kullanılması ile yüzüstü pozisyonda memenin daha kolay değerlendirilmesi, tümördeki 18 FDG tutulumunun zaman ile artış göstermesi, normal meme dokusundaki 18FDG düzeyinin azalarak tümör/zemin aktivite kontrastının artması nedenleriyle geç görüntülemelerde % 39 hastada ek primer lezyon ve ek lenf nodu tutulumu tespiti yapıldı. Yüzüstü görüntüleme 18FDG PET/BT'nin primer tümör ve aksilla değerlendirilmesinde duyarlığın artırılması için önerilen bir yöntemdir<sup>65666768</sup>. Bu amaçla kullandığımız özel meme aparatının benzerlerinin kullanımı başka yazarlar tarafından da tariflenmiş olup, MRG görüntülerinin özgüllüğünü artırmak amacıyla MRG/PET görüntülerinin füzyonu için de kullanılmaktadır<sup>69</sup>. Yüzüstü pozisyonda yapılan dual görüntüleme morfolojik detayları net olarak değerlendirebilen bir görüntüleme yöntemi olan MRG ile karşılaştırıldığında geç yüzüstü PET/BT ile daha başarılı bir uyum bulundu ( $\kappa=0.625$ ). Dual çalışmanın geç komponentinin sadece özgüllüğü değil, duyarlığı da artırdığı bilinmekte olup, bulgumuz literatür ile uyumludur<sup>7071</sup>.

NAK alımı sırasındaki ara değerlendirmede 18FDG PET/BT ile tümör ve lenf nodu metabolik aktivitesinde değişik düzeylerde azalma izlenirken MRG ile lezyon boyutunda küçülme tespit edildi. NAK bitiminden sonra alınan 18 FDG PET/BT ve MRG görüntülerin sonuçları cerrahi olarak çıkartılan dokunun histopatolojik değerlendirilmesi baz alınarak karşılaştırıldığında MRG nin % 84 olan duyarlığı standard PET/BT görüntülemeden daha yüksek, erken görüntüler ile ise eşit düzeyde idi. Ancak geç görüntüler MRG den daha başarılı bulunmuş olup, duyarlık % 91.3 ve

özgüllük % 71.4 olarak hesaplandı. Pozitif öngörü değerleri negatif öngörü değerlerinden daha yüksek bulundu. MRG nin % 32.5 olan özgülük değeri ise her üç PET/BT görüntülemesinden de daha düşük idi. Lenf nodunda rezidü tespitinde PET/BT ile görsel değerlendirmede başarı primer tümöre göre daha düşük olmakla birlikte geç görüntüler ile standart ve erken görüntülere göre daha yüksek oranlar bulundu (duyarlık % 62.5, özgülülük % 87.5). Lenf nodu değerlendirmede MRG nin duyarlığı % 37.5 ile, özgüllüğü ise % 52.5 olup, PET/BT den daha düşük idi.

Bu çalışmada asıl amaç NAK cevabının öngörüsünde semi-kantitatif parametrelerin değerlendirilmesi idi. Kantitatif parametrelerin görsel değerlendirmeye göre daha başarılı olduğu bilinmektedir. Yayınlanan çalışmalarda en sık olarak SUVmaks değerlerinin değişimi incelenmiştir<sup>72 73 74 75 76 77 78 79 80 81</sup>. Daha az sayıdaki çalışmada SUVmaks değişikliklerinin yanı sıra TLG ve metabolik volüm değişiklikleri de kullanılmıştır<sup>82 83 84 85</sup>. Bu çalışmaların bazılarında TLG nin prediktif değerinin SUVmaks değerlerinden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir<sup>86</sup>. Buna karşın SUVmaks değerlerindeki değişimin TLG değişiminden daha anlamlı bir prediktör olduğunu bildiren çalışma<sup>87</sup> olduğu gibi, her ikisinin ve metabolik volüm değişiminin eşit düzeyde başarılı olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur<sup>88</sup>. Bizim çalışmamızda 18 FDG PET/BT erken, standart ve geç görüntüler kullanılarak SUVmaks, SUVmean ve SUVpik düzeyleri, total glikolitik aktivite ve iki farklı yöntem kullanılarak metabolik volüm hesaplandı. Bazal dönemde SUV değerleri ve TLG değerleri reseptör alt gruplarında luminalden TN gruba doğru artış eğilimi gösterdi. TN özellikteki tümörlerde metabolik parametrelerin yüksek bulunması başka çalışmalar tarafından da bildirilen bir bulgudur. Bunun dışında bazal veya mid çalışmada parametreler klinik parametreler ile ilişki göstermedi. Mid çalışma ile bazal çalışma karşılaştırıldığında  $\Delta$ SUVmaks,  $\Delta$ SULmaks,  $\Delta$ SULpik ile “adapted” yöntemine göre ölçülen  $\Delta$ TLG ve  $\Delta$ TTLG değerleri tam cerrahi yanıt alınan grupta daha fazla fark gösterdi. İki çalışma arasında metabolik volümler ve TLG-42 için anlamlı farklılık tespit edilmedi. % değişimler incelendiğinde ise % TLG-adp, %MTV-adp, % TTLG-adp ve % TMTV-adp değerleri pCR ile rezidü grupları arasında E, TV ve G çalışmalarda anlamlı farklılık gösterdi. Bu değişimler luminal gruba göre non-luminal grupta daha yüksek oranda idi. % SUVmaks, % SULmaks ve % SULpik değerleri ise TV veya G görüntülerde anlamlı farklılık gösterdi. Tümör volümünün belirlenmesinde kullanılan



“adapted” yöntem eşik değeri olarak % 42 nin kullanıldığı yonteme göre daha üstün bulundu.

Lenf nodunun NAK’a cevabı lenf nodu için ölçülen semi-kantitatif parametreler kullanılarak ayrı olarak değerlendirildiğinde % MTV haricinde diğer parametreler pCR ve rezidü gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulundu. Primer tümörün cevabına göre değerlendirildiğinde ise tüm parametreler gruplar arasında farklı idi. Literatürde genellikle NAK cevabı öngörüsü primer tümör parametreleri kullanılarak yapılmıştır. Lenf nodu cevabını da inceleyen az sayıda çalışma vardır ve bunlarda genellikle SUVmaks değişimleri incelenmiştir<sup>89 90 91 92 93</sup>. Bu çalışmada farklı olarak TLG ve MTV de incelenmiştir.

Yakınlarda yayınlanan 19 makale ve 920 hastayı içine alan bir metaanalizde PET yönteminin duyarlılığının % 84, özgüllüğün % 66, pozitif öngörü değerinin % 50 ve negatif öngörü değerinin % 91 olduğu bildirilmiştir<sup>94</sup>. Bu metaanalizde incelenen makalelerde duyarlık % 33-100 arasında değişirken, özgüllük değerleri de % 30-100 arasında bildirilmiştir. 745 hastadan oluşan ve 15 çalışmayı değerlendiren bir başka metaanalizde de sırasıyla değerler % 80.5, % 78.8, % 79.8 ve % 79.5 olarak verilmiştir<sup>95</sup>. Bu çalışmalarda öngöründe önerilen eşik SUVmaks değişikliği için % 40-%88 arasında değişen farklı rakamlar bildirilmiştir. Birbirinden farklı değerlerin tespit edilmiş olmasının nedenlerinden biri NAK cevabının öngörüsü için zamanlamanın standart olmamasıdır. Bazı gruplar 1 sikludan sonra görüntüleme yaparken, bazıları 2. veya 3. sikludan sonra değerlendirme yapmışlardır. Biz çalışmamızda karşılaştırma kolaylığı olması için en sık olarak kullanılan zaman olan 2.-3. siklus sonrasında çalıştık. İlk siklus ile 3. siklus sonrasını karşılaştıran bir çalışma reseptör alt tiplerine göre cevabın farklılaştığını, bu nedenle TN tümörlerde 3. kürden sonra değerlendirme yapmanın daha uygun olduğunu bildirmiştir (Koolen 2014). Luminal ve TN grupların aksine HER+ gruplarda ise heriki zaman diliminde de öngörü değerinin yetersiz olduğu vurgulanmıştır<sup>96</sup>. Ancak bunun karşıtı olarak Humbert ve ark. tarafından tek anlamlı prediktör olarak ilk sikludan sonra 2.1 den düşük olan SUVmaks değerinin % 76 doğruluğa sahip olduğu öne sürülmüştür<sup>97</sup>. Yayınlarda grupların heterojen olması, PET görüntüleme zamanlarının farklılık göstermesi, hasta sayılarının fazla olmaması farklı sonuçların çıkmasına yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda öngörü değeri en yüksek olarak bulunan parametrelerden biri olan ve dinamik çalışma ile ilde

edilen Per2V için eşik değer olarak % 67 lik bir azalma ile % 87.2 duyarlık, 77.8 % özgülük, %63.6 pozitif öngörü değeri, % 93.3 negatif öngörü değeri ve % 80.7 lik doğruluk değeri hesaplanmıştır. Bunu MRG de % 65.5 eşik değer ile SV değişimi takip etmektedir (sırasıyla % 80, % 73.1, % 53,3 % 90.4, % 75). Erken görüntülerde ölçülen % MTV, % TLG ve % TTLG parametreleri ise diğer PET parametrelerinden daha başarılı olarak sırasıyla % 78, % 88 ve % 88 eşik değerler ile % 83.8, % 80.6 ve % 83.8 doğruluk ile öngörü yapabilmektedir.

Literatürde NAK cevabının öngörülmesinde MRG nin kullanılması ile pek çok yayın olmasına rağmen, MRG ile 18 FDG PET/BT nin eş zamanlı olacak çalışıldığı yayın sayısı görece sınırlıdır. Standart MRG de ölçülen volüm değişimi NAK cevabının öngörülmesinde hassas bir parametre olarak tanımlanmıştır. Ancak bu değişim sadece morfolojik bilgiye dayanmaktadır. Kontrastlı dinamik MRG ile elde edilen kontrastlanma eğrisi ve dinamik parametreler tümörün anjiogenesisi hakkında bilgi vermektedir. MRG bulgularının moleküler fenotipe göre değişim gösterdiği bilinmektedir. TN ve non-TN meme tümörlerinde MRG ve PET'i karşılaştıran bir çalışmada MRG de kontrastlanma kinetiği ile SUVmax değişiminin korele olduğu bulunmuştur. MRG ile ölçülen anjiogenesis/perfüzyon ile PET ile ölçülen metabolizmanın korele olduğunu ve bu korelasyonun daha agresif olan TN grupta daha kuvvetli olduğu vurgulanmıştır<sup>98</sup>. NAK cevabının öngörülmesinde ise 142 hastadan oluşan bir çalışma grubunda %SUVmax ve MRG de % dinamik sabit değeri değişimi pCR tespiti için prediktif değere sahip bulunmuş, ancak duyarlığın yeterince yüksek olmadığı görülmüştür. Pengel ve ark. MRG ile PET/BT yi karşılaştıran bir çalışmada % SUVmaks ve tümör çapı değişimini NAK öngörüsünde eşit düzeyde başarılı bulmuştur. Ancak reseptör alt gruplarına göre incelendiğinde çap değişimi sadece TN grupta, SUVmaks değişimi ise TN ve luminal grupta anlamlı bulunmuştur. MRG nin NAC cevabı öngörüsünde özellikle luminal grupta limitasyonları olduğu bilinmektedir<sup>99</sup>.

Lim ve arkadaşları ise SUVmaks ile MRG kontrastlanma parametrelerini birlikte kullanarak bir kürden sonra kontrastlanma eğimi (en az % 6) ile SUVmaks (en az % 41) değişiminin kombine kullanımının hastaliksız sağkalımı gösteren başarılı bir bağımsız prediktör olduğunu göstermişlerdir<sup>100</sup>. PET ve MRG yi karşılaştıran bir çalışmada ise heriki yöntemin de yeterince duyarlı olmadığını, ancak özgülüğün

yüksek olduğunu bildirmiştir<sup>101</sup>. Bu çalışmada SUVmaks, SULmaks, SULpik ve TLG değerleri ile MRGde kontrastlanma parametreleri karşılaştırılmıştır. TLG cerrahi cevaba göre gruplar arasında farklılık göstermezken, SUV değerleri farklı bulunmuş, ancak çok değişkenli analizde sadece SUVmaks değişimi bağımsız prediktör olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise MRG parametrelerinden bazal pik değeri, % pik değişim ve % sferik volüm değişimi pCR ve rezidü gruplarında farklı bulunmuştur. Bu parametrelerden prediktif değeri en yüksek olan % SV (AUC: 0.829) dür. Volüm değişimi ile metabolik parametreler korele olup, en yüksek korelasyon % MTV ve % TLG arasında tespit edildi.

Çalışmamızda standart ve dual görüntülemeye ilave olarak dinamik görüntüleme de yapıldı. 18 FDG ile yapılan dinamik çalışmalar son yıllarda yeniden ilgi çekmeye başlamış ve değişik tümör tiplerinde başarı ile kullanıldığı gösteren yayınlar mevcuttur<sup>102 103</sup>. Dinamik dönemde tümör dokusunun ve normal meme dokusunun 18-FDG tutulumu zaman ile artış göstermektedir. Tümör dokusunda 2. dakikada SUV değeri ortalama 2 düzeyinde iken kısa sürede artarak ortalama 5 civarına çıkmaktadır. Normal meme dokusunda izlenen 18-FDG nin SUV değeri 0.4 den başlayarak 30 dakika içinde 0,8 civarına yükselmektedir. Böylece 30. dakikada tümör dokusu normal dokuya göre 6-10 katı oranında 18-FDG tutulumu göstermektedir. Erken SUV değerleri reseptör alt gruplarında farklılık göstermezken, SUV30 değeri non-luminal grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Bu bulgu erken, standard ve geç görüntülerdeki bulgu ile de uyumludur. Cerrahi cevaba göre ise pCR grubunda SUV30 değeri rezidü grubuna göre daha yüksek bulundu. Bazal çalışmada menapoz durumuna göre farklılık izlenmezken 2-3 kür NAK sonrasında SUV5, SUV10 ve SUV30 değerleri post-menapozal durumda daha düşük, SUV5 ve SUV10 için % değişimler daha fazla idi.

Meme kanserinde ve NAK cevabının öngörülmesinde dinamik çalışma sadece birkaç grup çalışmakta olup, az sayıda yayın genellikle küçük gruplarda yapılmıştır<sup>104 105 106 107 108</sup>. NAK'a cevabın öngörülmesinde dinamik 18 FDG PET/BT parametreleri ile standard 18 FDG PET/BT parametrelerini karşılaştıran bir çalışma K1 ve Ki değerlerinin SUV değerlerine göre daha doğru öngörüle bulunduğunu, ayrıca genel sağ kalım ve hastalısız sağkalım ile de ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>109</sup>. Çok değişkenli analizde ise K1 sağkalım için tek bağımsız prediktör olarak bulunmuştur.

Böylece dinamik çalışmanın standard çalışmaya göre cerrahi cevabın ve prognozun öngörüsünde daha avantajlı olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışma grubu 15O2 ve 18 FDG PET/BT ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada 15 H2O ile direkt olarak ölçülen kan akımının 18 FDG ile ölçülen K1 değerleri ile korele olduğunu, K1 değerlerinin indirekt olarak kan akımını gösteren bir parametre olduğunu göstermişlerdir.

Tümörün perfüzyonunu temsil ettiği varsayılarak oluşturulan ilk 2 dakikalık görüntü setinden hesaplanan perfüzyon parametreleri (Per2SUVmn, Per2SUVpik, Per2TLG ve Per2V) NAK'a cevap olarak anlamlı düşüş gösterdi. Bu değerler hasta grubunun menapoz durumu haricindeki klinik parametreleri ile ilişki göstermezken, Per2SUVmn, Per2SUVpik, Per2TLG post-menapozal grupta mid çalışmada daha düşük değerler ve bazale göre daha yüksek oranda % değişim gösterdi. Cerrahi cevaba göre pCR grubunda ve post-menapozal grupta daha yüksek perfüzyon volümü değişikliği izlendi.

Kontrastlı dinamik MRG ile dinamik 18 FDG PET/BT yi karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmuş olup, NAK alan 14 hastalık küçük bir çalışma grubunda yapılmıştır<sup>110</sup>. 18 FDG için kompartmant analizi ile elde edilen K1 ve Ki dinamik sabitlerinin değişimi ile MRG de vaskülariteyi gösteren kontrastlanma piki değişimi, tümör volüm değişikliğini karşılaştıran çalışma bu parametreler arasında ilişki ve tam cevap veren hastalarda daha yüksek oranda değişim tespit etmişlerdir. 18FDG'nin iki kompartman analizi ile 5 sabit elde edilir ve bunlar aracılığı ile metabolik hız kantitatif olarak ölçülebilir. Ancak bu işlemin zaman ve özel bir bilgisayar programı gerektirmesi nedeniyle biz çalışmamızda rutin çalışmalara da uygulanabilecek pratiklikte olan zaman-aktivite eğrilerinin eğim değerlerini hesaplamayı seçtik. Dinamik 18 FDG çalışmaları konusunda çalışan bir grup zaman-aktivite eğrilerine uygulanan lineer regresyon analizi ile elde edilen eğim ve intercept değerlerini parametrik görüntü olarak kullanmıştır<sup>111</sup>. Eğim değerlerinin 18FDG'nin "trapping" fonksiyonunu yansıttığı belirtilmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak 30 dakikalık dinamik çalışmanın farklı zaman dilimlerinde eğim değerlerini hesapladık. Eğim değerleri erken zaman dilimlerinde yüksek iken daha sonra zamanla tümör dokusunda ve normal meme dokusunda düşüş gösterdi. NAK'a cevabın öngörülmesinde gruplar arasında eğim değerleri farklılık göstermezken, bazal SL 30/2 ve SL30/5 oran değerleri pCR grubunda daha yüksek bulundu.

NAK'a cevabın erken dönemde öngörüsü önem taşımaktadır. Patolojik tam yanıt rezidual hastalığa göre daha uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuş<sup>112</sup>. Patolojik tam yanıtın özellikle TN ve HER+ hasta gruplarında daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiş<sup>113</sup>. Ancak tüm grupta hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı uzattığı gösterilememiştir<sup>114</sup>. Bu çalışmada incelenen PET/BT ve MRG parametrelerinden NAK cevabının öngörülmesinde diğer parametrelere göre daha başarılı olan parametreler % SV, % PER2V, % MTV, % TLG ve % TTLG dir. Yüzüstü ve geç görüntüler ile PET/BT nin doğruluğu artırılabilir. Ayrıca dinamik görüntüleme erken perfüzyon görüntülerinden hesaplanabilecek parametreler de NAK öngörüsünde kullanılabilir.

### Limitasyonlar

- 1- Çalışmaya 51 hasta ile başlanmış olmakla birlikte bazı hastalar veri eksikliği nedeniyle çıkartılmak zorunda kalmıştır. Dual ve dinamik çalışmaların bazı komponentleri değişik nedenlerle yapılamadığı için istatistiksel analize dahil edilen hasta sayısı bazı parametrelerin değerlendirilmesinde daha düşük olmuştur. Reseptör gruplarına göre cevap farklılık gösterdiği için çalışma grubu heterojen olmuştur. Reseptör alt gruplarına göre ayrı istatistiksel değerlendirme düşük hasta sayısı nedeniyle yapılamamıştır.
- 2- Dinamik çalışmaların kinetik analizi özel bir program aracılığı ile değerlendirilerek K1 ve Ki değerleri hesaplanabilirdi. Ancak programın pahalı oluşu nedeniyle gerçekleştirilememiştir.
- 3- Kullanılan parametrelerin hastalısız sağkalım öngörüsü için prognostik önemini incelemek için yeterli süre geçmemiş olup, ileriki yıllarda yapılabilecektir.

## ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre aşağıdaki öneriler sunulmuştur.

- 1- Primer tümör ve aksillanın daha iyi değerlendirilmesi için yüzüstü görüntüleme yapılmalıdır. Pozisyonlama için bu çalışma için üretilen meme yastığının kullanımı pratik bir çözümdür.
- 2- Geç görüntüleme meme tümörü ve aksillanın değerlendirilmesi için daha başarılıdır. Bu nedenle standard tüm vücut görüntülemeye ilaveten geç dönemde yüzüstü görüntüleme kullanılmalıdır.
- 3- Dinamik görüntüleme belirli hasta gruplarında ve çalışmalarda kullanılabilir ve standard görüntülemeye kolayca eklenebilecek bir komponenttir. Tümörün metabolizması ve perfüzyon kinetikleri bu şekilde birlikte incelenebilir.
- 4- Tümörün metabolik volümünün ölçülmesinde “adapted” yöntem kullanılmalıdır. 42 eşik değeri kullanılarak yapılan ölçümler mid çalışmada volümün aşırı artmasına sebep olmaktadır.
- 5- TLG ve total TLG tümörün metabolik cevabının değerlendirilmesinde değerli bir parametredir.
- 6- Tedavi cevabının değerlendirilmesinde bazal ve mid çalışmalar mümkün olduğunda aynı zaman diliminde alınmalıdır. Aradaki zaman farklılıkları tümörün ve çevre dokunun 18FDG düzeyinde değişime sebep olacağı için değerlendirmede yanlışlıklara yol açabilir.
- 7- Referans noktası olarak kullanılan karaciğer veya vertebra 18FDG düzeyi zamanla değişim göstermektedir. Bu nedenle tümör/KC veya tümör/vertebra gibi oranlar kullanılacaksa zaman ile değişim göz önünde bulundurulmalıdır.
- 8- NAK cevabının öngörülmesinde mid görüntülemenin ne zaman yapılması gerektiği konusunda bir standart yoktur. Ancak tümör cevabının reseptör alt tiplerine göre değişim gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- <sup>1</sup> Verril MW, Ashley SE, Walsh GA, Ellis P, Sacks N, Gui G, et al. Pathological complete response (pCR) in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:328
- <sup>2</sup> Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 357-369.
- <sup>3</sup> Jacobs MA, Ouwerkerk R, Wolff AC, Gabrielson E, Warzecha H, Jeter S, Bluemke DA, Wahl R. Monitoring of neoadjuvant chemotherapy using multiparametric, 23 Na sodium MR, and multimodality (PET/CT/MRI) imaging in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 119-126.
- <sup>4</sup> Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, Daisaki H, Macapinlac HA. Neoadjuvant Chemotherapy in breast cancer: Prediction of pathological response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging-prospective assessment. *Radiology* 2012; 263: 53-63.
- <sup>5</sup> Seidman H, Mushinski M, Gelb S.et al : Probabilities of eventually developing ordying of cancer, New York 1985; 35:37
- <sup>6</sup> Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2013;63(1):11-30.
- <sup>7</sup> Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2013;63(1):11-30
- <sup>8</sup> TC Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı Türkiye'de Kanser İnsidansları [database on the Internet]2013.
- <sup>9</sup> Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K ve ark. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005;6(5):391-401.
- <sup>10</sup> Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL, Cotran RSRpbod. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. / [edited by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto ; with illustrations by James A. Perkins. ed. Philadelphia, Pa. ; [London]: Elsevier Saunders; 2005.
- <sup>11</sup> Lakhani SR, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012
- <sup>12</sup> King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*.1985; 45: 293-9.
- <sup>13</sup> Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology*. 1989; 574-84.
- <sup>14</sup> Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange,1999; 52-3.
- <sup>15</sup> Hafty BG, Brown F, Carter D and Flynnns S. Evaluation indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: A case control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 35: 751-7
- <sup>16</sup> Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol*. 2009;20:628-35.
- <sup>17</sup> Stephen B ve ark, The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM, *Annals of Surgical Oncology* 2010.
- <sup>18</sup> Tabár L, Vitak B, Chen H-HT, Yen M-F, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials. *Cancer*. 2001;91(9):1724-31.
- <sup>19</sup> Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol*. 2005 May;15(5):1027-36.
- <sup>20</sup> The American College of Radiology. BI-RADS ATLAS and MQSA: Frequently Asked Questions. 2012.
- <sup>21</sup> Türk Radyoloji Derneği Yeterlilik Kurulu Rehber ve Standartlar Komitesi. MEME US. 2007.
- <sup>22</sup> Türk Radyoloji Derneği Yeterlilik Kurulu Rehber ve Standartlar Komitesi. Meme MR. 2007.

- 
- 23 Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 2006; 238:42-53
- 24 Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential role of magnetic resonance imaging and other modalities in ductal carcinoma in situ detection. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001;9:345-356
- 25 Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
- 26 Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
- 27 Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 2006; 238:42-53.
- 28 Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004;292:2735-2742.
- 29 Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004;292:2735-2742.
- 30 Lee J: Radionuclide methods for breast cancer staging. *Sem Nuc Med* 2013;43(4):294-298 .
- 31 Eubank WB, Mankoff DA: Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2004;34:224-240
- 32 Lee JH, Rosen EL, Mankoff DA: The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: Part 1—overview, detection, and staging. *J Nucl Med* 2009;50:569-581
- 33 Kuhn T. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(3):185-91.
- 34 van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Dec;34(12):1277-84.
- 35 Groheux D, Giacchetti S, Espie M, et al. The yield of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: A prospective study. *J Nucl Med* 2011;52:1526-1534
- 36 Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5366-72.
- 37 Aide N, Huchet V, Switsers O, Heutte N, Delozier T, Hardouin A, et al. Influence of CA 15-3 blood level and doubling time on diagnostic performances of 18F-FDG PET in breast cancer patients with occult recurrence. *Nucl Med Commun*. 2007 Apr;28(4):267-72.
- 38 Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Aug;183(2):479-86.
- 39 Hansen EK, Mark Roach III (2006) *Handbook of evidence-based oncology*. Springer, New York, pp 189-191
- 40 Wolff AC, Davidson NE. Preoperative therapy in breast cancer: Lessons from the treatment of locally advanced disease. *Oncologist* 2002;7:239-45.
- 41 Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.
- 42 West Midlands Cancer Intelligence Unit. 10 year relative survival for cases of breast cancer by stage diagnosed in the West Midlands 1985-1989 followed up to the end of 1999, as at January 2002.
- 43 De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy- radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1978;1:53-9.
- 44 Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.



- 
- <sup>45</sup> Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriessse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709–15.
- <sup>46</sup> Schwarz JD, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Jänicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144–50.
- <sup>47</sup> Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumour and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460–9.
- <sup>48</sup> Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93–100.
- <sup>49</sup> Verril MW, Ashley SE, Walsh GA, Ellis P, Sacks N, Gui G, et al. Pathological complete response (pCR) in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:328
- <sup>50</sup> Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058–65.
- <sup>51</sup> Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356–63
- <sup>52</sup> Weber WA, Petersen V, Schmidt B, Tyndale-Hines L, Link T, Peschel C, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003;21:2651–7.
- <sup>53</sup> Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4604–10.
- <sup>54</sup> Wieder H, Brücher BL, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900–8.
- <sup>55</sup> Baum RP, Przetak C. Evaluation of therapy response in breast and ovarian cancer patients by positron emission tomography (PET). *Q J Nucl Med* 2001;45:257–68.
- <sup>56</sup> Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:700–8.
- <sup>57</sup> Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al. [(18)F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1915–24.
- <sup>58</sup> Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24:5366–72.
- <sup>59</sup> Koolen BB, Valde's Olmos RA, Elkhuisen PHM, et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 135:231–240.
- <sup>60</sup> Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, et al. Impact of dynamic 18FFDG PET on the early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft-tissue sarcomas after neoadjuvant chemotherapy: a feasibility study. *J Nucl Med*. 2010;51:551–558.
- <sup>61</sup> Strauss LG, Pan L, Cheng C, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Shortened acquisition protocols for the quantitative assessment of the 2-tissue-compartment model using dynamic PET/CT 18F-FDG studies. *J Nucl Med* 2011; 52:379–385.
- <sup>62</sup> Dunnwald LK, Doot RK, Specht JM, et al. PET tumor metabolism in locally advanced breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: Value of static vs kinetic measures of fluorodeoxyglucose uptake. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 2400–2409.
- <sup>63</sup> Dynamic PET with 18F-Deoxyglucose (FDG) and quantitative assessment with a two-tissue compartment model reflect the activity of glucose transporters and hexokinases in patients with colorectal tumors Ludwig G Strauss, Dirk Koczan, Sven Klippel, Leyun Pan, Stefan Willis, Christos Sachpekidis, Antonia Dimitrakopoulou-Strauss *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 3(5): 417–424. Published online 2013 September 19.

- 
- <sup>64</sup> M. Hayran, M. Hayran. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. 2011, Ankara.
- <sup>65</sup> Moy L(1), Noz ME, Maguire GQ Jr, Melsaether A, Deans AE, Murphy-Walcott AD, Ponzio F. Role of fusion of prone FDG-PET and magnetic resonance imaging of the breasts in the evaluation of breast cancer. *Breast J*. 2010 Jul-Aug;16(4):369-76. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00927.x. Epub 2010 Apr 23.
- <sup>66</sup> Moy L, Ponzio F, Noz ME, Maguire GQ Jr, Murphy-Walcott AD, Deans AE, Kitazono MT, Travascio L, Kramer EL. Improving specificity of breast MRI using prone PET and fused MRI and PET 3D volume datasets. *J Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):528-37. PubMed PMID: 17401088.
- <sup>67</sup> Kaida H, Ishibashi M, Fujii T, Kurata S, Ogo E, Tanaka M, Hayabuchi N. Improved detection of breast cancer on FDG-PET cancer screening using breast positioning device. *Ann Nucl Med*. 2008 Feb;22(2):95-101
- <sup>68</sup> Abramson RG, Lambert KF, Jones-Jackson LB, Arlinghaus LR, Williams J, Abramson VG, Chakravarthy AB, Yankeelov TE. Prone Versus Supine Breast FDG-PET/CT for Assessing Locoregional Disease Distribution in Locally Advanced Breast Cancer. *Acad Radiol*. 2015 Apr 10. pii: S1076-6332(15)00109-9. doi: 10.1016/j.acra.2015.02.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25865435.
- <sup>69</sup> Moy L, Ponzio F, Noz ME, Maguire GQ Jr, Murphy-Walcott AD, Deans AE, Kitazono MT, Travascio L, Kramer EL. Improving specificity of breast MRI using prone PET and fused MRI and PET 3D volume datasets. *J Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):528-37. PubMed PMID: 17401088
- <sup>70</sup> Schillaci O. Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity. *Semin Nucl Med*. 2012 Jul;42(4):267-80. doi:10.1053/j.semnuclmed.2012.02.003. Review. PubMed PMID: 22681676
- <sup>71</sup> Imbriaco M, Caprio MG, Limite G, Pace L, De Falco T, Capuano E, Salvatore M. Dual-time-point 18F-FDG PET/CT versus dynamic breast MRI of suspicious breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Nov;191(5):1323-30. doi: 10.2214/AJR.07.3439. PubMed PMID: 18941064.
- <sup>72</sup> Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M, Guzmán F, Rubí S, Lomeña FJ, Pons F. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Oct;36(10):1551-7. doi: 10.1007/s00259-009-1116-y. Epub 2009 Mar 27. PubMed PMID: 19326117.
- <sup>73</sup> Keam B, Im SA, Koh Y, Han SW, Oh DY, Cho N, Kim JH, Han W, Kang KW, Moon WK, Kim TY, Park IA, Noh DY, Chung JK, Bang YJ. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2011 Oct 20;11:452. doi: 10.1186/1471-2407-11-452. PubMed PMID: 22011459; PubMed Central PMCID: PMC3224348
- <sup>74</sup> Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, Coudert B, Arnould L, Cochet A, Loustalot C, Fumoleau P, Brunotte F. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2572-7. Epub 2012 Apr 12. PubMed PMID: 22499859.
- <sup>75</sup> Groheux D, Giacchetti S, Hatt M, Marty M, Vercellino L, de Roquancourt A, Cuvier C, Coussy F, Espié M, Hindié E. HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment. *Br J Cancer*. 2013 Sep 3;109(5):1157-64. doi: 10.1038/bjc.2013.469. Epub 2013 Aug 13. PubMed PMID: 23942075; PubMed Central PMCID: PMC3778311
- <sup>76</sup> Zucchini G, Quercia S, Zamagni C, Santini D, Taffurelli M, Fanti S, Martoni AA. Potential utility of early metabolic response by 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in a selected group of breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1539-45. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.024. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23369464.
- <sup>77</sup> Andrade WP, Lima EN, Osório CA, do Socorro Maciel M, Baiocchi G, Bitencourt AG, Fanelli MF, Damascena AS, Soares FA. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2013 Dec;39(12):1358-63. doi: 10.1016/j.ejso.2013.08.025. Epub 2013 Oct 2. PubMed PMID: 24120422
- <sup>78</sup> Groheux D, Giacchetti S, Delord M, de Roquancourt A, Merlet P, Hamy AS, Espié M, Hindié E. Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Mar;42(3):377-85. doi: 10.1007/s00259-014-2941-1. Epub 2014 Nov 29. PubMed PMID: 25432784
- <sup>79</sup> Hirakata T, Yanagita Y, Fujisawa T, Fujii T, Kinoshita T, Horikoshi H, Oya N, Akiyoshi T, Iijima M, Miyamoto T, Kuwano H. Early predictive value of non-response to docetaxel in neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using 18F-FDG-PET. *Anticancer Res*. 2014 Jan;34(1):221-6. PubMed PMID: 24403466.

- 
- <sup>80</sup> Pakh K, Rhee S, Cho J, Seo M, Lee S, Park T, Park S, Lee E, Park KH, Kim C, Eo JS, Kim S, Choe JG. The role of interim 18F-FDG PET/CT in predicting early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Anticancer Res.* 2014 Aug;34(8):4447-55. PubMed PMID: 25075084.
- <sup>81</sup> Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, Gauthier M, Charon-Barra C, Guuu S, Desmoulins I, Toubeau M, Dygai-Cochet I, Coutant C, Fumoleau P, Brunotte F. Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Mar;41(3):416-27. doi: 10.1007/s00259-013-2616-3. Epub 2013 Nov 21. PubMed PMID: 24258007.
- <sup>82</sup> Groheux D, Hatt M, Hindié E, Giacchetti S, de Cremoux P, Lehmann-Che J, Martineau A, Marty M, Cuvier C, Cheze-Le Rest C, de Roquancourt A, Visvikis D, Espié M. Estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast tumors: early prediction of chemosensitivity with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2013 Jun 1;119(11):1960-8. doi: 10.1002/cncr.28020. Epub 2013 Mar 15. PubMed PMID: 23504954.
- <sup>83</sup> Hatt M, Groheux D, Martineau A, Espié M, Hindié E, Giacchetti S, de Roquancourt A, Visvikis D, Cheze-Le Rest C. Comparison between 18F-FDG PET image-derived indices for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Nucl Med.* 2013 Mar;54(3):341-9. doi: 10.2967/jnumed.112.108837. Epub 2013 Jan 17. PubMed PMID: 23327900.
- <sup>84</sup> Im HJ, Kim YK, Kim YI, Lee JJ, Lee WW, Kim SE. Usefulness of Combined Metabolic-Volumetric Indices of (18)F-FDG PET/CT for the Early Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Outcomes in Breast Cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Mar;47(1):36-43. doi: 10.1007/s13139-012-0181-5. Epub 2012 Nov 17. PubMed PMID: 24895506; PubMed Central PMCID: PMC4035214.
- <sup>85</sup> Lee SM, Bae SK, Kim TH, Yoon HK, Jung SJ, Park JS, Kim CK. Value of 18F-FDG PET/CT for early prediction of pathologic response (by residual cancer burden criteria) of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Nucl Med.* 2014 Oct;39(10):882-6. doi: 10.1097/RLU.0000000000000531. PubMed PMID: 25072926.
- <sup>86</sup> Hatt M, Groheux D, Martineau A, Espié M, Hindié E, Giacchetti S, de Roquancourt A, Visvikis D, Cheze-Le Rest C. Comparison between 18F-FDG PET image-derived indices for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Nucl Med.* 2013 Mar;54(3):341-9. doi: 10.2967/jnumed.112.108837. Epub 2013 Jan 17. PubMed PMID: 23327900.
- <sup>87</sup> Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, Daisaki H, Macapinlac HA. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging-prospective assessment. *Radiology.* 2012 Apr;263(1):53-63. doi: 10.1148/radiol.12111177. PubMed PMID: 22438441.
- <sup>88</sup> Lee SM, Bae SK, Kim TH, Yoon HK, Jung SJ, Park JS, Kim CK. Value of 18F-FDG. PET/CT for early prediction of pathologic response (by residual cancer burden criteria) of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Nucl Med.* 2014 Oct;39(10):882-6. doi: 10.1097/RLU.0000000000000531. PubMed PMID: 25072926.
- <sup>89</sup> Straver ME, Aukema TS, Olmos RA, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Schot ME, Vogel WV, Peeters MJ. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jun;37(6):1069-76. doi: 10.1007/s00259-009-1343-2. Epub 2010 Feb 4. PubMed PMID: 20130860; PubMed Central PMCID: PMC2869017.
- <sup>90</sup> Rousseau C, Devillers A, Campone M, Campion L, Ferrer L, Sagan C, Ricaud M, Bridji B, Kraeber-Bodéré F. FDG PET evaluation of early axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jun;38(6):1029-36. doi:
- <sup>91</sup> Keam B, Im SA, Koh Y, Han SW, Oh DY, Cho N, Kim JH, Han W, Kang KW, Moon WK, Kim TY, Park IA, Noh DY, Chung JK, Bang YJ. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 2011 Oct 20;11:452. doi: 10.1186/1471-2407-11-452. PubMed PMID: 22011459; PubMed Central PMCID: PMC3224348.
- <sup>92</sup> Koolen BB, Valdés Olmos RA, Wesseling J, Vogel WV, Vincent AD, Gilhuijs KG, Rodenhuis S, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ. Early assessment of axillary response with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer: implications for surgical management of the axilla. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jul;20(7):2227-35. doi: 10.1245/s10434-013-2902-0. Epub 2013 Mar 1. PubMed PMID: 23456316.
- <sup>93</sup> García Vicente AM, Soriano Castrejón Á, León Martín A, Relea Calatayud F, Muñoz Sánchez Mdel M, Cruz Mora MÁ, Jiménez Londoño GA, Espinosa Aunió R. Early and delayed prediction of axillary lymph node neoadjuvant response by (18)F-FDG PET/CT in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jul;41(7):1309-18. doi: 10.1007/s00259-013-2657-7. Epub 2014 Apr 18. PubMed PMID: 24744045.

- <sup>94</sup> Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jan;131(2):357-69. doi: 10.1007/s10549-011-1780-z. Epub 2011 Sep 30. PubMed PMID: 21960111.
- <sup>95</sup> Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2013 Aug;13(4):271-9. doi: 10.1016/j.clbc.2013.02.003. Epub 2013 May 25. PubMed PMID: 23714689.
- <sup>96</sup> Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Vincent AD, Gilhuijs KG, Rodenhuis S, Rutgers EJ, Valdés Olmos RA. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast.* 2013 Oct;22(5):691-7. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.020. Epub 2013 Feb 12. PubMed PMID: 23414930.
- <sup>97</sup> Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, Gauthier M, Charon-Barra C, Guiu S, Desmoulins I, Toubeau M, Dygai-Cochet I, Coutant C, Fumoleau P, Brunotte F. Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Mar;41(3):416-27. doi: 10.1007/s00259-013-2616-3. Epub 2013 Nov 21. PubMed PMID: 24258007.
- <sup>98</sup> Bolouri MS(1), Elias SG, Wisner DJ, Behr SC, Hawkins RA, Suzuki SA, Banfield KS, Joe BN, Hylton NM. Triple-negative and non-triple-negative invasive breast cancer: association between MR and fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET imaging. *Radiology.* 2013 Nov;269(2):354-61. doi: 10.1148/radiol.13130058. Epub 2013 Jul.
- <sup>99</sup> Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011;29:660-6.
- <sup>100</sup> Lim I, Noh WC, Park J, Park JA, Kim HA, Kim EK, Park KW, Lee SS, You EY, Kim KM, Byun BH, Kim BI, Choi CW, Lim SM. The combination of FDG PET and dynamic contrast-enhanced MRI improves the prediction of disease-free survival in patients with advanced breast cancer after the first cycle of neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Oct;41(10):1852-60. doi: 10.1007/s00259-014-2797-4. Epub 2014 Jun 14. PubMed PMID: 24927797.
- <sup>101</sup> Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, Daisaki H, Macapinlac HA. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging-prospective assessment. *Radiology.* 2012 Apr;263(1):53-63. doi: 10.1148/radiol.12111177. PubMed PMID: 22438441.
- <sup>102</sup> Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Strauss LG. Quantitative approaches of dynamic FDG-PET and PET/CT studies (dPET/CT) for the evaluation of oncological patients. *Cancer Imaging.* 2012 Sep 28;12:283-9. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0033. Review. PubMed PMID: 23033440; PubMed Central PMCID: PMC3485644.
- <sup>103</sup> Strauss LG, Pan L, Cheng C, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Shortened acquisition protocols for the quantitative assessment of the 2-tissue-compartment model using dynamic PET/CT 18F-FDG studies. *J Nucl Med.* 2011 Mar;52(3):379-85. doi: 10.2967/jnumed.110.079798. Epub 2011 Feb 14. PubMed PMID: 21321263.
- <sup>104</sup> Dunnwald LK, Doot RK, Specht JM, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Gadi VK, Kurland BF, Schubert EK, Muzi M, Mankoff DA. PET tumor metabolism in locally advanced breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: value of static versus kinetic measures of fluorodeoxyglucose uptake. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr 15;17(8):2400-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2649. Epub 2011 Mar 1. PubMed PMID: 21364034; PubMed Central PMCID: PMC3086719.
- <sup>105</sup> Specht JM, Kurland BF, Montgomery SK, Dunnwald LK, Doot RK, Gralow JR, Ellis GK, Linden HM, Livingston RB, Allison KH, Schubert EK, Mankoff DA. Tumor metabolism and blood flow as assessed by positron emission tomography varies by tumor subtype in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 May 15;16(10):2803-10. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0026. Epub 2010 May 11. PubMed PMID: 20460489; PubMed Central PMCID: PMC2902373.
- <sup>106</sup> Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Specht JM, Doot RK, Lawton TJ, Barlow WE, Kurland BF, Schubert EK, Mankoff DA. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4449-57. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4385. Epub 2008 Jul 14. PubMed PMID: 18626006; PubMed Central PMCID: PMC265311.
- <sup>107</sup> Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, Link JM, Minoshima S, Muzi M, Mankoff DA. 18F-FDG kinetics in locally advanced breast cancer: correlation with tumor blood flow and changes in response to neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med.* 2004 Nov;45(11):1829-37. PubMed PMID: 15534051.
- <sup>108</sup> Partridge SC, Vanantwerp RK, Doot RK, Chai X, Kurland BF, Eby PR, Specht JM, Dunnwald LK, Schubert EK, Lehman CD, Mankoff DA. Association between serial dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic 18F-FDG PET measures in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2010 Nov;32(5):1124-31. doi: 10.1002/jmri.22362. PubMed PMID: 21031518; PubMed Central PMCID: PMC2967415.

- 
- <sup>109</sup> Dunnwald LK, Doot RK, Specht JM, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Gadi VK, Kurland BF, Schubert EK, Muzi M, Mankoff DA. PET tumor metabolism in locally advanced breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: value of static versus kinetic measures of fluorodeoxyglucose uptake. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 15;17(8):2400-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2649. Epub 2011 Mar 1. PubMed PMID: 21364034; PubMed Central PMCID: PMC3086719.
- <sup>110</sup> Partridge SC, Vanantwerp RK, Doot RK, Chai X, Kurland BF, Eby PR, Specht JM, Dunnwald LK, Schubert EK, Lehman CD, Mankoff DA. Association between serial dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic 18F-FDG PET measures in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Nov;32(5):1124-31. doi: 10.1002/jmri.22362. PubMed PMID: 21031518; PubMed Central PMCID: PMC2967415.
- <sup>111</sup> Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Strauss LG. Quantitative approaches of dynamic FDG-PET and PET/CT studies (dPET/CT) for the evaluation of oncological patients. *Cancer Imaging*. 2012 Sep 28;12:283-9. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0033. Review. PubMed PMID: 23033440; PubMed Central PMCID: PMC3485644.
- <sup>112</sup> Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005002.
- <sup>113</sup> von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796–804.
- <sup>114</sup> Cortazar P, Zhang L, Untch M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–72.