



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ MEME KANSERLERİNDE MOLEKÜLER ALT
TIPLERE GÖRE NEOADJUVANT KEMOTERAPİ YANITINI
ÖNGÖRMEDE ADC DEĞERLERİ İLE DİĞER MRG
PARAMETRELERİNİN KATKISININ VE RADYOLOJİK-
PATOLOJİK KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan JAMAMMADOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2025
İSTANBUL**



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ MEME KANSERLERİNDE MOLEKÜLER ALT
TIPLERE GÖRE NEOADJUVANT KEMOTERAPİ YANITINI
ÖNGÖRMEDE ADC DEĞERLERİ İLE DİĞER MRG
PARAMETRELERİNİN KATKISININ VE RADYOLOJİK-
PATOLOJİK KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan JAMAMMADOV

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülnur ERDEM**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2025
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hasan JAMAMADOV'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Lokal İleri Meme Kanserlerinde Moleküler Alt Tiplere Göre Neoadjuvant Kemoterapi Yanıtını Öngörmede ADC Değerleri ile Diğer MRG Parametrelerinin Katkısının ve Radyolojik - Patolojik Korelasyonunun Değerlendirilmesi" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Gülnur ERDEM

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Üyeler:

Doç. Dr. Başak ATALAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Dr. Öğretim Üyesi Murat AŞIK

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Tez Savunma Tarihi:/06/2025

YAZAR BİLDİRİMİ

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum ‘‘Lokal İleri Meme Kanserlerinde Moleküler Alt Tiplere Göre Neoadjuvant Kemoterapi Yanıtını ngrmede ADC Değerleri ile Diğer MRG Parametrelerinin Katkısının ve Radyolojik - Patolojik Korelasyonunun Değerlendirilmesi’’ başlıklı bu çalışmayı, baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Gülnur ERDEM’in rehberliğinde ve sorumluluğunda tamamladığımı; çalışmada kullanılan verileri kendim topladığımı, analizleri kendim gerçekleştirdiğimi veya gerçekleştirilmesini sağladığımı; başka kaynaklardan aldığım bilgileri metin içinde ve kaynakçada eksiksiz şekilde gösterdiğimi, bu süreçte bilimsel araştırma ve etik kurallara tamamen uygun davrandığımı beyan ederim.

Ayrıca, aksine bir durumun tespiti halinde her türlü yasal sorumluluğu kabul edeceğimi taahhüt ederim.

Haziran, 2025

Dr. Hasan JAMAMMADOV

İmza: _____

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Gülnur ERDEM katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hasan JAMAMMADOV

TEŞEKKÜR

Uzun ve yoğun geçen asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez çalışmam süresince sabrı, yönlendirmeleri ve anlayışıyla bana ışık tutan çok değerli hocam İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülnur Erdem'e;

Mesleki derin tecrübesi, samimi ve öğretici yaklaşımıyla yalnızca bilgi değil, yön de kazandıran bir rehber olan Doç. Dr. Begümhan Baysal'a;

Günlük çalışma ortamında birlikte vakit geçirme şansı bulduğum, hem samimiyetleri hem de içten destekleriyle, aynı zamanda mesleki bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktaki cömertlikleriyle de bana yol göstererek bu süreci güzelleştiren Doç. Dr. Başak Atalay ve Doç. Dr. Nesrin Gündüz'e;

Girişimsel radyoloji biriminde birlikte çalışma imkanı yakaladığım, öğretici ve destekleyici yaklaşımlarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sabırla açıklayan, motive eden ve bilgi paylaşımıyla gelişimime katkı sunan, Doç. Dr. Umut Perçem Orhan Söylemez, Doç. Dr. Ali Fırat ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Aşık'a;

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve sevgilerini esirgemeyen Doç. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin, Doç. Dr. Gülçin Bozbeyoğlu, Dr. Hatice Eraslan ve tüm uzmanlarımıza;

Asistanlık yolculuğumun başında bana yol gösteren, bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmaktan hiç çekinmeyen, birlikte hem zorlu hem de unutulmaz zamanlar geçirdiğimiz, şimdi farklı şehirlerde uzman olarak görev yapan kıymetli kıdemlilerime ve asistanlığımın ilerleyen dönemlerinde aramıza katılarak çalışma ortamımıza neşe katan, güleryüzlü yaklaşımlarıyla, birlikte zaman geçirmekten keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Sevgisiyle ve şefkatiyle her zaman yanımda olan annem ile artık aramızda olmasa da bugünlere gelmemde büyük emekleri bulunan merhum babam başta olmak üzere, kardeşlerime ve varlıklarıyla bana güç veren, ailemin diğer tüm değerli fertlerine gönülden teşekkür ederim.

Dr. Hasan JAMAMMADOV

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME HİSTOLOJİSİ VE MORFOLOJİSİ	3
2.1.1. Memenin histoloji-embriyolojisi.....	3
2.1.2. Memenin anatomisi	4
2.1.2.1. Memenin arteryel beslenmesi, venöz drenağı ve innervasyonu	5
2.1.2.2. Memenin lenfatik drenağı.....	7
2.2. MEME KANSERİ	7
2.2.1. Epidemiyoloji ve etyoloji	7
2.2.2. Moleküler sınıflama	9
2.2.3. Histolojik sınıflama	11
2.2.3.1. Duktal karsinoma in situ	11
2.2.3.2. Lobüler karsinoma in situ	12
2.2.3.3. İnvaziv karsinom	13
2.2.3.4. İnvaziv lobüler karsinom (İLK)	14
2.2.3.5. Medüller karsinom	16
2.2.3.6. Müsinöz karsinom	16
2.2.3.7. Tübüler karsinom	16
2.2.3.8. Apokrin karsinom.....	17
2.2.3.9. Metaplastik karsinom	17
2.2.3.10. Mikropapiller karsinom	17

2.3. MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	18
2.3.1. Ultrasonografi	18
2.3.2. Mamografi	20
2.3.2.1. BI-RADS	22
2.3.3. MRG	23
2.3.3.1. MRG endikasyonları	24
2.3.3.2. MRG kısıtlılıkları ve tartışmalı alanlar	24
2.3.3.3. Teknik yönler-hasta yönetimi	25
2.3.3.4. Morfolojik ve dinamik sekanslar	25
2.3.3.5. NAKT sonrası MRG	27
2.3.3.6. NAKT rejimleri	28
2.3.3.7. Meme kanserinde moleküler alt tipler ve NAKT	29
3. GEREÇ YÖNTEM.....	31
3.1. ETİK KURUL ONAYI	31
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	31
3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	32
3.4. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	34
3.5. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	34
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR	37
4.1. VAKA ÖRNEKLERİ.....	66
4.1.1. Vaka 1.....	66
4.1.2. Vaka 2.....	67
4.1.3. Vaka 3.....	68
4.1.4. Vaka 4.....	69
4.1.5. Vaka 5.....	70
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	88
KAYNAKLAR	89
EKLER	97
Ek 1: Etik Kurul Onay Formu	97
Ek 2: Tez Orijinallik Beyan Formu	100

KISALTMALAR

AC	Doksorubisin ve siklofosamid rejimi
ACR	Amerikan Radyoloji Koleji
ADC	Apparent diffusion coefficient
ALNM	Aksiller lenf nodu metastazı
AUC	Area under the curve
BI-RADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
CC	Kraniokaudal
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DFS.....	Hastaliksız sağkalım
DKİS.....	İn situ duktal karsinom
ER.....	Östrojen reseptörü
HER2.....	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hormon reseptör
İK.....	İnvaziv karsinom
İHC	İmmünohistokimya
İLK	İnvaziv lobüler karsinom
LKİS	İn situ lobüler karsinom
LVI	Lenfovasküler invazyon
MKC.....	Meme Koruyucu Cerrahi
MLO	Mediolateral oblik
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye radikal mastektomi
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
NOS.....	Not otherwise specified
NPV	Negatif Prediktif Değer
OS.....	Genel sağkalım
pCR.....	Patolojik tam yanıt
PPV.....	Pozitif Prediktif Değer
PR.....	Progesteron reseptörü
rCR	Radyolojik tam yanıt
RECIST 1.1.....	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROC.....	Receiver operating characteristic

ROI.....	Region of interest
T.....	Taksanlar
T1A.....	T1 Ağırlıklı
T2A.....	T2 Ağırlıklı
TDLU	Terminal duktal lobüler ünite
USG.....	Ultrasonografi
VKİ.....	Vücut kitle indeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Sataloff tümör patolojik yanıt sınıflaması.....	33
Tablo 3.2.	Sataloff lenf nodu patolojik yanıt sınıflaması	34
Tablo 3.3.	RECIST 1.1 kriterleri.....	35
Tablo 4.1.	LİMK hastalarının demografik ve klinik özelliklerin dağılımı.....	38
Tablo 4.2.	Hastaların temel MRG bulguları	38
Tablo 4.3.	Hastaların NAKT öncesi ve sonrası MRG parametreleri değişimlerinin karşılaştırması.....	40
Tablo 4.4.	Biyopsi örneklemede kitlenin patolojik özellikleri	41
Tablo 4.5.	Hastaların pre ve post-NAKT kitle biyolojisindeki değişimlerin karşılaştırması.....	43
Tablo 4.6.	RECIST ve Sataloffa göre kitle ve lenf nodu yanıt oranları	46
Tablo 4.7.	Kitledeki radyolojik ve patolojik yanıtlar arasındaki uyumların karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.8.	RECIST kriterlerine göre MRG yanıtının, patolojik tam yanıtı öngörmedeki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri.....	47
Tablo 4.9.	Moleküler subtiplere göre radyolojik ve patolojik uyumun karşılaştırılması	48
Tablo 4.10.	MRG yanıtının, moleküler subtiplere göre patolojik tam yanıtı öngörmedeki gücü.....	48
Tablo 4.11.	NAKT öncesi MRG ve biyopsi örnekleme ile lenf nodu tutulumunun karşılaştırması.....	49
Tablo 4.12.	Pre-NAKT aksiller lenf nodu tutulumunu değerlendirmede MRG prediktivitesi	49
Tablo 4.13.	Post-op patoloji sonucu ve MRG’de lenf nodu tutulum durumu	49
Tablo 4.14.	MRG ile saptanan ek bulgular	50
Tablo 4.15.	Patolojik yanıtı göre MRG ile saptanan ek bulguların karşılaştırılması	50
Tablo 4.16.	Kitledeki patolojik yanıtı göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.17.	Kitledeki patolojik yanıtı göre pre ve post-NAKT tümör biyolojisindeki değişimlerin karşılaştırması.....	53
Tablo 4.18.	Kitledeki patolojik yanıtı göre NAKT öncesi ve sonrası MRG parametrelerindeki değişimlerinin karşılaştırması.....	58

Tablo 4.19. Non-pCR grupta radyolojik yanıtta göre hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.20. Non-pCR grubundaki gerçek non-rCR ve yalancı rCR yanıtta göre tümörün patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.21. Non-pCR grubundaki gerçek non-rCR ve yalancı rCR yanıtta göre tümörün MRG özelliklerinin karşılaştırılması	64
Tablo 4.22. Patolojik tam olmayan yanıtli hastaların radyolojik yanıtlarına göre radyolojik ve patolojik yanıtlar arasındaki uyumların karşılaştırılması	66



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Memenin bağ dokusu.....	4
Şekil 2.2.	Lobüller, kanallar ve TDLU anatomisi	5
Şekil 2.3.	Memenin arteriyel beslenmesi.....	6
Şekil 2.4.	Memenin venöz drenajı.....	6
Şekil 2.5.	Aksiller lenf nodu seviyeleri	7
Şekil 2.6.	Meme MRG’de dinamik kontrastlanma paternlerini gösteren kinetik eğri şeması.....	26
Şekil 3.1.	Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hasta şeması	32
Şekil 4.1.	Pre ve post-NAKT MRG, solda kitle çapı, sağda ADC değişimlerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.2.	NAKT öncesi ve sonrası döneme ait ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi (%) değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Ortalama değerler ve standart sapmalar çubuk grafiklerle sunulmuştur.....	44
Şekil 4.3.	Patolojik yanıt göre, sol grafikte pre-NAKT, sağ grafikte ise post-NAKT döneme ait Ki-67 değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Patolojik tam yanıt ve tam olmayan yanıt gruplarına ait ortalama değerler ve standart sapmalar çubuk grafiklerle sunulmuştur.	56
Şekil 4.4.	pCR için Ki67 proliferasyon indeksinin ROC eğrisi	56
Şekil 4.5.	Patolojik yanıt göre, sol grafikte pre-NAKT ve post-NAKT dönemlerdeki kitle çapı, sağ grafikte ise ADC değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Patolojik tam ve tam olmayan yanıt gruplarına ait ortalama değerler ve standart sapmalar çubuk grafiklerle sunulmuştur.	59
Şekil 4.6.	Radyoloji-patoloji uyumlu yanıt gösteren, gerçek negatif olgunun MRG kesitleri.....	66
Şekil 4.7.	Radyoloji-patoloji uyumlu yanıt gösteren, gerçek negatif olgunun MRG kesitleri.....	67
Şekil 4.8.	Radyoloji-patoloji uyumsuz yanıt, yanlış pozitif olgunun MRG kesitleri.,.	68
Şekil 4.9.	Radyoloji-patoloji uyumsuz yanıt, yanlış negatif olgunun MRG kesitleri 50 yaş.....	69
Şekil 4.10.	Radyoloji-patoloji uyumlu yanıt gösteren, gerçek pozitif olgunun MRG kesitleri.....	70

ÖZET

LOKAL İLERİ MEME KANSERLERİNDE MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE NEOADJUVANT KEMOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRMEDE ADC DEĞERLERİ İLE DİĞER MRG PARAMETRELERİNİN KATKISININ VE RADYOLOJİK-PATOLOJİK KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitelerden biri olup, mortalite açısından da ön plandadır. Doğru ve zamanında yapılan görüntüleme, tedavi planlaması ve cerrahi yaklaşım açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulanan olgularda tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla dinamik kontrastlı meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma, neoadjuvan kemoterapi sonrası radyolojik tam yanıt (rCR) ile patolojik tam yanıt (pCR) arasındaki uyumu değerlendirmeyi ve MRG'nin tanısal doğruluğunu ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Çalışma, retrospektif olarak yürütülmüştür. Etik kurul onayının ardından kliniğimizde ve dış merkezde tru-cut biyopsi ile meme kanseri tanısı alan 18 yaş üstü kadın hastalar taranmış, neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası MRG'si bulunan hastalar seçilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası tüm hastalara farklı cerrahi operasyon yaklaşımları uygulanmış ve hastaların patoloji verileri tekrar değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası MRG bulguları, biyopsi örneklerindeki ve post-op spesimendeki patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak duyarlılık, özgüllük ve kestirim değerleri hesaplanmıştır. Radyolojik ve patolojik yanıt arasındaki uyum değerlendirilmiş, ayrıca radyolojik tam yanıt bulunan hastalar ve patolojik değerlendirme sonucunda saptanan tümör varlığı arasındaki uyumsuzluk durumları analiz edilmiştir.

Toplam 115 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 51,02 ± 11,72 yıl olarak bulunmuştur. Çalışma kapsamındaki hastaların hepsi kadındır ve yaş aralığı 31 ile 80 arasındadır. Histopatoloji sonuçlarına göre tümörlerin %80,9'u invaziv karsinom olarak saptanmıştır. Moleküler subtip dağılımında Luminal B öne çıkmıştır. Tam patolojik

yanıt gösteren 42 hastadan 37'si MRG ile tam yanıt, tam olmayan patolojik yanıt gösteren 73 hastadan ise 58'i tam olmayan radyolojik yanıt olarak bulunmuştur. MRG'nin pCR tahminindeki duyarlılığı %79,4; özgüllüğü %88,1; pozitif kestirim değeri %92,1; negatif kestirim değeri ise %71,2 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmamız sonucunda, neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan meme MRG'nin, patolojik tam yanıtı tahmin etmede yüksek doğruluk sunduğu görülmüştür. Radyolojik ve patolojik yanıt arasında anlamlı bir uyum saptanmıştır. Cerrahi öncesi MRG'nin patolojik yanıtı öngörme gücü klinik karar desteği açısından yeterli bulunmuştur. Bununla birlikte, MRG değerlendirmesinde; moleküler alt tip, histolojik derece, tümör morfolojisi ve uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimi gibi faktörler göz önüne alınmalı, yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik ihtimaline karşı dikkatli yorumlama yapılmalıdır.

Sonuç olarak, MRG neoadjuvan kemoterapi sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede yüksek doğruluk oranlarına sahip güvenilir bir yöntemdir. Ancak özellikle patolojik tam yanıt beklentisi olan hastalarda, MRG bulguları dikkatle yorumlanmalı, gerekirse histopatolojik doğrulamalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, neoadjuvan kemoterapi, radyolojik yanıt

ABSTRACT

EVALUATION OF THE CONTRIBUTION OF ADC VALUES AND OTHER MRI PARAMETERS IN PREDICTING THE RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ACCORDING TO MOLECULAR SUBTYPES IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AND THE RADIOLOGIC-PATHOLOGIC CORRELATION

Breast cancer is one of the most common malignancies among women and remains a leading cause of cancer-related mortality. Accurate and timely imaging plays a critical role in treatment planning and surgical decision-making. Today, dynamic contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging (MRI) is widely used to evaluate response to neoadjuvant chemotherapy (NACT). This study aims to assess the concordance between radiologic complete response (rCR) and pathologic complete response (pCR) following neoadjuvant chemotherapy and to evaluate the diagnostic performance of MRI.

This retrospective study included female patients over the age of 18 who were diagnosed with breast cancer via tru-cut biopsy at our institution or external centers and had both pre- and post-neoadjuvant chemotherapy breast MRI examinations. All patients underwent various surgical interventions after neoadjuvant chemotherapy, and their pathological data were re-evaluated. Pre- and post-neoadjuvant chemotherapy MRI findings were compared with both core biopsy and postoperative histopathologic results to calculate sensitivity, specificity, and predictive values. Concordance between radiologic and pathologic responses was analyzed, and discrepancies between radiologic complete response and residual tumor on pathology were specifically investigated.

A total of 115 female patients were included in the study, with a mean age of 51.02 ± 11.72 years (range: 31–80). Histopathological examination revealed invasive ductal carcinoma in 80.9% of cases. The most common molecular subtype was Luminal B. Of the 42 patients who achieved pCR, 37 showed rCR on MRI. Among the 73 patients without pCR, 58 were also correctly identified as non-responders radiologically. The sensitivity, specificity,

positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of MRI in predicting pCR were calculated as 79.4%, 88.1%, 92.1%, and 71.2%, respectively.

Our findings demonstrate that breast MRI provides high diagnostic accuracy in predicting pCR after neoadjuvant chemotherapy. A significant concordance was observed between radiologic and pathologic response assessments. MRI was found to be sufficiently reliable in estimating pathological response prior to surgery and may support clinical decision-making. However, factors such as molecular subtype, histologic grade, tumor morphology, and chemotherapy regimen should be considered during MRI interpretation. The possibility of false-positive and false-negative findings necessitates cautious evaluation, particularly in patients expected to achieve pCR.

Keywords: breast cancer, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, neoadjuvant chemotherapy, radiologic response

1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup, tüm kadın kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Günümüzde her yıl milyonlarca yeni olgu tanı almakta ve meme kanseri, hem sağlık sistemleri hem de bireyler için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda tanı yaşının giderek düşmesiyle birlikte, genç kadınlarda da lokal ileri meme kanseri (LİMİK) prevalansı artmıştır. Bu yaş grubunda hastalık sıklıkla daha agresif seyretmekte ve tanı anında ileri evrede saptanma oranı artmaktadır.

Lokal ileri meme kanseri, uzak metastaz saptanmamış ancak primer tümörün boyutu ve/veya aksiller tutulum nedeniyle ileri evre kabul edilen heterojen bir grubu temsil eder. Bu grupta cerrahi öncesi sistemik tedavi, özellikle de neoadjuvan kemoterapi, standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. NAKT, tümörü küçülterek cerrahiye olanak tanır, meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını artırır, aksiller diseksiyon oranını azaltarak morbiditeyi düşürür ve sağkalımı uzatır. Aynı zamanda tümörün in vivo yanıtını gözleme fırsatı sunarak prognostik bilgi sağlar ve adjuvan tedavi planlamasına yön verir.

NAKT sonrası patolojik tam yanıt elde edilen olgularda hastalığız sağkalım sürelerinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Ancak klinik ve radyolojik tam yanıt ile patolojik tam yanıt arasında her zaman birebir uyum sağlanamamaktadır. Bu nedenle tedavi sonrası rezidüel hastalığın doğru şekilde saptanması ve patolojik yanıtın öngörülmesi, tedavi sürecinde kritik rol oynamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, lokal ileri meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda, MRG ile tedavi yanıtının değerlendirilmesini ve patolojik sonuçlarla olan uyumunun araştırılmasını içermektedir. Tedaviye yanıtın doğru bir şekilde değerlendirilmesi, etkili bir tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir. Ancak, geleneksel görüntüleme yöntemleri olan fizik muayene, mamografi ve ultrasonografi, tedaviye yanıtı değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir.

Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS), Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından 1986 yılında önerilmiştir. Bu sistem, mamografik görüntüleme bulgularının standart şekilde raporlanmasını sağlamak, farklı merkezler arasında tutarlılığı artırmak ve hasta yönetimini yönlendirmek amacıyla

geliştirilmiştir. BI-RADS, mamografi ile başlamış; 2003'te ultrasonografi (USG) ve 2006'da MRG bileşenleri eklenmiştir.

Meme MRG, hem tümörün tedavi öncesi boyut ve yayılımını değerlendirmede, hem de tedaviye yanıtı belirlemede üstün bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çalışma kapsamında, T1 ağırlıklı (T1A), T2 ağırlıklı (T2A), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı MRG sekansları kullanılmıştır. Bu sekanslar ile, radyolojik tam yanıt ile patolojik tam yanıt arasındaki korelasyon, farklı moleküler subtiplerin tedavi yanıtları ve MRG'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin hesaplanması amaçlanmıştır.

MRG, hem tedavi öncesi evrelemede, hem de tedaviye yanıtı tahmin etmede yüksek doğruluk sunan bir yöntemdir. NAKT sonrası yapılan MRG ile elde edilen radyolojik tam yanıt bulgularının, cerrahi sonrası saptanan patolojik tam yanıt ile korelasyonu birçok çalışmada araştırılmış, ancak bu uyumun derecesi, tümörün biyolojik alt tipine, tedavi rejimine ve görüntüleme yöntemine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre meme kanseri tanısı almış ve NAKT uygulanmış hastalarda, cerrahi sonrası patolojik yanıt durumları referans kabul edilerek, meme MRG bulguları ile olan uyumunu değerlendirmektir. NAKT öncesi ve sonrası görüntüleme bulguları ile biyopsi ve postoperatif histopatoloji sonuçları karşılaştırılmış, ayrıca, patolojik yanıt alınamayan olguların radyolojik ve patolojik özellikleri analiz edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME HİSTOLOJİSİ VE MORFOLOJİSİ

2.1.1. Memenin histoloji-embriyolojisi

Meme gelişim süreci boyunca 3 ana aşamadan geçer: embriyonik, puberte ve reproduktif dönem. Embriyonik dönemde ise meme gelişimi iki ana sürece ayrılabilir: birincil meme tomurcuğunun oluşumu ve rudimenter meme bezinin gelişimi. Embriyogenezin en erken evreleri büyük ölçüde hormondan bağımsızdır (1,2). Hormonlar ve düzenleyici faktörler ikinci trimesterdeki gelişim için önemlidir (3).

Gelişim 4 ila 6. gebelik haftasında embriyoda, aksilladan pelvise kadar uzanan bir çift ektodermal süt çizgisi oluşur. İnsanda süt çizgisi sadece pektoral bölgede birincil meme tomurcuklarını oluşturan solid epitel kitleler haricinde atrofiye uğrar (4,5). 6-8. haftada memede tomurcuklar oluşur. İlk trimester sonuna doğru birincil meme tomurcukları mezenşime aşağıya doğru büyümeye başlar. 2.trimesterde süt kanallarını oluşturacak olan ikincil tomurcuklar oluşur. 3.trimesterde ikincil epitel tomurcuklarının tekrarlanan dallanması ve kanalların oluşma süreci başlar (4,6,7).

Normalde meme 2 yaşından puberteye kadar belirgin değişime uğramadan kalır (8,9). Memenin cinsel açıdan dimorfik gelişimi ilk olarak ergenlikle başlar ve bu değişiklikler büyük oranda seks hormonlarının etkisi ile olur. Pubertede meme gelişiminin en çok kabul gören makroskobik evrelemesi Tanner sınıflamasıdır.

Menstrüel döngünün fazlarına göre meme dokusunda değişiklikler ortaya çıkar. Folliküler fazdan ovulasyon dönemi ve luteal faza ilerledikçe, hormonal etkiler nedeni ile stromada ödem oluşur, duktuslarda ve lobüllerde proliferasyon artar, terminal duktal lobüller ünitelerinde (TDLU) alveollerin büyümesi gözlenir.

Gebelikte ise belirli hormonların etkisi ile terminal duktuslar proliferasyon gösterir ve alveoller gelişir. Duktal sistem genişler ve dallanır.

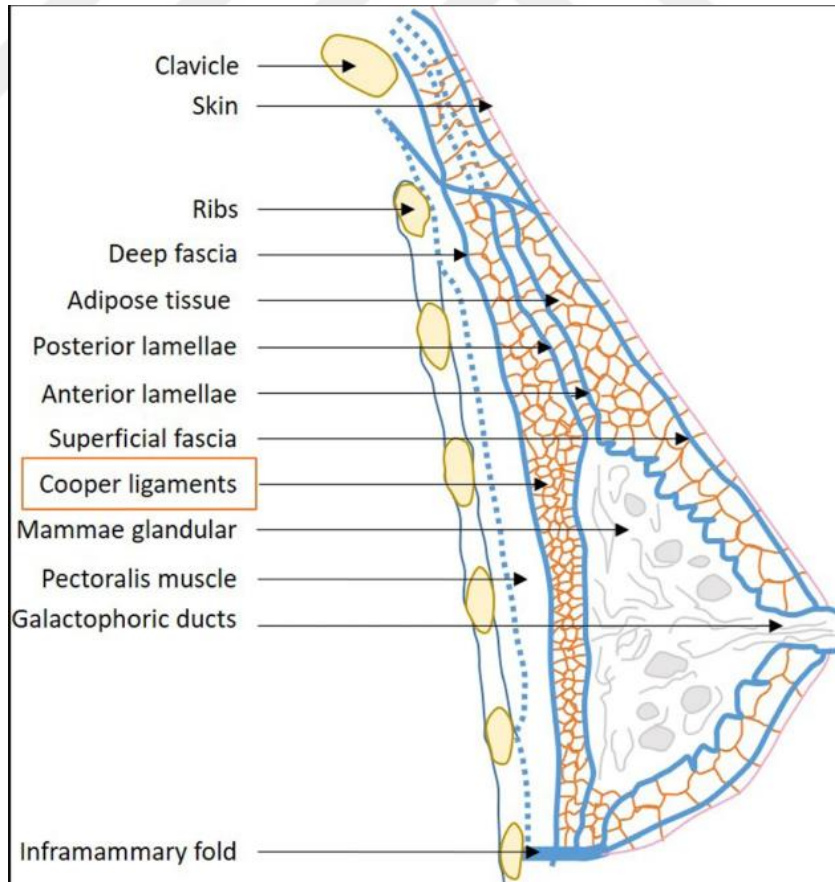
Menopozal dönemde lobüller ve duktal yapıların sayısı azalır, stromal bağ doku ise yerini adipöz dokuya bırakır.

2.1.2. Memenin anatomisi

Yetişkin kadında meme, kraniokaudal olarak 2. ila 6. kostalar arasından, medialde sternumun lateral kenarından, lateralde orta aksiller çizgiye kadar uzanan geniş bir tabana sahiptir. Memenin üst dış kadranı aksiller kuyruk da denilen (Spence'in kuyruğu) alana kadar uzanır. Memenin yaklaşık üçte ikisi pektoralis majör kası üzerinde bulunur. Meme, lateralde serratus anterior kası üzerinde, inferiora ise rektus kılıfının üst kısmına dayanır.

Meme, başlıca 3 komponentten oluşmuştur: cilt, superfisiyal fasya ve parankim. Glandüler komponentte yaklaşık 15-20 lob vardır. Bu loblar, değişen sayıda asinüs içeren 40'a yakın lobülden oluşur. Asinüsler, sütü meme başına taşıyan terminal duktuslar aracılığıyla duktal sisteme bağlanır. Asinüsler ve terminal duktuslar birlikte TDLU'yu oluşturur. Terminal duktuslar ve lobüller tek katlı küboid epitelden, ana kanallar ise 2 katlı küboidal epitel ile kaplıdır. Dışarıda ise bazal membran ile çevrili, kontraktile özelliği bulunan myoepitelyal hücrelerden oluşmaktadır.

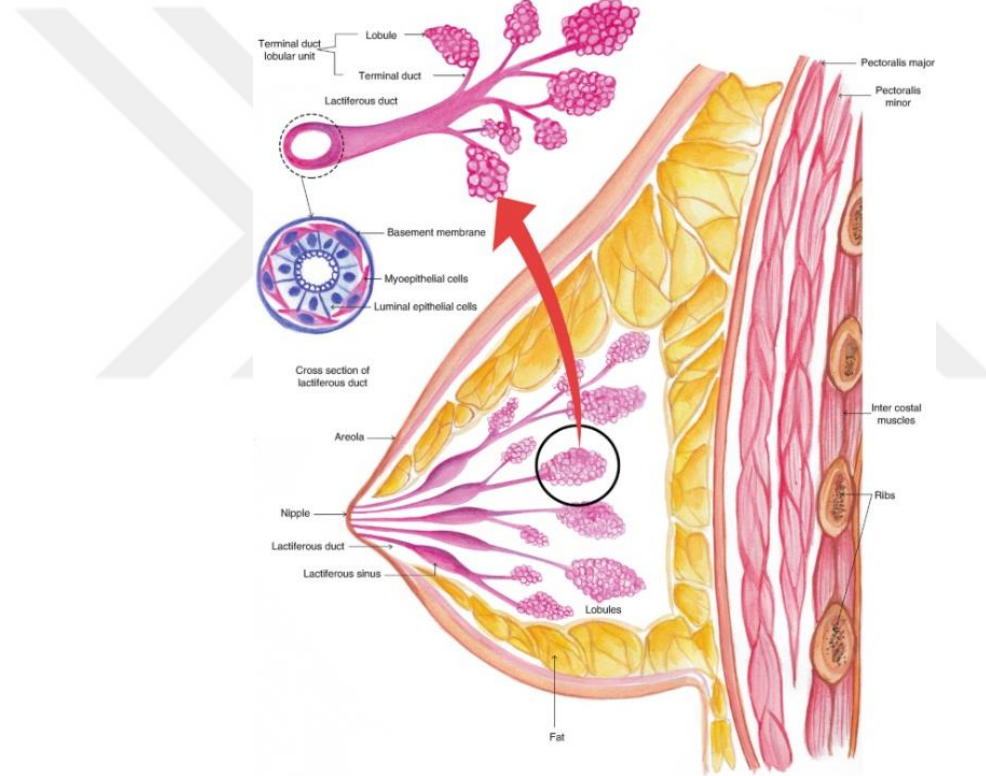
Tüm meme parankimi boyunca birkaç bağ dokusu vardır. Bunlar: derin ve yüzeysel fasya, ön ve arka lameller ve sonuncusu Cooper ligamanlarıdır.



Şekil 2.1. Memenin bağ dokusu (10).

Derin fasya pektoral kaslar ile meme parankimi arasında, yüzeysel fasya ise cilt ile meme parankimi arasında bulunur. Ön ve arka lameller, tüm meme bezini çevreler. Bu iki bağ dokusu (fasya ve lameller) superiorda klavikula seviyesinde ve inferiorda inframammar kıvrım seviyesinde (memenin alt sınırında bulunur) birleşir. Cooper ligamanları 3 boyutlu bir ağ olarak tanımlanmıştır (11). Cooper ligamanları posteriorda derin fasyaya, anteriorda cilde kadar uzanıp ağısı yapı oluşturur. Bu sayede yağ doku için cep görevi aynı zamanda memede destek görevi görürler. Meme dokusunda malign infiltrasyon durumunda bu ligamanların kısılmasına bağlı, meme cildinin çukurlaşmasına neden olur.

Meme kanserlerinin büyük kısmı TDLU'dan kaynaklanır. TDLU'nun duktal epitelinden duktal karsinom in situ (DKİS), lobüler epitelinden lobüler karsinom in situ (LKİS) kaynaklanabilir.



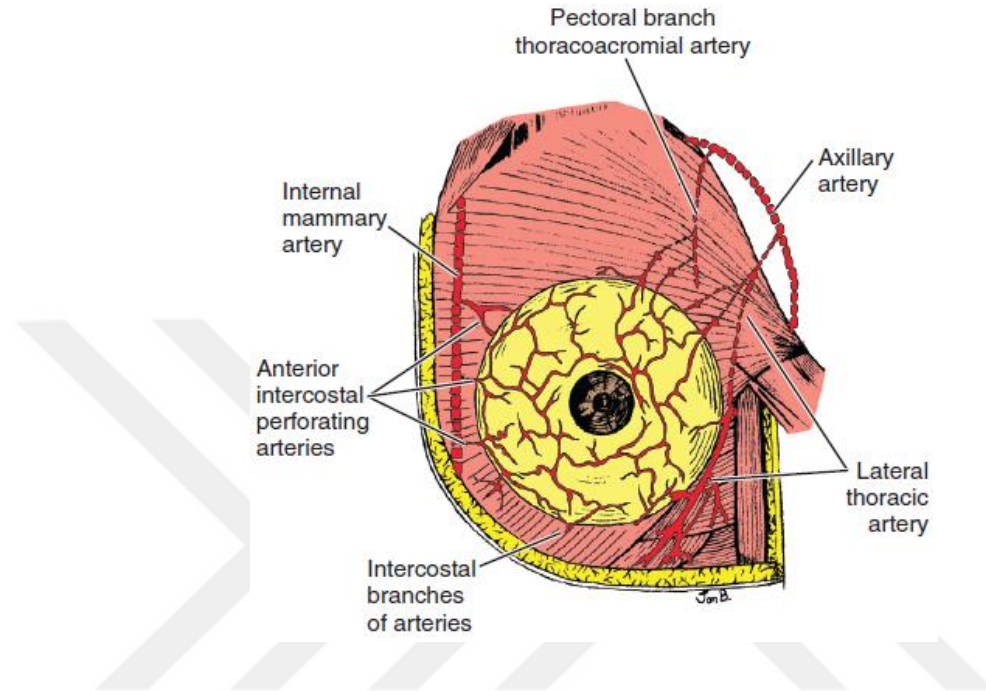
Şekil 2.2. Lobüller, kanallar ve TDLU anatomisi (11).

2.1.2.1. Memenin arteriyel beslenmesi, venöz drenajı ve innervasyonu

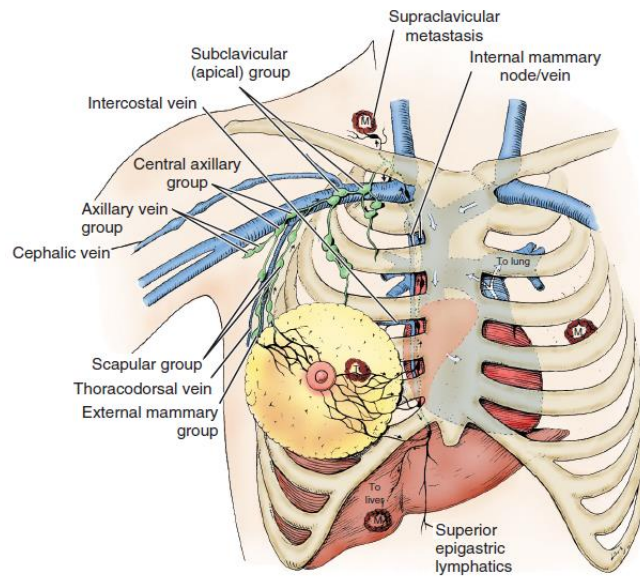
Mememin arteriyel beslenmesi esas olarak 3 kaynakla sağlanır: 1) internal mammarian arterin ön perforatörleri (beslenmenin %60'dan sorumlu), 2) lateral torasik arter ve torakoakromiyal arter (beslenmenin %30'dan sorumlu), 3) interkostal arterlerin yan dalları.

Memenin venöz drenajı arteryel dolaşıma paralel seyir göstermektedir. Bu nedenle venöz drenaj: 1) internal mammarian perforan venler, 2) aksiller venin dalları, 3) interkostal venlerin dalları ile sağlanmaktadır.

Memenin innervasyonu 3-6. interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları ile sağlanır. Meme başı-areola kompleksi 4. interkostal sinir tarafından innerve edilir.



Şekil 2.3. Memenin arteryel beslenmesi (12)

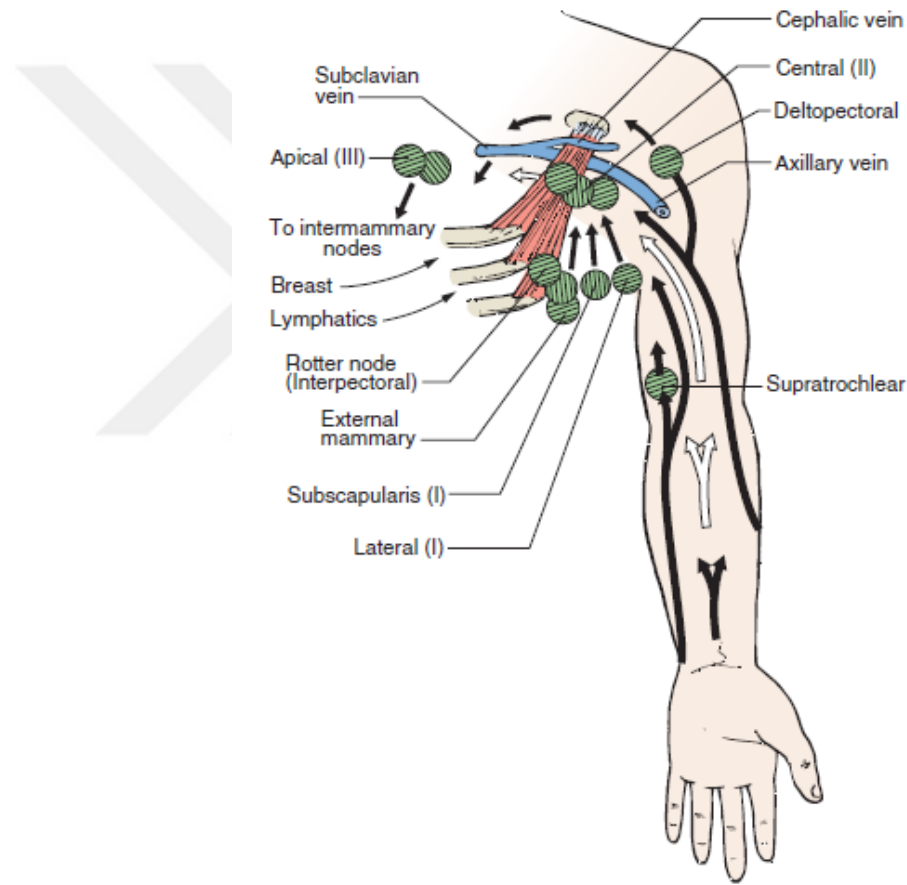


Şekil 2.4. Memenin venöz drenajı (12)

2.1.2.2. Memenin lenfatik drenajı

Meme derisini ve meme başı-areola kompleksini drene eden yüzeysel lenfatik pleksus, Sappey pleksus olarak isimlendirilir. Lenf, deriden subareolar pleksusa ve sonra laktiferöz duktuslarla ilişkili lenfatik damarlarla, meme parankimini drene eden derin lenfatik pleksusa akar.

Cerrahi diseksiyon amacıyla aksillada 3 lenf nodu seviyesi tanımlanmıştır: Seviye 1 lenf nodları, pektoralis minör kasının kenarına lateral konumdadır. Seviye 2 lenf nodları, pektoralis minör kasının arkasında yerleşir. Seviye 3 lenf nodları ise, pektoralis minör kasının medialinde ve superiorda yerleşimlidir.



Şekil 2.5. Aksiller lenf nodu seviyeleri (12)

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji ve etyoloji

Meme kanseri, genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin birleşimiyle şekillenen karmaşık bir hastalıktır. Bu faktörler arasında, bireyin hastalığa yakalanma olasılığını belirlemede önemli rol oynayan bazı değiştirilemeyen risk faktörleri bulunmaktadır. Bu

bölümde özellikle, yaş, aile öyküsü, BRCA mutasyonları, erken menarş ve geç menopoz gibi meme kanseri için değiştirilemeyen risk faktörleri ele alınmaktadır.

Yaş, meme kanseri için en önemli değiştirilemeyen risk faktörlerinden biridir. Yaş ilerledikçe meme kanseri gelişme riski artmakta olup, meme kanseri tanılarının çoğunluğu 50 yaş üzerindeki kadınlarda konulmaktadır. Bu durum, zamanla artan genetik mutasyon birikimi ve hormonal etkilere bağlıdır. Çalışmalar, postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin premenopozal kadınlara göre daha yüksek olduğunu ve en yüksek insidansın 60–69 yaş aralığındaki kadınlarda görüldüğünü göstermektedir (12–14).

Ayrıca, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınlar, 60 yaş sonrasında da yüksek meme kanseri riski taşımaya devam etmektedir. Araştırmalar, BRCA1 mutasyonu taşıyan bireylerde 80 yaşına kadar invaziv meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık %20,1, BRCA2 taşıyıcılarında ise %17,3 olduğunu göstermektedir (15).

Pozitif aile öyküsü, bir kadının meme kanseri geliştirme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır. Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş veya kızı) meme kanseri tanısı konmuş kadınlarda, aile öyküsü olmayanlara göre yaklaşık iki kat daha fazla risk söz konusudur (16). Bu risk, eğer akraba genç yaşta tanı almışsa veya birden fazla aile bireyinde meme kanseri görülmüşse daha da artmaktadır (17,18). Aile öyküsü ayrıca daha büyük tümör boyutu ve bilateral tutulum gibi daha agresif tümör özellikleriyle ilişkilidir. Bu durum, yüksek riskli bireylerde erken tanı ve taramanın önemini vurgulamaktadır (17).

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, meme kanseri için en bilinen genetik risk faktörleri arasında yer alır. Otozomal dominant kalıtım gösteren bu mutasyonlar, hem meme hem de over kanseri gelişme olasılığını belirgin şekilde artırır. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınların 80 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %48,47 iken, BRCA2 taşıyıcılarında bu oran %44,47'dir (19).

BRCA mutasyonlarına bağlı risk; yaş, aile öyküsü ve mutasyonun tipi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Örneğin, BRCA1 mutasyonları, daha agresif seyreden ve tedavi seçenekleri daha sınırlı olan triple negatif meme kanseriyle ilişkilidir (14,20). Bu nedenle, aile öyküsü güçlü olan kadınlara genetik test yapılması önerilir. Bu testler, tarama, kemoprevensiyon ya da risk azaltıcı cerrahi gibi kişiselleştirilmiş risk yönetim stratejilerinin uygulanmasına olanak tanır (18,21).

Erken menarş, yani adet görmenin 12 yaşından önce başlaması, bir diğer değiştirilemeyen meme kanseri risk faktörüdür. Erken menarş, östrojen maruziyet süresini uzatarak meme hücrelerinin büyüme ve bölünmesini teşvik edebilir; bu da zamanla malign

dönüşümlere yol açabilir. Çalışmalar, erken menarş yaşayan kadınların, daha ileri yaşta menarş yaşayanlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riski taşıdığını sürekli olarak ortaya koymuştur (12,22).

Bu ilişki, özellikle üreme ve yaşam tarzı farklılıklarının etkili olduğu Asya popülasyonlarında daha belirgindir (22). Ayrıca, erken menarş, obezite ve fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilir diğer risk faktörleriyle de ilişkilidir; bu da meme kanseri riskini daha da artırmaktadır (12)

Menopozun 55 yaşından sonra başlaması, meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Bunun temel nedeni, östrojen maruziyetinin uzamasıdır. Uzun süreli östrojen etkisi, meme dokusunun büyümesini uyarabilir ve genetik mutasyon olasılığını artırabilir. Geç menopoz yaşayan kadınlar, hormon reseptörü pozitif meme kanserleri için bilinen bir risk faktörü olan daha yüksek kümülatif östrojen maruziyetine sahiptir (12,13).

Geç menopozla ilişkili risk, vücut kitle indeksi (VKİ) ve hormon replasman tedavisi kullanımı gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Menopoz sonrası yüksek VKİ'ye sahip kadınlarda, yağ dokusunun östrojen üretmeye devam etmesi nedeniyle östrojen reseptör pozitif meme kanseri gelişme riski artmaktadır (14,22).

2.2.2. Moleküler sınıflama

Meme kanseri, en yaygın ve kabul gören sınıflandırması immünohistokimyasal değerlendirme ile yapılan östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve human epidermal büyüme faktörü (HER2) gibi hormon reseptörlerinin ekspresyonuna göre belirlenir. Bu değerlendirme sonucunda genellikle meme kanserinin 4 alt tipi yaygın olarak kullanılır: Luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif. Birçok literatür çalışmasında HER2 pozitif tümörler tek başlık altında değerlendirilmiş olup, hormon reseptör (HR) pozitif veya negatif olmalarına göre alt ayırım yapılmamıştır. Ancak bu iki grup arasında hem prognostik hem de tedavi yaklaşımı açısından anlamlı farklar bulunması nedeniyle, çalışmamızda HER2 pozitif tümörler iki gruba ayrılmıştır: hormon reseptörleri pozitif olan Luminal B HER2 pozitif ve hormon reseptörleri negatif olan HER2 pozitif alt tip. Metin içerisinde yalnızca “HER2 pozitif” ifadesi kullanıldığında, hormon reseptörleri negatif olan HER2 pozitif alt tip kastedilmektedir.

Bu moleküler subtipler, nüks riski, neoadjuvan kemoterapiye yanıt ve sağkalım sonuçları açısından farklılık gösterir. Bu bölümde, alt tiplerin klinik davranışları, prognozları, nüks eğilimleri, tedavi yanıtları ve sağkalım sonuçları ele alınmaktadır.

Luminal A meme kanseri, tüm alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir. Bunun nedeni, yüksek hormon reseptör pozitifliği ve düşük Ki-67 düzeyleridir; bu da tümörün yavaş büyüdüğünü ve daha az agresif davrandığını gösterir (23,24). Erken dönem nüks riski düşüktür; ancak tanıdan sonra 10 yıl ve sonrasında kapsayan geç dönem nüks riski düşük seviyede devam edebilir (23,25). Bu tümörler genellikle kemik metastazı eğilimindedir, bu da bu subtipin yavaş seyirli doğasını yansıtır (23). Neoadjuvan kemoterapiye en az yanıt veren alt tiptir (26,27).

Luminal B alt tipi, Luminal A'ya kıyasla daha kötü prognoza sahiptir. Bunun nedeni, daha yüksek Ki-67 düzeyleri ve daha düşük hormon reseptör pozitifliğidir (23,24). Tanıdan sonraki ilk 5 yılda nüks riski daha yüksektir (23). Kemik metastazına Luminal A gibi benzer eğilim gösterir, ancak lokal-bölgesel nüks riski de daha yüksektir (23). Luminal A'ya göre daha yüksek oranda tam veya parsiyel yanıt görülür, ancak HER2 pozitif ve triple negatife kıyasla daha düşüktür (27,28).

Luminal B HER2 pozitif alt tip: HER2 pozitif grup, ER pozitif, PR pozitif veya negatif olabilirler. Yüksek HER 2 ekspresyonu mevcuttur. HER2-pozitif Luminal B tümörlerde, özellikle anti-HER2 tedavilerin kullanılmasıyla birlikte prognoz görece olumludur. Ancak tümör içi heterojenite varlığı ve düşük progesteron reseptörü düzeyleri, tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir (29).

HER2 pozitif subtip, tarihsel olarak kötü prognoza sahip olup, bu tümörlerde, trastuzumab gibi hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesiyle sonuçlar iyileşmiştir (25,26). Özellikle ilk 5 yılda yüksek nüks riski vardır. Beyin ve karaciğer gibi organlara uzak metastaz yapabilir (23,25). Beyin ve karaciğer metastazı eğilimi belirgindir, bu da tümörün agresif doğasına işaret eder (23). Neoadjuvan kemoterapiye yüksek düzeyde yanıt alınır; pCR oranı %17,4–45,2 arasında değişmektedir (26,27,30).

Triple negatif meme kanseri hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin olmaması ve tümörün agresif doğası nedeniyle en kötü prognoza sahiptir (23,24). En çok 40 yaşın altındaki kadınlarda görülür. İlk 5 yılda nüks riski en yüksek alt tiptir; akciğer, kemik ve beyin gibi organlara yayılabilir (23,25). Özellikle akciğer ve beyin metastazları ile ilişkili subtiptir (23). Neoadjuvan kemoterapiye güçlü yanıt verir. Luminal A ve B'ye kıyasla daha yüksek tam yanıt oranı görülür; ancak HER2 pozitif kadar yüksek değildir (27,28).

Özet olarak: Meme kanserinin alt tipini bilmek, en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesine yardımcı olurken, moleküler sınıflandırma sadece prognozun belirlenmesinde değil, aynı zamanda hedefe yönelik tedavinin planlanmasında da yararlıdır.

Bu nedenle, rutin histopatolojik raporlamanın bir parçası olarak alt tiplerin belirlenmesi büyük önem taşır.

2.2.3. Histolojik sınıflama

2.2.3.1. Duktal karsinoma in situ

DKİS, invaziv olmayan bir meme lezyonu olup, organize mamografik tarama programlarının yaygınlaşmasıyla tanı oranlarında artış gözlenmiştir. Taramanın yaygın olduğu ülkelerde meme kanseri tanılarının yaklaşık %20'sini DKİS oluşturmaktadır.

DKİS, malign epitel hücrelerinin süt kanalları içerisinde sınırlı kalmasıyla karakterize edilir; çevre dokuya invazyon yoktur. Bu nedenle, invaziv karsinomun öncülü olarak kabul edilir. Histopatolojik özelliklerine göre DKİS; düşük dereceli, orta dereceli ve yüksek dereceli olarak üç gruba ayrılır. Yüksek dereceli DKİS, invaziv kansere ilerleme açısından daha yüksek risk taşır (31).

Mamografi, DKİS'in tanısında birincil görüntüleme yöntemidir ve sıklıkla kalsifikasyonlarla kendini gösterir. Mamografik olarak tanı konan DKİS olgularının büyük çoğunluğunda lineer ya da segmental dağılım gösteren kalsifikasyonlar saptanır (32).

MRG, özellikle mamografinin yetersiz kaldığı durumlarda DKİS'i saptamada daha duyarlıdır. MRG'de DKİS, sıklıkla kitle dışı kontrastlanma veya halkasal (clustered ring) kontrastlanma ile izlenir. Segmental ya da lineer dağılım gösteren bu lezyonlar genellikle plato veya persistan zaman-intensite eğrisi tipindedir. Yüksek dereceli DKİS'ler, düşük derecelilere kıyasla daha hızlı kontrastlanma ve washout eğrisi ile karakterizedir (33).

USG, DKİS için mamografi ve MRG'ye göre daha az duyarlıdır. DKİS, USG'de kitle dışı alan ya da kalsifikasyon şeklinde izlenebilir.

Stereotaktik biyopsi, özellikle mamografi ile saptanan nonpalpabl lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılır. Mamografik rehberlik ile alınan örnekler histopatolojik incelemeye gönderilir.

MRG eşliğinde biyopsi, mamografi ya da USG ile görüntülenemeyen lezyonların tanısında kullanılır. Özellikle BRCA1/BRCA2 mutasyonu taşıyan yüksek riskli hastalarda non-kalsifiye DKİS'i saptamada etkilidir (34).

DKİS olgularının çoğu, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmaksızın veya gerektiğinde eklenerek meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilir. SLNB ihtiyacı hastalığın

yaygınlığına ve hastanın tercihine bağlıdır (31). Çok odaklı (multisentrik) hastalık, büyük tümör hacmi veya kesin tedavi tercih eden hastalar için genelde mastektomi tercih edilir.

2.2.3.2. Lobüler karsinoma in situ

LKİS, terminal duktal-lobüler üniteye ortaya çıkan, kohezyon göstermeyen hücrelerin invaziv olmayan proliferasyonudur. LKİS, bilateral artmış invaziv meme karsinomu riski için bir belirteç olarak kabul edilir ve invaziv lobüler karsinomun zorunlu olmayan bir öncüsü olarak da davranabilir (35). LKİS, in situ meme örneklerinin yaklaşık %5,3'ünü oluşturur ve sıklıkla başka nedenlerle yapılan biyopsilerde tesadüfen saptanır (36).

LKİS, morfolojik özellikler ve tümör biyolojisine göre üç ana alt tipe ayrılır: Klasik LKİS: En sık görülen alt tiptir. Klasik LKİS genellikle invaziv kansere ilerleme riski düşük olan bir lezyondur (35). Florid LKİS: Klasik LKİS'ye göre daha belirgin hücresel proliferasyon, artmış hücre yoğunluğu ve sitolojik atipi ile karakterizedir. Florid LKİS, invaziv lobüler karsinoma ilerleme riski daha yüksek olan bir alt tiptir (35). Pleomorfik LKİS: bol sitoplazmalı, büyük, pleomorfik hücreler ve sık nekroz ile karakterizedir. Genellikle kalsifikasyonlarla birlikte ve DKİS ile ayırt edilmesi zor olabilir. Pleomorfik LKİS, klasik LKİS'e kıyasla daha agresif kabul edilir ve invaziv kansere eşlik etme riski daha yüksektir (35).

LKİS'in görüntüleme bulguları, alt tipe ve kullanılan görüntüleme modalitesine göre değişiklik gösterebilir: Mamografi: Klasik LKİS genellikle mamografide görünmez, çünkü belirgin kitle oluşturmaz ve kalsifikasyon içermez. Ancak pleomorfik LKİS, DKİS'i taklit edebilecek şekilde kalsifikasyonlarla izlenebilir (35). Ultrasonografi: LKİS genellikle ultrasonografide saptanmaz çünkü belirgin bir lezyon oluşturmaz. Ancak bazı kalsifikasyon varlığı durumlarında belirsiz veya şüpheli bulgular saptanabilir. MRG: Mamografi ve ultrasonografi ile tanı koymanın zor olduğu durumlarda MRG daha duyarlıdır. Ancak LKİS'e özgü belirgin bir görüntüleme paterni bulunmadığından, benign ya da malign diğer lezyonlardan ayırımı zor olabilir.

LKİS tanısı esas olarak, tru-cut biyopsi veya eksizyonel biyopsi ile elde edilen doku örneklerinin histopatolojik incelemesiyle konur. İmmünohistokimya, tanının doğrulanmasında kritik rol oynar. LKİS'in yönetimi, alt tipe ve eşlik eden invaziv kanserin varlığına bağlı olarak değişir.

2.2.3.3. İnvaziv karsinom

İnvaziv karsinom (İK), meme kanserinin en yaygın türüdür ve tüm invaziv meme kanseri tanılarının yaklaşık %70–80’ini oluşturur.

İK ağırlıklı olarak kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde tanı almaktadır. IDC insidansı dünya genelinde, özellikle gelişmiş ülkelerde artış göstermektedir. Bu artış; yaşlanan nüfus, hormonal etkiler ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörlere bağlanmaktadır. Başlıca risk faktörleri arasında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları, alkol tüketimi ve hormonal dengesizlikler yer almaktadır. Erken tanı ve müdahale, sağkalım oranlarını anlamlı şekilde artırmakta ve nüksü azaltmaktadır (37).

İK, süt kanallarından kaynaklanan ve çevre meme dokusuna invazyon gösteren kanser hücreleriyle karakterizedir. En sık görülen histolojik alt tipi, belirgin özel histolojik özelliği olmayan “İnvaziv Karsinom – Spesifik Olmayan Tip (İK-NOS)”dır. Tümör derecelendirmesi, Scarff-Bloom-Richardson sistemi temelinde yapılır; bu sistemde tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite değerlendirilir. Yüksek dereceler (grade 3), kötü prognoz ve daha agresif biyoloji ile ilişkilidir (38,39).

İK en sık lenf nodları, kemik, karaciğer ve beyne metastaz yapar. Moleküler alt tip, metastazın hedef organlarını etkiler: Luminal alt tipler: genellikle kemik ve visseral organlara metastaz yapar. HER2 pozitif: sıklıkla beyin ve karaciğere yayılır. Triple negatif: özellikle akciğer ve beyne olmak üzere uzak metastaz riski en yüksek alt tiptir (40).

İK’nın görüntüleme özellikleri kullanılan modaliteye göre değişkenlik gösterir. Mamografide İK genellikle düzensiz şekilli, spiküle kenarlı kitleler olarak izlenir. Bu bulgular genellikle Luminal A ve Luminal B alt tipleri ile ilişkilidir; bu alt tiplerin daha yavaş seyirli bir biyolojik davranışa sahip olduğundan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (41). Buna karşılık, triple negatif meme kanseri daha çok yuvarlak veya oval şekilli, düzgün sınırlı kitleler olarak izlenir ve bu da bazen benign lezyonları taklit etmesine neden olabilir (41). Şüpheli kalsifikasyonlar, genellikle HER2 pozitif alt tiplerde daha sık görülür (41). Ultrasonografide İK çoğunlukla hipoekoik, spiküle veya belirsiz sınırlı kitleler şeklinde izlenir. Luminal A ve Luminal B tümörlerinde sıklıkla posterior akustik gölgelenme gözlenirken, HER2 pozitif tümörler daha çok artmış vaskülarite ve kalsifikasyon ile kendini gösterir (40). Öte yandan triple negatif, düzgün sınırlı ve posterior akustik artış gösteren lezyonlar olarak görülebilir, bu da iyi huylu lezyonlardan ayırt edilmesini zorlaştırır (42).

MRG, moleküler alt tiplerle güçlü korelasyon gösteren detaylı görüntüleme özellikleri sağlar. Dinamik kontrastlı MRG’de: Luminal A ve B subtipler, periferi boyunca

kontrastlanma, persistan veya plato şeklinde zaman-intensite eğrisi gösterir (43). HER2 pozitif subtip: heterojen kontrastlanma ve washout tipi eğri gösterir. Triple negatif: hızlı kontrastlanma ve washout eğrisi ile karakterizedir (44). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme de ek fayda sağlar. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri, triple negatif gibi daha agresif alt tiplerde daha düşük bulunur (43).

İK'nın biyolojik davranışını anlamada radyolojik-patolojik korelasyon hayati önemdedir: Rim kontrastlanma, triple negatif subtipde sık görülür, agresif biyolojiyi yansıtır (44). İntralezyonel nekroz, triple negatif ve HER2 pozitif alt tiplerde daha yaygındır. Peritümöral ödem, triple negatif ve HER2 pozitif tümörlerle ilişkilidir. Kalsifikasyonlar, en sık Luminal B ve HER2 pozitif tümörlerde görülür (41).

Tedavi kararlarının verilmesinde görüntüleme bulguları yönlendirici olabilir. Neoadjuvan kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve cerrahi planlama, tümör yaygınlığı, yanıt tahmini ve multifokalitenin değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir (44).

2.2.3.4. İnvaziv lobüler karsinom (İLK)

İLK, meme kanserinin histolojik alt tipleri arasında ikinci en sık görülenidir ve tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10–15'ini oluşturur (45,46). Genellikle postmenopozal kadınlarda daha sık görülür ve diğer meme kanseri alt tiplerine göre tanı yaşı daha yüksektir (46).

İLK, hücrelerin stroma içerisinde tek sıra hâlinde veya küçük kümeler halinde dağınık şekilde infiltrasyon gösterdiği diskohesif büyüme paterniyle karakterizedir (45). Bu paterne, CDH1 geni tarafından kodlanan hücre adezyon molekülü E-kadherin kaybı neden olur, bu durum İLK'nın temel ayırt edici özelliğidir (45).

İmmünohistokimya (İHC), İLK'nın tanısında ve karakterizasyonunda kritik rol oynar. İLK olgularının büyük çoğunluğu ER ve PR pozitifdir, bu da onları HR+ tümörler yapar (45,47). Ancak, HER2 genellikle negatiftir, bu da HER2 hedefli tedavi seçeneklerini sınırlandırır (45,47).

İLK tanısı genellikle tru-cut biyopsi veya eksizyonel biyopsi ile konur. Şüpheli meme lezyonlarında yeterli histolojik değerlendirme ve İHC yapılabilmesi için tru-cut biyopsi tercih edilir (45). Ancak, görüntüleme ve biyopsi bulguları arasında uyumsuzluk varsa veya kesin tanı konamamışsa eksizyonel biyopsi uygulanır (45).

İLK, yaygın infiltratif paterni nedeniyle görüntülemelerde tanısız zorluklar yaratır. Mamografi, İLK için duyarlılığı düşük bir yöntemdir; çünkü İLK genellikle belirgin kitle

oluşturmaz ve meme dokusuna tek sıra halinde yayılarak ilerler (48). Ultrasonografi, mamografiye göre daha duyarlıdır ve genellikle tamamlayıcı yöntem olarak kullanılır (48).

MRG, İLK'nın saptanmasında en duyarlı yöntemdir, özellikle mamografi ve ultrasonun yetersiz kaldığı olgularda tercih edilir (45,48). MRG aynı zamanda hastalığın yaygınlığını belirlemede de etkilidir, çünkü İLK sıklıkla multifokal veya multisentrik özellik gösterir. Görüntüleme bulguları çoğunlukla tanımlanması zordur, T2A görüntülerde sinyal artışı ve benign lezyonları taklit edebilecek kontrast tutulum paternleri gözlenebilir (45,48).

İLK, diğer meme kanseri alt tiplerinden farklı olarak atipik bölgelere metastaz yapma eğilimindedir. Özellikle over, meninksler ve serozal yüzeyler gibi alanlara yayılım göstermesi klinik yönetimi zorlaştırabilir (49). Bu metastatik yayılım paterninin, E-kadherin kaybı ile ilişkili olduğu ve tümör hücrelerinin dolaşım sistemine daha kolay yayılmasını sağladığı düşünülmektedir (50).

Ayrıca, İLK'nın geç dönem nüks yapma olasılığı daha yüksektir, özellikle hormon reseptör pozitif olgularda bu durum daha belirgindir (49). Bu nedenle İLK hastalarında uzun süreli takip ve biyolojisine özel tedavi stratejilerinin planlanması önemlidir (47).

İLK, diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında kemoterapiye daha az duyarlıdır, bu da tedavi seçeneklerini kısıtlayabilir (46). Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler alanında gelişmeler yaşanmıştır. CDK4/6 inhibitörleri, hücre döngüsünü hedefleyerek HR+, HER2- İLK tedavisinde endokrin tedaviyle kombine kullanıldığında etkinlik göstermiştir (47). Ayrıca, yüksek tümör mutasyon yükü olan veya endokrin tedaviye direnç geliştirmiş hastalarda immünoterapi uygulamaları giderek ilgi görmektedir (47). İLK prognozu, spesifik alt tipi olmayan invaziv karsinom (NOS) ile karşılaştırıldığında genellikle daha kötüdür. Bunun temel nedenleri geç nüks ve atipik bölgelere metastaz eğilimidir (49). Bununla birlikte, tanısal teknikler, hedefe yönelik tedaviler ve biyolojisine dair artan bilgi sayesinde son yıllarda prognozda belirgin iyileşme sağlanmıştır (47).

İLK, kendine özgü epidemiyolojik, histopatolojik ve moleküler özelliklere sahip, ayırt edici bir meme kanseri alt tipidir. E-kadherin kaybı ve hormon reseptör pozitifliği, hem tanıda hem de tedavi planlamasında temel belirleyicilerdir. Tanı tekniklerindeki gelişmeler, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin artması ve hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması sayesinde hasta sonuçları iyileşmektedir. Ancak bu alt tipe özgü zorlukların üstesinden gelebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.2.3.5. Medüller karsinom

Medüller karsinom, invaziv meme kanserinin nadir bir alt tipidir ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1–5’ini oluşturur. Genellikle BRCA1 mutasyonları ile ilişkilidir ve daha çok genç kadınlarda görülür (51).

Genellikle triple negatif (ER-, PR-, HER2-) fenotipe sahiptir, ancak yüksek immünojenisitesi ve lenfositik infiltrasyonu nedeniyle diğer üçlü negatif meme kanserlerine göre daha iyi prognoza sahiptir (51).

Agresif histolojik özelliklerine rağmen, medüller karsinom, düşük lenf nodu metastazı oranı ile invaziv karsinoma kıyasla görece iyi prognoza sahiptir (51).

Standart tedavi; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içerir. BRCA1 mutasyonlarının varlığı, hedefe yönelik tedaviler için fırsatlar sunabilir (51).

2.2.3.6. Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom, diğer adıyla kolloid karsinom, ekstrasellüler müsin varlığıyla karakterize edilen nadir bir alt tiptir. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %1–6’sını oluşturur (51,52).

Genellikle ER pozitif ve HER2 negatif olan müsinöz karsinomlar, düşük histolojik dereceye ve minimal lenf nodu tutulumuna sahiptir (51,52). Daha çok yaşlı kadınlarda görülür ve mamografide iyi huylu bir lezyonu taklit edebilen ele gelen bir kitle şeklinde kendini gösterebilir (52).

Müsinöz karsinom, iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Diğer invaziv karsinoma kıyasla 10 yıllık hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) oranları daha yüksektir (52).

Tedavi genellikle cerrahiye içerir. Hormon reseptör pozitif olgularda adjuvan endokrin tedavi önerilir. Hastalığın yavaş seyirli doğası nedeniyle kemoterapi daha nadiren tercih edilir (52).

2.2.3.7. Tübüler karsinom

Tübüler karsinom, tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %5’ini oluşturan nadir bir alt tiptir. Tübül yapısı oluşturan büyüme paterni nedeniyle bu adı alır (51).

Tübüler karsinom genellikle düşük derecelidir ve hormon reseptör pozitifliği (ER+, PR+) ile kuvvetli şekilde ilişkilidir. Lenf nodlarına metastaz yapma olasılığı düşüktür ve

sıklıkla erken evrede tanı alır (51). Daha çok genç kadınlarda görülür ve klinik olarak iyi seyirlidir (51).

Tübüler karsinomun prognozu mükemmeldir. 10 yıllık DFS ve OS oranları oldukça yüksektir. Bu iyi prognoz, tümörün düşük histolojik derecesi ve hormon reseptör pozitifliğine bağlanmaktadır (51).

Tedavi esas olarak cerrahi içerir. Düşük nüks riski nedeniyle kemoterapi nadiren gereklidir (51).

2.2.3.8. Apokrin karsinom

Apokrin karsinom, granüler eozinofilik sitoplazmalı apokrin hücrelerin varlığı ile karakterize edilen invaziv meme kanserinin nadir bir alt tipidir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1–4'ünü oluşturur (53).

Daha çok yaşlı kadınlarda görülür (53). Apokrin karsinom, diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoza sahiptir ve lokal nüks ile uzak metastaz oranları daha yüksektir. Bu agresif davranış, yüksek histolojik dereceye ve HER2 pozitifliğe bağlanmaktadır (53).

2.2.3.9. Metaplastik karsinom

Metaplastik karsinom, invaziv meme kanserinin nadir ve agresif bir alt tipidir ve tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Bu alt tip, epitelyal ve mezenkimal bileşenlerin birlikte bulunmasıyla karakterizedir (54,55).

Metaplastik karsinom genellikle triple negatif fenotipe sahiptir ve yüksek metastatik potansiyel ile kötü prognoz taşır (54). Sıklıkla hızlı büyüyen, elle hissedilebilen bir kitle olarak kendini gösterir ve daha çok genç kadınlarda görülür (55). Metaplastik karsinomun prognozu, diğer invaziv meme kanserlerine göre daha kötüdür. Lokal nüks ve uzak metastaz oranı yüksektir. Bu agresif davranış, üçlü negatif fenotip ve yüksek histolojik derece ile ilişkilidir (54,55).

2.2.3.10. Mikropapiller karsinom

Mikropapiller karsinom, boş stromal alanlarla çevrili küçük papiller hücre tomurcukları ile karakterize edilen invaziv meme kanserinin nadir bir alt tipidir. Bu alt tip sıklıkla lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (56,57).

Mikropapiller karsinom genellikle yüksek histolojik dereceye ve yüksek lenf nodu metastaz oranına sahiptir (56,57). Daha çok yaşlı kadınlarda görülür ve genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir (57).

Mikropapiller karsinom, lokal nüks ve uzak metastaz oranlarının yüksekliği nedeniyle kötü prognoza sahiptir. Bu agresif davranış, yüksek histolojik dereceye ve lenfovasküler invazyona bağlanmaktadır (56).

2.3. MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

2.3.1. Ultrasonografi

USG, meme kanserinin tanı ve başlangıç evrelemesinde özellikle kitle özelliklerinin değerlendirilmesi ve aksiller lenf nodlarının (ALN'ler) incelenmesinde temel bir rol oynar ve patolojik tanı için ince iğne veya tru-cut biyopsiye klavuzluk sağlayabilir.. İnvaziv olmayan yapısı, maliyet etkinliği ve geniş erişilebilirliği nedeniyle klinik uygulamalarda değerli bir araçtır.

Memede şikayet ile başvuran 40 yaş altı kadın hastalarda, gebelikte, yoğun meme dokusu varlığında, palpe edilen kitlelerin sıvı veya solid yapısını ayırt etmede en ideal görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir. USG, hasta anamnezi ile birlikte değerlendirildiğinde yağ nekrozu, lipomlar, hamartomlar ve 25 yaş altındaki hastalarda fibroadenom gibi solid lezyonların tipik ultrason özellikleri nedeni ile tru-cut biyopsi gerekmeden teşhis almayı sağlayabilir.

Tümör boyutu, meme kanseri evrelemesinde kritik bir faktördür. Konvansiyonel US, meme tümörlerinin maksimum çapını doğru bir şekilde ölçebilir ve bu ölçüm patolojik tümör boyutu ile korelasyon gösterir (58,59). US'de gözlenen düzensiz tümör şekli, aksiller lenf nodu metastazı (ALNM) ve yüksek histolojik derece ile güçlü şekilde ilişkilidir (60,61).

USG ile gözlenen meme tümörü sınırları önemli prognostik bilgiler sağlar. Düzensiz veya spiküle sınırlar, maligniteyi işaret eder ve ALNM olasılığı ile ilişkilidir (58,59). Ayrıca, USG'de tümörlerin iç eko paternleri de ALNM için anlamlı bir öngörüdür. Heterojen veya karışık iç eko paternleri, hızlı kanser hücresi proliferasyonu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (58).

Meme tümörlerinde mikrokalsifikasyonlar malignitenin yaygın bir özelliğidir. USG bu kalsifikasyonları saptayabilir ve bu bulgular, bağımsız olarak ALNM ile ilişkilidir (62). Diğer bir USG bulgusu olan yapısal bozulma (architectural distortion) da lenf nodu metastazı için güçlü bir öngörüdür (62).

USG, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde oldukça etkilidir. 3 mm'nin üzerinde kortikal kalınlık, metastatik tutulum için güvenilir bir göstergedir (59,63). Diğer morfolojik özellikler arasında düzensiz lenf nodu şekli, yağlı hilusun yokluğu ve artmış vaskülarite, ALNM ile ilişkili olan bulgular arasındadır (61).

USG'nin bir bileşeni olan Renkli Doppler ultrasonografi, aksiller lenf nodları içindeki kan akımı hakkında bilgi sağlar. Özellikle periferik veya karışık akım paternlerinin artışı, metastatik hastalıkla korelasyon göstermektedir (60). Bu vasküler paternler, iyi huylu ve kötü huylu lenf nodlarının ayırımında kullanışlıdır.

USG, meme kitlelerinin ve aksiller lenf nodlarının karakterizasyonunda yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Çalışmalarda, lenf nodu değerlendirmesi için duyarlılık %79,5 ile %94,1; özgüllük ise %83,0 ile %98,0 arasında rapor edilmiştir (64). Bu veriler, konvansiyonel US'nin klinik pratikteki güvenilirliğini vurgulamaktadır.

USG, meme kanserinin preoperatif evrelemesinde temel araçlardan biridir. Tümör boyutu, şekli ve lenf nodu durumu hakkında detaylı bilgi sağlar ve bu veriler, klinik evre belirlenmesi ve tedavi kararlarının yönlendirilmesi açısından kritiktir (65).

USG özelliklerinin, klinik ve patolojik parametrelerle birleştirildiği ileri düzey öngörü modelleri, ALNM'yi tahmin etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu modeller; tümör boyutu, Ki-67 ekspresyonu ve lenf nodu kortikal kalınlığı gibi değişkenleri içermekte olup, metastazı tahmin etmede yüksek doğruluk sağlamaktadır (66).

USG'nin doğruluğu, büyük ölçüde operatörün deneyim ve becerisine bağlıdır. Görüntü yorumlamasındaki farklılıklar, tanısal doğrulukta tutarsızlıklara yol açabilir (64).

USG yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, kusursuz değildir. Mikrometastaz veya düşük hacimli hastalık durumlarında yanlış negatif sonuçlar oluşabilir. Öte yandan, reaktif lenf nodu değişiklikleri, yanlış pozitif bulgulara neden olabilir (63).

USG'nin, kontrastlı ultrasonografi (CEUS) ve shear wave elastografi (SWE) gibi ileri görüntüleme teknikleriyle entegrasyonu, tanısal doğruluğu artırabilir. Bu teknikler, tümörlerin vaskülaritesi ve sertliği hakkında ek bilgiler sağlayarak malignite ve metastatik potansiyelin değerlendirilmesinde yarar sağlar (62).

Sonuç olarak, ultrasonografi, meme kanserinin tanı ve evrelemesinde temel bir araçtır. Tümör özelliklerinin ve aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi yoluyla tedavi planlaması için hayati bilgiler sağlar. Bazı sınırlılıklarına rağmen, görüntüleme teknikleri ve öngörü modellerindeki devam eden gelişmeler, USG'nin klinik faydasını artırması yönünde umut vaat etmektedir.

2.3.2. Mamografi

Konvansiyonel mamografi, onlarca yıldır meme kanseri tarama ve tanısında temel bir yöntem olmuştur. Yaygın kullanımına rağmen, özellikle yoğun meme dokusunda çeşitli teknik kısıtlamalara sahiptir ve hem tarama hem de tanı ortamlarında bazı zorluklarla karşılaşmaktadır. Mamografi, meme kanseri taramasında altın standart olarak kabul edilir. Yılda bir kez, 40-70 yaş aralığındaki asemptomatik kadınlara tarama MG'sinin yapılması önerilir. Mamografinin tanısız kullanım endikasyonları şunlardır: ele gelen kitle, meme cildinde kalınlık artışı ve renk değişiklikleri, meme başı retraksiyonu, sürekli meme ağrısı, meme başı akıntısı, yeni tanı almış meme kanseri ve NAKT sonrası kontrol görüntüleme.

Konvansiyonel mamografi, screen-film mamografi ve dijital mamografiyi içermekle birlikte çeşitli yapısal sınırlamalara sahiptir. Bu sınırlamalardan en önemlilerinden biri, yoğun meme dokusunda duyarlılığın azalmasıdır. Özellikle genç kadınlarda yaygın olan yoğun meme yapısı, küçük tümörlerin gizlenmesine yol açarak yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (67,68). Bu maskelenme etkisi, özellikle 50 yaş altı kadınlarda meme kanserinin tespitini geciktirebildiği için önemli bir sorundur (68).

Diğer bir sınırlama ise yanlış pozitif oranlarının yüksek olmasıdır. Yanlış pozitif sonuçlar gereksiz biyopsilere, hasta kaygısına ve sağlık hizmeti maliyetlerinin artmasına neden olabilir. Ayrıca, mamografi iyonizan radyasyon maruziyetine yol açar; ancak dozlar genellikle düşüktür.

Konvansiyonel mamografi genellikle iki standart görüntü içerir: kraniyokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) görüntüleri. CC görüntüleri, memenin yukarıdan aşağıya sıkıştırılması ile alınan görüntü iken, MLO görüntüleri, yanlamasına bir açıyla sıkıştırılması ile alınan görüntüdür (69). Bu görüntüleri; kalsifikasyonlar, kitleler ve yapısal bozulmalar gibi anormalliklerin saptanması için temel öneme sahiptir.

MLO görünümü, meme kanserlerinin büyük bölümünün bulunduğu üst dış kadranın görüntülenmesinde özellikle yararlıdır (69). Ancak, yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda bu görüntülerin etkinliği azalabilir çünkü üst üste binen doku lezyonları maskeleyebilir (67,68).

Yoğun meme dokusu, konvansiyonel mamografi için önemli bir zorluktur. Mamografinin duyarlılığı yoğun memelerde azalır, çünkü hem tümörler hem de yoğun meme dokusu mamogramlarda dens görünür; bu da aralarındaki ayrımın zorlaşmasına neden olur (67,68). Bu sınırlama, yoğun meme yapısına daha sık sahip olan genç kadınlar için özellikle önemlidir (68)

Yoğun memelerde mamografinin duyarlılığındaki azalma, gecikmiş tanılara ve daha kötü klinik sonuçlara yol açabilir (68). Bu sorunu aşmak için, ultrasonografi ve MRG gibi tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri, yoğun meme yapısına sahip kadınlarda sıklıkla önerilmektedir (67,68).

Mamografi, asemptomatik kadınlarda meme kanseri taraması için birincil görüntüleme yöntemidir. Erken evrede tümör tespiti sayesinde meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (69). Ancak, mamografi taramasının etkinliği yaş ve meme yoğunluğuna göre değişkenlik gösterir. 50 yaş üstü kadınlarda meme yoğunluğu azaldığı için mamografi daha etkilidir (69).

Yoğun meme yapısına sahip kadınlarda ise mamografi tek başına yeterli olmayabilir. Yapılan çalışmalar, mamografiye ek olarak uygulanan ultrasonografinin, bu popülasyonda tespit oranını artırdığını göstermiştir (68).

Tanısal ortamlarda mamografi, ele gelen kitle veya meme başı akıntısı gibi semptomları olan kadınların değerlendirilmesinde kullanılır. Yoğun memelerde duyarlılığı daha düşük olsa da, mamografi kalsifikasyonlar ve yapısal bozulmaları saptamada hala değerli bir yöntemdir (69).

Mamografi, meme kanserini erken evrede saptamada etkilidir. Bu durum, tedavi sonuçlarını ve sağkalım oranlarını artırır (69). Mamografi, dünya genelinde yaygın olarak mevcut ve ulaşılabilir bir yöntemdir. Bu özelliği sayesinde, birçok bölgede meme kanseri taramasında pratik bir araç olarak kullanılmaktadır. MRG gibi diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, mamografi görece olarak daha ucuzdur (69).

Mamografi, yüksek oranda yanlış pozitif sonuca neden olabilir. Bu durum, gereksiz biyopsilere, hasta anksiyetesine ve sağlık sistemi üzerindeki yükün artmasına neden olur. Ayrıca, özellikle yoğun meme dokusunda yanlış negatif oranı da yüksektir (70). Mamografide alınan radyasyon dozu düşük olsa da, zamanla tekrarlayan maruziyet özellikle yüksek meme kanseri riski taşıyan kadınlar için risk oluşturabilir (69). Mamografinin duyarlılığı, yoğun meme dokusunda önemli ölçüde azalmaktadır. Bu durum, özellikle genç kadınlarda tümör saptamada mamografinin etkinliğini azaltır (67,68).

Ultrasonografi, özellikle yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda mamografiye tamamlayıcı bir yöntem olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Mamografiye göre çeşitli avantajları bulunmaktadır. Ultrasonografi, yoğun meme dokusunda tümör saptamada mamografiden daha duyarlıdır (67,68). Ultrasonografi iyonizan radyasyon içermez, bu da onu genç kadınlar için daha güvenli bir seçenek haline getirir (68). Ultrasonografi,

mamografiye kıyasla daha yüksek oranlarda yanlış pozitif sonuç verir, bu da gereksiz biyopsilere yol açabilir (68,70). Ultrasonografinin doğruluğu, uygulayıcının deneyimi ve becerisine bağlıdır. Bu durum, sonuçlarda değişkenliğe neden olabilir.

MRG, meme kanseri tespitinde en duyarlı görüntüleme yöntemidir ve özellikle yüksek riskli kadınlarda tercih edilir. Mamografiye göre çeşitli avantajlar sunar: MRG, özellikle yoğun meme dokularında meme kanserini saptamada en yüksek duyarlılığa sahiptir (67,68). MRG iyonizan radyasyon içermez, bu da uzun süreli kullanımlar için daha güvenli olmasını sağlar (68). Ancak MRG'nin de bazı dezavantajları mevcuttur. MRG, mamografi ve ultrasonografiyle karşılaştırıldığında daha pahalıdır ve erişilebilirliği daha düşüktür (68). MRG, mamografiye kıyasla daha fazla yanlış pozitif sonuca neden olur; bu da gereksiz biyopsilere ve hasta anksiyetesine yol açabilir (67,68).

2.3.2.1. BI-RADS

BI-RADS, ACR tarafından, meme görüntüleme raporlamasında iletişimi ve tutarlılığı artırmak amacıyla geliştirilmiş standartlaştırılmış bir sınıflandırma sistemidir. Görüntüleme bulgularının tanımlanması, malignite olasılığının değerlendirilmesi ve hasta yönetiminin yönlendirilmesi için ortak bir dil sağlar. Sistem; mamografi, ultrasonografi ve MRG gibi tüm ana görüntüleme modaliteleri için geçerlidir ve 5. baskı, bu modaliteler arasında uyumlu bir terim listesi ve kategori yapısı sunmuştur (71,72).

BI-RADS, görüntüleme bulgularını tanımlamak için bir dizi betimleyici terim sunar ve bu sayede raporlamada tutarlılık sağlanır. Kategori 0'dan 6'ya kadar, malignite olasılığı ve hasta yönetimine ilişkin bilgiler içerir (71). Her kategoriye özel takip veya girişimsel işlem önerileri mevcuttur (71).

BI-RADS 0: Bu kategori mevcut görüntülerle bir sonuç çıkarılamadığı durumlarda kullanılır. Önceki görüntülerle karşılaştırma veya değerlendirmenin tamamlanması için ultrasonografi veya MRG gibi ek yöntemler gerekir.

BI-RADS 1: Anormal bulgu bulunmadığı durumlarda kullanılır. Bu kategoride malignite olasılığı son derece düşüktür. Rutin taramalara devam edilmesi önerilir.

BI-RADS 2: Kistler veya fibroadenomlar gibi malignite dışı benign durumları ifade eder. Malignite endişesi olmadığından ileri işlem gerekmez. Rutin takiple devam edilir.

BI-RADS 3: Benign olasılığı yüksek olan lezyonları tanımlar. Malignite olasılığı düşük fakat ihmal edilemez. Kısa vadeli takip önerilir (6, 12 ve 24 ay).

BI-RADS 4: Bu kategori benign görünüm olarak düşünülmeyen, ancak kesin olarak malign olmayan lezyonu tanımlar. Orta dereceli (%2–95) malignite olasılığı mevcuttur. Biyopsi genellikle önerilir, yöntem hasta ve lezyon özelliklerine göre belirlenir. BI-RADS 4 de kendi içinde 3 alt sınıfa ayrılmıştır. BI-RADS 4A (düşük şüphe), 4B (orta şüphe) ve 4C (yüksek şüphe) olarak ayrılarak yönetim kararlarının daha hassas yönlendirilmesi sağlanmıştır.

BI-RADS 5: Malignite ihtimali çok yüksek olan lezyonu tanımlar. Malignite riski %95 üzerindedir. Hızlı tanı biyopsisi önerilir

BI-RADS 6: Tedavi öncesi malign olduğu doğrulanmış lezyon. Tedavi planlaması yapılır.

Her modalite için farklı görüntüleme kriterleri vardır. Kalsifikasyonlar ve yapısal bozulmaların saptanmasında etkilidir. Yoğun memelerde duyarlılığın düşük olması mamaogafinin sınırlılıklarından biridir.

Ultrasonografide kitleler, şekli, sınırları, eko paterni ve posterior özelliklerine göre tanımlanır. Kistik lezyonların karakterizasyonu ve biyopsiye rehberlik edebilmesi USG'nin güçlü yönlerindedir. Operatör bağımlı olması, mikrokalsifikasyonları saptamada daha az etkili olması ise sınırlılık özellikleridir.

Sonuç olarak, BI-RADS sınıflandırma sistemi, meme görüntülemeye standart raporlama ve hasta yönetimi için temel bir yapı sunar. Terimlerin ve değerlendirme kategorilerinin uyumlaştırılması, 5. baskı ile birlikte klinik karar alma süreçlerini ve hasta sonuçlarını iyileştirmiştir. Biyopsi kararlarını yönlendirme ve iletişimi standardize etme kabiliyeti, bu sistemin modern meme kanseri tanı ve tedavisindeki kritik rolünü pekiştirmektedir.

2.3.3. MRG

MRG, meme kanseri tanısı, evrelendirmesi ve tedavi sonrası takibinde güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Mamografi ve ultrasonografinin sunduğu görüntülemeyi tamamlayıcı nitelikte detaylı bilgiler sunan MRG, özellikle yüksek riskli bireylerde ve yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda tanı, tedavi planlaması ve takip süreçlerinde kritik rol oynamaktadır.

2.3.3.1. MRG endikasyonları

Meme MRG, meme kanseri açısından yüksek risk taşıyan kadınlarda tarama amacıyla kritik bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kılavuzlar, bu popülasyonda MRG'nin mamografi ve ultrasonografiye göre üstün olduğunu vurgulamaktadır. Esas kullanım alanları ve endikasyonlarını majör başlıklar altında toplarsak:

- 1) Tarama: BRCA1/BRCA2 mutasyonu taşıyıcıları, ailesel meme kanseri öyküsü, göğüs duvarına radyasyon tedavi almış hastalar
- 2) Tanı ve evreleme amaçlı: mamografi veya ultrasonun yetersiz olduğu yoğun meme dokusuna sahip hastalar, tümörün boyutu ve yayılımının, multifokal ve multisentrik odakların değerlendirilmesi, pektoral kas invazyonunun belirlenmesi
- 3) Tedavi planlaması: neoadjuvan kemoterapi ve ya cerrahi planlanacak hastaların değerlendirilmesi, meme koruyucu cerrahi için uygunluğu belirlemede, neoadjuvan tedavi alan hastalarda ise tedavi yanıtını değerlendirmede
- 4) Postoperatif ve radyoterapi sonrası değerlendirme: cerrahi sonrası nükslerin tespitinde ve fibrozis, radyoterapiye bağlı skar oluşumunun ayırt edilmesinde
- 5) Tarama dışı spesifik durumlar: gebelikte veya laktasyonda meme kanseri değerlendirmede, meme implantlı hastalarda implantı rüptür açısından değerlendirmede

Kontrendike olduğu durumlar: Bunları mutlak ve rölatif olarak 2 gruba ayırabiliriz.

- 1) Mutlak kontrendikasyonlar arasında:, manyetik alan ile uyumsuz metalik implantlar, klipsler veya stentler.
- 2) Rölatif kontrendikasyonlar: ileri evre böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrast madde kullanımı, gebe hastalarda kontrast maddenin uzun dönem etkileri net bilinmediğinden dikkatli kullanılmalıdır.

2.3.3.2. MRG kısıtlılıkları ve tartışmalı alanlar

Yüksek duyarlılığına rağmen meme MRG, düşük özgüllüğü nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara ve gereksiz biyopsilere neden olabilmektedir (73). Bu nedenle lezyon karakterizasyonunun dikkatle yapılması ve klinik bulgularla korelasyonu önemlidir. Meme MRG'nin yüksek maliyeti, özellikle kaynakları sınırlı bölgelerde yaygın kullanımını engellemektedir. Bu sorunu çözmek için kısa protokoller ve maliyet-etkinlik çalışmaları

sürmektedir. MRG, evreleme açısından yüksek doğruluk sunsa da; uzun vadeli cerrahi sonuçlar üzerindeki (lokal nüks, sağkalım gibi) etkisi halen tartışmalıdır (73).

2.3.3.3. Teknik yönler-hasta yönetimi

Premenopozal kadınlarda meme MRG görüntüleme menstüral döngünün doğru aşamasında yapılması önemlidir. Bunun için en uygun zaman menstüral döngünün başlamasından sonraki 7. ve 14. günler arasıdır.

Görüntüleme öncesi standart kontrendikasyonların (kalp stimülatörü, koklear implantlar, ferromanyetik anevrizma klipsleri, vb.) belirlenmesi önemlidir. Bunun yanı sıra, muayenenin sonuçlarını yorumlamak için belirli temel bilgilerin: hormonal durum (menopoz, adet döngüsünün günü, hamilelik, emzirme), kişisel meme kanseri öyküsü (ameliyat tarihi, radyoterapinin bitiş tarihi, aksiyel lenf nodu diseksiyonu öyküsü, kemoterapi veya hormon tedavisi) ve aile öyküsü bilgilerinin toplanması önemlidir.

Hastayı MRG masasına yerleştirmeden önce intravenöz kateter yerleştirilmelidir.

Hasta kollarını başının üzerinde olacak şekilde konumlandırmalıdır. Meme koilleri belirli sayıda artefaktları sınırlamak için çok önemlidir. İncelemeden önce memenin pozisyonu kontrol edilmeli, her iki meme ucu aşağı bakacak şekilde koillere mümkün olduğunca derin yerleştirilmelidir.

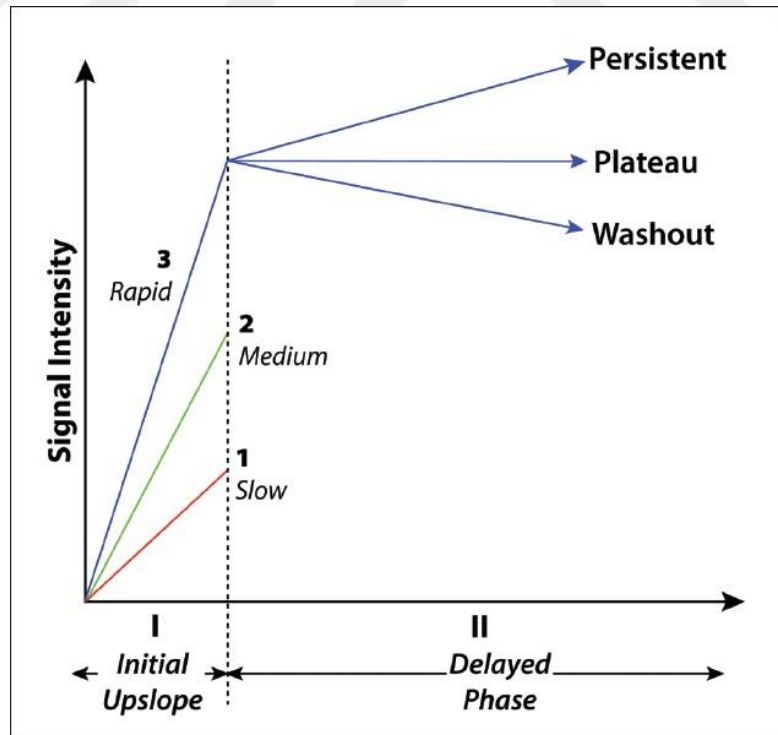
2.3.3.4. Morfolojik ve dinamik sekanslar

T2A görüntülerde sıvı içeren veya ödemli lezyonlar yüksek sinyal özelliği gösterir. Lezyonlarının morfolojik özellikleri, küçük kistler, miksoid fibroadenomlar ve silikon implantların bütünlüğü bu sekansta iyi tanınır (74).

DAG ve ADC Haritalaması: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, serbest su moleküllerinin hareketlerini değerlendirerek hücre yoğunluğu hakkında bilgi verir. DAG, ayrıca neoadjuvan kemoterapi sonrası tedavi yanıtının öngörülmesi ve rezidüel hastalığın saptanmasında da önemli bir rol oynar (75). ADC değerleri, tümörlerin hücreliliğini yansıtır ve malign lezyonların benign lezyonlardan ayırımında kullanılır. Aksiller metastatik lenf nodu, meme kanserinin yayılımını belirlemede kritik bir rol oynar. Lenf nodu değerlendirmesinde DAG ve ADC haritalaması, metastatik lenf nodlarını saptamada yardımcı olabilir. Ancak, bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü araştırmalar arasında farklılık gösterebilir.

Meme MRG'de en sık kullanılan sekans T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı sekanstır. Kontrast enjeksiyonundan önce T1A görüntü elde edilir ve sonrasında gadolinyum içeren bir kontrast maddenin intravenöz uygulanmasından sonra seri şekilde görüntü alımı 5 ile 7 dakika boyunca devam eder. Görüntü kalitesini optimize etmek için birkaç temel noktaya dikkat etmek gerekir: Gadolinyum enjeksiyonu, 0.1 mmol / kg (veya 0.2 mL / kg) doz ve 20 ml fizyolojik salin ile yıkanan 1-2 ml / sn'lik bir akış hızı ile tekrarlanabilir olmalıdır. Otomatik enjektör kullanılması tavsiye edilir. Dilim kalınlığı 3 mm'ye eşit veya daha az olmalı ve piksel boyutu her iki tarafta 1 mm'den az olmalıdır. Çok düzlemlili rekonstrüksiyon için, voksel optimal olarak izotropik ve 1 mm'den az olmalıdır;

Kontrast madde enjeksiyonundan sonra malign bir tümörde kontrastın pik tutulumu ilk 2 dakika içerisinde gerçekleşir. Malign lezyonun yoğun vaskülarizasyonu nedeni ile çevre dokuya kıyasla hızlı bir kontrast alımı gösterir (75). Bu nedenle kontrast sonrası çok erken fazda, malign lezyonun ile komşu fibroglandüler doku arasındaki kontrast farkı en belirgindir ve değerlendirme için en optimal zamandır. Malign lezyon 2-3 dakikadan sonra kontrastı bırakmaya başladığında komşu fibroglandüler doku ile çok az kontrast farkı kalmış olur, bu da değerlendirmeyi zorlaştırmakla birlikte lezyonların maskelenmesine neden olabilir.



Şekil 2.6. Meme MRG'de dinamik kontrastlanma paternlerini gösteren kinetik eğri şeması (77).

Arka plan parankimal kontrastlanma (APK) paterni, 4 kategoride değerlendirilir: minimal, hafif, orta ve belirgin.

Dinamik değerlendirme için en az 3 zaman noktasına ihtiyaç vardır: Kontrast madde verilmeden önce, post-kontrast 2. dakikada ve sonuncusu geç fazda. 2. dakikada lezyon kontrastlanması pik yaptıktan sonra 3 şekilde ilerleyebilir. 1) kontrastlanmanın progrese olması, 2) sabit kalması-plato çizmesi ve 3) erken yıkanma göstermesi (76).

2.3.3.5. NAKT sonrası MRG

Hasta NAKT tedavisi adlıktan sonra ameliyattan önce meme cerrahı, medikal onkologlar, tümörün tedaviye yanıtını değerlendirmek ve ameliyat planlamasını yapmak için fizik muayene ve görüntülemeyi kullanır. Tedavi sonrası meme MRG görüntülerinin yorumlanması tümör boyutunda ve kontrast tutulumundaki değişikliklere bağlıdır. Tümör boyutunu değerlendirmek için volüm veya çap ölçümleri kullanılabilir.

Onkolojik çalışmalarda, solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri (RECIST 1.1) yaygın kullanılmaktadır. Bu değerlendirmede en az bir boyutta (ölçüm düzlemindeki en büyük çap) ölçüm önerilmektedir. NAKT tedaviye yanıt, RECIST 1.1 klavuzunda 4 kategoride tanımlanmıştır: tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, progrese hastalık.

Görüntülemelerde terapötik yanıt değerlendirirken, eğer rezidü dokuda herhangi kontrastlanma görülmezse tam yanıt olarak raporlanır. Rezidü dokuda kontrast tutulumu görüldüğünde ise, tedavi öncesi tümör boyutu ile karşılaştırılır. RECIST 1.1 kriterlerine göre lezyonda tedaviye parsiyel yanıt bildirmek için lezyonun en uzun çapında en az %30 azalma olması gerekir. Bununla birlikte tedavi sonrası lezyon çapında değişiklik olmadan, kontrast tutulumunda azalma mevcutsa, bu parsiyel yanıt olarak belirlenir.

Tedavi sonrası yanıt değerlendirmede zor noktalardan biri de, tümörün multifokal veya multisentrik olması, yada KOK veya KOK+kitle şeklinde prezente olan kitlelerdir. Bu durumlarda kitlesel sınır çizen en büyük lezyon hedef lezyon olarak belirlenir ve takip görüntülemelerde ölçümler bu lezyondan yapılır.

MRG, rezidü dokuda tedavi yanıtını değerlendirirken “over-estimate” veya “underestimate” gibi yanlış sonuçlar oluşturabilir.

Overestimate, yapan durumların sebeplerinde: fibrozis ve tedaviye bağlı değişiklikler, nekrotik tümörler ve rezidü benign kitleler bulunmaktadır. Underestimate, yapan durumlar içerisinde ise: non-mass tümörler, non-konsantrik küçülme paterni gösteren tümörler, antiangiojenik tedaviler ve geç fazda kontrast tutan foküsler bulunmaktadır. NAKT sonrası fibrozis ve tedaviye bağlı benign değişiklikler gibi postenflamatuar olaylar rezidü dokuyu taklit edebilir.

Fibroadenom ve diğer benign kitlelerin NAKT sonrasında boyut ve kontrastlanması stabil olabilir veya azalabilir. Bu durum, tedavide taksan grubu ilaçlar kullanılanlarda, non-taksan grup ilaç kullanılanlara göre daha fazla görülmektedir.

Tümörlerin NAKT sonrası 3 tip küçülme paterni mevcuttur: tam yanıt, konsentrik küçülme ve non-konsentrik küçülme. Tümör alt tipleri ile ilişkili olarak farkı küçülme paternleri vardır. HER2+ ve TN tümörler sıklıkla konsentrik küçülme gösterirken, lüminal tümörler non-konsentrik küçülme gösterirler. Lüminal tümörlerin konsentrik küçülme gösterme oranları çok düşük olmasına rağmen, non-konsentrik küçülme gösterenlere göre daha iyi sağkalım oranları bildirilmiştir.

Antianjiyojenik tedavi- çalışmalar gösteriyor ki, taksan ve antrasiklin grubu ile tedavi alan hastalarda, meme kanserinin yansıra memedeki mevcut benign lezyonları ve meme parankim arka plan kontrastlanmasını da baskıladığı görülmektedir.

2.3.3.6. NAKT rejimleri

Uygulanacak NAKT rejimi, hastalığın moleküler alt tipine, tümör biyolojisine ve hastaya özgü faktörlere göre belirlenmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan rejimler:

Antrasiklin bazlı rejimler, doksorubisin, epirubisin veya adriamisin ile siklofosamid kombinasyonlarını kapsamaktadır (AC veya EC rejimi). Antrasiklin bazlı rejimler özellikle HER2 pozitif ve triple negatif meme kanseri alt tiplerinde oldukça etkilidir. Ancak, Luminal A ve Luminal B alt tiplerinde etkinlik sınırlı kalmaktadır (77). Antrasiklinlerin en önemli yan etkisi kardiyotoksisite olup, bu nedenle kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (78).

Taksan (T) bazlı rejimler içerisinde, paklitaksel veya dosetaksel, genellikle antrasiklinler veya platin ajanlarla birlikte uygulanır. Taksan bazlı rejimler, tüm alt tiplerde genel olarak etkilidir, ancak HER2 pozitif ve triple negatif alt tiplerinde, hedefe yönelik tedavilerle birlikte kullanıldığında pCR oranlarını anlamlı şekilde artırmaktadır (77). En sık karşılaşılan yan etki nöropati olup, nöropatik hastalığı olan bireylerde dikkatli kullanılmalıdır (78).

Platin bazlı rejimler, sisplatin veya karboplatin, genellikle taksanlar veya antrasiklinlerle kombinasyon halinde kullanılır. Platin bazlı rejimler, özellikle BRCA mutasyonu taşıyan triple negatif ve HER2 pozitif hastalarda umut verici sonuçlar sunmaktadır. Nefrotoksisite ve ototoksisite platin ajanların başlıca yan etkileridir. Bu

nedence tedavi sırasında böbrek fonksiyonlarının ve işitmenin dikkatle izlenmesi gerekir (78).

Trastuzumab, pertuzumab ve diğere HER2'ye yönelik ajanlar, özellikle HER2 pozitif tümörlerde neoadjuvan kemoterapinin etkinliğini anlamlı şekilde artırmaktadır. Çiftli anti-HER2 tedavisi (trastuzumab + pertuzumab gibi) bu alt tipte pCR oranlarını belirgin şekilde yükseltmektedir (77). Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, infüzyon reaksiyonları ve kardiyotoksisite gibi yan etkiler gelişebilir (78).

2.3.3.7. Meme kanserinde moleküler alt tipler ve NAKT

Neoadjuvan kemoterapi, özellikle LİMİK vakalarında tümörü küçültmek ve cerrahi başarısını artırmak amacıyla meme kanseri tedavisinde temel bir yaklaşım haline gelmiştir. NAKT etkinliği, meme kanserinin moleküler alt tiplerine göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu farklılıkların anlaşılması, tedavi protokollerinin bireyselleştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Meme kanseri, hormonal reseptör durumu, HER2 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi moleküler belirteçlere göre sınıflandırılarak Luminal A, Luminal B HER2 negatif, Luminal B HER2 pozitif, HER2 pozitif ve triple negatif meme kanseri olmak üzere alt tiplere ayrılır. NAKT'ye yanıt, bu alt tipler arasında belirgin farklılıklar gösterir.

Luminal A tümörler NAKT'ye en düşük yanıt veren alt tiplerdir. Literatürde bu alt tipte patolojik tam yanıt pCR oranları genellikle %6–8 arasında bildirilmiştir (79). Kemoterapiye duyarlılığı sınırlı olduğundan, Luminal A tümörlerde NAKT seçici olarak uygulanmalıdır. Ancak, tümörün büyük olması ya da başlangıçta cerrahiye uygun olmaması gibi durumlarda NAKT tercih edilebilir (80).

Luminal B tümörlerde pCR oranı Luminal A'ya kıyasla daha yüksektir ve genellikle %10–20 arasında değişmektedir. Ancak bu yanıt, HER2 pozitif ve triple negatif alt tiplerine göre daha düşüktür (79). Cerrahi öncesi tümörü küçültmek ve cerrahi seçenekleri genişletmek amacıyla NAKT sıkça önerilir. Bu alt tipte hedefe yönelik tedavi eklenmesinin pCR oranlarına anlamlı katkı sağlamadığı bildirilmiştir (80).

HER2 pozitif subtipler, NAKT'ye en iyi yanıt veren gruplardan biridir. Trastuzumab gibi HER2 hedefli ajanların kullanımı, özellikle çiftli anti-HER2 tedavi rejimleriyle birlikte, yanıt oranlarını daha da artırmaktadır (77). HER2 pozitif tümörlerde NAKT ile birlikte HER2-hedefli tedaviler (trastuzumab, pertuzumab vb.) standart yaklaşım haline gelmiştir.

Triple negatif, kemoterapiye duyarlılığı en yüksek olan alt tiplerden biridir. pCR oranları genellikle %30–45 arasında değişmektedir. Triple negatif başlığı altındaki bazal-benzeri ve claudin-düşük alt tipler, özellikle antrasiklin ve taksan temelli rejimlere yüksek yanıt vermektedir (79). TNBC’de, hedefe yönelik onaylı bir ajan bulunmadığından kemoterapi ilk tedavi seçeneğidir. Doz yoğun veya platin içeren rejimlerin, pCR oranlarını artırmada etkili olduğu gösterilmiştir (77).



3. GEREÇ YÖNTEM

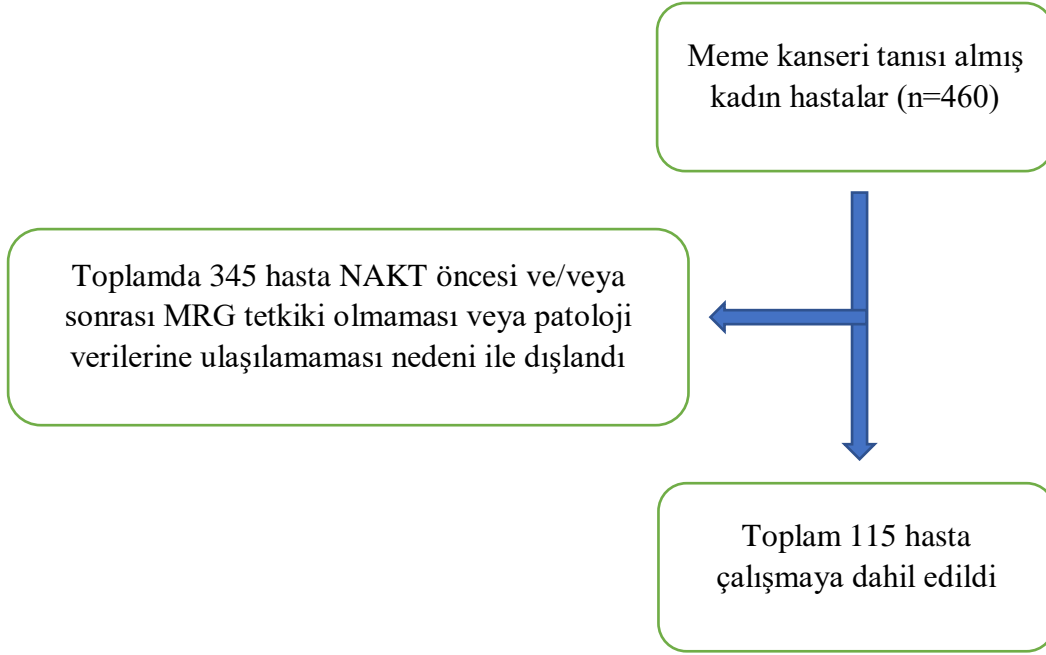
Bu tez için yapılan araştırma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji kliniğinde yürütülmüştür.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

2024/780 protokol numaralı ‘‘Lokal İleri Meme Kanserlerinde Moleküler Alt Tiplere Göre Neoadjuvant Kemoterapi Yanıtını Öngörmeye ADC Değerleri ile Diğer MRG arametrelerinin Katkısının ve Radyolojik - Patolojik Korelasyonunun Değerlendirilmesi’’ isimli çalışmada İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’nın 29.08.2024 tarihli kararı ile etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Eylül 2018-Şubat 2025 yılları arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Meme Radyoloji bölümünde meme kanseri şüphesi nedeni ile tru-cut biyopsi yapılan ve meme kanseri tanısı alan kadın hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan NAKT öncesi evreleme amaçlı, NAKT sonrası tedavi yanıtı değerlendirmesi için meme MRG çekimleri olan olgular tespit edildi. Toplam 460 hastadan, hem NAKT öncesi, hem de NAKT sonrası MRG çekimi bulunan ve patoloji verilerine ulaşılabilen 115 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1). Tedavi öncesi ve/veya sonrası çekimleri eksik olan veya değerlendirme için uygun kalitede olmayan olgular analiz dışında bırakılmıştır.



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hasta şeması

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18.09.2018-28.02.2025 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniğinde meme kanseri şüphesi ile tru-cut biyopsi yapılan ve patolojisi meme kanseri gelen 18 yaş üstü kadın hastalar
- Pre-NAKT ve Post-NAKT MRG çekimi yapılmış olan hastalar
- MRG çekimi BI-RADS protokolüne uygun yapılmış olan hastalar

Çalışmada dışlama kriterleri:

- Erkek hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- MRG’de görüntü kalitesi değerlendirme için optimal olmayan hastalar

3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda tanı anında alınan biyopsi ve cerrahi sonrası elde edilen patoloji sonuçları hastane bilgi sistemi ve patoloji arşivleri üzerinden retrospektif olarak taranmış ve kayıt altına alınmıştır. NAKT uygulanmış hastalarda patolojik değerlendirme, tüm olgularda aynı protokol izlenerek ve aynı sıralama ile gerçekleştirilmiştir.

Tanı anında, tru-cut biyopsi iğnesi ile primer tümörden alınan örnekler histopatolojik olarak değerlendirilmiş; invaziv karsinom alt tipleri hem histolojik hem de moleküler düzeyde raporlandırılmıştır. Tümörün histolojik derecelendirmesi için Nottingham Histolojik Grade Skoru kullanılmıştır. Bu skorlamada tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite ayrı ayrı puanlanarak toplam skor elde edilmiştir. Toplam skor, 3–5 arası: iyi diferansiye (grade 1), 6–7 arası: orta derecede diferansiye (grade 2), 8–9 arası: kötü diferansiye (grade 3) tümör olarak değerlendirilmiştir.

Moleküler alt tip tayininde ER, PR, HER2 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi baz alınarak kategorizasyon yapılmıştır.

NAKT sonrası tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çeşitli patolojik yanıt sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler, tümör dokusundaki rezidü hastalık miktarı ve morfolojik değişiklikleri temel alarak terapötik yanıtı derecelendirir. Literatürde en sık kullanılan sistemler arasında TR/NR (Residual Disease Classification), Chevallier, Sataloff, RCB (Residual Cancer Burden), Denkert-Sinn ve Miller-Payne sınıflamaları yer alır. Bu sistemler arasında bazıları yalnızca meme dokusundaki yanıtı değerlendirirken (örneğin Miller-Payne), bazıları hem meme dokusu hem de aksiller lenf nodlarını birlikte ele alır (örneğin Sataloff) (Tablo 3.1). RCB ise kantitatif bir hesaplama yöntemi sunarak objektif bir skorlamaya olanak sağlar (81). Postop patoloji sonuçlarına göre invaziv karsinom varlığı saptanması durumunda “patolojik tam olmayan yanıt”, invaziv karsinom izlenmemesi durumunda ise “patolojik tam yanıt” olarak sınıflandırılmıştır.

Yapılan çalışmalarda (82), Sataloff sınıflamasına göre N-A ve N-B yanıtları, lenf nodu negatif olarak tanımlanmıştır. N-A, tedavi sonrası metastaz saptanmayan ve terapötik etkisi gözlenen olguları, N-B ise, tedavi sonrası tümör bulunmayan ancak terapötik etkinin gözlenmediği durumları temsil etmektedir. Biz de çalışmamızda, N-A ve N-B yanıtları nod negatif, N-C ve N-D yanıtları ise nod pozitif olarak kategorize ettik (Tablo 3.2).

Tablo 3.1. Sataloff tümör patolojik yanıt sınıflaması

Yanıt kategorisi	Tanım
T-A	Total veya neredeyse total terapötik yanıt (yalnızca izole tümör hücreleri)
T-B	Terapötik etkinin subjektif olarak %50'nin üzerinde olduğu durumlar
T-C	Terapötik etkinin %50'nin altında olduğu ancak gözle görülür etkinin bulunduğu durumlar
T-D	Tedaviye yanıt yok, terapötik etkinin izlenmediği olgular

Tablo 3.2. Sataloff lenf nodu patolojik yanıt sınıflaması

Yanıt kategorisi	Tanım
N-A	Terapötik etki gözlenen, lenf nodu negatif durum
N-B	Terapötik etki gözlenmeyen, lenf nodu negatif durum
N-C	Terapötik etki gözlenen, lenf nodu pozitif durum
N-D	Terapötik etki gözlenmeyen, lenf nodu pozitif durum

3.4. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Olguların görüntülenmesi, NAKT öncesinde ve tedavi sonlanmasını takiben yapılmıştır. Dinamik kontrastlı meme MRG ve DAG, Radyoloji Kliniği’imizde bulunan, 1.5 Tesla General Electric Optima marka cihaz ile özel meme sarmalı kullanılarak yapıldı. Kullanılan multiparametrik meme MRG sekansları aşağıda belirtilmiştir:

Aksiyel T2A sekanslar (TR/TE: 350-500/6-10 ms, kesit kalınlığı 5 mm), aksiyel ve sagittal yağ baskılı T2A sekanslar (TR/TE: 2000-5000/80-120 ms, kesit kalınlığı 5mm), dinamik kontrastlı T1A aksiyel sekanslar (kesit kalınlığı 1,5 mm) ve aksiyel difüzyon ağırlıklı sekanslar (TR/TE: 6000/60 ms, kesit kalınlığı 5 mm)’dir. İntravenöz kontrast madde uygulanmasını takiben, biri kontrast öncesi olmak üzere yaklaşık 4 dakikalık sürede toplam 7 fazdan oluşan dinamik kontrastlı görüntüler elde edilmiştir. DAG sekansında $b=0$ ve $b=800$ mm²/sn olmak üzere iki farklı b değeri kullanılmış, bu çalışmada analizler için $b=800$ mm²/sn değerine ait görüntüler tercih edilmiştir. ADC değerleri, MR cihazı tarafından otomatik olarak hesaplanmış ve görüntüler sistem üzerinde hazır hale getirilmiştir. Ayrıca, kontrastlı görüntülerin her biri, kontrastsız seri ile yazılımsal olarak çıkarılarak dinamik substraksiyon görüntüleri oluşturulmuştur.

3.5. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm meme MRG değerlendirmeleri, postop patoloji sonuçlarındaki yanıt oranları ve diğer parametreler bilinmeden yapılmıştır. Görüntüleme bulgularının raporlamasında, ACR tarafından 2013 yılında yayımlanan BI-RADS 5. baskı kriterleri esas alındı.

Her hastanın, tanı anındaki bazal dinamik meme MRG’si ile birlikte DAG görüntüleri ve ardından NAKT sonrası MRG’si olmak üzere tüm sekansları ayrı ayrı değerlendirildi.

İlk olarak, prekontrast yağ baskısız T1A sekans üzerinden fibroglandüler doku yoğunluğu değerlendirildi ve dört gruba ayrıldı: yağdan zengin, dağınık fibroglandüler, heterojen fibroglandüler, yoğun fibroglandüler. T1A yağ baskısız, T2A yağ baskılı ve

kontrastlı görüntülerde; ciltte fokal veya diffüz kalınlaşma, cilt invazyonu, cilt retraksiyonu, pektoral kas ve göğüs duvarı tutulumu, meme başı invazyonu, peritümöral ve diffüz ödem, nekroz varlığı ve aksiller lenfadenopati olup olmadığı kaydedildi.

Kitlenin lokalizasyonu (sağ/sol meme), sayısı (tek, çok), multisentrik veya multifokal olması ve bazal en uzun çapı, dinamik geç faz kontrastlı görüntülerden elde edildi. Postkontrast erken faz görüntülerden APK durumu değerlendirildi ve dört düzeye ayrıldı: minimal, hafif, orta ve belirgin.

Bazal MRG'de kitlesel ve KOK gösteren lezyonlar saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kitlenin şekli (oval, round, düzensiz/lobüle), lezyon sınırları (düzgün, düzensiz, spiküle), kinetik eğri paternleri (tip 1,2,3) olarak kategorize edildi. ADC haritalarında lezyonun en belirgin kısıtlanma gösteren bölgelerine 3 farklı ROI (region of interest) yerleştirildi. Bu bölgelerden elde edilen ADC değerlerinin ortalaması alınarak sonuçlar mm²/sn cinsinden kaydedildi.

NAKT sonrası MRG'de, fibroglandüler doku, aksiller lenfadenopati, kitlenin en uzun çapı, ADC değeri, APK, kinetik eğri, şekil özellikleri değerlendirildi. Ek olarak, lezyon küçülme paternleri (tam yanıt, konsentrik küçülme, fragmente odaklar, progrese lezyon) post-NAKT görüntülerde değerlendirildi. Pre-NAKT görüntülemeyen farklı olarak, kitle kontrastlanma paternleri, tam yanıt, kitlesel ve heterojen olarak kategorize edildi. Eğer rezidüel kitle mevcutsa, lezyonun tüm özellikleri yeniden tanımlandı ve tedavi sonrası en uzun çap, geç faz görüntüler üzerinden ölçüldü.

Tedavi yanıtı değerlendirmesi RECIST 1.1 kriterlerine göre yapıldı (Tablo 3.3). RECIST 1.1'e göre, pimer tümör lojunda kontrastlanma izlenmeyen hastalar "radyolojik tam yanıt" olarak tanımlandı. Parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresyon gösteren hastalar ise "radyolojik tam olmayan yanıt" olarak kabul edildi.

Tablo 3.3. RECIST 1.1 kriterleri.

Yanıt Kategorisi	Tanım (RECIST 1.1'e göre)
Tam yanıt	Tüm hedef lezyonların tamamen kaybolması.
Parsiyel yanıt	Hedef lezyonun en uzun çapında \geq %30 azalma (referans başlangıç ölçümüne göre).
Stabil Hastalık	PR için gereken azalma yok ama PD için gereken artış da yok.
Progresif hastalık	Hedef lezyonun en uzun çapında \geq %20 veya üzerinde artış olması veya yeni lezyonların ortaya çıkması.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Lokal ileri evre meme kanseri hastalarına ait demografik, klinik, cilt ve komşu yapı bulguları (MRG), neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası MRG görüntüleme verileri ile tümör biyolojisindeki değişimler, radyolojik ve patolojik yanıtlar; uygun şekilde özetlenerek sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile, sürekli değişkenler olan yaş, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör boyutu ve ADC değerleri ise ortalama \pm standart sapma, medyan (min–maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda tüm değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğu belirlenmiştir. Normal dağılım için kabul edilen referans aralık $-1,96$ ile $+1,96$ arasında olup bu sınırlar içinde kalan değişkenler normal olarak değerlendirilmiştir (Kalaycı, 2005). Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ve patolojik yanıt göre kategorik değişkenler arası farkların incelenmesinde Ki-Kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası sürekli (sayısal) değişkenlerin karşılaştırılması için Paired Samples t testi, patolojik yanıt gruplarına göre sayısal veriler arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise Independent Samples t testi uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiş; çok anlamlı sonuçlar için $p < 0,01$ düzeyi ayrıca belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Aralık 2018 ve Şubat 2025 tarihleri arasında meme tru-cut biyopsi ile meme kanseri tanısı alan, NAKT öncesi ve sonrası meme MRG görüntülemesi bulunan 115 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya, meme kanseri tanısı konulan sadece kadın hastalar dahil edildi (n=115). Hastaların yaş ortalaması $51,02 \pm 11,72$ yıl olup, yaşlar 31 ile 80 arasında değişmekteydi. Menopoz durumuna göre, hastaların %43,5'inin (n=50) postmenopozal, %25,2'sinin (n=29) premenopozal dönemde olduğu, %31,3'ünde ise (n=36) menopoz bilgisine ulaşılamadığı görüldü. Lezyonların %50,4'ü (n=58) sağ meme, %49,6'sı (n=57) ise sol meme yerleşimli idi. Lezyon sayısına göre, olguların %67,8'inde (n=78) tek lezyon, %32,2'sinde (n=37) ise multipl lezyon varlığı mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastaların NAKT rejimlerine göre, en sık uygulanan protokolün %49,6 oranında (n=57) AC-T, T veya TC temelli rejimler olduğu görüldü. HER2 pozitif hastalarda kullanılan AC-T + HER2 hedefli tedavi kombinasyonu %20,9 oranında (n=24) uygulanmıştı. Triple negatif meme kanseri gibi daha agresif biyolojik alt tiplere sahip hastalarda, platin bazlı tedavi rejimlerinin (AC-T + Platin + Sitabin) %9,6 oranında (n=11) uygulandığı saptandı. Bununla birlikte, sistem kayıtlarında %20,0 (n=23) oranında olguda tedavi rejimi bilgisine ulaşılamadı. NAKT sonrası gerçekleştirilen cerrahi prosedürler incelendiğinde, olguların %63,5'ine (n=73) MKC, %20,0'ine (n=23) modifiye radikal mastektomi (MRM), %14,8'ine (n=17) total mastektomi ve %1,7'sine (n=2) subkutan mastektomi uygulandığı tespit edildi. Aksiller cerrahiye yönelik olarak hastaların %53,9'unda (n=62) ALND, %46,1'inde (n=53) ise SLNB yapılmıştı. LİMK hastalarının demografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Meme MRG'de en sık izlenen meme paterni, %34,8 oranı ile (n=40) C paterni olup; bunu %27,8 (n=32) ile B paterni, %22,6 (n=26) ile D paterni ve %14,8 (n=17) ile A paterni takip etmiştir. Pre-NAKT dönemde lezyon sınırları, hastaların %48,7'sinde (n=56) irregüler sınırlı, %31,3'ünde (n=36) spiküle sınırlı ve %20,0'sinde (n=23) düzgün sınırlı olarak gözlemlendi. Lezyonlarda nekroz varlığına bakıldığında, olguların %87,8'inde (n=101) nekroz bulunmadığı, %12,2'sinde (n=14) ise nekroz varlığı saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. LİMİK hastalarının demografik ve klinik özelliklerin dağılımı

Değişkenler		Sayı	%
Yaş	Ort.±S.S. (Min.-Max.)	51,02±11,72 (31-80)	
Menopoz durumu	Veri yok	36	31,3
	Premenopoz	29	25,2
	Postmenopoz	50	43,5
Lezyon tarafı	Sağ memede	58	50,4
	Sol memede	57	49,6
Lezyon sayısı	Tek lezyon	78	67,8
	Çok lezyon	37	32,2
NAKT tedavi rejimleri	Bilgi yok	23	20,0
	AC-T, T, TC	57	49,6
	AC-T HER2	24	20,9
	Platin tabanlı (AC-T + PLATİN +SİTABİN)	11	9,6
Cerrahi yöntem	Meme Koruyucu Cerrahi	73	63,5
	Total Mastektomi	17	14,8
	Modifiye Radikal Mastektomi	23	20,0
	Subkutan Mastektomi	2	1,7
Aksiller operasyon yaklaşımı	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	53	46,1
	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu	62	53,9

Tablo 4.2. Hastaların temel MRG bulguları

Değişkenler		Sayı	%
Meme paternleri	A patern	17	14,8
	B patern	32	27,8
	C patern	40	34,8
	D patern	26	22,6
Pre NAKT lezyon sınırları	Düzensiz	23	20,0
	Spiküle	36	31,3
	İrregüler	56	48,7
Pre-NAKT nekroz	Yok	101	87,8
	Var	14	12,2

Kitlenin en uzun çapının ortalaması, pre-NAKT dönemde $31,21 \pm 12,65$ mm (minimum 9 mm – maksimum 74 mm) iken, post-NAKT dönemde ise ortalama rezidü kitle çapı $19,4 \pm 12,2$ mm (minimum 6 mm – maksimum 66 mm) bulundu. Post-NAKT dönemde kitle çapı anlamlı şekilde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$). Lezyonların ADC değerleri incelendiğinde, pre-NAKT ortalama ADC değeri $0,90 \pm 0,15$ (minimum 0,56 – maksimum 1,36) iken; tedavi sonrası bu değer $1,16 \pm 0,21$ (minimum 0,68 – maksimum 1,62) olarak

saptanmış ve bu belirgin artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$) (Şekil 4.1). Kinetik eğri analizinde, pre-NAKT dönemde hastaların %28,7'sinde ($n=33$) tip 1, %21,7'sinde ($n=25$) tip 2 ve %49,6'sında ($n=57$) tip 3 eğri paternleri izlenmiştir. Post-NAKT dağılımda olguların %36,5'inde ($n=42$) tip 1, %0,9'unda ($n=1$) tip 2 ve %17,4'ünde ($n=20$) tip 3 eğri saptanmıştır. Post-NAKT kinetik eğri paternlerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,915$).

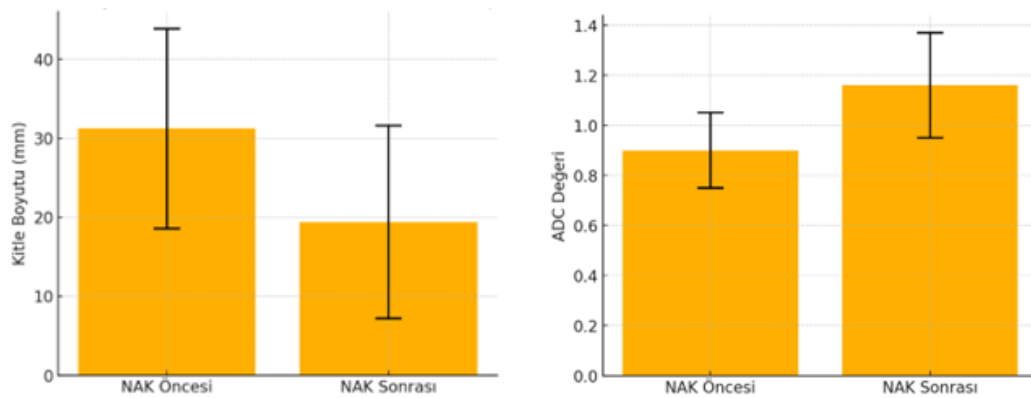
Meme MRG'de lezyonların şekil özelliklerine göre, pre-NAKT dönemde olguların %44,3'ünde ($n=51$) oval, %20,0'sinde ($n=23$) round ve %35,7'sinde ($n=41$) düzensiz/lobüle şekil gözlenmiştir. Post-NAKT dönemde ise bu dağılım sırasıyla %20,9 ($n=24$), %5,2 ($n=6$) ve %28,7 ($n=33$) olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası bu şekil dağılım karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,224$). Pre-NAKT dönemde izlenen kitlesel ve kitlesel+KOK kontrastlanma paternleri, "kitlesel" başlığı altında birleştirilmiştir. Sadece KOK paterni gösteren olgular ise ayrı bir kategori olarak bırakılmıştır. Böylelikle pre-NAKT hastaların %67,8'inde ($n=78$) kitlesel kontrastlanma, %32,2'sinde ($n=37$) KOK paterninde görünüm saptanmıştır. Heterojen kontrastlanma başlangıçta bulunmamaktadır. Post-NAKT dönemde ise %27,8'inde ($n=32$) kitlesel kontrastlanma, %45,2'sinde ($n=52$) KOK paterni ve %27,0'ında ($n=31$) heterojen kontrastlanma gözlenmiştir. Kitle kontrastlanması özelliklerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0,181$).

MRG'de APK paterni, pre-NAKT dönemde hastaların %13,9'unda ($n=16$) minimal, %30,4'ünde ($n=35$) hafif, %21,7'sinde ($n=25$) orta ve %33,9'unda ($n=39$) belirgin kontrastlanma olarak saptanmıştır. Post-NAKT dönemde ise minimal kontrastlanma oranı %34,8 ($n=40$), hafif kontrastlanma %39,1 ($n=45$) ; orta kontrastlanma %16,5 ($n=19$) ve belirgin kontrastlanma %9,6 ($n=11$) seviyelerinde ölçüldü. APK düzeylerinde belirgin değişiklik gözlenmiş olup, belirgin kontrastlanma oranı %33,9'dan %9,6'ya düşerken, minimal kontrastlanma oranı %13,9'dan %34,8'e yükselmiştir ($p<0,05$). Meme MRG'de aksiller patolojik lenf nodu durumuna göre, pre-NAKT dönemde hastaların %67,8'inde ($n=78$) aksiller tutulum düşünülmüşken, %32,2'sinde ($n=37$) tutulum düşünülmeydi. Post-NAKT dönemde bu oranlar önemli ölçüde değişmiş; aksiller patolojik düşünülen lenf nodu olgularının sayısı %16,5 ($n=19$) iken, %83,5'inde ($n=96$) ise aksiller bölge tutulumu görülmemiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların NAKT öncesi ve sonrası MRG parametreleri değişimlerinin karşılaştırması

Değişkenler	Pre-NAKT (n:115)		Post-NAKT (n:115)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Kitle çapı (mm) ^t	31,21 ± 12,65	30 (9 - 74)	19,4 ± 12,2	17 (6 - 66)	0,000**
ADC değeri ^t	0,9 ± 0,15	0,88 (0,56 - 1,36)	1,16 ± 0,21	1,15 (0,68 - 1,62)	0,000**
	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		p
Kinetik eğri tipi	Tip 1	33 28,7	42 36,5	36,5	0,915
	Tip 2	25 21,7	1 0,9	0,9	
	Tip 3	57 49,6	20 17,4	17,4	
	Tam yanıt	- -	52 45,2	45,2	
Şekil	Oval	51 44,3	24 20,9	20,9	0,224
	Round	23 20,0	6 5,2	5,2	
	Düzensiz, lobüle	41 35,7	33 28,7	28,7	
	Tam yanıt	- -	52 45,2	45,2	
Kitle kontrastlanması	Kitlesel	78 67,8	32 27,8	27,8	0,181
	KOK	37 32,2	52 45,2	45,2	
	Heterojen	- -	31 27,0	27,0	
APK	Minimal	16 13,9	40 34,8	34,8	0,000**
	Hafif	35 30,4	45 39,1	39,1	
	Orta	25 21,7	19 16,5	16,5	
	Belirgin	39 33,9	11 9,6	9,6	
MRG'de aksiller lenf nodu tutulumu	Yok	37 32,2	96 83,5	83,5	0,003**
	Var	78 67,8	19 16,5	16,5	

*p<0,05; **p<0,01, t: Paired Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.



Şekil 4.1. Pre ve post-NAKT MRG, solda kitle çapı, sağda ADC değişimlerinin karşılaştırılması.

Tru-cut biyopsi patoloji sonucuna göre histolojik alt tip olarak, hastaların büyük çoğunluğunda (%80,9; n=93) invaziv karsinom – NOS saptanmıştır. Bunun dışındaki 22 lezyonun, %7,0'ında (n=8) invaziv lobüler karsinom, %1,7'sinde (n=2) mikropapiller tip, %3,5'inde (n=4) müsinöz karsinom ve %7,0'ında (n=8) diğer invaziv alt tipler (1 myoepitelyal, 5 metaplastik, 1 apokrin, 1 bazaloid) gözlenmiştir. Patoloji sonucunda elde edilen östrojen, progesteron reseptör durumu, HER2 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi parametreler dikkate alınarak hastaların moleküler alt tipleri belirlenmiştir. Moleküler alt tiplere göre dağılım incelendiğinde, en sık izlenen grup %34,8 (n=40) oranıyla Luminal B HER2 negatif alt tip olmuştur. Bunu sırasıyla %21,7 (n=25) ile Luminal B HER2 pozitif, %20,0 (n=23) ile Luminal A, %12,2 (n=14) ile triple negatif ve %11,3 (n=13) ile HER2 pozitif tümörler takip etmiştir. Post-op patoloji sonuçları in-situ lezyon açısından değerlendirildiğinde, olguların %55,7'sinde (n=64) in situ lezyon saptanmazken, %44,3'ünde (n=51) pozitif bulgu izlenmiştir. Bu bulgu, neoadjuvan tedaviye rağmen önemli bir oranda rezidüel in situ bileşen varlığına işaret etmektedir. Biyopsi örneklerinde aksiller lenf nodu metastaz durumu değerlendirildiğinde, hastaların %66,0'da (n=76) pozitif lenf nodu saptanmış, %34,0'da (n=39) ise metastatik tutulum izlenmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Biyopsi örneklemede kitlenin patolojik özellikleri

Değişkenler	Sayı	%	
Tümörün histolojik subtipi	İnvaziv karsinom – NOS	93	80,9
	İnvaziv lobüler karsinom	8	7,0
	Mikropapiller tip	2	1,7
	Müsinöz karsinom	4	3,5
	Diğer	8	7,0
Moleküler subtip	Luminal A	23	20,0
	Luminal B HER2 negatif	40	34,8
	Luminal B HER2 pozitif	25	21,7
	HER2 pozitif	13	11,3
	Triple negatif	14	12,2
Frozen kesitinde in-situ lezyon	Negatif	64	55,7
	Pozitif	51	44,3
Biyopside aksiller lenf nodu metastazı	Yok	39	34,0
	Var	76	66,0

Biyopsi örneklerinde hastaların %76,5'inde (n=88) ER pozitif iken, %23,5'inde (n=27) negatif saptanmıştır. Tedavi sonrası dönemde bu oranlar sırasıyla %57,4 (n=61) ve %11,3 (n=12) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Benzer

şekilde, biyopsi sonucunda PR pozitifliği %57,4 (n=66), PR negatifliği %42,6 (n=49) olarak saptanmışken, post-op patoloji sonucunda PR pozitifliği %39,1'e (n=45), PR negatifliği ise %24,3'e (n=28) gerilemiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). HER2 durumu ise, biyopsi örneklerinde %33,0 ile (n=38) pozitif iken, %67,0'ında (n=77) ise negatif saptanmıştır. Post-op patoloji sonucunda HER2 pozitifliği %11'e (n=11), HER2 negatifliği %53,9'a (n=62) düşmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Post-op %31,3'lük (n=42) bir grupta patolojik tam yanıt saptandığı için bu olgularda ER, PR reseptör durumu ve HER2 ekspresyonu değerlendirilememiştir.

Biyopsi örneklerinde nükleer grade dağılımı incelendiğinde, olguların %27,0'inde (n=31) grade I, %40,9'unda (n=47) grade II ve %32,2'sinde (n=37) grade III özellikte tümörler saptanmıştır. Post-op patoloji sonucunda ise grade I oranı %33,9 (n=39), grade II oranı %6,1 (n=7) ve grade III oranı %23,5 (n=27) olarak belirlenmiştir. Nükleer grade dağılımındaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Benzer şekilde, histolojik grade değerlendirmesinde biyopsi örneklerinde grade I oranı %31,3 (n=36), grade II oranı %24,3 (n=28) ve grade III oranı %44,3 (n=51) iken; post-op patoloji sonucunda ise bu oranlar sırasıyla %33,9 (n=39), %8,7 (n=10) ve %20,9 (n=24) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'deki bu değişim de istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). Her iki değerlendirme de, neoadjuvan tedavi sonrası düşük gradeli tümör oranlarının arttığını ve yüksek gradeli tümör oranlarının azaldığını göstermektedir. Her iki analizde de patolojik tam yanıtlı hastalar (n=42) değerlendirme dışı bırakılmıştır.

NAKT öncesinde lenf nodu metastazı saptanan hasta sayısı 76 iken, NAKT sonrasında bu sayı 55'e düşmüştür. Benzer şekilde, NAKT öncesi metastaz saptanmayan hasta sayısı 39 iken, tedavi sonrası bu sayı 60'a yükselmiştir. Lenf nodu metastaz durumundaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Bu değişim, NAKT'nin aksiller lenf nodu metastaz varlığını azaltıcı etkisini göstermektedir.

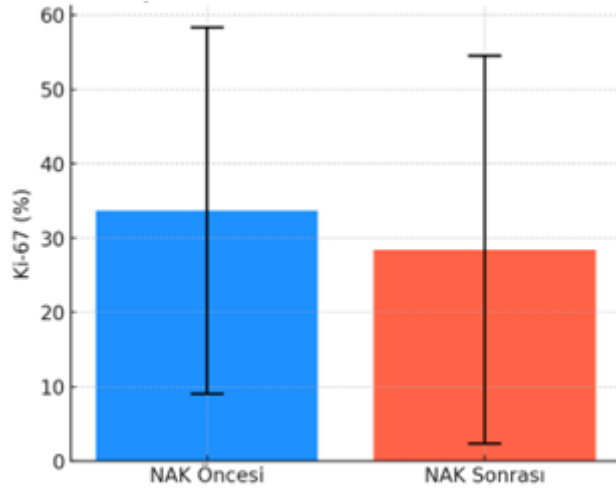
Lenfovasküler invazyon (LVI) durumu değerlendirildiğinde, biyopsi örneklerinde hastaların %3,5'inde (n=4) pozitiflik, %96,5'inde (n=111) negatiflik saptanmıştır. Post-op patoloji sonucunda ise LVI pozitifliği %13,0 (n=15), negatifliği %87,0 (n=100) oranında izlenmiştir. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,974). Biyopsi örneklerinde Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması %33,67 ± 24,66 (minimum %2 – maksimum %100) olarak bulunmuş, post-op patoloji sonucunda ise bu değer %28,41 ± 26,12 (minimum %1 – maksimum %98) olarak ölçülmüştür. Ki-67 düzeylerinde genel bir düşüş eğilimi izlenmiş olsa da, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,075)

(Tablo 4.5). NAKT öncesi ve sonrası Ki67 proliferasyon indeksindeki değişim Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların pre ve post-NAKT kitle biyolojisindeki değişimlerin karşılaştırması

Değişkenler		Pre-NAKT (n:115)		Post-NAKT (n:115)		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Östrojen reseptör durumu	Negatif	27	23,5	12	11,3	0,000 **
	Pozitif	88	76,5	61	57,4	
	Tam yanıt	-	-	42	31,3	
Progesteron reseptör durumu	Negatif	49	42,6	28	24,3	0,000 **
	Pozitif	66	57,4	45	39,1	
	Tam yanıt	-	-	42	36,5	
HER2 durumu	Negatif	77	67,0	62	53,9	0,000 **
	Pozitif	38	33,0	11	11,0	
	Tam yanıt	-	-	42	36,5	
Nükleer grade	Tam yanıt	-	-	42	31,3	0,001 **
	Grade I	31	27,0	39	33,9	
	Grade II	47	40,9	7	6,10	
	Grade III	37	32,2	27	23,5	
Histolojik grade	Tam yanıt	-	-	42	36,5	0,000 **
	Grade I	36	31,3	39	33,9	
	Grade II	28	24,3	10	8,7	
	Grade III	51	44,3	24	20,9	
Patoloji sonucu lenf nodu metastaz durumu	Var	76	76	55	47,8	0,000 **
	Yok	39	34	60	52,2	
Lenfovasküler invazyon durumu	Yok	111	96,5	100	87,0	0,974
	Var	4	3,5	15	13,0	
		<i>Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)</i>		<i>Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)</i>		<i>p</i>
Pre-NAKT Ki-67 yüzdesi (%) ^t		33,67 ± 24,66 38 (2 - 100)		28,41 ± 26,1 22 (1 - 98)		0,075

*p<0,05; **p<0,01, t: Paired Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.



Şekil 4.2. NAKT öncesi ve sonrası döneme ait ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi (%) değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Ortalama değerler ve standart sapmalar çubuk grafiklerle sunulmuştur.

Çalışmamızda altın standart olarak patolojik değerlendirme esas alınmıştır. Patoloji sonucunda invaziv karsinom hücreleri saptanan hastalar “patolojik olarak tam yanıt alınmamış” (pozitif), invaziv tümör hücresi saptanmayan hastalar ise “patolojik tam yanıt” (negatif) olarak kabul edilmiştir. Bu bağlamda, gerçek pozitif ; patolojik olarak tam yanıt alınmamış + radyolojik olarak da tam yanıt yok, gerçek negatif; patolojik olarak tam yanıt var + radyolojik olarak da tam yanıt, yalancı pozitif; patolojik olarak tam yanıt var ama radyolojik olarak tam yanıt alınmamış, yalancı negatif; patolojik olarak tam yanıt alınmamış ama radyolojik tam yanıt izlenmiş olarak kategorize edildi.

Neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen patolojik yanıtın değerlendirilmesinde çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan Sataloff sınıflamasına göre tümör ve aksiller lenf nodu yanıtı ayrı ayrı belirtilmektedir. Çalışmamızda da patolojik yanıt durumu Sataloff sınıflaması esas alınarak değerlendirilmiştir. Sataloff sınıflamasına göre patolojik yanıt incelendiğinde, hastaların %36,5’inde (n=42) tam patolojik yanıt (A yanıtı) izlenmiştir. Geri kalan %63,5’lik (n=73) grupta tam olmayan patolojik yanıt saptanmış olup, bu hastaların %14,8’inde (n=17) B yanıtı, %25,2’sinde (n=29) C yanıtı ve %23,5’inde (n=27) D yanıtı kaydedilmiştir (Tablo 4.6).

NAKT sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesinde, radyolojik görüntüleme bulgularına dayalı RECIST kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır. RECIST 1.1 kriterlerine göre; lezyon boyutlarındaki değişikliklere göre yanıt dört temel kategoriye ayrılır: tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık. Çalışmamızda RECIST kriterlerine göre yapılan radyolojik yanıt değerlendirmesinde, hastaların %45,2’sinde (n=52) tam yanıt, %54,8’inde (n=63) ise tam olmayan yanıt tespit edilmiştir. Tam olmayan yanıt gösteren hastalar detaylandırıldığında; %35,7’sinde (n=41) parsiyel yanıt, %17,4’ünde

(n=20) stabil hastalık ve %1,7'sinde (n=2) progresif hastalık saptanmıştır. RECIST kriterlerine göre yapılan değerlendirmede radyolojik yanıtı "tam" ve "tam olmayan" olmak üzere iki grupta incelendiğinde, radyolojik tam yanıt olarak değerlendirilen hastaların %88,1'inde (n=37) patolojik tam yanıt saptanmış, yalnızca %20,5'inde (n=15) patolojik olarak rezidüel hastalık izlenmiştir. Buna karşılık, radyolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilen grupta yer alan hastaların, %79,5'i (n=58) gerçekten patolojik olarak tam yanıt göstermemişken, %11,9'unda (n=5) patolojik tam yanıt mevcuttu. Bu bulgular, RECIST kriterlerine göre belirlenen radyolojik yanıtın patolojik yanıtla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir (p=0,000).

Çalışmamızda lenf nodu yanıtı, Sataloff sınıflamasına göre değerlendirildiğinde %52,2 oranında (n=60) metastaz yokken, %47,8 oranında (n=55) metastaz olduğu saptandı.

Neoadjuvan tedavi sonrası lezyon küçülme paternleri incelendiğinde, hastaların %29,6'sında (n=34) konsantrik küçülme, %24,3'ünde (n=28) fragmente odaklar, %0,9'unda (n=1) progresyon veya yanıt alınmama, %45,2'sinde (n=52) ise radyolojik tam yanıt saptanmıştır. Post-NAKT MRG'de, konsantrik küçülme paterni gösteren toplam 34 olgunun 30'u (%41,1) patolojik olarak tam olmayan yanıt göstermiştir. Sadece 4 olguda (%9,5) bu patern görülmesine rağmen, pCR bulunmuştur. Benzer şekilde, fragmente odaklar halinde küçülme paterni izlenen toplam 28 olgunun 27'si (%37,0) patolojik olarak tam olmayan yanıt göstermiştir. Sadece 1 olgu (%2,4) radyolojik bu paterne rağmen pCR olarak saptanmıştır. Radyolojik olarak tedavi yanıtı olmayan ve progresyon izlenen sadece 1 olgu (%1,4) mevcuttur ve bu olgu beklenildiği üzere patolojik olarak da tam olmayan yanıt göstermiştir.

Buna karşılık, post-NAKT MRG'de tam yanıtı (lezyon görülmeyen) 52 olgunun yalnızca 15'i (%20,5) patolojik olarak tam yanıt göstermemiştir. Buna karşılık kalan 37 olgu (%88,1) pCR sağlamıştır. Bu grup, MRG'de hiçbir rezidüel lezyon izlenmeyen hastaları kapsamaktadır ve bu gruptaki yüksek pCR oranı, görüntüleme ile patolojik tam yanıt arasındaki güçlü korelasyonu vurgulamaktadır (p<0,05) (Tablo 4.7).

RECIST kriterlerine göre değerlendirilen radyolojik yanıt ile patolojik yanıt arasındaki uyuma göre, duyarlılık %79,4, özgüllük %88,1, pozitif prediktif değer (PPV) %92,1 ve negatif prediktif değer (NPV) %71,2 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, radyolojik olarak tam olmayan yanıt saptanan olguların büyük çoğunluğunda gerçekten rezidüel tümör varlığı olduğunu göstermektedir. Yani, radyolojik tam olmayan yanıt varlığı yüksek doğrulukla rezidü hastalığı işaret etmektedir. Bununla birlikte, radyolojik olarak tam yanıt izlenen bazı olgularda patolojik olarak rezidü tümör izlenmiş olması, MRG'nin tam

yanıt saptama konusundaki sınırlı negatif prediktif gücüne işaret etmektedir. Bu nedenle, radyolojik tam yanıt saptansa dahi, cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme altın standart olmaya devam etmektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.6. RECIST ve Sataloffa göre kitle ve lenf nodu yanıt oranları

Değişkenler		Sayı	%
RECIST'e göre radyolojik yanıt	Tam yanıt	52	45,2
	Parsiyel yanıt	41	35,7
	Stabil yanıt	20	17,4
	Progresif hastalık	2	1,7
RECIST kriterlerine göre radyolojik yanıtı	Tam olmayan yanıt	63	54,8
	Tam yanıt	52	45,2
Sataloff'a göre patolojik 4 tip yanıt	A yanıtı	42	36,5
	B yanıtı	17	14,8
	C yanıtı	29	25,2
	D yanıtı	27	23,5
Kitlede tam patolojik yanıt olup olmadığı	Tam olmayan yanıt	73	63,5
	Tam yanıt	42	36,5
Lenf nodlarında patolojik yanıt durumu	Metastaz var	55	47,8
	Metastaz yok	60	52,2
Post-NAKT lezyon küçülme paterni	Konsentrik küçülme	34	29,6
	Fragmente odaklar	28	24,3
	Progresyon, tedavi yanıtı yok	1	0,9
	Tam yanıt – lezyon yok	52	45,2

Tablo 4.7. Kitledeki radyolojik ve patolojik yanıtlar arasındaki uyumların karşılaştırılması

Değişkenler		Tam olmayan yanıt (n:73)		Tam yanıt (n:42)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
RECIST'e göre radyolojik yanıt	Tam yanıt	15	20,5	37	88,1	0,000 **
	Parsiyel yanıt	36	49,3	5	11,9	
	Stabil yanıt	20	27,4	0	0,0	
	Progresif hastalık	2	2,7	0	0,0	
RECIST'e göre radyolojik yanıtı	Tam olmayan yanıt	58	79,5	5	11,9	0,000 **
	Tam yanıt	15	20,5	37	88,1	
Sataloff'a göre kitlede patolojik yanıt	A yanıtı	0	0,0	42	100,0	
	B yanıtı	17	23,3	0	0,0	
	C yanıtı	29	39,7	0	0,0	
	D yanıtı	27	37,0	0	0,0	

Değişkenler		Tam olmayan yanıt (n:73)		Tam yanıt (n:42)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Lenf nodlarında yanıt durumu	Metastaz var	49	67,1	6	14,3	0,000 **
	Metastaz yok	24	32,9	36	85,7	
Post-NAKT lezyon küçülme paterni	Konsentrik küçülme	30	41,1	4	9,5	0,000 **
	Fragmente odaklar	27	37,0	1	2,4	
	Progresyon, tedavi yanıtı yok	1	1,4	0	0,0	
	Tam yanıt	15	20,5	37	88,1	

*p<0,05; **p<0,01, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Tablo 4.8. RECIST kriterlerine göre MRG yanıtının, patolojik tam yanıtı öngörmedeki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri

Ölçüt	Değer
Duyarlılık	79,4%
Özgüllük	88,1%
PPV	92,1%
NPV	71,2%

Çalışmamızda farklı moleküler alt tiplere göre MRG'nin patolojik tam yanıtı öngörme başarısı analiz edilmiş ve duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanarak alt tipler arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.9). Luminal A grubunda MRG'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %60,0 olarak hesaplanmıştır. Bu alt tipte tüm patolojik tam yanıtlar doğru şekilde saptanırken, bazı rezidü olgularına da hatalı olarak tam yanıt tanısı konduğu, yani yanlış pozitiflik gözlemlendiği anlaşılmaktadır. PPV %90,0, NPV %100,0 olup, negatif sonuçların tamamı doğrudur. Luminal B alt tipinde duyarlılık %93,1, özgüllük ise sadece %45,5 olarak belirlenmiştir. Bu da MRG'nin tam yanıtı oldukça başarılı tespit ettiğini ancak çok sayıda yanlış pozitif ürettiğini göstermektedir. PPV %81,8, NPV %71,4 olup, rezidü bulunan hastaların bir kısmı yanlışlıkla tam yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Lum B-like grubunda duyarlılık %77,8, özgüllük %68,8; PPV %58,3 ve NPV %84,6'dır. Bu alt grupta hem duyarlılık hem de özgüllük dengeli olup, MRG'nin daha ılımlı bir tahmin gücü sunduğu söylenebilir. Özellikle negatif sonuçların doğruluğu yüksektir. HER2 pozitif grupta duyarlılık %66,7, özgüllük %90,0 olup, bu grup için dikkat çekici bir özgüllük söz konusudur. PPV %66,7, NPV %90,0 olup, MRG'nin yanlış pozitif üretme eğilimi olmasına rağmen, negatif sonuçlarda oldukça güvenilirdir. Triple negatif alt grupta MRG'nin hem duyarlılığı hem de özgüllüğü %100 ve %90,0 gibi yüksek seviyelerdedir. PPV %80,0, NPV

%100,0 bulunmuştur. Bu veriler, triple-negatif tümörlerin MRG ile öngörülmesinde en yüksek doğrulukla tahmin edilen alt tip olduğunu göstermektedir. Özellikle negatif sonuçlarda hata gözlenmemiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Moleküler subtiplere göre radyolojik ve patolojik uyumun karşılaştırılması

Moleküler Subtip	Hasta sayısı	Gerçek Pozitif	Yanlış pozitif	Yanlış Gerçek Negatif
Lum A	23	18	2	0 3
Lum B HER2 -	40	27	6	2 5
Lum B HER2 +	25	7	5	2 11
HER2 pozitif	13	2	1	1 9
Triple negative	14	4	1	0 9

Tablo 4.10. MRG yanıtının, moleküler subtiplere göre patolojik tam yanıtı öngörmedeki gücü

Moleküler subtip	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Lum A	100,0	60,0	90,0	100,0
Lum B HER2 -	93,1	45,5	81,8	71,4
Lum B HER2 +	77,8	68,8	58,3	84,6
HER2 pozitif	66,7	90,0	66,7	90,0
Triple negatif	100,0	90,0	80,0	100,0

NAKT öncesi aksiller lenf nodu tutulumunun MRG ile tahmin edilme başarısı, biyopsi ile doğrulanan lenf nodu metastazı sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uyum gösterdi ($p < 0,001$) (Tablo 4.11). Biyopsiyle lenf nodu metastazı saptanan 76 hastanın %80,3'ünde ($n=61$) MRG pozitif sonuç vermiş, biyopside tutulum bulunmayan 39 hastanın ise %56,4'ünde ($n=22$) MRG negatif bulunmuştur. Pre-NAKT dönemde MRG'nin aksiller lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığı %80,3 ve özgüllüğü %56,4 olarak bulundu. MRG, pozitif saptadığı lenf nodu tutulumlarında güvenilir görünmektedir (PPV: %78,2), ancak negatif sonuçların güvenilirliği daha düşüktür (NPV: %59,5), bu da bazı metastazlı olguların MRG'de gözden kaçabileceğini göstermektedir (Tablo 4.12).

Post-NAKT dönemde aksiller lenf nodu tutulumunun MRG ile tahmin edilmesine yönelik yapılan değerlendirmede, MRG bulguları ile cerrahi spesimendeki patolojik lenf nodu yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bu da MRG'nin post-NAKT dönemde aksiller lenf nodu tutulumunu ayırt etme gücünün zayıf olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 4.13).

Tablo 4.11. NAKT öncesi MRG ve biyopsi örnekleme ile lenf nodu tutulumunun karşılaştırması

	MRG'de lenf nodu tutulumu (-) (n:37)	MRG'de lenf nodu tutulumu (+) (n:78)	p
	Sayı %	Sayı %	
Biyopside lenf nodu tutulumu (-) (n:39)	22 56,4	17 43,6	0,000**
Biyopside lenf nodu tutulumu (+) (n:76)	15 19,7	61 80,3	

*p<0,05; **p<0,01. Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Tablo 4.12. Pre-NAKT aksiller lenf nodu tutulumunu değerlendirmede MRG prediktivitesi

Ölçüt	Değer
Duyarlılık	%80,3
Özgüllük	%56,4
PPV	%78,2
NPV	%59,5

Tablo 4.13. Post-op patoloji sonucu ve MRG'de lenf nodu tutulum durumu

	MRG'de lenf nodu tutulumu (-) (n:96)	MRG'de lenf nodu tutulumu (+) (n:19)	p
	Sayı %	Sayı %	
Biyopside lenf nodu tutulumu (-) (n:39)	45 81,8	10 18,2	0,835
Biyopside lenf nodu tutulumu (+) (n:76)	51 85,0	9 15,0	

*p<0,05; **p<0,01. Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Pre-NAKT döneminde meme MRG'de kitleye eşlik eden ek bulgulara baktığımızda, hastaların %16,5'inde (n=19) ciltte fokal veya diffüz kalınlaşma izlenmiş, %83,5'inde (n=96) ise ciltte bu tür bir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca olguların %13,9'unda (n=16) cilt invazyonu ve %13,9'unda (n=16) cilt retraksiyonu gözlenmiştir. Hastaların %20,0'sinde (n=23) areola invazyonu ve/veya retraksiyonu saptanmış, %80,0'ında (n=92) ise böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Peritümoral ödem bulgusu, hastaların %57,4'ünde (n=66) izlenmiş, %42,6'sında (n=49) ise saptanmamıştır. Memede diffüz ödem, daha düşük bir oranla %11,3'ünde (n=13) görülmüşken, %88,7'sinde (n=102) böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Komşu doku invazyonu değerlendirildiğinde, pektoral kas invazyonu %2,6 (n=3) oranında saptanmış; göğüs duvarı invazyonu ise yalnızca %0,9'luk (n=1) bir hastada

izlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda (%97,4 pektoral kas, %99,1 göğüs duvarı) komşu yapıların invaze olmadığı görülmüştür (Tablo 4.14). Pre-NAKT dönemde yapılan meme MRG’de, kitleye eşlik eden ek bulguların varlığı ile patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.14. MRG ile saptanan ek bulgular

Değişkenler		Sayı	%
Ciltte fokal veya diffüz kalınlaşma	Yok	96	83,5
	Var	19	16,5
Cilt invazyonu	Yok	99	86,1
	Var	16	13,9
Pektoral kas invazyonu	Yok	112	97,4
	Var	3	2,6
Göğüs duvarı invazyonu	Yok	114	99,1
	Var	1	0,9
Areola invazyonu ve/veya retraksiyonu	Yok	92	80,0
	Var	23	20,0
Peritümöral ödem	Yok	49	42,6
	Var	66	57,4
Diffüz ödem	Yok	102	88,7
	Var	13	11,3
Cilt retraksiyonu	Yok	99	86,1
	Var	16	13,9

Tablo 4.15. Patolojik yanıtla göre MRG ile saptanan ek bulguların karşılaştırılması

Değişkenler		Tam olmayan yanıt (n:73)		Tam yanıt (n:42)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Ciltte fokal veya diffüz kalınlaşma	Yok	60	82,2	36	85,7	0,819
	Var	13	17,8	6	14,3	
Cilt invazyonu	Yok	64	87,7	35	83,3	0,713
	Var	9	12,3	7	16,7	
Pektoral kas invazyonu	Yok	71	97,3	41	97,6	1,000
	Var	2	2,7	1	2,4	
Göğüs duvarı invazyonu	Yok	72	98,6	42	100,0	1,000
	Var	1	1,4	0	0,0	
Areola invazyonu ve/veya retraksiyonu	Yok	55	75,3	37	88,1	0,160
	Var	18	24,7	5	11,9	
Peritümöral ödem	Yok	30	41,1	19	45,2	0,813
	Var	43	58,9	23	54,8	
Diffüz ödem	Yok	66	90,4	36	85,7	0,645
	Var	7	9,6	6	14,3	
Cilt retraksiyonu	Yok	62	84,9	37	88,1	0,848
	Var	11	15,1	5	11,9	

* $p<0,05$; ** $p<0,01$. Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Yapılan analizlerde; menopoz durumu, lezyonun yerleştiği meme, lezyon sayısı, meme paterni, tümörün histolojik subtipleri gibi klinik, radyolojik ve patolojik değişkenlerin patolojik yanıt ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca cerrahi türü, aksiller operasyon tipi, pre-NAKT lenf nodu metastazı, lezyon sınırları ve hasta yaşının patolojik tam yanıtla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$).

Moleküler alt tip dağılımına bakıldığında, patolojik tam olmayan yanıt grubunda olguların %27,4'ünde ($n=20$) Luminal A, %45,2'sinde ($n=33$) Luminal B HER2 negatif, %16,4'ünde ($n=12$) Luminal B HER2 pozitif, %4,1'inde ($n=3$) HER2 pozitif ve %6,8'inde ($n=5$) tümü negatif tümörler izlenmiştir. Patolojik tam yanıt grubunda ise %7,1'inde ($n=3$) Luminal A, %16,7'sinde ($n=7$) Luminal B HER2 negatif, %31,0'unda ($n=13$) Luminal B HER2 pozitif, %23,8'inde ($n=10$) HER2 pozitif ve %21,4'ünde ($n=9$) triple negatif tümörler bulunmuştur. Moleküler alt tip ile tam patolojik yanıt arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Bu bulgu, özellikle HER2 pozitif ve Luminal B HER2 pozitif tümörlerin tam patolojik yanıt oranlarının daha yüksek olduğunu, buna karşın Luminal A ve Luminal B HER2 negatif tümörlerde tam yanıt oranlarının daha düşük kaldığını göstermektedir.

Post-op patoloji sonuçlarında in-situ lezyon varlığı, patolojik tam olmayan yanıt grubunda hastaların %60,3'ünde ($n=44$) pozitif, %39,7'sinde ($n=29$) negatif bulunmuştur. Patolojik tam yanıt grubunda ise %83,3'ünde ($n=35$) negatif, %16,7'sinde ($n=7$) pozitif in situ lezyon saptanmıştır. Sonuç olarak, post-op patoloji sonucunda in situ lezyon varlığı ile tam patolojik yanıt arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).

NAKT rejimleri değerlendirildiğinde, patolojik tam olmayan yanıt grubunda hastaların %60,3'ü ($n=44$) AC-T, T veya TC rejimlerinden birini almış, %13,7'si ($n=10$) AC-T, HER2 almış, %6,8'i ($n=5$) platin bazlı rejim ile tedavi edilmiş ve %19,2'sinde ($n=14$) tedavi bilgisi bulunmamaktaydı. Tam yanıt grubunda ise %31,0'ı ($n=13$) AC-T, T, TC; %33,3'ü ($n=14$) AC-T HER2; %14,3'ü ($n=6$) platin bazlı tedavi almış ve %21,4'ünde ($n=9$) tedavi bilgisi mevcut değildi. Neoadjuvan tedavi rejimi ile tam patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,011$). Bu sonuç, özellikle HER2 hedefli ve platin bazlı tedavi alan hastalarda tam yanıt oranlarının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kitledeki patolojik yanıtta göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tam olmayan yanıt (n:73)		Tam yanıt (n:42)		p	
	Sayı	%	Sayı	%		
Menapoz durumu	Veri yok	23	31,5	13	31,0	0,805
	Premenopoz	17	23,3	12	28,6	
	Postmenopoz	33	45,2	17	40,5	
Lezyon tarafı	Sağ memede	35	47,9	23	54,8	0,610
	Sol memede	38	52,1	19	45,2	
Lezyon sayısı	Tek lezyon	49	67,1	29	69,0	0,996
	Çok lezyon	24	32,9	13	31,0	
Tümörün histolojik subtipi	NOS	60	82,2	33	78,6	0,809
	İLK	6	8,2	2	4,8	
	Mikropapiller Tip	1	1,4	1	2,4	
	Müsinöz Karsinom	2	2,7	2	4,8	
	Diğer	4	5,5	4	9,5	
Moleküler subtip	Luminal A	20	27,4	3	7,1	0,000**
	Luminal B HER2 negatif	33	45,2	7	16,7	
	Luminal B HER2 pozitif	12	16,4	13	31,0	
	HER2 pozitif	3	4,1	10	23,8	
	Triple negatif	5	6,8	9	21,4	
Frozen kesitinde in situ lezyon	Negatif	29	39,7	35	83,3	0,000**
	Pozitif	44	60,3	7	16,7	
NAKT tedavi rejimleri	Bilgi yok	14	19,2	9	21,4	0,011*
	AC-T, T, TC	44	60,3	13	31,0	
	AC-T HER2	10	13,7	14	33,3	
	Platin tabanlı	5	6,8	6	14,3	
Cerrahi yaklaşım	MKC	49	67,1	24	57,1	0,204
	Total mastektomi	7	9,6	10	23,8	
	MRM	16	21,9	7	16,7	
	Subkutan mastektomi	1	1,4	1	2,4	
Aksiller operasyon türleri	SLNB	23	31,5	30	71,4	0,000**
	ALND	50	68,5	12	28,6	
Pre-NAKT lenf nodu metastazı	Yok	24	32,9	15	35,7	0,916
	Var	49	67,1	27	64,3	
		<i>Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)</i>		<i>Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)</i>		p
Yaş ^t		51,75 ± 11,4 50 (33 - 80)		49,74 ± 12,3 48 (31 - 79)		0,377

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, t: Independent Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Pre-NAKT dönemde östrojen ve progesteron reseptör durumu ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$). Tam yanıt grubunda

östrojen ve progesteron reseptör negatifliği, tam olmayan yanıt grubuna göre daha yüksek oranda izlenmiştir (p=0,000). Ayrıca, pre-NAKT dönemde HER2 pozitifliği ile tam patolojik yanıt arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (p=0,000). HER2 pozitif hastalar arasında tam yanıt oranı, negatif olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Post-NAKT dönemde tam patolojik yanıt elde edilen hastalarda tümör dokusu kalmadığı için reseptör durumu değerlendirilememiştir. Bu nedenle, istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi yalnızca tam olmayan yanıt grubundaki hastaların reseptör durumları üzerinden yapılmıştır. Bu grupta: ER pozitifliği (%82,2), negatifliğe (%15,1) göre belirgin şekilde fazladır. Benzer şekilde PR pozitifliği (%65,8), negatifliğe (%34,2) göre daha yüksektir. HER2 negatifliği (%86,3), HER2 pozitifliğine (%13,7) göre baskındır. Bu dağılımlar doğrultusunda her üç reseptör tipi için de patolojik tam olmayan yanıtla anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,000).

Pre-NAKT dönemde nükleer ve histolojik grade ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla p=0,027 ve p=0,003). Nükleer grade açısından değerlendirildiğinde, grade III tümörlü hastalarda tam yanıt oranı (%47,6) daha yüksek bulunmuştur. Grade I (%21,4) ve grade II (%31,0) hastalarda bu oran daha düşüktür. Benzer şekilde, histolojik grade dağılımı incelendiğinde, grade III hastalarda tam yanıt oranı %64,3 olup, bu oran grade I (%23,8) ve grade II (%11,9) hastalara göre anlamlı olarak fazladır.

Pre-NAKT dönemde LVI ile patolojik yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,967). Ancak post-NAKT dönemde LVI varlığı ile patolojik tam yanıt arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (p=0,004). Tam yanıt grubundaki hastaların hiçbirinde post-NAKT LVI izlenmemiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kitledeki patolojik yanıtla göre pre ve post-NAKT tümör biyolojisindeki değişimlerin karşılaştırması

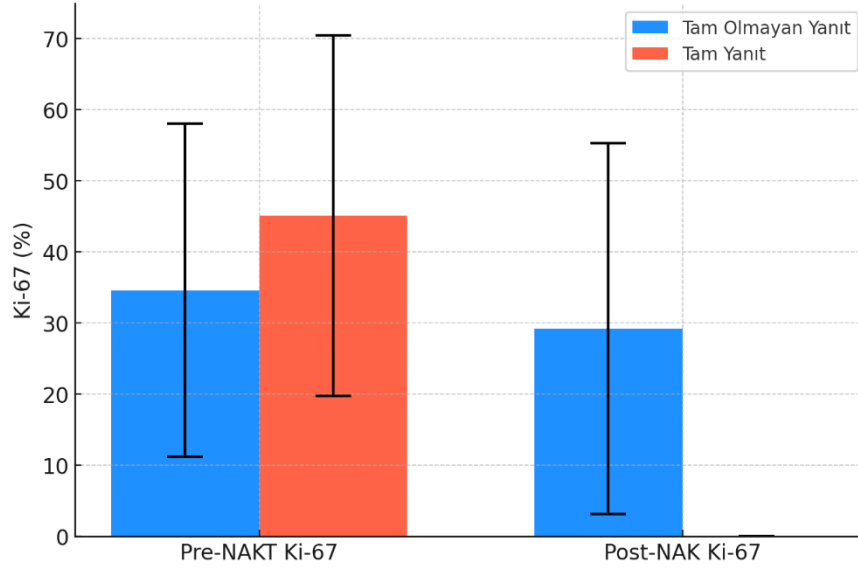
Değişkenler		Tam olmayan yanıt (n:73)		Tam yanıt (n:42)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Pre-NAKT östrojen reseptör durumu	Negatif	8	11,0	19	45,2	0,000**
	Pozitif	65	89,0	23	54,8	
Pre-NAKT progesteron reseptör durumu	Negatif	20	27,4	29	69,0	0,000**
	Pozitif	53	72,6	13	31,0	
Pre-NAKT HER2 durumu	Negatif	58	79,5	19	45,2	0,000**
	Pozitif	15	20,5	23	54,8	

Değişkenler		Tam olmayan yanıt (n:73)		Tam yanıt (n:42)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Post-NAKT östrojen reseptör durumu	Negatif	11	15,1	0	0,0	0,000**
	Pozitif	62	82,2	0	0,0	
	Tam yanıt var	-	-	42	81,0	
Post-NAKT progesteron reseptör durumu	Negatif	25	34,2	0	0,0	0,000**
	Pozitif	48	65,8	0	0,0	
	Tam yanıt var	-	-	42	100	
Post-NAKT HER2 durumu	Negatif	63	86,3	0	0,0	0,000**
	Pozitif	10	13,7	0	0,0	
	Tam yanıt var	-	-	42	100	
Pre-NAKT nükleer grade	Grade I	22	30,1	9	21,4	0,027*
	Grade II	34	46,6	13	31,0	
	Grade III	17	23,3	20	47,6	
Pre-NAKT histolojik grade	Grade I	26	35,6	10	23,8	0,003**
	Grade II	23	31,5	5	11,9	
	Grade III	24	32,9	27	64,3	
Post-NAKT nükleer grade	Tam yanıt	-	-	42	100	0,000**
	Grade I	8	11,0	0	0,0	
	Grade II	29	39,5	0	0,0	
	Grade III	36	49,5	0	0,0	
Post-NAKT histolojik grade	Tam yanıt	-	-	42	100	0,000**
	Grade I	13	17,8	0	0,0	
	Grade II	32	43,8	0	0,0	
	Grade III	28	38,4	0	0,0	
Pre-NAKT lenfovasküler invazyon durumu	Yok	71	97,3	40	95,2	0,967
	Var	2	2,7	2	4,8	
Post-NAKT lenfovasküler invazyon durumu	Yok	58	79,5	42	100,0	0,004**
	Var	15	20,5	0	0,0	
Pre-NAKT aksiller lenf nodu MRG'de	Yok	21	28,8	16	38,1	0,410
	Var	52	71,2	26	61,9	
Post-NAKT aksiller lenf nodu MRG'de	Yok	58	79,5	38	90,5	0,203
	Var	15	20,5	4	9,5	
		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		p
Pre-NAKT Ki-67 yüzdesi (%)		34,62 ± 23,44 30 (2 - 90)		45,13 ± 25,35 40 (8 - 100)		0,043*

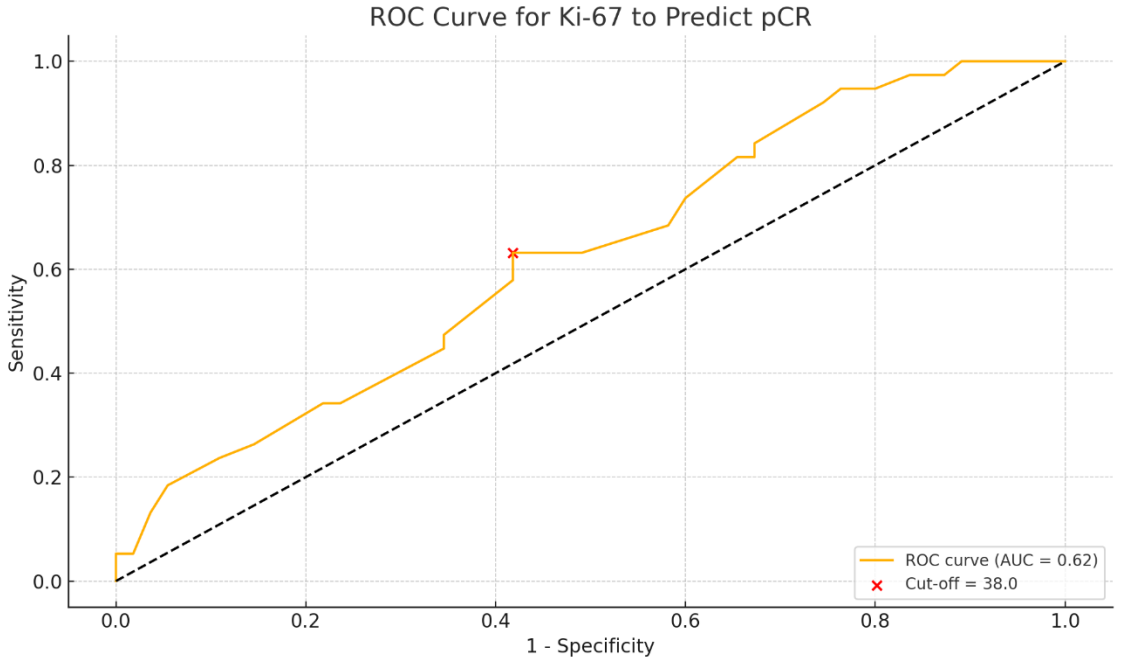
Değişkenler	Tam olmayan yanıt (n:73)		Tam yanıt (n:42)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Post-NAKT Ki-67 yüzdesi (%)	29,25 ± 26,1	22 (1 - 98)	-	-	-

*p<0,05; **p<0,01, t: Independent Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Ki-67 proliferasyon indeksine bakıldığında, pre-NAKT dönemdeki Ki-67 yüzdesi tam yanıt grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Ort. %45,13 ± 25,35) (p=0,043). Buna karşılık, post-NAKT Ki-67 yüzdesi, yalnızca tam patolojik yanıt elde edilemeyen (n=73) olgularda değerlendirildi. Bu grupta ortalama Ki-67 değeri %29,25 ± 26,12, medyan değeri ise %22 olarak saptandı (min: 1 – maks: 98) (Şekil 4.3). Tam yanıt grubunda tümör dokusu kalmadığı için Ki-67 değerlendirmesi yapılamadı. Tam olmayan yanıt grubunda ise NAKT sonrasında Ki67 düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Özellikle tam yanıt grubunda ortalama pre-NAKT Ki67 değeri daha yüksek iken, post-NAKT dönemde bu değer belirgin şekilde azalmıştır. Bu bulgu, yüksek proliferatif aktiviteye sahip tümörlerin kemoterapiye daha duyarlı olduğunu ve tedavi sonrası biyolojik aktivitenin azaldığını düşündürmektedir. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi sonucunda, çalışmamızda pre-NAKT Ki67 için pCR'yi öngörmeye en uygun eşik değeri %38.0 olarak hesaplandı (AUC: 0.62, duyarlılık: %63.2, özgüllük: %58.2). Ki-67 için belirlenen %38 eşik değeri temel alınarak yapılan analizde, bu değerin üzerinde kalan hastalarda pCR oranı %48.9 olarak saptanırken, ≤%38 grubunda bu oran %33.3'te kalmıştır. Bu bulgu, yüksek proliferatif aktiviteye sahip tümörlerin neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt verdiğini desteklemektedir. Ancak, AUC değerinin 0.62 olması, Ki-67'nin pCR'yi öngörmedeki sınırlı ayırt edici gücüne de işaret etmektedir (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Patolojik yanıtla göre, sol grafikte pre-NAKT, sağ grafikte ise post-NAKT döneme ait Ki-67 değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Patolojik tam yanıt ve tam olmayan yanıt gruplarına ait ortalama değerler ve standart sapmalar çubuk grafiklerle sunulmuştur.



Şekil 4.4. pCR için Ki67 proliferasyon indeksinin ROC eğrisi

Çalışmamızda radyolojik değerlendirmede 15 hastada yalancı negatiflik saptanmış olup, bu hastalarda radyolojik olarak tam yanıt bildirilmesine rağmen, patolojik olarak rezidü hastalık mevcudiyeti görülmüştür. Bu nedenle söz konusu olgularda post-NAKT dönemi için kitleye ait MRG'de, kinetik eğri, kitle boyutu, şekli, kitle kontrastlanması, ADC değeri gibi ölçümler yapılamamıştır. Ayrıca, 5 hastada yalancı pozitiflik saptanmış; yani radyolojik olarak rezidüel lezyon izlenmiş ancak patolojik olarak tam yanıt olarak raporlanmıştır. Bu vakalarda ise ölçümü yapılan radyolojik parametreler mevcut olmasına rağmen patolojik bulgularla uyumsuzluk gözlenmiştir.

Pre-NAKT döneminde MRG’de belirlenen kinetik eğri tipi ile patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,035$). Tam patolojik yanıt elde eden hastaların büyük kısmında tip 2 (%26,2) ve tip 3 (%59,5) eğriler daha yaygın izlenirken; tip 1 eğrisi daha çok patolojik tam yanıt alınamayan grupta gözlenmiştir. Post-NAKT dönem verilerine göre ise, kinetik eğri tipi ile patolojik yanıt arasında çok güçlü bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$). Patolojik tam yanıt grubunun %88,1’inde ($n=37$) rCR izlenmiş olup kinetik eğri uygulanabilir değildi. Patolojik tam olmayan yanıtta sahip hastaların çoğunda ise tip 1 (%53,4) ve tip 3 (%24,7) eğrileri izlenmiştir.

Pre-NAKT dönem görüntülerinde saptanan lezyon şeklinin de patolojik yanıt ile anlamlı ilişkili olduğu görüldü ($p=0,017$). Düzensiz şekle sahip lezyonların %40,5’inde ($n=17$) tam patolojik yanıt elde edilirken; round (%31,0) ve oval (%28,6) yapılı lezyonlarda bu oran daha düşüktür. Tam olmayan patolojik yanıt grubunda ise oval şeklin daha sık görüldüğü (%53,4) bulundu.

Post-NAKT dönemde oval veya düzensiz şekil gösteren olgularda, patolojik tam olmayan yanıt daha fazla görülmüşken, rCR bulunan olguların %88,1’inde patolojik tam yanıt saptanmıştır ($p<0,001$).

Pre-NAKT dönemde kontrastlanma paterninin patolojik tam yanıt ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p=1,000$). Yani kontrast tipi, tedaviye yanıtı önceden öngörmede etkili görünmemektedir.

Post-NAKT dönemde radyolojik tam yanıt gösteren hastaların %88,1’inde patolojik tam yanıt saptanmıştır. Diğer paternler (kitlesele, heterojen) ise çoğunlukla tam olmayan yanıtla eşlik etmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Post-NAKT dönemde kitlenin kinetik eğri paterni, şekli ve kontrastlanma paternleri ile patolojik tam yanıt arasında anlamlı ilişki izlense de, bu sonuç büyük ölçüde rCR gösteren olguların eş zamanlı patolojik tam yanıtla uyumlu olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, tanıların yapısal örtüşmesinden dolayı istatistiksel anlamlılık algısını kuvvetlendirebilir. Bu nedenle, rCR dışındaki paternler özelinde ayrıca değerlendirme yapılması daha objektif sonuçlar sağlayabilir.

Tedavi öncesi APK düzeyleri, patolojik yanıtla ilişkili görünmemektedir. Her dört düzeyde de dağılım görece eşit bulundu ($p=0,490$). Tedavi sonrası dönemde de APK düzeyleriyle patolojik yanıt arasında anlamlı fark bulunmadı. Her ne kadar “minimal APK” düzeyine sahip hastaların %45,2’si tam yanıt almış gibi görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,236$).

Pre ve post-NAKT meme paternleri, nekroz varlığı ve lezyon sınırları ile patolojik yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

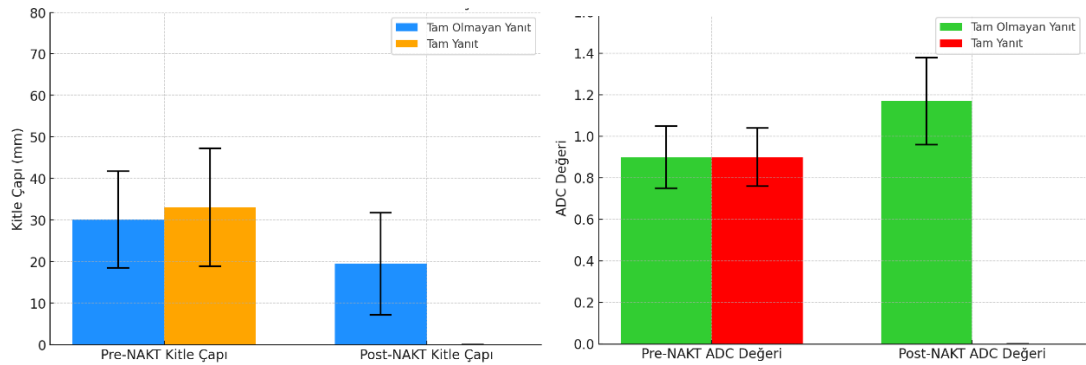
Pre-NAKT dönemde kitle çapı ve ADC değerleri ile patolojik yanıt arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,233$ ve $p=0,922$). Post-NAKT ölçümler yalnızca patolojik tam olmayan yanıtta sahip olgulara ait olduğundan, patolojik tam yanıtla olgularla karşılaştırma yapılamadı (Tablo 4.18). Patolojik yanıtta göre, kitle çapı ve ADC değerlerinin, NAKT öncesi ve sonrası dönemde karşılaştırılması Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Kitledeki patolojik yanıtta göre NAKT öncesi ve sonrası MRG parametrelerindeki değişimlerinin karşılaştırması

Değişkenler		Non-pCR (n:73)		pCR (n:42)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Pre NAKT kinetik eğri	Tip 1	27	37,0	6	14,3	0,035*
	Tip 2	14	19,2	11	26,2	
	Tip 3	32	43,8	25	59,5	
Post-NAKT kinetik eğri	Tip 1	39	53,4	3	7,1	0,000**
	Tip 2	1	1,4	0	0,0	
	Tip 3	18	24,7	2	4,8	
	rCR	15	20,5	37	88,1	
Pre NAKT lezyon şekli	Oval	39	53,4	12	28,6	0,017*
	Round	10	13,7	13	31,0	
	Düzensiz, lobüle	24	32,9	17	40,5	
Post NAKT lezyon şekli	Oval	23	31,5	1	2,4	0,000**
	Round	6	8,2	0	0,0	
	Düzensiz, lobüle	29	39,7	4	9,5	
	rCR	15	20,5	37	88,1	
Pre NAKT kitle kontrastlanması	Kitlesel	50	68,5	28	66,7	1,000
	KOK	23	31,5	14	33,3	
Post-NAKT kitle kontrastlanması	Kitlesel	30	41,1	2	4,8	0,000**
	Heterojen	28	38,4	3	7,1	
	rCR	15	20,5	37	88,1	
Pre NAKT APK	Minimal	12	16,4	4	9,5	0,490
	Hafif	19	26,0	16	38,1	
	Orta	17	23,3	8	19,0	
	Belirgin	25	34,2	14	33,3	
Post-NAKT APK	Minimal	21	28,8	19	45,2	0,236
	Hafif	31	42,5	14	33,3	
	Orta	12	16,4	7	16,7	
	Belirgin	9	12,3	2	4,8	

Değişkenler		Non-pCR (n:73)		pCR (n:42)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Meme paternleri	A patern	11	15,1	6	14,3	0,789
	B patern	18	24,7	14	33,3	
	C patern	27	37,0	13	31,0	
	D patern	17	23,3	9	21,4	
Pre NAKT nekroz	Yok	63	86,3	38	90,5	0,717
	Var	10	13,7	4	9,5	
Pre-NAKT lezyon sınırları	Düzgün	12	16,4	11	26,2	0,399
	Spiküle	25	34,2	11	26,2	
	İrregüler	36	49,3	20	47,6	
		<i>Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)</i>		<i>Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)</i>		p
Pre NAKT kitle çapı (mm) ^t		30,14 ± 11,65	29	33,07 ± 14,18	30	0,233
			(9 - 74)		(10 - 70)	
Post-NAKT kitle çapı (mm) ^t		19,47 ± 12,26		-	-	
			17,5 (6 - 66)			
Pre NAKT ADC değeri ^t		0,9 ± 0,15	0,89	0,9 ± 0,14	0,88	0,922
			(0,56 - 1,36)		(0,64 - 1,2)	
Post-NAKT ADC ROI ^t		1,17 ± 0,21	1,15	-	-	
			(0,69 - 1,62)			

*p<0,05; **p<0,01, t: Independent Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.



Şekil 4.5. Patolojik yanıtla göre, sol grafikte pre-NAKT ve post-NAKT dönemlerdeki kitle çapı, sağ grafikte ise ADC değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Patolojik tam ve tam olmayan yanıt gruplarına ait ortalama değerler ve standart sapmalar çubuk grafiklerle sunulmuştur.

Patolojik tam yanıt elde edemeyen 73 hastanın MRG bulguları incelendiğinde, 58 olguda radyolojik olarak da tam olmayan yanıt saptanmış ve bu durum patolojik bulgularla uyumlu bulunmuştur. Ancak 15 hastada, radyolojik değerlendirme tam yanıt olarak raporlanmış olmasına rağmen, cerrahi sonrası patoloji sonuçları rezidü tümör varlığı göstermiştir. Yani bu 15 olguda MRG, gerçekte tam yanıt alınamamasına rağmen yanlış

şekilde tam yanıt öngörmüş (yalancı negatif) ve patolojik değerlendirme ile uyumsuzluk göstermiştir. Bu durum, bazı olgularda MRG'nin rezidü hastalığı göstermede yetersiz kalabileceğini ortaya koymaktadır. Devamında, bu gruptaki 73 hastanın MRG bulguları detaylı şekilde analiz edilerek, klinik, patolojik ve spesifik görüntüleme özelliklerinin patolojik yanıtla ilişkisi araştırılmış ve hangi parametrelerin yanlış tahmine neden olabileceği değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ancak bu gruptaki hasta sayısının sınırlı olması, elde edilen istatistiksel bulguların yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Bulgular, hipotez üretici nitelikte olup, daha geniş örneklemelerle desteklenmesi gereken sonuçlar içermektedir. Çalışmamızın bu kısmında menopoz durumu, lezyon tarafı, lezyon sayısı, histolojik ve moleküler alt tipler, aksiller cerrahi tipi, pre-NAKT lenf nodu metastazı gibi birçok klinik ve patolojik parametre değerlendirilmiş; ancak bunların patolojik yanıtla anlamlı ilişki göstermediği görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Non-pCR grupta radyolojik yanıtta göre hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gerçek non-rCR (n:58)		Yalancı rCR (n:15)		p	
	Sayı	%	Sayı	%		
Menopoz durumu	Veri yok	19	32,8	4	26,7	0,395
	Premenopoz	15	25,9	2	13,3	
	Postmenopoz	24	41,4	9	60,0	
Lezyon tarafı	Sağ memede	28	48,3	7	46,7	0,911
	Sol memede	30	51,7	8	53,3	
Lezyon sayısı	Tek lezyon	37	63,8	12	80,0	0,234
	Çok lezyon	21	36,2	3	20,0	
Tümörün histolojik subtipi	NOS	47	81,0	13	86,7	0,563
	İLK	6	10,3	0	0,0	
	Mikropapiller	1	1,7	0	0,0	
	Müsinöz karsinom	1	1,7	1	6,7	
	Diğer	3	5,2	1	6,7	
Moleküler subtip	Luminal A	18	31,0	2	13,3	0,282
	Luminal B HER2 negatif	27	46,6	6	40,0	
	Luminal B HER2 pozitif	7	12,1	5	33,3	
	HER2 pozitif	2	3,4	1	6,7	
	Tümü negatif	4	6,9	1	6,7	
Frozen kesitinde in situ lezyon	Negatif	20	34,5	9	60,0	0,133
	Pozitif	38	65,5	6	40,0	
NAKT tedavi rejimleri	Bilgi yok	12	20,7	2	13,3	0,222
	AC-T, T, TC	37	63,8	7	46,7	
	AC-T HER2	6	10,3	4	26,7	
	Platin tabanlı	3	5,2	2	13,3	

Değişkenler		Gerçek non-rCR (n:58)		Yalancı rCR (n:15)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cerrahi türü	MKC	36	62,1	13	86,7	0,286
	Total mastektomi	7	12,1	0	0,0	
	MRM	14	24,1	2	13,3	
	Subkutan mastektomi	1	1,7	0	0,0	
Aksiller operasyon türleri	SLNB	17	29,3	6	40,0	0,629
	ALND	41	70,7	9	60,0	
Biyopside lenf nodu metastazı	Yok	19	32,8	5	33,3	1,000
	Var	39	67,2	10	66,7	
		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		p
Yaş ^t		51,45 ± 11,39 48,5 (33 - 80)		52,93 ± 11,74 53 (33 - 73)		0,656

*p<0,05; **p<0,01, t: Independent Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Patolojik tam yanıt göstermeyen grupta, pre- ve post-NAKT döneme ait östrojen, progesteron reseptör durumu ile nükleer ve histolojik grade parametrelerinin, post-NAKT HER2 ekspresyonu ve LVI ile radyolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Ayrıca pre ve post-NAKT Ki67 proliferasyon indeksi ile de radyolojik yanıt arasında ilişkisi saptanmadı (p>0,05).

Patolojik tam olmayan yanıt grubunda, Pre-NAKT HER2 durumu ve radyolojik yanıt ilişkisine bakıldığında, gerçek radyolojik tam olmayan yanıt grubunda hastaların %84,5'i (n=49) HER2 negatif, %15,5'i (n=9) HER2 pozitif bulunmuştur. Yalancı radyolojik tam yanıt grubunda ise %60,0'ı (n=9) HER2 negatif, %40,0'ı (n=6) HER2 pozitif bulunmuştur. Pre-NAKT HER2 durumu ile radyolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bir eğilim gözlenmiştir (p=0,083) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Non-pCR grubundaki gerçek non-rCR ve yalancı rCR yanıtı göre tümörün patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Gerçek non-rCR (n:58)		Yalancı rCR (n:15)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Pre-NAKT östrojen reseptör durumu	Negatif	6	10,3	2	13,3	1,000
	Pozitif	52	89,7	13	86,7	
Pre-NAKT progesteron reseptör durumu	Negatif	14	24,1	6	40,0	0,366
	Pozitif	44	75,9	9	60,0	
Pre-NAKT HER2 durumu	Negatif	49	84,5	9	60,0	0,083
	Pozitif	9	15,5	6	40,0	

Değişkenler		Gerçek non-rCR (n:58)		Yalancı rCR (n:15)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Post-NAKT östrojen reseptör durumu	Negatif	8	13,8	3	20,0	0,461
	Pozitif	49	84,5	11	73,3	
	Tam yanıt	1	1,7	1	6,7	
Post-NAKT progesteron reseptör durumu	Negatif	19	32,8	6	40,0	0,517
	Pozitif	38	65,5	8	53,3	
	Tam yanıt	1	1,7	1	6,7	
Post-NAKT HER2 durumu	Negatif	49	84,5	12	80,0	0,579
	Pozitif	8	13,8	2	13,3	
	Tam yanıt	1	1,7	1	6,7	
Pre-NAKT nükleer grade	Grade I	19	32,8	3	20,0	0,214
	Grade II	28	48,3	6	40,0	
	Grade III	11	19,0	6	40,0	
Pre-NAKT histolojik grade	Grade I	22	37,9	4	26,7	0,692
	Grade II	18	31,0	5	33,3	
	Grade III	18	31,0	6	40,0	
Post-NAKT nükleer grade	Tam yanıt	4	6,9	1	6,7	0,968
	Grade I	6	10,3	2	13,3	
	Grade II	21	36,2	6	40,0	
	Grade III	27	46,6	6	40,0	
Post-NAKT histolojik grade	Tam yanıt	8	13,8	1	6,7	0,885
	Grade I	9	15,5	3	20,0	
	Grade II	22	37,9	6	40,0	
	Grade III	19	32,8	5	33,3	
Pre-NAKT lenfovasküler invazyon durumu	Yok	56	96,6	15	100,0	1,000
	Var	2	3,4	0	0,0	
Post-NAKT lenfovasküler invazyon durumu	Yok	46	79,3	12	80,0	1,000
	Var	12	20,7	3	20,0	
		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		p
Pre-NAKT Ki-67 yüzdesi (%)		32,63 ± 23,21 30 (5 - 90)		41,75 ± 23,89 50 (2 - 75)		0,237
Post-NAKT Ki-67 yüzdesi (%)		29,17 ± 26,69 22 (1 - 98)		29,58 ± 24,43 27,5 (2 - 75)		0,961

*p<0,05; **p<0,01, t: Independent Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Patolojik tam yanıt göstermeyen grupta, post-NAKT kitle kontrastlanması, şekli, kinetik eğri ve lezyon küçülme paterni kategorilerinde, radyolojik yalancı-rCR grubundaki 15 hastanın, gerçek non-rCR grubunda sayısı 0, yalancı-rCR grubunda ise hasta sayısı

otomatik olarak 15 olacağı için, elde edilen anlamlılık matematiksel bir zorunluluk olup metodolojik açıdan geçerli kabul edilmemiştir.

Patolojik tam olmayan yanıt grubundaki olgularda, pre-NAKT kinetik eğri tipleri ile radyolojik yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde, radyolojik gerçek tam olmayan yanıt grubunda hastaların %27,6'sı (n=16) tip 1, %20,7'si (n=12) tip 2, %51,7'si (n=30) tip 3 eğri tipinde bulunmuştur. Yanlış radyolojik tam yanıt grubunda ise %73,3'ü (n=11) tip 1, %13,3'ü (n=2) tip 2 ve %13,3'ü (n=2) tip 3 eğri tipindedir. Pre-NAKT kinetik eğri tipi ile radyolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,004).

Çalışmada, patolojik tam olmayan yanıt grubunda değerlendirilen pre-NAKT şekil, kitle kontrastlanma paterni, NAKT öncesi ve sonrası APK, nekroz ve lezyon sınırlarının, radyolojik yanıt ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmadı (p>0,05).

Çalışmada, pre-NAKT döneme ait kitle boyutu ve ADC değerlerinin, gerçek non-rCR ve yalancı-rCR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır (p=0,587 ve p=0,879). Her iki grupta da ortalama kitle boyutları ve ADC değerleri benzer düzeyde olup, bu parametrelerin yalancı-rCR öngörüsü ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, boyut ve difüzyon temelli ölçümlerin, yanlış radyolojik değerlendirmeleri ayırt etmede yeterince ayırt edici olmadığını düşündürmektedir. Yalancı-rCR grubundaki 15 hastada, radyolojik olarak tam yanıt düşünülmesi nedeniyle post-NAKT dönemde ölçülebilir bir rezidüel kitle izlenmemiştir. Bu nedenle, bu gruba ait post-NAKT kitle çapı ve ADC ROI değerleri hesaplanamamış ve karşılaştırmalı analiz yapılamamıştır.

Patolojik tam yanıt göstermeyen hastalar arasında, meme paternlerinin radyolojik yanıtındaki doğrulukla ilişkili olduğu gözlenmiştir (p=0,021). Yalancı-rCR grubunda, yani MRG'de hatalı şekilde tam yanıt saptanan hastalarda A ve B meme paternleri daha yüksek oranda görülmüştür (%33,3 ve %40,0). Buna karşılık, gerçek non-rCR grubunda C ve D paternleri daha baskındır (%41,4 ve %27,6). Bu bulgu, daha yoğun meme yapısına sahip C ve D meme paternlerinde rezidü hastalığın MRG ile daha doğru şekilde saptanabildiğini; buna karşın A ve B paternlerinde yanlış tam yanıt değerlendirmesi yapılma olasılığının arttığını göstermektedir (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Non-pCR grubundaki gerçek non-rCR ve yalancı rCR yanıtı göre tümörün MRG özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Gerçek non-rCR (n:58)		Yalancı rCR (n:15)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Pre NAKT kinetik eğri	Tip 1	16	27,6	11	73,3	0,004**
	Tip 2	12	20,7	2	13,3	
	Tip 3	30	51,7	2	13,3	
Post-NAKT kinetik eğri	Tip 1	39	67,2	0	0,0	0,000**
	Tip 2	1	1,7	0	0,0	
	Tip 3	18	31,0	0	0,0	
	Tam yanıt	0	0,0	15	100,0	
Pre NAKT lezyon şekli	Oval	31	53,4	8	53,3	0,615
	Round	9	15,5	1	6,7	
	Düzensiz, lobüle	18	31,0	6	40,0	
Post NAKT lezyon şekli	Oval	23	39,7	0	0,0	0,000**
	Round	6	10,3	0	0,0	
	Düzensiz, lobüle	29	50,0	0	0,0	
	Tam yanıt	0	0,0	15	100,0	
Pre NAKT kitle kontrastlanması	Kitlesel	40	69,0	10	66,7	1,000
	KOK	18	31,0	5	33,3	
Post-NAKT kitle kontrastlanması	Kitlesel	30	51,7	0	0,0	0,000**
	Tam yanıt	0	0,0	15	100,0	
	Heterojen	28	48,3	0	0,0	
Pre NAKT APK	Minimal	10	17,2	2	13,3	0,221
	Hafif	12	20,7	7	46,7	
	Orta	14	24,1	3	20,0	
	Belirgin	22	37,9	3	20,0	
Post-NAKT APK	Minimal	17	29,3	4	26,7	0,972
	Hafif	24	41,4	7	46,7	
	Orta	10	17,2	2	13,3	
	Belirgin	7	12,1	2	13,3	
Meme paternleri	A patern	6	10,3	5	33,3	0,021*
	B patern	12	20,7	6	40,0	
	C patern	24	41,4	3	20,0	
	D patern	16	27,6	1	6,7	
Pre NAKT lezyon sınırları	Düzgün	7	12,1	5	33,3	0,066
	Spiküle	19	32,8	6	40,0	
	İrregüler	32	55,2	4	26,7	

Değişkenler		Gerçek non-rCR (n:58)		Yalancı rCR (n:15)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Pre NAKT nekroz	Yok	48	82,8	15	100,0	0,190
	Var	10	17,2	0	0,0	
Pre-NAKT MRG'de lenf nodu tutulumu	Yok	16	27,6	5	33,3	0,910
	Var	42	72,4	10	66,7	
Post-NAKT MRG'de lenf nodu tutulumu	Metastaz yok	45	77,6	13	86,7	0,676
	Metastaz var	13	22,4	2	13,3	
		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		p
Pre NAKT kitle çapı (mm) ^t		30,52 ± 11,87 (10 - 74)	28,5	28,67 ± 11,30 (9 - 51)		0,587
Post-NAKT kitle çapı (mm) ^t		19,47 ± 12,26 (6 - 66)	17,5	. ± . . (. - .)		-
Pre NAKT ADC değeri ^t		0,9 ± 0,14 (0,65 - 1,36)	0,89	0,89 ± 0,18 (0,56 - 1,25)		0,879
Post-NAKT ADC ROI ^t		1,16 ± 0,21 (0,69 - 1,62)	1,15	. ± . . (. - .)		-

*p<0,05; **p<0,01, t: Independent Sample T Testi, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

Sataloff tümör yanıt tipi açısından, yalancı-rCR grubunda B ve C tipi yanıtların daha sık izlendiği görülmüş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,026). Bu, MRG'de yanışıklıkla radyolojik tam yanıt olarak değerlendirilen olguların, patolojide daha çok Sataloff B (n=7) ve C (n=6) yanıt olarak bulunduğunu göstermektedir. 2 hastada patolojik yanıt Sataloff D tip olarak değerlendirilmiştir.

Kitlede patolojik tam olmayan yanıt gösteren 73 hastanın 17'sinde, lenf nodlarında tam patolojik yanıt saptanmış olup, bu durum tümör ile nodal yanıt arasında sınırlı bir uyumsuzluk olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, operasyon sonrası patoloji sonucunda, gerçek non-rCR ve yalancı rCR ile lenf nodu metastaz durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p > 0,05) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Patolojik tam olmayan yanıtlı hastaların radyolojik yanıtlarına göre radyolojik ve patolojik yanıtlar arasındaki uyumların karşılaştırılması

Değişkenler		Gerçek non-rCR (n:58)		Yalancı rCR (n:15)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Sataloff'a göre tümörde patolojik 4 tip yanıt	A yanıtı	0	0,0	0	0,0	0,026*
	B yanıtı	10	17,2	7	46,7	
	C yanıtı	23	39,7	6	40,0	
	D yanıtı	25	43,1	2	13,3	
Lenf nodlarında yanıt durumu	Metastaz var	41	70,7	7	46,7	0,330
	Metastaz yok	17	29,3	8	53,3	

*p<0,05; **p<0,01, Kategorik Veriler: Ki-Kare (χ^2) Testi.

4.1. VAKA ÖRNEKLERİ

4.1.1. Vaka 1



Şekil 4.6. Radyoloji-patoloji uyumlu yanıt gösteren, gerçek negatif olgunun MRG kesitleri.

59 yaş, invaziv karsinom-NOS tanısı almış hastanın NAKT öncesi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) elde edilen meme MRG kesitleri sunulmaktadır. Sırasıyla T1A yağ baskısız (A ve D), T2A (B ve E) ve aksiyel substrakte görüntülerde (C ve F), sol meme dış kadranda spiküler konturlu, yoğun heterojen kontrastlanan kitle izlenmektedir (beyaz oklar). NAKT sonrası yapılan kontrol MRG'de, aynı lokalizasyonda kitle izlenmemekte, kontrast tutulumunda tam regresyon olduğu görülmektedir (alt sıra). Kontrast tutmayan ve rezidüel

kitle sinyali saptanmayan bu görüntüleme bulguları, radyolojik tam yanıt ile uyumlu değerlendirildi. Hastanın postoperatif histopatolojik incelemesinde de invaziv tümör hücrelerine rastlanmamış olup, bu durum patolojik tam yanıt olarak bulundu.

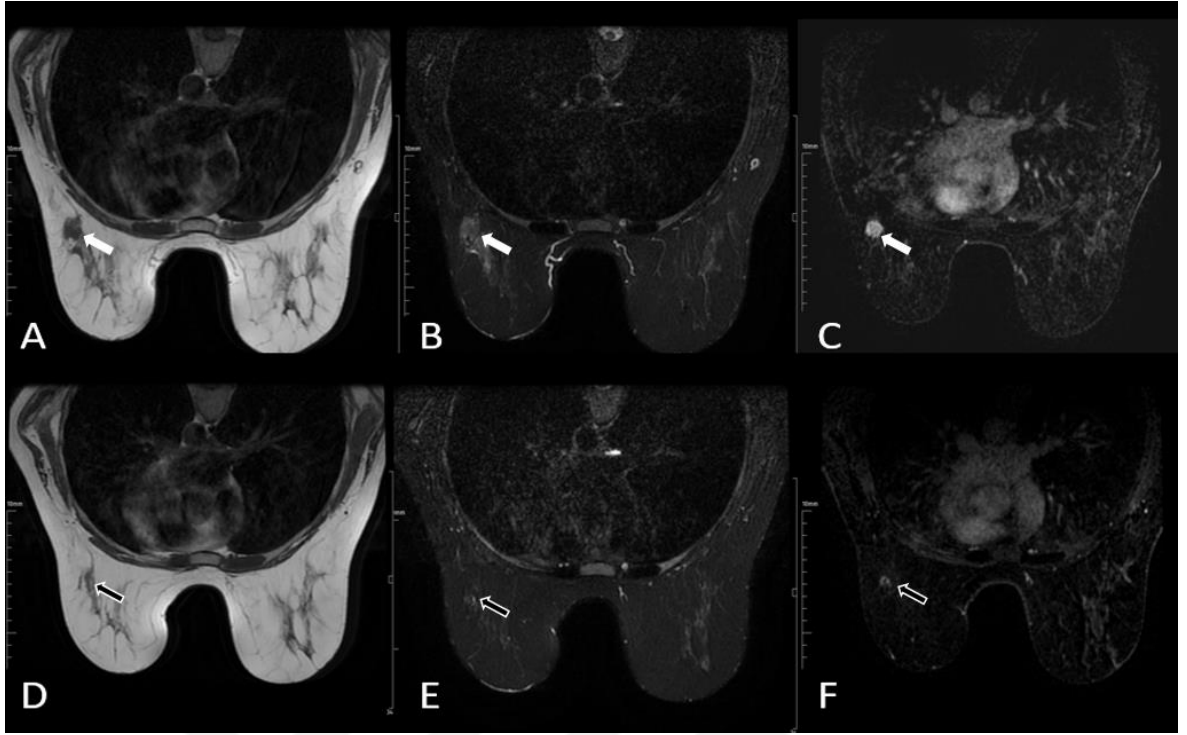
4.1.2. Vaka 2



Şekil 4.7. Radyoloji-patoloji uyumlu yanıt gösteren, gerçek negatif olgunun MRG kesitleri.

76 yaş, invaziv lobüler karsinom tanısı almış hastanın NAKT öncesi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) elde edilen meme MRG kesitleri sunulmaktadır. Sırasıyla T1A yağ baskısız (A ve D), T2A (B ve E) ve substrakte aksiyel görüntülerde (C ve F), sağ meme dış kadranda yoğun kontrastlanan kitle izlenmektedir (beyaz oklar). NAKT sonrası yapılan kontrol MRG’de, aynı lokalizasyonda kitle izlenmemekte, kontrast tutulumunda tam regresyon olduğu görülmektedir (alt sıra). Kontrast tutmayan ve rezidüel kitle sinyali saptanmayan bu görüntüleme bulguları, radyolojik tam yanıt ile uyumlu değerlendirildi. Hastanın postoperatif histopatolojik incelemesinde de invaziv tümör hücrelerine rastlanmamış olup, bu durum patolojik tam yanıt olarak bulundu.

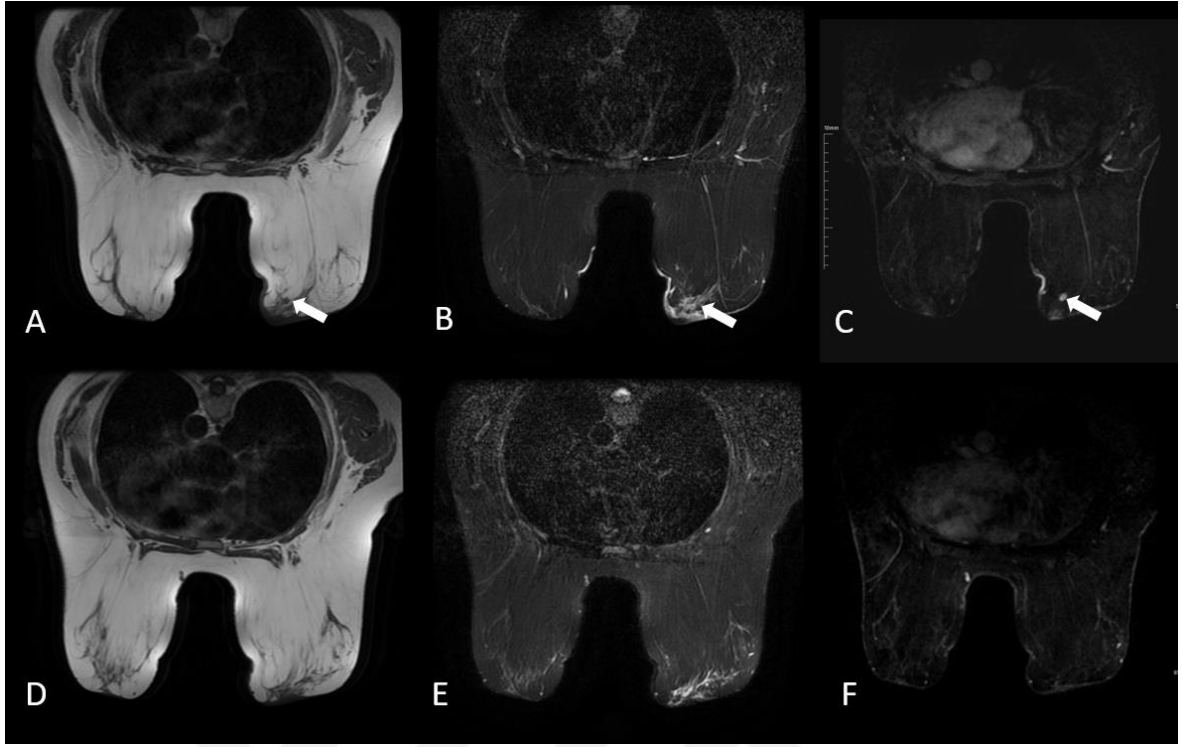
4.1.3. Vaka 3



Şekil 4.8. Radyoloji-patoloji uyumsuz yanıtı, yanlış pozitif olgunun MRG kesitleri.

47 yaş, invaziv karsinom-NOS tanısı almış hastanın, NAKT öncesi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) elde edilen meme MRG kesitleri sunulmaktadır. NAKT öncesi (üst sırada) ve sonrası (alt sırada), sırasıyla elde edilen meme MRG yağ baskısız T1A aksiyel (A ve D), T2A (B ve E) ve substrakte görüntülerde (C ve F), sol meme dış kadranda, yuvarlak şekilli, kitlesel kontrastlanan, malign özellikler gösteren lezyon saptanmıştır (beyaz oklar). Alt sırada NAKT sonrası elde edilen kontrol MRG’de, primer tümör lokalizasyonunda heterojen kontrastlanan rezidü lezyon izlenmektedir (siyah oklar). Görsel olarak radyolojik tam olmayan yanıt izlenimi oluşturmaktadır. Ancak cerrahi sonrası yapılan patolojik değerlendirmede, primer tümör alanında invaziv tümör hücreleri saptanmamıştır. Bu olgu, MRG'nin pCR değerlendirmesinde zaman zaman yanıltıcı olabileceğini ve olduğundan fazla değerlendirme durumu oluşturabileceğini göstermektedir.

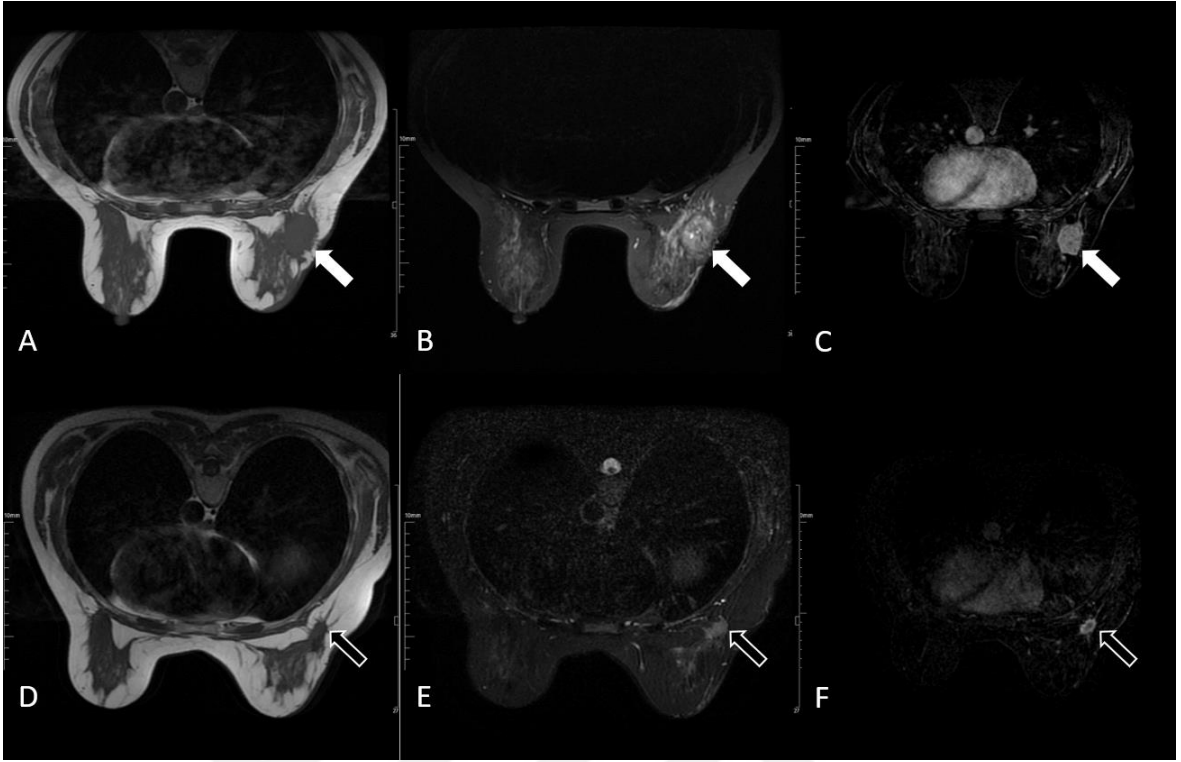
4.1.4. Vaka 4



Şekil 4.9. Radyoloji-patoloji uyumsuz yanıt, yanlış negatif olgunun MRG kesitleri.

50 yaşında kadın hastanın, sağ memede retroareolar alanda saptanan kitleye yönelik yapılan tru-cut biyopsi sonucu ile invaziv karsinom-NOS tanısı konuldu. NAKT öncesi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) elde edilen meme MRG kesitleri sunulmaktadır. Sırasıyla T1A yağ baskısız (A ve D), T2A (B ve E) ve aksiyel substrakte görüntülerde (C ve F), sağ meme retrareolar alanda düzgün sınırlı kitlesel kontrastlanma gösteren lezyon izlenmektedir (beyaz oklar). NAKT sonrası görüntülerde lezyonun tamamen kaybolduğu görülmektedir. Bu bulgular radyolojik tam yanıt ile uyumludur. Ancak cerrahi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmede rezidü invaziv tümör varlığı saptanmış olup, bu durum patolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilmiştir. Bu vaka, MRG'nin NAKT sonrası pCR tahmininde zaman zaman yanıltıcı olabileceğini ve olduğundan az değerlendirme olasılığını göstermesi açısından dikkat çekicidir.

4.1.5. Vaka 5



Şekil 4.10. Radyoloji-patoloji uyumlu yanıt gösteren, gerçek pozitif olgunun MRG kesitleri.

38 yaş, invaziv karsinom-NOS tanısı almış hastanın NAKT öncesi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) elde edilen meme MRG kesitleri sunulmaktadır. NAKT öncesi (üst sırada) ve sonrası (alt sırada), sırasıyla elde edilen meme MRG yağ baskısız T1A aksiyel (A ve D), T2A (B ve E) ve substrakte görüntülerde (C ve F), sağ meme dış kadranda, oval şekilli, kitlesel kontrastlanan, malign özellikler gösteren lezyon saptanmıştır (beyaz oklar). Alt sırada NAKT sonrası elde edilen kontrol MRG’de, primer tümör lokalizasyonunda periferik kontrastlanan lezyon izlenmektedir (siyah oklar). Görsel olarak radyolojik tam olmayan yanıt izlenimi oluşturmaktadır. Cerrahi sonrası yapılan patolojik değerlendirmede primer tümör alanında invaziv tümör hücreleri saptandı. Sonuç olarak, bu olgu radyolojik ve patolojik olarak tam olmayan tedavi yanıtı ile uyumlu, gerçek pozitif vaka olarak değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Lokal ileri meme kanseri, uzak metastazı olmayan, ancak cerrahi ile tam olarak çıkarılamayacak kadar ilerlemiş meme tümörlerini tanımlayan klinik bir tablodur. Bu hasta grubu, özellikle düşük tarama oranlarına sahip bölgelerde hala önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Modern onkolojideki gelişmelere rağmen, LİMK'ya sahip hastaların önemli bir kısmı tedaviye rağmen nüks yaşamakta veya sistemik yayılım nedeniyle kaybedilmektedir. Son yıllarda, NAKT'nin standart tedavi haline gelmesiyle birlikte bu hasta grubunda cerrahi şansının artması ve sağkalım sürelerinin iyileşmesi mümkün hale gelmiştir. NAKT'nin özellikle tümör boyutunu küçültmesi, nodal tutulumun azalması ve meme koruyucu cerrahi olanaklarının artması gibi avantajları, tedavi algoritmalarında önemli bir yer edinmesini sağlamıştır. Ancak tüm bu kazanımlara rağmen, tedaviye yanıt oranlarının moleküler alt tiplere göre değişiklik göstermesi ve radyolojik yanıtta patolojik yanıtta geçiş sürecindeki belirsizlikler, klinik karar süreçlerini hala karmaşık hale getirmektedir.

Meme kanserinde NAKT sonrası tedavi yanıtının doğru şekilde öngörülebilmesi, hastaların cerrahi planlamasının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu süreçte kontrastlı meme MRG, hem morfolojik hem de fonksiyonel parametreleri değerlendirme imkanı sunarak tedaviye yanıtı tahmin etmede etkili bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır.

NAKT, başlangıçta yalnızca lokal ileri veya inoperabl meme kanserlerinde tümörün küçültülmesi amacıyla uygulanırken, günümüzde erken evre ancak yüksek riskli olgularda da standart yaklaşıma dönüşmüştür (83). NSABP B-18 ve B-27 gibi öncü çalışmalar, NAKT'nin adjuvan tedaviyle benzer sağkalım sağladığını göstermiş; bunun yanında tümör boyutunu küçültürken MKC oranlarını artırdığını ortaya koymuştur (84). Özellikle HER2 pozitif ve triple negatif alt tiplerde, pCR oranları %50'yi bulmakta, bu da NAKT'nin bu alt gruplarda hem prognostik hem de terapötik değerini kanıtlamaktadır (85). Tedavi planlamasında moleküler alt tiplerin belirleyici rol oynamaya başlaması, NAKT'nin evriminde önemli bir dönüm noktası olmuş; HR pozitif/HER2 negatif tümörlerde ise kemoterapiden elde edilen fayda daha sınırlı kalmış, bu grupta endokrin tedavi ve CDK4/6

inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlara yönelim artmıştır (86). Son yıllarda, tedavi yanıtını öngörmeye yalnızca radyolojik değerlendirmeler değil, aynı zamanda rezidüel hastalık skorlamaları, moleküler biyobelirteçler ve hatta makine öğrenimi destekli MRG analizleri gündeme gelmiştir. Bu gelişmeler, NAKT'nin artık yalnızca cerrahi öncesi küçültücü bir tedavi değil, aynı zamanda hastalığın biyolojik davranışını test eden bir platform haline geldiğini göstermektedir (83,85).

NAKT sonrası pCR, meme kanseri yönetiminde olumlu prognostik bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Ancak pCR'nin tanımı çalışmalar arasında farklılık gösterebildiğinden, sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırabilmektedir. Bu çalışmada patolojik tam yanıt, DKİS varlığına bakılmaksızın, cerrahi materyalde invaziv ve mikroskopik tümör odağının bulunmaması olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda NAKT rejimleri ile pCR arasındaki ilişki incelendiğinde, tedavi rejimiyle pCR oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,011$). Tam yanıt grubunda, HER2 hedefli tedavi (AC-T HER2) ve platin bazlı kemoterapi alan hastaların oranı, diğer rejimlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, HER2 pozitif ve triple negatif meme kanserli hastalarda platin içeren veya hedefe yönelik rejimlerin pCR elde etme olasılığını artırabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda platin bazlı kemoterapi ile trastuzumab kombinasyonunun sinerjik etki yarattığı ve pCR oranlarını artırdığı gösterilmiştir (77,87). Çoklu omik analizlere dayanan bazı çalışmalarda, özellikle HER2 pozitif tümörlerin immün-aktive (IA) alt tipine sahip alt gruplarında platin ajanlarının daha belirgin etkinlik sağladığı vurgulanmıştır (77). Ayrıca, triple negatif meme kanserinde platin bazlı rejimlerin önemli ölçüde daha yüksek pCR oranlarıyla ilişkili olduğu çok sayıda çalışmayla ortaya konmuştur. Karboplatin gibi platin ajanlarının, paklitaksel veya antrasiklin/siklofosfamid temelli rejimlere eklendiği protokollerde anlamlı yanıt artışı gözlenmiş, bu etki NeoCART gibi büyük çalışmalarda da doğrulanmıştır. Örneğin, doketaksiel + karboplatin ile tedavi edilen grupta pCR oranı %61,4 olarak saptanırken, epirubisin/siklofosfamid sonrası doketaksiel alan hastalarda bu oran %38,6'da kalmıştır (88–90). Çalışmamızda elde edilen bulgular, bu verilerle örtüşmekte ve özellikle platin içeren veya HER2 hedefli rejimlerin, pCR elde etmede daha başarılı olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, NAKT alan invaziv meme kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası meme MRG bulguları ile radyolojik yanıt (RECIST'e göre) ve patolojik yanıt (Sataloff sınıflamasına göre) arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca meme parankim paternleri, aksiller lenf nodu durumu, kinetik eğri tipleri, tümör şekli, kontrastlanma paterni, ADC

değerleri, kitle boyutu ve arka plan parankim kontrastlanması gibi çok sayıda parametre değerlendirildi, bu parametrelerin pCR öngörüsündeki performansları analiz edildi.

Bununla birlikte çalışmamızda, hormon reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, LVI varlığı ile nükleer ve histolojik grade gibi patolojik parametreler de değerlendirildi. Bu değişkenlerin tedavi yanıtıyla olan ilişkileri analiz edildi. Farklı moleküler alt tipler (Luminal A, Luminal B HER2 negatif, Luminal B HER2 pozitif, HER2 pozitif, triple negatif) arasında MRG bulgularına dayalı yanıt farklılıkları da araştırıldı. Radyolojik ve patolojik uyum oranları gözden geçirildi ve prediktif belirteç olarak kullanılabilir MRG bulguları tanımlanmaya çalışıldı.

Çalışmamızda NAKT uygulanan hastaların %63,5'inde (n=73) MKC uygulanmışken, %36,5'inde (n=42) mastektomi tercih edilmiştir.

pCR, neoadjuvan kemoterapi sonrası tümör yatağında ve aksiller lenf nodlarında invaziv tümör hücresi kalmaması durumu olarak tanımlanmaktadır; bu durum genellikle sağkalım süreleriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Çalışmamızda Sataloff sınıflamasına göre değerlendirilen verilerde, hastaların %36,5'inde (n=42) pCR elde edilirken, %63,5'inde (n=73) tam olmayan patolojik yanıt izlenmiştir. Bu oran, özellikle ileri evre hasta grubunun yoğunlukta olduğu göz önüne alındığında, literatürde bildirilen genel pCR aralığı (%15–45) ile uyumlu görünmektedir (91).

pCR elde edilemeyen grupta daha sık Luminal A ve Luminal B HER2 negatif moleküler alt tipler görülürken, pCR elde edilen hastalarda en yüksek oranlar Luminal B HER2 pozitif (%31,0), HER2 pozitif (%23,8) ve triple negatif (%21,4) alt tiplerde izlenmiştir. Moleküler alt tip ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup (p=0,000), özellikle HER2 hedefli tedavi alan hastaların ve PR negatif hastaların daha yüksek oranda tam yanıt elde ettiği dikkat çekmiştir. Ayrıca, triple negatif grubunda artmış Ki-67 ekspresyonunun da pCR oranlarını artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (92,93). Bu bulgu, önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi HER2 pozitif ve triple negatif tümörlerin kemoterapiye daha duyarlı olduğu yönündeki verileri desteklemektedir (83,86,92–95).

Çalışmamızda, tedavi öncesinde biyopsi örneklerinde aksiller lenf nodu tutulumu %66,0 (n=76) iken, tedavi sonrası post-op patoloji sonucunda bu oran %47,8'e (n=55) gerilemiştir. Benzer şekilde, NAKT öncesi metastaz saptanmayan hasta sayısı 39 iken, tedavi sonrası bu sayı 60'a yükselmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000), ki bu da NAKT'nin aksiller metastatik lenf nodlarında belirgin bir gerileme sağladığını göstermektedir. Literatürde de, neoadjuvan kemoterapinin meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu tutulum sayısında azalma sağladığı ve bu azalmanın tümör

biyolojisi (özellikle hormon reseptörü, HER2 durumu, tümör derecesi) ile ilişkilendirilebildiği bildirilmiştir. Aksiller lenf nodlarında patolojik tam yanıt oranlarının, farklı çalışmalarda değişkenlik göstermekle birlikte, daha iyi prognozla ilişkilendirildiği, başlangıçtaki N evresinin ve lenf nodlarındaki regresyon derecesinin bağımsız prognostik faktörler arasında yer aldığı vurgulanmıştır (96). Ayrıca, tümör biyolojisinin aksiller yanıt üzerinde belirleyici bir rol oynadığı, HER2 pozitif ve triple negatif alt tiplerin, HR+/HER2-negatif alt tiplere kıyasla daha yüksek aksiller pCR oranlarına sahip olduğu çeşitli çalışmalarla rapor edilmiştir (97,98). Özellikle, 92 hastayı içeren bir çalışmada HER2 pozitif ve triple negatif alt tiplerin aksiller pCR oranının, lüminal alt tiplere göre (%52,2'ye karşı %27,2) daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen aksiller lenf nodu tutulumu değişimi, neoadjuvan tedavinin aksiller metastazları azaltmadaki etkinliğini ortaya koymakta, literatürde bildirilen prognostik önemiyle uyumlu olarak, aksiller yanıtın klinik karar süreçlerinde önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızda aksiller cerrahi türü ile patolojik tam yanıt durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$). Patolojik tam olmayan yanıt grubunda hastaların %68,5'inde ($n=50$) aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanırken, %31,5'inde ($n=23$) sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tercih edilmiştir. Buna karşın patolojik tam yanıt grubunda, hastaların %71,4'üne ($n=30$) SLNB, %28,6'sına ($n=12$) ALND uygulanmıştır. Bu bulgu, pCR elde edilen hastalarda aksiller tutulumun belirgin şekilde azaldığını ve bu nedenle daha az invazif bir yöntem olan SLNB'nin tercih edildiğini göstermektedir. Literatürde de, NAKT sonrası pCR elde edilen hastalarda SLNB'nin uygulanabilirliğinin arttığı ve bu yöntemin güvenli bir seçenek olduğu bildirilmektedir. NAKT sonrası SLNB yapılan hastalarda ilave lenf nodu tutulumu oranlarının düşük olduğu ve aksiller pCR elde edilen olgularda nüks oranlarının son derece düşük seyrettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (99–101). Ayrıca, HER2 pozitif ve triple negatif tümör alt tiplerinin, pCR ve SLNB için uygun adaylar olduğu, meme pCR'si ve Ki-67 gibi klinikopatolojik parametrelerin, aksiller tam yanıt için belirleyici rol oynadığı da vurgulanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, aksiller pCR'nin SLNB uygulanabilirliğini artırdığını ve doğru hasta seçiminde tümör biyolojisinin önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda frozen kesitlerde saptanan in situ lezyonlar ile patolojik tam yanıt arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, patolojik tam olmayan yanıt grubunda, hastaların %60,3'ünde ($n=44$) in situ lezyon saptanmışken, %39,7'sinde ($n=29$) in situ lezyon izlenmemiştir. Buna karşılık, patolojik tam yanıt grubunda hastaların %83,3'ünde ($n=35$) frozen kesitte in situ lezyon görülmemiş, yalnızca %16,7'sinde ($n=7$) in situ lezyon tespit

edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$) ve frozen kesitte in situ lezyon saptanmamasının, tam patolojik yanıt elde etme olasılığını artırdığını göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, NAKT sonrası frozen kesitlerde in situ lezyon varlığının pCR ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. HER2 pozitif meme kanseri hastalarında pCR elde eden olgularda rezidüel in situ hastalık düzeyinin, pCR elde edemeyenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (102). Ayrıca, triple negatif meme kanserinde de rezidüel in situ lezyonların yokluğu, pCR oranlarının daha yüksek olmasıyla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (103). Bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmamızda frozen kesitte in situ lezyon saptanmaması, pCR ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda, ER, PR ve HER2 durumları ile pCR arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Tam yanıt grubunda ER negatifliği %45,2 ($n=19$) oranında bulunurken, tam olmayan yanıt grubunda bu oran yalnızca %11,0 ($n=8$) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Benzer şekilde PR negatifliği, tam yanıt grubunda %69,0 ($n=29$), tam olmayan yanıt grubunda ise yalnızca %27,4 ($n=20$) oranında saptandı ve bu fark da anlamlı bulundu ($p=0,000$). HER2 pozitifliği ise tam yanıt grubunda %54,8 ($n=23$), tam olmayan grupta %20,5 ($n=15$) olarak tespit edildi ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0,000$). Bu bulgular, ER ve PR negatifliği ile HER2 pozitifliğinin, pCR elde etme olasılığı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Literatürde de ER negatifliğinin pCR oranlarını anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir. 189 hastalık bir çalışmada ER-negatif olguların daha yüksek pCR oranlarına ulaştığı bildirilmiş, benzer şekilde 256 hastalık bir başka çalışmada, ER negatifliğin güçlü bir pCR prediktörü olduğu doğrulanmıştır (89). Çok değişkenli analizlerde de ER negatifliğin bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur (85). PR negatifliğin pCR ile ilişkisi ise daha tutarsızdır. Tek değişkenli analizlerde PR negatifliğin yüksek pCR oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, çok değişkenli analizlerde bu anlamlılığın ortadan kalktığı çalışmalarda ifade edilmiştir. Diğer yandan, bazı çalışmalarda PR durumu ile pCR arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (85). HER2 pozitifliği ise birçok çalışmada pCR için güçlü bir prediktör olarak tanımlanmış ve HER2 negatif olgulara kıyasla belirgin olarak daha yüksek pCR oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (89). Çalışmamızda elde edilen veriler, özellikle ER/PR negatifliğinin ve HER2 pozitifliğinin, pCR yanıtı üzerindeki belirleyici rolünü desteklemekte ve mevcut literatür ile uyumlu sonuçlar sunmaktadır.

Çalışmamızda, tedavi öncesi dönemde nükleer grade dağılımı değerlendirildiğinde, grade I oranı %27,0 ($n=31$), grade II oranı %40,9 ($n=47$) ve grade III oranı %32,2 ($n=37$) olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede ise grade I oranının %33,9'e ($n=39$) yükseldiği, grade II oranının %6,1'e ($n=7$) gerilediği ve grade III oranının %23,5

(n=27) olduğu görülmüştür. Nükleer grade dağılımındaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Literatürde de benzer şekilde, neoadjuvan tedavi sonrası tümör hücreliliğinde meydana gelen azalmaların patolojik yanıtta katkıda bulunduğu ve bu değişimin nükleer grade üzerinde de etkili olabileceği belirtilmiştir (104). Çalışmamızda elde edilen bulgular, mevcut literatürle uyumlu olarak, tedaviye yanıtla birlikte nükleer grade düşüşü yönünde anlamlı bir değişim olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda histolojik grade dağılımı incelendiğinde, tedavi öncesi hastaların %31,3'ünde (n=36) grade I, %24,3'ünde (n=28) grade II ve %44,3'ünde (n=51) grade III tümör yapısının mevcut olduğu saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi sonrası değerlendirmede ise grade I oranı %33,9'a (n=39) yükselirken, grade II oranı %8,7'e (n=10) ve grade III oranı %20,9'e (n=24) gerilemiştir. Histolojik grade'deki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Çalışmamızda pre-NAKT dönemde nükleer ve histolojik grade ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla p=0,027 ve p=0,003). Literatürde de yüksek histolojik grade'in, özellikle grade III tümörlerin, kemoterapiye daha duyarlı olduğu ve bu tümörlerin pCR oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (92,94). Ayrıca, NAKT'ye yanıt veren hastalarda histolojik grade değişiminin daha düşük derecelere kaydığı ve bu durumun tümörün biyolojik davranışında daha az agresif bir profile işaret ettiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (104,105). Çalışmamızda elde edilen bulgular, mevcut literatür verileriyle uyumlu olarak, neoadjuvan tedavi sonrası histolojik grade düzeylerinde anlamlı bir düşüş yaşandığını göstermektedir.

Çalışmamızda, hem tam yanıt hem de tam olmayan yanıt gruplarında neoadjuvan tedavi sonrasında Ki67 düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Özellikle tam yanıt grubunda ortalama pre-NAKT Ki67 değeri daha yüksek iken, post-NAKT döneminde bu değer belirgin şekilde azalmıştır. Bu bulgu, yüksek proliferatif aktiviteye sahip tümörlerin kemoterapiye daha duyarlı olduğunu ve tedavi sonrası biyolojik aktivitenin azaldığını düşündürmektedir. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde de benzer şekilde, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan retrospektif bir analizde, %23.5'lik bir eşik değeri ile Ki67 yüksekliğinin pCR olasılığını artırdığı gösterilmiştir (HR: 1.03; 95% CI: 1.01-1.05; p < 0.001) (106). Ayrıca, Rais ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımladığı çalışmada ise Ki67 eşik değeri %35 olarak belirlenmiş ve yüksek Ki67 grubunda %85.7 gibi oldukça yüksek bir pCR oranı bildirilmiştir (p < 0.001) (107). ROC eğrisi analizi sonucunda, çalışmamızda pre-NAKT Ki67 için pCR'yi öngörmede en uygun eşik değeri %38.0 olarak hesaplandı (AUC: 0.62, duyarlılık: %63.2, özgüllük: %58.2). Bu değer, literatürde bildirilen %23.5–35 aralığındaki cut-off değerlerle

benzerlik göstermekte olup, özellikle yüksek proliferatif aktiviteye sahip tümörlerde tam yanıt ihtimalinin arttığını desteklemektedir. Ki-67 için belirlenen %38 eşik değeri temel alınarak yapılan analizde, bu değer üzerinde kalan hastalarda pCR oranı %48.9 olarak saptanırken, \leq %38 grubunda bu oran %33.3'te kalmıştır. Bu bulgu, yüksek proliferatif aktiviteye sahip tümörlerin neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt verdiğini desteklemektedir. Ancak, AUC değerinin 0.62 olması, Ki67'nin pCR'yi öngörmedeki sınırlı ayırt edici gücüne de işaret etmektedir.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası LVI durumu ile tam patolojik yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde, tedavi sonrası hastaların %20,5'inde (n=15) LVI saptanmış, ancak tam yanıt grubunda hiçbir hastada LVI izlenmemiştir (%0,0). Post-NAKT LVI varlığı ile tam patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,004). Bu sonuç, tedavi sonrası LVI varlığının, tam patolojik yanıt elde edilemeyen hastalarda daha sık izlendiğini göstermektedir. Literatürde doğrudan neoadjuvan kemoterapi sonrası LVI durumu ile pCR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, LVI'nın genel olarak daha agresif tümör biyolojisinin bir göstergesi olduğu ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirildiği bildirilmektedir. LVI'nın varlığının, tümör invaziv potansiyelini ve dirençli tümör davranışını yansıttığı düşünülmekte olup, tedavi sonrası LVI pozitifliğinin rezidüel hastalık varlığıyla bağlantılı olabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır. Bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmamızda da LVI varlığı pCR elde edilemeyen hastalarda daha yüksek oranlarda saptanmış ve bu durum, LVI'nın kötü prognostik bir belirteç olabileceğini desteklemiştir. Ancak, bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için ileri düzeyde prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Meme kanseri hastalarında NAKT sonrası pCR öngörülmesinin, tedavi sonuçlarının belirlenmesi ve cerrahi planlama açısından kritik bir önemi vardır. Ultrason ve mamografi gibi görüntüleme yöntemleri, pCR'yi öngörme yetenekleri açısından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Araştırmalar, tümör boyutundaki küçülme, Doppler akımı ve elastografi gibi ultrason parametrelerinin pCR elde edilme olasılığı hakkında değerli bilgiler sunabileceğini göstermiştir. Tümör boyutundaki küçülme gibi morfolojik parametrelerin, Doppler akımı ve elastografi gibi fonksiyonel parametrelere kıyasla sınırlı öngörücü değere sahip olduğu gösterilmiştir (108). Ayrıca, ultrasonun performansı tümör alt tipine göre değişkenlik gösterebilir. HER2 pozitif tümörlerde, HER2 negatif tümörlere kıyasla daha düşük doğruluk oranı bildirilmiştir (109).

Mamografi, geleneksel olarak NAKT'ye yanıtı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Araştırmalar, mamografinin tümör boyutundaki küçülmeyi doğru bir

şekilde tahmin edebileceğini göstermiştir; bir çalışmada doğruluk oranı %83,44 olarak bildirilmiştir (110).

Dijital mamografinin, tomosentez dahil olmak üzere, pCR öngörüsünün doğruluğunu artırma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Dijital mamografinin ultrason ile kombinasyon halinde kullanıldığı bir çalışmada, bu yöntemin HR+/HER2- tümörlerde % 100 özgüllüğe ulaştığı ve bu hasta alt grubunda pCR öngörüsü için faydalı bir araç olabileceği belirtilmiştir (111). Mamografinin sınırlılıkları arasında, tümör boyutundaki küçülmeye olan bağımlılığı ve tümör biyolojisindeki ince değişiklikleri saptayamaması yer almaktadır. Ayrıca, mamografinin pCR'yi öngörme duyarlılığı MRG ve ultrasona göre daha düşük bulunmuştur; Örneğin, bir çalışmada mamografinin pCR öngörüsünde duyarlılığı %53 olarak bulunmuştur; bu oran MRG (%72,2) ve ultrason (%72) ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (109,112). Bu düşük duyarlılık oranı özellikle triple negatif meme kanseri ve HER2 pozitif tümörlerde belirgindir (109,112).

MRG, NAKT sonrası pCR'yi öngörmeye en doğru görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar, MRG'nin ultrason ve mamografiye kıyasla daha yüksek duyarlılık (%87,7) ve özgüllük (%56,8) sağladığını göstermiştir (113). Ayrıca, kontrastlanma ve lezyon morfolojisi gibi tümör biyolojisini değerlendirme yeteneği sayesinde, MRG tüm tümör alt tiplerinde pCR öngörmeye üstünlük sağlamaktadır (112,114). Üstün performansına rağmen MRG'nin bazı sınırlılıkları vardır. Yüksek maliyeti ve sınırlı erişilebilirliği, bazı klinik ortamlarda kullanımını kısıtlamaktadır.

Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası MRG'de kitle boyutları karşılaştırıldığında, tümör hacminde anlamlı düzeyde küçülme izlendiği saptanmıştır (p=0,000). Tedavi öncesi ortalama tümör boyutu $31,21 \pm 12,65$ mm iken, tedavi sonrasında bu ölçüm $19,4 \pm 12,2$ mm'ye gerilemiştir. Bu bulgu, neoadjuvan tedavinin tümör üzerinde doğrudan boyutsal küçülme etkisi yarattığını ve tedavi etkinliğinin görüntüleme bulgularıyla desteklenebildiğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, tümör boyutundaki anlamlı küçülmenin pCR ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, tedaviye yanıt veren hastalarda tümör hacminde belirgin küçülme izlendiği ve bu küçülmenin pCR elde etme olasılığını artırdığı vurgulanmıştır (105,115). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar, mevcut literatür bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda kitlelerin ADC değerleri incelendiğinde, neoadjuvan tedavi öncesi ortalama ADC değeri $0,90 \pm 0,15$ iken, tedavi sonrası bu değer anlamlı şekilde artarak $1,16 \pm 0,21$ 'e yükseldiği saptanmıştır (p=0,000). ADC değerindeki bu artış, tümör hücreliliğinde azalma ve tedaviye yanıt gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde de benzer şekilde,

NAKT sürecinde ADC değerlerinde meydana gelen artışın, tedaviye yanıtla korele olduğu gösterilmiştir. Özellikle ilk kür sonrasında ADC değişimlerinin, tümör yanıtını öngörmeye önemli bir biyobelirteç olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (116–118). Çalışmamızın sonuçları, ADC artışının patolojik yanıtla pozitif yönde ilişkilendiğini gösteren mevcut literatür bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda APK düzeyleri değerlendirildiğinde, neoadjuvan tedavi öncesinde belirgin kontrastlanma %33,9 (n=39) oranında iken, tedavi sonrasında bu oran %9,6'ya (n=11) gerilemiştir. Minimal ve hafif kontrastlanma oranlarında anlamlı bir artış izlenmiş olup, genel dağılımdaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Literatürde de benzer şekilde, APK seviyesindeki azalma ile tedaviye verilen yanıt arasında ters yönde bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Özellikle pCR olan hastalarda APK düzeylerinde daha belirgin azalma izlendiği, progresyon gösteren hastalarda ise bu azalmanın sınırlı kaldığı belirtilmiştir (119). Bu bulgular, APK düzeyindeki değişimlerin tedavi yanıtını yansıtmaya potansiyeli taşıyabileceğini ve takip parametresi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, APK'nın neoadjuvan tedavi sürecinde prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği yönündeki literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda rCR ile pCR arasındaki ilişki incelendiğinde, tam patolojik yanıt grubunda hastaların %88,1'inde (n=37) tam radyolojik yanıt, %11,9'unda (n=5) tam olmayan radyolojik yanıt olarak saptandı. RECIST kriterlerine göre radyolojik yanıt ile tam patolojik yanıt arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Bu bulgu, radyolojik tam yanıt elde edilen hastalarda patolojik tam yanıt oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Reig ve arkadaşlarının (85) bu konu ile ilgili yaptığı çalışmada, MRG'nin rezidü hastalığı saptamadaki duyarlılığı %63 ile %88, özgüllüğü ise %54 ile %91 arasında bildirilmiştir. Bu oranlar, kullanılan MRG teknikleri, lezyon tipi ve tümör alt tipi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. MRG'nin pCR tahminindeki doğruluğu, bazı sınırlayıcı faktörlerle etkilenebilmektedir. Tedavi sonrası gelişen fibrotik dokular, geç kontrast tutulumu veya benign rezidüel değişiklikler pCR durumunu, radyolojik olarak olduğundan fazla değerlendirmeye (%6–19) yol açar. Öte yandan, kitlesel olmayan lezyonların varlığı ya da düşük hücre yoğunluğu gibi durumlarda, rezidü hastalık varlığı olmasına rağmen görüntüleme yanlılıkla tam yanıt olarak değerlendirilebilir ve bunun oranı %7–28 arasında değişmektedir. Çalışmamızda, patolojik olarak rezidü saptanan 73 hastanın %20,5'inde (n=15) MRG yanlılıkla tam yanıt olarak yorumlanmış (olduğundan az yorumlama), pCR elde edilen 42 hastanın ise %11,9'unda

(n=5) MRG tam olmayan yanıt olarak değerlendirilmiştir (olduğundan fazla yorumlama). Bu bulgular, MRG'nin pCR değerlendirmesinde sınırlı doğruluk taşıdığını ve cerrahi planlamada tek başına yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Bu oranlar, literatürde bildirilen %6–19 ve %7–28 aralıklarıyla büyük oranda uyumludur (85) ve MRG'nin pCR değerlendirmesinde dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Radyolojik tam olmayan yanıt açısından bakıldığında, tam olmayan patolojik yanıt grubunda hastaların %79,5'inde (n=58) radyolojik tam olmayan yanıt (parsiyel yanıt, stabil hastalık veya progresif hastalık) izlenmişken, tam patolojik yanıt grubunda bu oran yalnızca %11,9 (n=5) olarak saptanmıştır. Bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

Literatürde de, MRG'nin patolojik tam yanıtı öngörmeye yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu, morfolojik değişiklikleri, tümör boyutunu ve kontrastlanma paternlerini detaylı şekilde değerlendirme yeteneği sayesinde, ultrasonografi ve mamografiye kıyasla daha üstün bir performans sergilediği bildirilmiştir (120,121).

Moleküler alt tiplere göre MRG ile patolojik tam yanıtın öngörülmesine yönelik literatürde farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri bildirilmiştir. Janssen ve arkadaşları (122) ile Zhang ve arkadaşları (123) tarafından yapılan çalışmalarda, MRG'nin duyarlılığının %66,67 ile %100 arasında değiştiği, özellikle triple negatif ve HER2 pozitif alt tiplerde daha yüksek oranlara ulaşıldığı belirtilmiştir (120). Özgüllük değerleri ise %58,6 ile %97,44 arasında değişmekte olup, HR+/HER2- tümörlerde daha yüksek özgüllük bildirilmiştir (121). MRG'nin genel doğruluğunun %75,6 ile %93,8 arasında değiştiği, en yüksek doğruluk oranlarının triple negatif ve Luminal B (yüksek Ki-67) alt tiplerinde elde edildiği raporlanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu verilerle örtüşmektedir. Luminal A alt tipinde MRG'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %60,0 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, tüm patolojik tam yanıtların doğru saptandığını ancak bazı rezidü olguların yanlışlıkla tam yanıt olarak değerlendirildiğini, yani yanlış negatiflik bulunduğunu göstermektedir. Bu grupta PPV %90,0, NPV ise %100,0'dür. Bu da negatif sonuçların tamamının doğru olduğunu göstermektedir.

Luminal B HER2 negatif alt tipinde duyarlılık %93,1 gibi yüksek bir orana ulaşırken, özgüllük %45,5'te kalmıştır. Bu durum, MRG'nin bu grupta tam yanıtı belirlemede oldukça başarılı olduğunu ancak çok sayıda yanlış pozitiflik üretebildiğini göstermektedir. PPV %81,8, NPV %71,4 olarak saptanmıştır. Luminal B HER2 pozitif alt grubunda MRG'nin duyarlılığı %77,8, özgüllüğü %68,8, PPV'si %58,3 ve NPV'si %84,6'dır. Bu alt tipte hem duyarlılık hem de özgüllük dengeli seyretmekte olup, MRG'nin daha ılımlı bir tahmin gücü

sunduğu söylenebilir. Özellikle negatif sonuçların güvenilirliği yüksektir. HER2 pozitif alt tipte MRG'nin duyarlılığı %66,7, özgüllüğü %90,0 olarak bulunmuştur. Bu durum, rezidü varlığının zaman zaman gözden kaçabileceğini, ancak yokluğunun oldukça doğru saptandığını düşündürmektedir. PPV %66,7, NPV %90,0'dır. Triple-negatif alt grupta ise MRG hem duyarlılık (%100) hem de özgüllük (%90,0) açısından en yüksek performansı göstermiştir. PPV %80,0, NPV ise %100,0 olarak bulunmuştur. Bu veriler, triple negatif tümörlerin MRG ile öngörülmesinde en doğru şekilde tahmin edilen alt tip olduğunu göstermektedir. Özellikle negatif sonuçlarda hata gözlenmemiştir.

Çalışmamızda pre-NAKT dönemde kinetik eğri tipleri ile pCR arasındaki ilişki incelendiğinde, tip 3 eğri paternine sahip hastalarda pCR oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,035). Tip 3 eğrisi, patolojik tam yanıt grubunda %59,5 oranında izlenmişken, patolojik tam olmayan yanıt grubunda bu oran %43,8'de kalmıştır. Bu bulgu, tedavi öncesinde tip 3 eğri paternine sahip hastalarda tam yanıt elde etme potansiyelinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi sonrası kinetik eğri değerlendirmesinde ise, patolojik tam yanıt grubunun %88,1'inde (n=37) radyolojik tam yanıt saptanmış ve bu hastalarda kinetik eğri paternleri belirlenememiştir. Buna karşın patolojik tam olmayan yanıt grubunda tip 1 eğri %53,4 oranında (n=39) ve tip 3 eğri %24,7 oranında (n=18), anlamlı düzeyde daha yüksektir. Post-NAKT kinetik eğri tipi ile pCR arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000), bu durum tedavi sonrası kinetik bulguların da yanıt öngörüsünde değerli olabileceğini desteklemektedir. Literatürde de, dinamik kontrastlı meme MRG bulguları ile patolojik yanıt arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle tip 3 eğri paternleri, agresif tümör biyolojisi ve daha yüksek pCR oranları ile ilişkilendirilmiş; pik zamanı ve yıkanma hızı gibi parametrelerdeki değişimlerin, tedavi yanıtını öngörmede anlamlı biyobelirteçler olabileceği bildirilmiştir (124). Çalışmamızın bulguları, tip 3 eğri paterninin pCR ile olan güçlü ilişkisini destekler niteliktedir ve dinamik kontrastlı MRG'nin tedavi öncesi ve sonrası süreçte önemli bir prognostik araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda pre-NAKT dönemde lezyon şekli ile tam patolojik yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde, yuvarlak şekle sahip tümörlerde tam yanıt oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,017). Tam yanıt grubunda yuvarlak şekil oranı %31,0 (n=13) iken, tam olmayan yanıt grubunda bu oran %13,7 (n=10) olarak bulunmuştur. Oval ve düzensiz/lobüle şekil oranları ise tam yanıt grubunda daha düşük izlenmiştir. Tedavi sonrası lezyon şekli değerlendirmesinde, tam patolojik yanıt grubunda %88,1'inde (n=37) kitle kaybolmuş (tam radyolojik yanıt olarak değerlendirilmiş), kalan küçük bir grupta ise

düzensiz veya oval şekil saptanmıştır. Buna karşılık tam olmayan patolojik yanıt grubunda oval, yuvarlak ve düzensiz/lobüle şekil oranları daha yüksektir. Post-NAKT lezyon şekli ile tam patolojik yanıt arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Literatürde de, MRI çalışmalarında düzensiz tümör şekillerinin ve heterojen kontrastlanma paternlerinin tam yanıt elde edilemeyen hastalarda daha yaygın olduğu, buna karşın, yuvarlak şekilli ve konsantrik kontrastlanmaya sahip tümörlerin daha yüksek pCR oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Çalışmamızın bulguları, özellikle pre-NAKT dönemde round şekil gösteren tümörlerin tam yanıt olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koyarak mevcut literatürle uyumlu sonuçlar sunmaktadır.

Primer kitlede pCR elde edilen olgularda, aksiller lenf nodlarında da pCR elde edilme olasılığı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Özellikle HER2-pozitif ve klinik olarak nod-negatif hastalarda, meme pCR ile birlikte aksiller pCR oranlarının %96–98'e kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (121,125). Ancak bu korelasyon mutlak değildir; bazı çalışmalarda primer kitlede tam yanıt görülmesine rağmen aksillada rezidü hastalık saptanabildiği bildirilmiştir (126). Bizim çalışmamızda, primer kitlede patolojik tam olmayan yanıt bulunan 24 hastada, lenf nodunda metastaz görülmemiş, 6 hastada ise kitlede tam patolojik yanıt olmasına rağmen lenf nodunda metastaz saptanmıştır. Bu nedenle tedavi yanıtı değerlendirilirken hem primer tümör alanı hem de aksiller lenf nodlarının ayrı ayrı dikkatle analiz edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, primer kitle yanıtı ile aksiller lenf nodu yanıtı arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu ortaya koymakta ve önceki çalışmalardaki bulgularla tutarlılık göstermektedir.

Meme kanseri hastalarında NAKT sonrası MRG'de gözlenen kontrastlanma paternleri, tedavi yanıtını öngörmeye önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde lezyon kontrastlanması; kitlesel, kitlesel olmayan ve kombine paternler olarak sınıflandırılmıştır. Bu paternlerin moleküler alt tiplere ve prognostik faktörlere göre farklı dağılımlar gösterdiği belirtilmiştir (127). Kitlesel kontrastlanma, genellikle HR+/HER2- tümörlerde izlenmekte ve nispeten düşük pCR oranları ile ilişkilidir. Ancak HER2 pozitif hastalarda kitlesel paternin pCR ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (128,129). KOK ise triple negatif gibi agresif alt tiplerde daha sık görülmekte, bu alt tiplerin pCR oranı yüksek olmakla birlikte, bazı olgularda patolojik rezidüel hastalık saptanarak yanlış radyolojik tam yanıt (yalancı rCR) olasılığına yol açabilmektedir (130). Kombine paternlerin ise düşük pCR oranlarıyla, MKC yerine mastektomi tercihi ve pozitif cerrahi sınır gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (127). Çalışmamızda, pre-NAKT dönemde kitlesel kontrastlanma %68,5, KOK paterni %31,5 oranında saptanmış olup, bu dağılım tam patolojik yanıt

açısından anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p=1,000$). Ancak tedavi sonrası radyolojik değerlendirmede, patolojik tam yanıt grubunun %88,1'inde ($n=37$) kitle gerçek rCR iken, patolojik tam olmayan yanıt grubunda sadece %20,5 oranında ($n=15$) yanlış rCR olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca patolojik tam olmayan yanıtta %41,1 oranında kitlesel ve %38,4 oranında heterojen kontrastlanma izlenmiştir. Bu dağılım, post-NAKT dönemde kitlenin kontrastlanması ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır ($p=0,000$). Bu bulgu, tedavi sonrası kitlesel veya heterojen kontrastlanmanın devam etmesinin, rezidü tümör varlığına işaret edebileceğini, buna karşılık kitlenin MRG ile görülmemesinin pCR ile güçlü korelasyon gösterdiğine işaret etmektedir.

Literatürde MRG'nin pre-NAKT dönemde aksiller lenf nodu tutulumunu öngörmedeki tanısal doğruluğu, genellikle orta düzeyde duyarlılık ve özgüllük ile tanımlanmaktadır. Örneğin, Bansal ve arkadaşlarının (131) çalışmasında, MRG'nin aksiller lenf nodu tutulumunu belirlemede %68,85 duyarlılık, %85,71 özgüllük ve %73,07 genel doğruluk oranı bildirilmiştir. Chayakulkheeree ve arkadaşları (132) ise MRG'nin metastatik lenf nodlarını tespit etmede oldukça yüksek bir duyarlılığa (%98,5) sahip olduğunu, ancak özgüllüğünün daha düşük olduğunu (%57,8) vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda ise, NAKT öncesi MRG ile aksiller lenf nodu tutulumunun tahmini, biyopsi ile doğrulanan metastaz sonuçlarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum göstermiştir ($p<0,001$). Biyopsi sonucunda metastaz saptanan 76 hastanın %80,3'ünde ($n=61$) MRG de pozitif sonuç vermiştir. Biyopsi negatif olan 39 hastanın %56,4'ünde ($n=22$) ise MRG negatif bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda MRG'nin pre-NAKT dönemdeki lenf nodu tutulumunu öngörmede duyarlılığı %80,3 ve özgüllüğü %56,4; PPV %78,2 ve NPV %59,5 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız, literatürde bildirilen duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla büyük ölçüde uyumludur. Ancak dikkat çekici olan, NPV'nin görece düşük bulunmasıdır. Bu durum, MRG'nin metastatik lenf nodlarını tespit etmede güvenilir olsa da, negatif görünen bazı hastalarda gerçek metastazın gözden kaçabileceğini düşündürmektedir.

NAKT sonrası meme MRG'nin aksiller lenf nodu tutulumunu öngörmedeki tanısal doğruluğu daha değişken olup, genellikle tedavi öncesi döneme kıyasla daha düşüktür. NAKT alan hastalarda, metastatik aksiller lenf nodunu saptamada, MRG'nin duyarlılık ve negatif prediktif değerinin, endokrin tedavi alan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (133). Bu durum, tedavi sonrası dönemde nodal durumun doğru şekilde değerlendirilmesinde yaşanan zorluklara işaret etmektedir. Murphy ve arkadaşlarının (134) yaptığı bir çalışmada, NAKT sonrası rezidüel aksiller lenf nodunu saptamada MRG'nin duyarlılığı %33,93 olarak bildirilmiş ve MRG'nin sıklıkla rezidüel hastalığı gözden kaçırdığı

vurgulanmıştır. Benzer şekilde, yapılan başka bir çalışmada, MRG'nin NAKT sonrası aksiller nodal durumu öngörmede %68,85 duyarlılık ve %85,71 özgüllüğe sahip olduğu, genel tanısal doğruluğun ise %73,07 olduğu bildirilmiştir (131). Bu bulgular, NAKT sonrası dönemde MRG'nin sınırlılıklarını vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda da, post-NAKT dönemde aksiller lenf nodu tutulumunun MRG ile tahmini değerlendirildiğinde, MRG bulguları ile cerrahi spesimendeki patolojik lenf nodu yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 1.000$). Patolojik tam yanıt ve tam olmayan yanıt gruplarındaki MRG negatifliği oranlarının birbirine oldukça yakın olması (%83,8 ve %84,8), MRG'nin post-NAKT dönemde aksiller lenf nodu tutulumunu ayırt etme gücünün kısıtlı olabileceğini desteklemektedir.

NAKT sonrası radyolojik değerlendirmede elde edilen tam yanıt rCR, klinik karar verme süreçlerinde önemli bir yer tutmaktadır. Ancak rCR'nin patolojik tam yanıtı ne ölçüde doğru yansıttığı halen tartışmalı bir konudur. Görüntüleme teknikleriyle tümörün tamamen kaybolmuş gibi izlenmesine rağmen, cerrahi patoloji sonuçlarında rezidüel tümör dokusu saptanması durumu “yalancı radyolojik tam yanıt (yalancı rCR)” olarak tanımlanır. Bu durum, hem cerrahi yaklaşımın planlanmasında hem de tedavi yanıtının gerçekçi değerlendirilmesinde önemli klinik riskler oluşturabilir. Çalışmamızda da, rCR olarak değerlendirilen bazı olgularda, gerçekte pCR elde edilemediği görülmüştür.

Yanlış radyolojik tam yanıtın oluşmasında rol oynayan çeşitli faktörler mevcuttur. Bunların başında, tümörün biyolojik alt tipi gelmektedir. Literatürde yapılan çalışmalar, HER2 pozitif ve triple-negatif meme kanserlerinin, neoadjuvan tedaviye yüksek oranda patolojik tam yanıt ile karşılık verdiğini, buna karşın luminal alt tiplerin MRG'de tam yanıt izlenmesine rağmen rezidü tümör dokusuna sahip olabildiğini göstermektedir (121,135). Bu durum, luminal tip tümörlerde yalancı rCR olasılığını artırmaktadır. Ayrıca, MRG'nin DKİS odaklarını tespit etmede sınırlı kalabilmesi de yalancı rCR'ye katkı sağlayan önemli bir etkidir. DKİS varlığı, patolojik değerlendirmede saptanabilmesine rağmen MRG'de görünmeyebilir ve bu da görüntüleme ile patoloji arasında uyumsuzluk doğurabilir (130) (136). Multifokal ve multisentrik lezyon varlığı da benzer şekilde patolojik ve radyolojik uyumsuzluk riskini artıran bir diğer etkidir. Bu tür tümörler, görüntüleme sırasında tam olarak değerlendirilemeyebilir ve kısmi hastalık varlığı gözden kaçabilir (121,136). Son olarak, MRG'nin tümör boyutunu olduğundan büyük veya küçük gösterme eğilimi, cerrahi öncesi yanlış planlamalara neden olabilmektedir. Çalışmamızda da patolojik ve radyolojik birkaç parametre ile yalancı rCR arasında anlamlı ilişki bulundu.

Patolojik tam olmayan yanıtta sahip hastalarda, görüntüleme ile tam yanıt izlenmesine rağmen gerçekte rezidüel tümör bulunan yalancı rCR grubunda, HER2 pozitiflik oranının (%40), gerçek radyolojik tam yanıt vermemiş hastalardaki oranlardan (%15,5) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da ($p=0,083$), dikkat çekici bir eğilim sunmaktadır. Bu durum, HER2 pozitif tümörlerin neoadjuvan tedaviye radyolojik olarak hızlı ve dramatik yanıt verebilmesine karşın, bu yanıtta rağmen rezidüel mikroskopik tümör dokusunun varlığını sürdürebileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, HER2 pozitif alt tiplerin özellikle anti-HER2 tedavi alan hastalarda MRG’de kitle hacminin belirgin azalmasıyla radyolojik tam yanıt sağlayabildiği, ancak bunun her zaman patolojik tam yanıt ile uyumlu olmayabileceği bildirilmiştir. Hu ve arkadaşlarının (137) yaptığı çalışmada, HER2 pozitif ve Luminal B tümörlerin, MRG ile tam yanıt gözlenip, ancak pCR olmama olasılığının yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, Çular ve arkadaşlarının (135) yaptığı bir çalışmada, rCR olarak değerlendirilen hastaların %25,81’inde gerçekte pCR elde edilemediği gösterilmiştir. Bu bulgular, görüntüleme temelli yanıt değerlendirmesinde HER2 pozitif tümörler için daha dikkatli olunması gerektiğini, özellikle rCR’nin HER2 pozitiflikte pCR’yi öngörmedeki güvenilirliğinin sınırlı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda meme paterni ile patolojik yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde, A, B, C ve D meme paternlerinin tam yanıt ve tam olmayan yanıt gruplarına dağılımı benzer bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,789$). Bu bulgu, meme paterninin doğrudan patolojik yanıtla ilişkili belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir. Ancak meme paternleri ile radyolojik yanıt doğruluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,021$). Özellikle A ve B paternli hastalarda, radyolojik olarak tam yanıt olarak sınıflanan ancak patolojik olarak tam yanıt alınamayan, yani yanlış rCR oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Radyolojik tam yanıt grubundaki hastaların %33,3’ü A paterne, %40’ı ise B paterne sahipti. Bu oranlar, radyolojik değerlendirmede yanlış pozitiflik riskinin bu gruplarda daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın D paternli hastalarda yalnızca %6,7 oranında radyolojik yanlış tam yanıt değerlendirilmesi yapılmış olup, bu grup en düşük yanlış pozitiflik oranına sahiptir. Literatürde ise bu durum yoğun meme parankimine sahip olgularda, MRI ile rezidü hastalık saptanmasının güçleşebileceği ve bu durumun yanlış rCR oranlarını artırabileceği şeklinde ifade edilmektedir (Sener ve ark., 2019). Ancak bu ilişkiyi netleştirmek için daha geniş örnekleme, patern bazlı doğruluk analizlerine ihtiyaç vardır.

Pre-NAKT döneminde lezyon sınır tipleri ile radyolojik değerlendirme doğruluğu arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, bu morfolojik özelliğin MRG yorumlamasında önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Literatürde, spiküle sınırların özellikle triple negatif ve HER2 pozitif tümör alt tiplerinde sık izlendiği ve bu sınır yapısının tedavi sonrası rezidüel hastalığı maskeleyerek yanlışlıkla tam yanıt olarak yorumlanma riskini artırdığı bildirilmiştir (121,138). İrregüler sınırlı lezyonların ise heterojen yapıları ve non-konssantrik küçülme paternleri nedeniyle yanlış radyolojik sınıflandırmalara daha açık olduğu, özellikle cevap vermeyen gruplarda daha sık izlendiği vurgulanmaktadır (139,140). Düzgün sınırlı lezyonlar genellikle iyi sınırlanmış, homojen tümörlerde görülmekte ve yanlış pozitiflik açısından daha az riskli kabul edilmektedir. Ancak bazı durumlarda, bu düzgün görünüm, multifokal ya da rezidü hastalığı maskeleyerek yalancı rCR ile sonuçlanabilmektedir (121,141). Çalışmamızda, pre-NAKT döneminde tam olmayan radyolojik yanıt grubundaki hastaların %55,2'sinde irregüler, %32,8'inde spiküle, %12,1'inde düzgün sınırlı lezyonlar saptanmıştır. Yalancı radyolojik tam yanıt grubunda ise %40,0 oranında spiküle, %33,3 oranında düzgün, %26,7 oranında irregüler sınırlı lezyon izlenmiştir. Lezyon sınır morfolojisi ile radyolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da ($p=0,066$), düzgün sınırlı lezyonların daha sık hatalı tam yanıt olarak yorumlanma eğiliminin yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu eğilim, mevcut verilerimizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Yalancı rCR grubundaki hastaların patolojik yanıt tiplerinin Sataloff sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde, toplam 15 yalancı rCR hastada, Sataloff B ve C tip yanıtlar belirgin şekilde daha sık gözlenmiştir. Özellikle B tipi ($n=7$) ve C tipi ($n=6$) yanıtların bu grupta öne çıkması, görüntüleme ile tam yanıt izlenmesine rağmen, mikroskopik düzeyde rezidüel tümör varlığının sürdüğünü göstermektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$). Bu bulgu, MRG'de yanlış pozitif rCR tanısı konulan olguların aslında patolojik olarak tam yanıtı olmadığı ve görüntülemenin bu alt grupta tümör varlığını yetersiz yansıttığını göstermektedir. Ayrıca, iki hastada Sataloff D tipi yanıt saptanmış olması, görüntüleme ile elde edilen tam yanıt izleniminin bazı durumlarda hastalığın ilerlemesini bile gözden kaçırabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle, MRG ile tam yanıt olarak değerlendirilen hastaların bazılarında, özellikle B ve C tipi yanıt mevcutluğu durumunda, rezidü tümör olasılığı açısından dikkatle ele alınması gerektiği düşünülmektedir.

Kinetik eğriler ve yalancı rCR arasındaki ilişkiye bakıldığında, pre-NAKT döneminde elde edilen kinetik eğri tiplerinin radyolojik değerlendirme doğruluğu ile anlamlı düzeyde

ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p=0,004$). Radyolojik tam yanıt olarak sınıflandırılan hastaların %73,3'ünün tip 1 eğrili olduğu, buna karşın Tip 3 eğrili hastaların sadece %13,3'ünün bu gruba dahil olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, tip 1 eğrinin radyolojik olarak tam yanıt olarak değerlendirilme eğilimini artırdığını göstermektedir. Ancak, bu hastalar patolojik olarak tam yanıtı olmadığı için, bu durum yalancı rCR olarak değerlendirilmiştir. Literatürde, tip 1 eğrilerin genellikle daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirildiği ancak tam patolojik yanıtı tahmin etmedeki doğruluğunun sınırlı olduğu belirtilmiştir (142). Tip 1 eğriye sahip tümörlerdeki yavaş ve sürekli kontrast tutulumu, rezidü hastalığın görüntülemeye maskelenmesine ve yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabilir. Bu durum çalışmamızla da uyumludur.

Öte yandan, pre-NAKT tip 3 eğri gösteren hastalarda, yanlış radyolojik tam yanıt oranı oldukça düşüktür (%13,3). Bu grup hastaların çoğu doğru şekilde “tam olmayan yanıt” olarak sınıflandırılmıştır (%51,7). Literatürde de tip 3 eğrinin, tedaviye dirençli ve rezidüel hastalık olasılığı daha yüksek tümörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (143). Yani tip 3 eğri, rezidü hastalık saptanmasında daha güvenilir bir gösterge olabilmektedir. Post-NAKT değerlendirmede ise benzer eğilim devam etmiştir; radyolojik tam olmayan yanıt grubunda Tip 1 eğri %67,2 ile yine baskın patern olarak karşımıza çıkmıştır. Ancak, radyolojik tam yanıt grubundaki tüm hastalarda kitle görülemediğinden eğri tipi değerlendirilememiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda hem pre-NAKT hem post-NAKT dönemde kinetik eğri tipi ile radyolojik yanıt doğruluğu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle, NAKT öncesi tip 1 eğrinin yanlış negatiflik riski taşıdığı, tip 3 eğrinin ise rezidü hastalık varlığını daha doğru yansıttığı görülmüştür. Bu bulgular, literatürle büyük ölçüde uyumlu olup, tedavi yanıtını değerlendirmede eğri tipinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, NAKT uygulanan meme kanseri hastalarında, tedavi sonrası MRG ile radyolojik-patolojik uyum oranları değerlendirilmiştir. Patolojik tam yanıtın tahmininde MRG'nin duyarlılığı %79,4 ve özgüllüğü %88,1; PPV %92,1 ve NPV %71,2 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, MRG'nin NAKT sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

Radyolojik tam yanıt saptanan hastaların %20,5'inde patolojik olarak invaziv rezidüel tümör saptanmış (underestimation), patolojik tam yanıt elde edilen hastaların ise %11,9'unda MRG ile rezidüel hastalık izlenmiştir (overestimation). Bu durum, özellikle triple-negatif ve HER2 pozitif alt tiplerde pCR oranlarının yüksek olmasına rağmen, mikroskopik düzeyde rezidüel hücrelerin MRG ile saptanamayabileceğini göstermektedir.

Yanlış negatifliğin başlıca nedenleri arasında düşük hücresel yoğunluk, düşük histolojik grade, luminal alt tip tümör varlığı, post-NAKT inflamasyonun azalması ve kontrast maddeye yetersiz yanıt gibi faktörler düşünülmektedir. Yanlış pozitiflik ise rezidü fibrotik doku, granülasyon dokusu ve tedaviye bağlı değişikliklerin kontrast tutulumuyla karışması gibi nedenlere bağlanabilir.

Bu bulgular ışığında, MRG'nin güçlü bir değerlendirme aracı olmakla birlikte, yanıltıcı pozitif veya negatif sonuçlar verebileceğini ve bu nedenle karar süreçlerinde dikkatli yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, cerrahi kararın yalnızca MRG'ye dayandırılmadan, klinik, radyolojik ve patolojik verilerin bütüncül değerlendirilmesi ile verilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: The cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res.* 2005 Feb;8(1):201.
2. Robinson GW, Karpf ABC, Kratochwil K. [No title found]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1999;4(1):9–19.
3. Turashvili G, Bouchal J, Burkadze G, Kolar Z. Mammary gland development and cancer. *Cesk Patol.* 2005 Jul;41(3):94–101.
4. Hughes ES. The Development of the Mammary Gland: Arris and Gale Lecture, delivered at the Royal College of Surgeons of England on 25th October, 1949. *Ann R Coll Surg Engl.* 1950 Feb;6(2):99–119.
5. Seltzer V. The breast: embryology, development, and anatomy. *Clin Obstet Gynecol.* 1994 Dec;37(4):879–80.
6. Tobon H, Salazar H. Ultrastructure of the human mammary gland. I. Development of the fetal gland throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 Sep;39(3):443–56.
7. Jolicoeur F. Intrauterine breast development and the mammary myoepithelial lineage. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005 Jul;10(3):199–210.
8. Naccarato AG, Viacava P, Vignati S, Fanelli G, Bonadio AG, Montruccoli G, et al. Bio-morphological events in the development of the human female mammary gland from fetal age to puberty. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2000 May;436(5):431–8.
9. McNally S, Martin F. Molecular regulators of pubertal mammary gland development. *Ann Med.* 2011 May;43(3):212–34.
10. Briot N, Chagnon G, Burette L, Gil H, Girard E, Payan Y. Experimental characterisation and modelling of breast Cooper's ligaments. *Biomech Model Mechanobiol.* 2022 Aug;21(4):1157–68.
11. Chotai N, Kulkarni S. General Considerations in Breast Imaging. In: *Breast Imaging Essentials.* Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 3–8.
12. Ribeiro Dias C, Marina Floté L, Mourão Valejo FA. OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA: REVISÃO INTEGRATIVA. In: *Colloquium Vitae.* 2021.
13. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1–32.
14. Bayraktar S, Arun BK. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. In: Aydinler A, Igci A, Soran A, editors. *Breast Disease.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 39–61.
15. Stjepanovic N, Lubinski J, Moller P, Randall Armel S, Foulkes WD, Tung N, et al. Breast cancer risk after age 60 among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jun;187(2):515–23.
16. Wang H, MacInnis RJ, Li S. Family history and breast cancer risk for Asian women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2023 Jul 3;21(1):239.
17. Liaw YY, Loong FS, Tan S, On SY, Khaw E, Chiew Y, et al. A retrospective study on breast cancer presentation, risk factors, and protective factors in patients with a positive family history of breast cancer. *Breast J.* 2020 Mar;26(3):469–73.
18. Daly MB, Forman A. Genetically Based Breast Cancer: Risk Assessment, Counseling, and Testing. In: Riker AI, editor. *Breast Disease.* New York, NY: Springer New York; 2015. p. 137–59.
19. Ruberu TLM, Braun D, Parmigiani G, Biswas S. Meta-analysis of breast cancer risk for individuals with PALB2 pathogenic variants. *Genet Epidemiol.* 2024 Dec;48(8):448–54.

20. Manna EDF, Serrano D, Cazzaniga L, Mannucci S, Zanzottera C, Fava F, et al. Hereditary Breast Cancer: Comprehensive Risk Assessment and Prevention Strategies. *Genes*. 2025;16(1):82.
21. Darestani NG, Darestani RG, Hshemi S, Rahimi Z, Poodeh RJ. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndromes. *Asian Pac J Environ Cancer*. 2024;7(1):119–24.
22. Ang BH, Teo SH, Ho WK. Systematic review and meta-analysis of lifestyle and reproductive factors associated with risk of breast cancer in Asian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2024;33(10):1273–85.
23. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Jul;144(7):1347–55.
24. Goto W, Kashiwagi S, Takada K, Asano Y, Takahashi K, Fujita H, et al. Significance of intrinsic breast cancer subtypes on the long-term prognosis after neoadjuvant chemotherapy. *J Transl Med*. 2018 Dec;16(1):307.
25. Van Mechelen M, Van Herck A, Punie K, Nevelsteen I, Smeets A, Neven P, et al. Behavior of metastatic breast cancer according to subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 May;181(1):115–25.
26. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;170(3):559–67.
27. Yıldız A, Bilici A, Acikgoz O, Hamdard J, Basim P, Cakir T, et al. Prognostic implications of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes. *J Chemother*. 2025 Jan 2;37(1):60–8.
28. Ali HASAN RM, AL-NAQQASH MA. Assessment of clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer according to molecular subtypes. *Romanian J Med Pract*. 2024;19(3).
29. Teruya N, Inoue H, Horii R, Akiyama F, Ueno T, Ohno S, et al. Intratumoral heterogeneity, treatment response, and survival outcome of ER -positive HER2 -positive breast cancer. *Cancer Med*. 2023 May;12(9):10526–35.
30. Omair A, Alkushi A, Alamri G, Almojel T, Alsadun S, Masuadi E, et al. Assessing the correlation of rate of pathological complete response and outcome in post neoadjuvant chemotherapy setting and molecular subtypes of breast cancer. *Cureus*. 2023;15(4).
31. Ryan R, Tawfik O, Jensen RA, Anant S. Current approaches to diagnosis and treatment of ductal carcinoma in situ and future directions. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:33–80.
32. Wang H, Lin J, Lai J, Tan C, Yang Y, Gu R, et al. Imaging features that distinguish pure ductal carcinoma in situ (DCIS) from DCIS with microinvasion. *Mol Clin Oncol*. 2019 Jul 3;
33. Mihajlović M, \DJajić A, Krušac I, Dimitrijević D, Raspopović L, Nadrljanski M. MORFO-DINAMSKIE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE MRI DOJKI U PROCENI DUKTLANOG KARCINOMA IN SITU I INVAZIVNOG DUKTALNOG KARCINOMA KOD POSTMENOPAUVNIH ISPITANICA. *Med Istraživanja*. 2024;57(3).
34. Faermann R, Friedman E, Kaidar-Person O, Weidenfeld J, Brodsky M, Shalmon A, et al. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Diagnosed by MRI-Guided Biopsy among BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers. Cabioglu N, editor. *Breast J*. 2022 Oct 27;2022:1–7.
35. Cope W, Provenzano E. The diagnosis and management of lobular carcinoma in situ. *Diagn Histopathol*. 2023;29(3):153–61.
36. Cheng P, Huang Q, Shou J, Hu G, Han M, Huang J. Treatment and survival outcomes of lobular carcinoma in situ of the breast: a SEER population based study. *Oncotarget*. 2017;8(61):103047.
37. Gallas AE, Morenikeji GO, King RE, Adegbaju MS, Ayoola A, Taiwo G, et al. An Overview of Invasive Ductal Carcinoma (IDC) in Women's Breast Cancer. *Curr Mol Med*. 2025 Apr;25(4):361–71.
38. Barodawala S, Lila K, Chadha K, Pradhan G, Parab P, Jatale R, et al. Immunohistochemical Characterization of Breast Carcinoma: Clinical Correlations, Molecular Subtypes, and Therapeutic Implications: Immunohistochemical Characterization of BC. *Arch Breast Cancer*. 2024;11(2):108–17.
39. Devadass CW, Royal AB, Saxena P, Devraj D, Gouri M. Breast Carcinoma: Correlation of Molecular Subtypes with Histopathologic Characteristics. *J Med Sci*. 2023;9(3):281.

40. Chen F, Jing H, Shang H, Tan H, Yang H, Kong M, et al. Diagnostic performance of superb microvascular imaging combined with shear-wave elastography in distinguishing invasive ductal carcinoma molecular subtypes. *Arch Med Sci.* 2022;
41. Rayamaih K, Bansal R, Aggarwal B. Mammographic correlation with molecular subtypes of breast carcinoma. *J Radiol Oncol.* 2023;7:001–5.
42. Ian TWM, Tan EY, Chotai N. Role of mammogram and ultrasound imaging in predicting breast cancer subtypes in screening and symptomatic patients. *World J Clin Oncol.* 2021;12(9):808.
43. Xu M, Gao Y, Zhang P, Li C, Li J, Hong Z, et al. Synthetic MRI, dynamic contrast-enhanced MRI combined with diffusion-weighted imaging for identifying molecular subtypes of breast cancer using machine learning models. 2024;
44. Galati F, Rizzo V, Moffa G, Caramanico C, Kripa E, Cerbelli B, et al. Radiologic-pathologic correlation in breast cancer: do MRI biomarkers correlate with pathologic features and molecular subtypes? *Eur Radiol Exp.* 2022 Aug 8;6(1):39.
45. Corso G, Fusco N, Guerini-Rocco E, Leonardi MC, Criscitiello C, Zagami P, et al. Invasive lobular breast cancer: Focus on prevention, genetics, diagnosis, and treatment. In: *Seminars in Oncology.* Elsevier; 2024.
46. Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, Länger F, Gluz O, Harbeck N, et al. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol-Res Pract.* 2016;212(7):583–97.
47. Luveta J, Parks RM, Heery DM, Cheung KL, Johnston SJ. Invasive Lobular Breast Cancer as a Distinct Disease: Implications for Therapeutic Strategy. *Oncol Ther.* 2020 Jun;8(1):1–11.
48. Wilson N, Ironside A, Diana A, Oikonomidou O. Lobular breast cancer: a review. *Front Oncol.* 2021;10:591399.
49. Kontogiannis A, Karaviti E, Karaviti D, Lanitis S, Gomatou G, Syrigos NK, et al. Mutations Matter: Unravelling the Genetic Blueprint of Invasive Lobular Carcinoma for Progression Insights and Treatment Strategies. *Cancers.* 2024;16(22):3826.
50. Zhang H, Peng Y. Unique Molecular Alteration of Lobular Breast Cancer: Association with Pathological Classification, Tumor Biology and Behavior, and Clinical Management. *Cancers.* 2025;17(3):417.
51. Moelans CB, van Diest PJ. Breast: ductal carcinoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol E.* 2013;17(3):209–20.
52. Park S, Koo J, Kim JH, Yang WI, Park BW, Lee KS. Clinicopathological Characteristics of Mucinous Carcinoma of the Breast in Korea: Comparison with Invasive Ductal Carcinoma-Not Otherwise Specified. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):361.
53. O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology.* 2008 Jan;52(1):3–10.
54. McMullen ER, Zoumberos NA, Kleer CG. Metaplastic breast carcinoma: update on histopathology and molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(12):1492–6.
55. Wani FA. Metaplastic breast cancer: pathological subtypes, clinical presentation, imaging characteristics, immunohistochemistry, treatment and prognosis. *Int J Med Sci Public Health.* 2014;3:1029–33.
56. Verras GI, Tchabashvili L, Mulita F, Grypari IM, Sourouni S, Panagodimou E, et al. Micropapillary Breast Carcinoma: From Molecular Pathogenesis to Prognosis. *Breast Cancer Targets Ther.* 2022 Mar;Volume 14:41–61.
57. Chen L, Fan Y, Lang RG, Guo XJ, Sun YL, Fu L. Diagnosis and prognosis study of breast carcinoma with micropapillary component. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2007;36(4):228–32.
58. Zhang H, Sui X, Zhou S, Hu L, Huang X. Correlation of Conventional Ultrasound Characteristics of Breast Tumors With Axillary Lymph Node Metastasis and Ki-67 Expression in Patients With Breast Cancer. *J Ultrasound Med.* 2019 Jul;38(7):1833–40.
59. Yu X, Hao X, Wan J, Wang Y, Yu L, Liu B. Correlation between ultrasound appearance of small breast cancer and axillary lymph node metastasis. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(2):342–9.
60. Guo Q, Dong Z, Zhang L, Ning C, Li Z, Wang D, et al. Ultrasound Features of Breast Cancer for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis. *J Ultrasound Med.* 2018 Jun;37(6):1354–1353.

61. Zhu M, Xu Z, Hu J, Hua L, Zou Y, Qin F, et al. Characteristics of regional lymph node metastasis in breast cancer and construction of a nomogram model based on ultrasonographic analysis: a retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2024 Aug 26;22(1):221.
62. Hong Z, Xu S, Wang Q. The correlation between multi-mode ultrasonographic features of breast cancer and axillary lymph node metastasis. 2024;
63. Laiq T, Masood Z, Siddiqui H, Javed M, Mallick MJA. Prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients based on ultrasonographic-clinicopathologic features. *Pak J Med Sci.* 2025;41(1):96.
64. Farhana I, Alam SZ, Raisul MNI, Islam Z. Characterization of Axillary Lymph Nodes Using Conventional Ultrasonography Compared with Histopathological Findings. *Community Based Med J.* 2024;13(1):3–8.
65. Dawood SN, Jamal AF. Sonographic evaluation of axillary lymph node status in newly diagnosed breast cancer patients: A prospective study. 2023;
66. Sun P, Han J, Li M, Wang Z, Guo R, Zhang Y, et al. Ultrasound Spectral Combined With Clinical Pathological Parameters in Prediction of Axillary Lymph Node Metastatic in Breast Cancer. *J Ultrasound Med.*
67. Abeelh EA, AbuAbeileh Z. Comparative effectiveness of mammography, ultrasound, and MRI in the detection of breast carcinoma in dense breast tissue: a systematic review. *Cureus.* 2024;16(4).
68. Uematsu T, Izumori A, Moon WK. Overcoming the limitations of screening mammography in Japan and Korea: a paradigm shift to personalized breast cancer screening based on ultrasonography. *Ultrasonography.* 2023;42(4):508.
69. Thomas J, Cherukumudi A. Mammography—sentinel of breast cancer management. In: *Biomedical Imaging Instrumentation.* Elsevier; 2022. p. 105–14.
70. Glechner A, Wagner G, Mitus JW, Teufer B, Klerings I, Böck N, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;(3).
71. Eghtedari M, Chong A, Rakow-Penner R, Ojeda-Fournier H. Current Status and Future of BI-RADS in Multimodality Imaging, From the *AJR* Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *Am J Roentgenol.* 2021 Apr;216(4):860–73.
72. Merjane V, Perin DMP, Bacha PMGE, Miranda BMM, Bitencourt AGV, Iared W. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®): a success history and particularities of its use in Brazil. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia.* 2024;46:e-rbgo6.
73. Christensen DM, Shehata MN, Javid SH, Rahbar H, Lam DL. Preoperative breast MRI: current evidence and patient selection. *J Breast Imaging.* 2023;5(2):112–24.
74. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology.* 2019 Sep;292(3):520–36.
75. Partridge SC, Nissan N, Rahbar H, Kitsch AE, Sigmund EE. Diffusion-weighted breast MRI: Clinical applications and emerging techniques: Diffusion-Weighted Breast MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2017 Feb;45(2):337–55.
76. Dhillon GS, Bell N, Ginat DT, Levit A, Destounis S, O’Connell A. Breast MR imaging: what the radiologist needs to know. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:48.
77. Ji F, Chen X, Yang CQ, Zhang L, Yang M, Li J, et al. Multi-omic subtyping and molecular determinants of neoadjuvant therapeutic regimen for locally advanced HER2-positive and triple-negative breast cancer: Implications of novel therapy. *J Clin Oncol.* 2023 Jun 1;41(16_suppl):e12600–e12600.
78. King J, Crolley V, Jones A, Chopra N. Neo-Adjuvant Chemotherapy. In: *Oncoplastic Breast Surgery.* CRC Press; 2023. p. 65–9.
79. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5678–85.
80. Nowecki ZI, Jagiełło-Grusfeld A, Pogoda K, Niwińska A, Olszewski WP, Winter P, et al. Leczenie przedoperacyjne chorych na raka piersi i jego wpływ na postępowanie operacyjne oraz radioterapeutyczne. Część 1. *Nowotw J Oncol.* 2021 Feb 5;71(1):17–25.

81. Sejben A, Kószó R, Kahán Z, Cserni G, Zombori T. Examination of Tumor Regression Grading Systems in Breast Cancer Patients Who Received Neoadjuvant Therapy. *Pathol Oncol Res POR*. 2020 Oct;26(4):2747–54.
82. Agarwal S, Pandey P, Ralli M, Chaturvedi V, Mittal K, Singh SP. Assessment of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma using Sataloff system. *Arch Oncol*. 2019;25(2):13–8.
83. Chen Y, Qi Y, Wang K. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an evaluation of its efficacy and research progress. *Front Oncol*. 2023;13:1169010.
84. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1408–15.
85. Reig B, Lewin AA, Du L, Heacock L, Toth HK, Heller SL, et al. Breast MRI for Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy. *RadioGraphics*. 2021 May;41(3):665–79.
86. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetti E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: When, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103280.
87. Chang HR, Glaspy J, Allison MA, Kass FC, Elashoff R, Chung DU, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4227–37.
88. Metzger Filho O, Stover DG, Asad S, Ansell PJ, Watson M, Loibl S, et al. Association of immunophenotype with pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a secondary analysis of the BrighTNess phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):603–8.
89. Zhang L, Wu Z, Li J, Lin Y, Liu Z, Cao Y, et al. Neoadjuvant docetaxel plus carboplatin vs epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel in TRIPLE-NEGATIVE, EARLY-STAGE breast cancer (NEOCART): Results from a multicenter, randomized controlled, OPEN-LABEL phase II trial. *Int J Cancer*. 2022 Feb 15;150(4):654–62.
90. Wang M, Wei Z, Kong J, Zhao H. Comprehensive evaluation of the relationship between biomarker profiles and neoadjuvant chemotherapy outcomes for breast cancer patients. *Diagn Pathol*. 2024 Mar 20;19(1):53.
91. Chiappa C, Greta M, Miriam L, Ietto G, Inversini D, Ballabio A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Evaluation of the impact on surgical outcomes and prognosis. *Cancers*. 2024;16(13):2332.
92. Fang S, Xia W, Zhang H, Ni C, Wu J, Mo Q, et al. A real-world clinicopathological model for predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Front Oncol*. 2024;14:1323226.
93. Kazerouni A, Kennedy L, Vinayak S, Dintzis S, Rahbar H, Partridge S. Identification of pretreatment habitat signatures for the prediction of patient outcome in triple negative breast cancer.
94. Loaiza-Osorio S, Caicedo AM, Vásquez EM, Quintero NL, Naranjo AM. Pathological Response to Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients and Its Relationship with Survival: A Retrospective Cohort Study. 2024;
95. Zhao F, Polley E, McClellan J, Howard F, Olopade OI, Huo D. Predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using a machine learning approach. *Breast Cancer Res*. 2024 Oct 29;26(1):148.
96. Chung YR, Woo JW, Ahn S, Kang E, Kim EK, Jang M, et al. Prognostic implications of regression of metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):12128.
97. Grašič Kuhar C, Geiger J, Schwab FD, Heinzelmann-Schwartz V, Vetter M, Weber WP, et al. Prognostic Importance of Axillary Lymph Node Response to Neoadjuvant Systemic Therapy on Axillary Surgery in Breast Cancer—A Single Center Experience. *Cancers*. 2024;16(7):1306.
98. Gonçalves BP, Costeira B, da Cunha CF, Oom R, Costa C, Moniz JV, et al. Abstract PO2-23-03: Potential Candidates for Conservative Axillary Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res*. 2024;84(9_Supplement):PO2-23.

99. Yilmaz L, Kus T, Aytakin A, Aktas G, Uzun E, Maralcan G. Prediction of the number of positive axillary lymph nodes according to sentinel lymph node involvement and biological subtypes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Surg.* 2024 Jul 19;24(1):213.
100. Guo X, Zhang J, Gong X, Wang J, Dai H, Jiao D, et al. Axillary lymph node dissection in triple-negative or HER2-positive breast cancer patients with clinical N2 achieving pathological complete response after neoadjuvant therapy: Is it necessary? *The Breast.* 2024;73:103671.
101. Matsumoto A, Naruse S, Isono Y, Maeda Y, Sato A, Yamada M, et al. Abstract P5-01-05: A Predictive Model for Axillary Pathologic Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Clinically Node-Positive Breast Cancer. *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):P5-01.
102. Shin J, Kim JY, Cho EY, Kim SW, Lee JE, Lee H, et al. Abstract PO1-15-05: Gene expression signature as a predictor of pathological complete response to neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab treatment in locally advanced HER2-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2024 May 2;84(9_Supplement):PO1-15-05-PO1-15-05.
103. Gass P, Lux MP, Rauh C, Hein A, Bani MR, Fiessler C, et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2018 Dec;18(1):1051.
104. Kim YJ, Kim SH, Lee AW, Jin MS, Kang BJ, Song BJ. Histogram analysis of apparent diffusion coefficients after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Radiol.* 2016 Oct;34(10):657–66.
105. Zhang MQ, Liu XP, Du Y, Zha HL, Zha XM, Wang J, et al. Prediction of pathological complete response of breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy with a nomogram based on clinicopathologic variables, ultrasound, and MRI. *Br J Radiol.* 2024;97(1153):228–36.
106. Perez Garcia JM, Saura C, Muñoz E, Sanchez-Olle G, Gomez P, Peg V, et al. Role of progesterone receptor status (PR) as predictive factor of pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer (BC) patients (pts). *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15_suppl):637–637.
107. Zhou B, Yang D qi, Xie F. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(05):387–91.
108. Conz L, Jales RM, Dória MT, Melloni I, Cres Lyrio CA, Menossi C, et al. Predictive value of ultrasound doppler parameters in neoadjuvant chemotherapy response of breast cancer: Prospective comparison with magnetic resonance and mammography. *Plos One.* 2024;19(6):e0302527.
109. Nakashima K, Uematsu T, Harada TL, Takahashi K, Nishimura S, Tadokoro Y, et al. Can breast MRI and adjunctive Doppler ultrasound improve the accuracy of predicting pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy? *Breast Cancer.* 2021 Sep;28(5):1120–30.
110. Schmidt G, Findekle S, del Sol Martinez G, Georgescu MT, Gerlinger C, Nemat S, et al. Accuracy of breast ultrasonography and mammography in comparison with postoperative histopathology in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Diagnostics.* 2023;13(17):2811.
111. OPREA AL, GULLUOGLU BM, GEORGESCU R, SZEKELY TB, SAVA AD, POPA AD, et al. Diagnostic accuracy of digital mammography and breast ultrasonography in prediction of response to neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients. *Romanian J Med Pract.* 2023;18(2).
112. Sekine C, Uchiyama N, Watase C, Murata T, Shiino S, Jimbo K, et al. Preliminary experiences of PET/MRI in predicting complete response in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Mol Clin Oncol.* 2021 Dec 24;16(2):51.
113. Palshof FK, Charlotte L, Niels K, Cemil B, Ilse V, Bak A, et al. ASO Visual Abstract: Prediction of Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients Comparing Magnetic Resonance Imaging with Ultrasound in the Neoadjuvant Setting. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:447–447.
114. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP, Golatta M, Stieber A, Rauch G, et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):789–95.
115. Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, Holmen MM, Engebraaten O, Naume B, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2011 Jun;21(6):1188–99.
116. Sharma U, Danishad KKA, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed.* 2009 Jan;22(1):104–13.

117. Pereira NP, Curi C, Osório CA, Marques EF, Makdissi FB, Pinker K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of patients with breast cancer following neoadjuvant chemotherapy provides early prediction of pathological response—a prospective study. *Sci Rep.* 2019;9(1):16372.
118. Shin HJ, Baek H, Ahn J, Baek S, Kim H, Cha JH, et al. Prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and MRS. *NMR Biomed.* 2012 Dec;25(12):1349–59.
119. Preibsch H, Wanner L, Bahrs SD, Wietek BM, Siegmann-Luz KC, Oberlecher E, et al. Background parenchymal enhancement in breast MRI before and after neoadjuvant chemotherapy: correlation with tumour response. *Eur Radiol.* 2016 Jun;26(6):1590–6.
120. Bansal A, Vyas S, Hari S, Thulkar S, Gogia A, Deo SVS, et al. Role of MRI in evaluation of residual tumor burden following neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. *Indian J Breast Imaging.* 2025;2(2):72–82.
121. Hu Q, Hu Y, Ai H, Xia L, Liu R, Ai T. Pre-operative MRI in evaluating pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a study focused on influencing factors of baseline clinical-pathological and imaging features. *Front Oncol.* 2024;14:1366613.
122. Janssen LM, Janse MHA, Penning de Vries BBL, van der Velden BHM, Wolters-van der Ben EJM, van den Bosch SM, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy with liquid biopsies and multiparametric MRI in patients with breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2024;10(1):10.
123. Zhang J, Wu Q, Yin W, Yang L, Xiao B, Wang J, et al. Development and validation of a radiopathomic model for predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2023 May 12;23(1):431.
124. Murakami W, Won Choi H, Joines MM, Hoyt A, Doepke L, McCann KE, et al. Quantitative predictors of response to neoadjuvant chemotherapy on dynamic contrast-enhanced 3T breast MRI. *J Breast Imaging.* 2022;4(2):168–76.
125. Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L, Keymeulen KBMI, Simons JM, Kooreman LFS, et al. Correlation Between Pathologic Complete Response in the Breast and Absence of Axillary Lymph Node Metastases After Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):574–80.
126. Zhu J, Li J, Fan Z, Wang H, Zhang J, Yin Y, et al. Association of higher axillary pathologic complete response rate with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Transl Med.* 2020;8(16):992.
127. Koh J, Park AY, Ko KH, Jung HK. Can enhancement types on preoperative MRI reflect prognostic factors and surgical outcomes in invasive breast cancer? *Eur Radiol.* 2019 Dec;29(12):7000–8.
128. Zhang X, Wang D, Liu Z, Wang Z, Li Q, Xu H, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(1):197.
129. Janssen LM, Den Dekker BM, Gilhuijs KGA, Van Diest PJ, Van Der Wall E, Elias SG. MRI to assess response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):107.
130. Avdan Aslan A, Erdemli S, Erdoğan I, Gültekin S, Uras C, Tokat F, et al. False-positive MRI Findings in Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy and Correlation Between Tumor Response Patterns and HER2 Status. *ACTA Oncol Turc.* 2023;56(2).
131. Bansal GJ, Jaipal A, Wu GK, Syed A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging to evaluate axillary lymph node status in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol.* 2023;96(1143):20220904.
132. Chayakulkheeree J, Punggrassami D, Prueksadee J. Performance of breast magnetic resonance imaging in axillary nodal staging in newly diagnosed breast cancer patients. *Pol J Radiol.* 2019;84:413–8.
133. Abel MK, Greenwood H, Kelil T, Guo R, Brabham C, Hylton N, et al. Accuracy of breast MRI in evaluating nodal status after neoadjuvant therapy in invasive lobular carcinoma. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):25.
134. Murphy LC, Quinn EM, Razzaq Z, Brady C, Livingstone V, Duddy L, et al. Assessing the accuracy of conventional gadolinium-enhanced breast MRI in measuring the nodal response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer. *Breast J.* 2020 Nov;26(11):2151–6.

135. Cular K, Gudelj D, Toula L, Krizic M, Soce M, Plavetic ND, et al. 335P Real-world data: Correlation of radiological and pathologic complete response after neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Oncol.* 2023;34:S317.
136. Thompson BM, Chala LF, Shimizu C, Mano MS, Filassi JR, Geyer FC, et al. Pre-treatment MRI tumor features and post-treatment mammographic findings: may they contribute to refining the prediction of pathologic complete response in post-neoadjuvant breast cancer patients with radiologic complete response on MRI? *Eur Radiol.* 2022 Mar;32(3):1663–75.
137. Hu Q, Hu Y, Ai H, Xia L, Liu R, Ai T. Pre-operative MRI in evaluating pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a study focused on influencing factors of baseline clinical-pathological and imaging features. *Front Oncol.* 2024;14:1366613.
138. Kim TH, Kang DK, Yim H, Jung YS, Kim KS, Kang SY. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation with pathological response grading system based on tumor cellularity. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(2):200–6.
139. Kolios C, Sannachi L, Dasgupta A, Suraweera H, DiCenzo D, Stanisz G, et al. MRI texture features from tumor core and margin in the prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncotarget.* 2021;12(14):1354.
140. Li M, Xu B, Shao Y, Liu H, Du B, Yuan J. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression in breast cancer patients after neo-adjuvant chemotherapy, and an analysis of the influencing factors. *Breast J.* 2017 Nov;23(6):656–62.
141. Cha YJ, Eun NL, Kim D, Bae SJ, Ahn SG, Jeong J, et al. Residual Tumor Patterns of Breast Cancer on MRI after Neo-Adjuvant Chemotherapy: Impact on Clinicopathologic Factors and Prognosis. *Diagnostics.* 2022;12(10):2294.
142. Kim H, Kim HH, Park JS, Shin HJ, Cha JH, Chae EY, et al. Prediction of pathological complete response of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: usefulness of breast MRI computer-aided detection. *Br J Radiol.* 2014;87(1043):20140142.
143. Goorts B, Dreuning KMA, Houwers JB, Kooreman LFS, Boerma EJG, Mann RM, et al. MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018 Dec;20(1):34.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : E-10840098-202.3.02-5275
Konu : Etik Kurulu Kararı

02/09/2024

Sayın Hasan Jamammadov

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz 'Lokal İleri Meme Kanserlerinde Moleküler Alt Tiplere Göre Neoadjuvant Kemoterapi Yanıtını Öngörmeye ADC Değerleri ile Diğer MRG Parametrelerinin Katkısının ve Radyolojik - Patolojik Korelasyonunun Değerlendirilmesi' isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrageınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 16B28214X5 kodu ile dogrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lokal İleri Meme Kanserlerinde Moleküler Alt Tiplere Göre Neoadjuvant Kemoterapi Yanıtını Öngörmeye ADC Değerleri ile Diğer MRG Parametrelerinin Katkısının ve Radyolojik - Patolojik Korelasyonunun Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Hasan Jamammadov			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 780	Tarih: 29.08.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ oybirliği ” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 16B28214X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyoistatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 16B28214X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Ek 2: Tez Orijinallik Beyan Formu

LOKAL İLERİ MEME KANSERLERİNDE MOLEKÜLER ALT TİPLERE GÖRE NEOADJUVANT KEMOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRMEDE ADC DEĞERLERİ İLE DİĞER MRG PARAMETRELERİNİN KATKISININ VE RADYOLOJİK-PATOLOJİK KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

yayin.ieu.edu.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

3

libratez.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

acikerisim.medipol.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

www.kbb.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

ulusalkanser.org

İnternet Kaynağı

<%**1**