



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SUAM
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

MEME KANSERİ HASTALARINDA MAMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN
PATOLOJİK SUBTİP, TANI ANINDA AKSİLLER VE SİSTEMİK METASTAZI ÖN
GÖRMEDE DEĞERİ

Dr. Şahap Törenek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SUAM
RADYOLOJİ KLİNİğİ

MEME KANSERİ HASTALARINDA MAMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN
PATOLOJİK SUBTİP, TANI ANINDA AKSİLLER VE SİSTEMİK METASTAZI N
GÖRMEDE DEğERİ

Dr. şahap Törenek

Tez danışmanı: Başasistan Zehra Sumru Coşar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

SBÜ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, destek ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen değerli idari ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Özkan Ünal'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez yazma sürecinde yardımını ve desteğini sürekli hissettiğim, çok değerli tez danışmanım Başasistan Dr. Z. Sumru Coşar'a teşekkürlerimi sunarım. Hasta verilerinin değerlendirilmesinde değerli vaktini ayıran ve tez sürecime katkı sağlayan Patoloji Anabilim Dalı'ndan değerli hocam Prof. Dr. Nazan Bozdoğan'a teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, sorunlarımızı dinleyen ve çözüm bulmaya çalışan, desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nazan Çiledağ, Prof. Dr. Burcu Savran ve Prof. Dr. Hasan Aydın'a teşekkür ederim.

Kliniğe geldiği günden beri her konuda desteğini hissettiğim, asistanlık eğitimi boyunca bizleri yalnız bırakmayan değerli hocam Doç. Dr. Ezel Yaltırık Bilgin'e teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca her konuda fikirlerine saygı duyduğum Başasistan Dr. Zeynel Yoloğlu'na, Girişimsel Radyoloji eğitimimde aktardıkları değerli bilgi ve tecrübeleriyle eğitime katkı sağlayan Başasistan Dr. Ahmet Bayrak, Başasistan Dr. Çetin İmamoğlu ve Uzman Dr. Erkan Bilgin'e ve kliniğimizde eğitime katkı sağlayan diğer uzmanlara teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimi sürecinde birlikte çalışmaktan mutlu olduğum Uzm. Dr. Salih Çırak, Uzm. Dr. A. Emre Kılıç, Uzm. Dr. Halil İbrahim Şara, Uzm. Dr. Fatih Göç ve Dr. Yasin Özdemir başta olmak üzere diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini her daim hissettiğim anneme, babama, ablama ve abime sonsuz teşekkür ederim. Tanıdığım ilk günden beri desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve bana en kıymetli hediye verecek olan sevgili eşim Edanur Terzibali Törenek'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ	5
2.2 MEMENİN HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ	6
2.3 MEME ANATOMİSİ	7
2.3.1 Memenin Vasküler Anatomisi	8
2.3.2 Memenin Lenfatik Anatomisi	9
2.3.3 Memenin Duyusal Anotomisi	10
2.4 MEME KANSERİ	10
2.4.1 Meme kanserinde Epidemiyoloji	10
2.4.2 Meme Kanseri Sınıflandırması	11
2.4.3 Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri	18
2.4.4 Meme Kanserinde TIL değerlendirme	20
2.4.5 Meme Kanserinde Evreleme	21
2.4.6 Meme Kanserinde Radyolojik Görüntüleme	24
2.5 DOKU ANALİZİ VE RADYOMİK	36
2.5.1 Görüntü Elde Edilmesi	37
2.5.2 Görüntü Segmentasyonu	37
2.5.3 Radiomik Özelliklerinin Çıkarılması ve Seçimi	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1 ETİK KURUL ONAYI	45
3.2 HASTA SEÇİMİ	45
3.3 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	47

Olgu Örnekleri	49
3.4 PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	53
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ.....	54
4.BULGULAR	56
5.TARTIŞMA.....	120
6.SONUÇ	145
7.KAYNAKLAR.....	146
8.EKLER.....	166
9.ÖZGEÇMİŞ	169



KISALTMALAR

ALM	Aksiller Lenf Nodu Metastazı
ALND	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
ER	Östrojen Reseptörü
FDG PET	Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/
BT	Bilgisayarlı Tomografi
HER-2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör
MG	Mamografi
TA	Texture Analizi
CC	Craniocaudal
MLO	Mediolateraloblic
MR	Manyetik Rezonans
PR	Progesteron Reseptörü
TIL	Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit
TNBC	Triple Negatif Meme Kanseri
USG	Ultrasonografi
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
LKİS	Lobüler Karsinoma İn Situ
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsi
IDK	İnvazif Duktal Karsinom
ILK	İnvazif Lobüler Karsinom
BI-RADS	Mamografik Breast Imaging Reporting and Data System
ACR	American Collage of Radiology
ROI	Region Of Interest
VOI	Volume Of Interest

NGTDM	Neighborhood Gray Tone Difference Matrix
GLZLM	Gray-Level Zone Length Matrix
GLRLM	Gray-level run length matrix
GLCM	Gray-level co-occurrence matrix
ROC	Receiver Operating Characteristic
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
ESMO	European Society for Medical Oncology
CNB	Core Needle Biopsy

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2019 Meme Tümörleri Sınıflaması.....	13
Tablo 2. Meme kanseri moleküler alt tipleri ve özellikleri	19
Tablo 3. Meme Kanseri TNM evrelemesi(77)	22
Tablo 4. Meme Kanseri Evreleme(77).....	24
Tablo 5. ACR BI-RADS 5. Baskı Mamografi Sözlüğü Ve Sınıflandırması	31
Tablo 6. ACR BI-RADS Kod Değerlendirme Kategorileri.....	33
Tablo 7: Hasta tanıtıcı özellikleri.....	56
Tablo 8. Meme kanseri tanıli hastalarda tümör histolojik grade göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları.....	58
Tablo 9. Meme kanseri tanıli hastalarda tümör grade derecesine göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	61
Tablo 10. Meme kanseri tanıli hastalarda tümör histolojik grade göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	62
Tablo 11. Lasso regresyon analizi ile tümör yüksek histolojik derecesini öngörmeye seçilen parametreler.....	63
Tablo 12. Meme kanseri tanıli hastalarda yüksek grade varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları	66
Tablo 13. Meme kanseri tanıli hastalarda yüksek grade tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı.....	67
Tablo 14. Meme kanseri tanıli hastalarda moleküler alt tipe göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları.....	68
Tablo 15: Meme kanseri tanıli hastalarda moleküler alt tipe göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları.....	69
Tablo 16. Meme kanseri tanıli hastalarda moleküler alt tipe göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	69
Tablo 17: Lasso regresyon analizi ile non-lüminal tümör varlığını öngörmeye seçilen parametreler	70
Tablo 18: Meme kanseri tanıli hastalarda non-lüminal tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları	71

Tablo 19: Meme kanseri tanılı hastalarda non-lüminal tümör varlığını belirlemede perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı.....	71
Tablo 20. Meme kanseri tanılı hastalarda Stromal TIL düzeyine göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları.....	73
Tablo 21. Meme kanseri tanılı hastalarda Stromal-TIL düzeyine göre lezyon+perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları.....	74
Tablo 22. Lasso regresyon analizi ile Stromal-TIL düzeyini öngörmeye seçilen parametreler	75
Tablo 23. Meme kanseri tanılı stromal TIL düzeyini belirlemede lezyon ve lezyon+perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları	77
Tablo 24. Meme kanseri tanılı hastalarda stromal TIL düzeyini belirlemede lezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı	77
Tablo 25. Meme kanseri tanılı hastalarda peritümoral TIL düzeyine göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	79
Tablo 26. Meme kanseri tanılı hastalarda peritümoral TIL düzeyine göre lezyon+perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları.....	80
Tablo 27. Lasso regresyon analizi ile peritümoral-TIL düzeyini öngörmeye seçilen parametreler	81
Tablo 28. Meme kanseri tanılı hastalarda peritümoral TIL düzeyini belirlemede perilezyon ve lezyon+perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları	83
Tablo 29. Meme kanseri tanılı hastalarda peritümoral TIL düzeyini belirlemede perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı	83
Tablo 30. Lenf nodu tutulumu olan hastaların özellikleri	85
Tablo 31: Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları.....	87
Tablo 32: Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	89
Tablo 33. Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	92
Tablo 34. Lasso regresyon analizi ile lenf nodu tutulumunu öngörmeye seçilen parametreler	93

Tablo 35: Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları	95
Tablo 36. Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı.....	96
Tablo 37. Kemik metastazı olan hastaların özellikleri	98
Tablo 38. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	100
Tablo 39. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	102
Tablo 40. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	104
Tablo 41. Lasso regresyon analizi ile kemik metastazı varlığını öngörmeye seçilen parametreler	106
Tablo 42. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları	108
Tablo 43. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı.....	108
Tablo 44. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	110
Tablo 45. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre perilezyon, texture parametreleri standardize ortalamaları	112
Tablo 46. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları	114
Tablo 47. Lasso regresyon analizi ile uzak organ metastazı varlığını öngörmeye seçilen parametreler.....	116
Tablo 48. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ve lezyon+perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları	118
Tablo 49. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı.....	119

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aksilladan pelvise kadar uzanan süt çizgisi(30).....	5
Şekil 2. Memenin normal embriyolojik gelişimi (31)	6
Şekil 3. Memenin anatomik yapısı(37).....	8
Şekil 4.İdeal bir CC görünümü (97).	28
Şekil 5. İdeal bir MLO grafi görünümü(97)	28
Şekil 6. Birinci dereceden istatistik tabanlı BT texture parametreleri (113)	39
Şekil 7. Radyomik doku özelliklerinin hesaplanması (113).	42
Şekil 8. Görüntüdeki piksel değerlerinin mekansal dağılımına ilişkin bilgileri tahsis eden belirli matris örnekleri (123).....	44
Şekil 9. Çalışma Tablosu	46
Şekil 10. Segmentasyon işleminin olgu üzerinden gösterimi.	48
Şekil 11Stromal ve Peritümoral TIL değerlendirme	54
Şekil 12: Yüksek grade tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği	67
Şekil 13: Non-lüminal tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği	72
Şekil 14. Stromal-TIL düzeyini belirlemede lezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği.....	78
Şekil 15. Peritümoral TIL düzeyini belirlemede perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği.....	84
Şekil 16: Lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği.....	97
Şekil 17: Kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği	109
Şekil 18. Uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği	119

ÖZET

MEME KANSERİ HASTALARINDA MAMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN PATOLOJİK SUBTİP, TANI ANINDA AKSİLLER VE SİSTEMİK METASTAZI ÖN GÖRMEDE DEĞERİ

Amaç: Bu çalışmada meme kanseri taramasında standart yöntem mamografi (MG) görüntüleri texture analiz verileri ile meme kanseri hastalarında prognostik faktörleri ön görmede tanısallık değerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Preoperatif tarama MG sinde BI-RADS 5 spiküle lezyon tespit edilen, hastanemizde meme kanseri tanısı almış 233 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. MG mediolateraloblik (MLO) grafi görüntüleri DICOM formatında indirilerek, karşılığında hiçbir ücret ödenmeden Local Image Features Extraction (LIFEx) 7.6.0 yazılımı kullanılarak lezyon, lezyona 5mm genişlikte komşu alan (perilezyon) ve lezyon ile perilezyon alanlarının segmentasyon işlemi yapıldı. Elde edilen parametreler ile hormon reseptör durumu, HER-2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi, stromal ve peritümoral tümör infiltrate eden lenfosit (TIL) oranı, tümör derecesi, tümör moleküler alt tipi, aksiller, kemik ve sistemik metastaz durumu arasındaki ilişki değerlendirildi. LASSO regresyon yöntemi kullanılarak bu parametreler ile istatistiksel olarak en yüksek düzeyde bağlantılı olan radyomik değişkenleri belirlendi. Belirlenen uygun radyomik parametreleri kullanılarak lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanılarak oluşturulan modellerin AUC (eğri altında kalan alan) değerleri ve tanı performansları (duyarlılık, özgüllük ve doğruluk) hesaplandı

Bulgular: Çalışmamıza dahil olma kriterlerini karşılayan 233 kadın meme kanseri hastası dahil edilmiştir Hastaların %64,4'ünde lenf nodu tutulumu pozitif, %41,2'sinin tümör grade derecesi yüksek (III) olup büyük çoğunluğu (%90,1) lüminal moleküler alt grupta yer almaktadır. Metastatik 34 hastada (%14,6) lezyonların 27'si (%11,6) kemik yerleşimlidir. Kemik metastazı varlığını değerlendirmede yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre kemik metastazı varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon ile birlikte perilezyon alanından elde edildiği saptandı. Lezyon ile birlikte perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,805 olarak hesaplanırken; modelin

duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %88,9; %65,5 ve %70 olarak hesaplandı. Aksiller lenf nodu metastaz durumunu değerlendirmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre lenf nodu tutulumunu en iyi açıklayan modelin lezyon alanından elde edildiği saptandı. Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,771 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %66,7; %78,3 ve %70,8 olarak hesaplandı. Yüksek grade tümör varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon alanından (AUC: 0,679), non-lüminal tümör varlığını (AUC:0,729) ve sistemik metastaz varlığını (AUC:0,726) en iyi açıklayan modelin lezyon ile birlikte perilezyon alanından, elde edildiği saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada MG görüntülerinden noninvaziv texture analizi yöntemiyle meme kanseri hastalarında prognozu etkileyecek parametreler saptanmaya çalışıldı. Tanı anında MG görüntüleri tabanlı oluşturduğumuz modeller ile kemik metastazı başta olmak üzere, sistemik metastaz ve aksiller lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte düşük- yüksek grade ve luminal tip ayrımında oluşturulan modellerle istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Stromal ve perilezyon alanında yüksek-düşük TIL oranını oluşturulan modeller ile istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. Bu alanlarda yapılacak çok merkezli çalışmalar ile meme kanseri hastalarında noninvaziv olarak prognostik faktörlerin, tanı anında aksiller, kemik ve veya sistemik metastazın varlığı öngörülebileceğini ve meme kanseri hastalarının yönetimine yeni bir bakış açısı kazandırabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, mamografi, texture analizi, kurtosis, skewness

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the diagnostic value of mammography (MG) images combined with texture analysis data in predicting prognostic factors in breast cancer patients during routine screening.

Materials and Methods: A total of 233 patients diagnosed with breast cancer at our hospital, who had preoperative screening mammograms with BI-RADS 5 spiculated lesions, were retrospectively included in the study. The MG mediolateral oblique (MLO) images were downloaded in DICOM format, and lesion segmentation, as well as 5mm-wide adjacent area (perilesion) and the lesion with perilesion areas, were performed using the Local Image Features Extraction (LIFEx) 7.6.0 software, free of charge. The relationship between the extracted parameters and various clinicopathological factors, including hormone receptor status, HER-2 expression, Ki-67 proliferation index, tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) ratio in stromal and peritumoral areas, tumor grade, molecular subtype, as well as axillary, bone, and systemic metastasis status, was evaluated. LASSO regression analysis was used to determine the radiomic variables most statistically correlated with these parameters. Logistic regression models were constructed using the selected radiomics parameters. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was employed to calculate the Area Under the Curve (AUC) and diagnostic performance (sensitivity, specificity, and accuracy) of the models.

Results: A total of 233 female breast cancer patients who met the inclusion criteria were enrolled. Among these patients, 64.4% had positive lymph node involvement, 41.2% had high-grade (III) tumors, and the majority (90.1%) were classified in the luminal molecular subtype. In the metastatic group, 34 patients (14.6%) had metastasis, with 27 of them (11.6%) showing bone metastasis. Multivariable logistic regression analysis for bone metastasis showed that the best model for predicting bone metastasis was obtained from the lesion and its perilesional area, with an AUC of 0.805, sensitivity of 88.9%, specificity of 65.5%, and accuracy of 70%. For axillary lymph node metastasis, the model based on the lesion area was found to be the best predictor, with an AUC of 0.771, sensitivity of 66.7%, specificity of 78.3%, and

accuracy of 70.8%. The presence of high-grade tumors was best predicted by the lesion area model (AUC: 0.679), while the presence of non-luminal tumors (AUC: 0.729) and systemic metastasis (AUC: 0.726) were best predicted by the model including both the lesion and the perilesional area.

Conclusion: In this study, we aimed to identify prognostic parameters influencing breast cancer prognosis through non-invasive texture analysis of MG images. Using models based on MG images, we obtained statistically significant results, particularly regarding bone metastasis, systemic metastasis, and axillary lymph node metastasis. Additionally, statistical significance was observed in distinguishing between low-high grade and luminal subtypes. We also found significant correlations in stromal and perilesional areas concerning TIL ratios. We believe that multi-center studies in these areas could provide new insights into predicting prognostic factors and the presence of axillary, bone, or systemic metastasis at the time of diagnosis, offering a novel approach to the management of breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, mammography, texture analysis, kurtosis, skewness

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda meme kanseri, 2022 yılında küresel kanser insidansının ikinci önde gelen nedenidir ve tahmini 2,3 milyon yeni vaka, tüm kanser vakalarının %11,6'sını oluşturmaktadır. Sekiz kadından birinin yaşamı boyunca meme kanserine yakalanması beklenir. Kadınlar arasında meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve küresel olarak insidans açısından 157 ülkede ve ölüm açısından 112 ülkede kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (1). Ülkemizde kanser türleri arasında kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseri olup görülme oranı %26 olarak bildirilmiştir(2).

İnvazif meme kanserleri farklı klinik bulguları, morfolojileri ve davranış şekilleriyle geniş bir yelpazede tanımlanmaktadır. Bununla birlikte prognozu etkileyen önemli parametre erken teşhistir. Erken teşhis ile hastanın tedavi başarısı ve beklenen ömrü artmaktadır. Tarama programları ile erken tanı oranlarında artış olup güncel gelişen tedavi olanakları ile sağkalım oranlarında artış izlenmektedir(3).

1960'ların başında mamografinin (MG) tarama amaçlı kullanılmaya başlanması, meme görüntüleme devrim niteliğinde bir gelişmeye yol açtı. 1990'lı yıllarda rutin meme ultrasonu (USG) ve görüntüleme eşliğinde biyopsilerin dahil edilmesi ve takip eden yıllarda manyetik rezonans (MR) görüntülemenin kullanılmasıyla ilerleme devam etti. Bu ilerlemenin yanında konvansiyonel görüntülemeden dijital görüntülemeye geçiş yıllar içinde sağlandı(4). Ancak tüm bu gelişmelerin olmasıyla birlikte tarama MG'leri erken teşhis için kolay uygulanabilir, ulaşılabilir ve ucuz olmasıyla altın standart yöntemdir(5).

MG ile meme kanseri taramasının meme kanseri ölüm oranını azalttığı çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca MG klinik olarak henüz bilinmeyen meme kanseri öncüllerinin tespitini mümkün kılmaktadır. Düzenli periyodik tarama mamografisi önerisini destekleyen kanıtlar, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yürütülen ve toplamda yaklaşık 500.000 kadını kapsayan birkaç randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarından gelmektedir. Tarama mamografilerinin meme kanseri ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüşe neden olduğunu göstermiştir(3–5). Bir kadının meme kanseri riskini hesaplamak için Gail, Claus, BRCAPRO, BODACEA ve Tyrer-Cuzick modelleri dahil olmak üzere çeşitli risk değerlendirme araçları mevcuttur. Bu modellerin

her biri farklı veri kümelerine dayanmaktadır ve farklı risk faktörlerini hesaba katmaktadır. Ortalama riskli bireylerin yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski %15'ten az, yüksek riskli bireylerin ise yaşamları boyunca meme kanseri geliştirme riski %20'den fazladır. Meme kanseri geliştirme riski orta düzeyde olan bireyler yaşam boyu %15 ila %20 riske sahip olanlar olarak tanımlanır(3). Meme kanseri taramasına ilişkin en son ve en etkili kılavuzlar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde mamografinin ortalama riskli kadınlar için birincil tarama yöntemi olduğu konusunda hemfikirdir. Ortalama riskli kadınlar, kişisel meme kanseri öyküsü olmayan, meme kanseri riskini artırdığı bilinen şüpheli veya doğrulanmış bir genetik mutasyonu (örneğin BRCA) olmayan veya genç yaşta göğse radyoterapi uygulanmamış olan kadınlar olarak tanımlanmaktadır. Özellikle, çoğu kılavuz tarama yaşını 40 yaş olarak belirlemiş olup 40-74 yaş aralığındaki ortalama riskli kadınlar için mamografi ile yıllık veya iki yılda bir tarama önerirken, yüksek riskli kadınlar için risk faktörüne bağlı olarak erken yaştan itibaren yıllık MG veya meme MRG önerilir(5-7).

Meme kanserinde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER-2 durumu, hastalığın prognozunu belirlemek ve tedavi planı oluşturmak için son derece önemlidir(8,9). Bu biyomarkerler, tümörün agresifliğini ve olası tedavi yanıtını tahmin etmeye yardımcı olur. Ayrıca, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu ve histolojik dereceler gibi diğer prognostik faktörler de dikkate alınmalıdır(10,11).

Ki-67, tümör hücrelerinin proliferasyon seviyesini gösteren önemli bir biyomarker olup, tümörlerin büyüme hızını ve agresifliğini değerlendirmede kullanılır. Ki-67'nin yanı sıra, tümör hücrelerinin yoğunluğu ve anjiyogenez gibi faktörler de tümörün agresifliğini ve büyüme potansiyelini anlamada önemli bir rol oynar. Bu patolojik belirteçler, hastalığın seyri hakkında bilgi edinmek ve moleküler alt tiplendirme yapmak için kullanılır(12,13).

Tümör infiltre eden lenfositler (TIL'ler), tümör mikroçevresine sızan ve kansere karşı bağışıklık tepkisinde kritik bir rol oynayan bağışıklık hücreleridir(14). Tümör içi TIL'ler, tümör yuvalarındaki, stroma ile etkileşimi olmayan ve doğrudan kanser hücreleriyle etkileşime giren lenfositler olarak tanımlanırken, stromal TIL'ler kanser hücreleri arasındaki stromada dağılmış olarak bulunur ve doğrudan kanser hücreleriyle temas etmez. Her ikisi de tümör dokusu olarak tanımlanan bölgede yer aldığından her iki

kategorinin de gerçek TIL'leri temsil ettiği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, TIL çalışma grubunun mevcut önerisi, gelecekteki çalışmalarda ana parametre olarak stromal TIL'leri değerlendirmek ve böylece tek bir parametrenin basit bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktır. TIL'ler, meme kanseri subtiplerinde gözlemlenen farklılıklarla, meme kanserinde önemli prognostik ve öngörücü değere sahiptir(14,15). Çalışmalar meme kanserinde stromal TIL'lerin, özellikle TNBC'de ve HER-2 pozitif meme kanserlerinde tedaviye yanıtın öngörücü bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Yüksek TIL'lerin olumlu sağ kalımla ilişkili olduğunu ve triple negatif meme kanseri (TNBC) ve HER-2 pozitif moleküler alt tiplere sahip meme kanseri hastalarında tedaviye tam yanıtı öngördüğünü doğrulamaktadır(16).

Aksiller lenf nodu metastazı (ALM) durumu, meme kanseri hastalarında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için en önemli prognostik faktörlerden biridir. ALM durumunun ameliyat öncesi doğru tanımlanması, klinisyenlere ameliyatta aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) ve ameliyat sonrası adjuvan tedavinin gerekli olup olmadığı gibi tedavi kararları hakkında önemli bilgiler sağlayabilir(17). Şu anda, meme kanserli hastalarda intraoperatif ALM durumu sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile belirlenmektedir. SLNB'nin doğruluğu daha yüksek olmasına rağmen, SLNB invaziv bir işlemdir. Vasküler ve nöral yapı hasarı, kesi yeri enfeksiyonu ve lenfödem gibi bazı komplikasyonları vardır(17,18).

Meme kanserinde tedavi seçimi ve prognoz için hastalığın yayılımının doğru bir şekilde tanı anında değerlendirilmesi önemlidir(19). Uzak metastazların yaygınlığının tanı anındaki meme kanseri evresiyle doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir(20). FDG PET/BT, erken hastalık için MG, USG, meme MRI ve aksiller nodal patolojik değerlendirme ile karşılaştırıldığında zayıf performans gösterse de özellikle ekstra-aksiller nodal ve uzak metastazların tespiti için ileri evre hastalıkta giderek daha faydalı hale gelmektedir. Bu nedenle, FDG PET/BT metastatik hastalık riski daha yüksek olan hastalara yönelik olmalıdır(19–21).

Doku analizi ve radyomik, insanların görsel olarak keşfedemediği görüntülerde bulunan veri miktarını keşfetmek için bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Radyomiklerin amacı, boyut veya insan gözü tabanlı semantik tanımlayıcıların ötesine geçerek, kantitatif radyolojik verilerin klinik sonuçlar veya patolojik özellikler ile ilişkilendirilmesini

sağlamak için invaziv olmayan bir şekilde çıkarılmasını sağlamaktır. Texture analizi (TA) görüntülerdeki piksel intensitesi ve uzaysal dağılımlarını farklı matematiksel algoritmalarla değerlendiren ve kantitatif değerler elde eden yöntemdir. Tümör görüntülerinin analizi için kullanıldığında, bu yöntem piksel veya voksel düzeyindeki uzaysal dağılımları ve sayısal değerleri değerlendirerek, dokusal özellikleri ortaya çıkarmaya yardımcı olur. Radyomik çalışmalar, görüntü elde edilmesinden başlayıp, verilerin analiz edilmesine kadar bir dizi adımdan oluşur. Her bir adım, verilerin doğru şekilde işlenmesi ve çıkarımların güvenilir olması açısından kritik öneme sahiptir. Bu adımlar genellikle şu şekilde sıralanır; görüntü elde olunması, segmentasyon, radyomik özelliklerinin çıkarımı ve seçilmesi olup en son basamak ise veri analizidir(22,23). TA yöntemi meme kanseri hastalarında, tümör subtipleri, hormon reseptör durumlarını, Ki-67 ve TIL oranlarını, aksiller lenf nodu metastaz durumunu belirlemesinde önemli veriler sağlamaktadır. Farklı görüntüleme modaliteleri ile yapılan TA çalışmalarında tümör histolojisi, prognostik faktörler ve lenf nodu metastazı durumları değerlendirilmiştir(24–27).

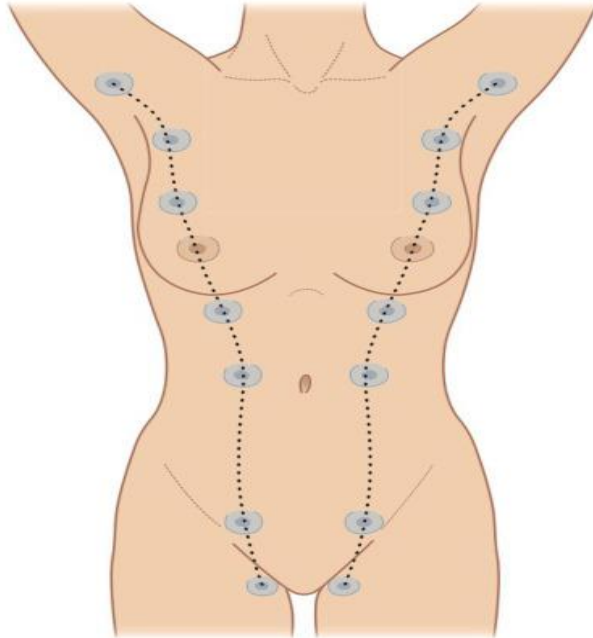
Meme kanseri hastalarında tanı anında mamografi görüntülerinden elde edilen lezyon TA, perilezyon TA ve lezyon ile perilezyon alanı TA verilerinin tümörün histolojik ve patolojik bulgularında farklılıklar göstereceğini ön görmekteyiz. Meme kanserinde prognostik faktörlerden biri olarak tanımlanan stromal ve peritümoral TIL oranlarını lezyon ve perilezyonel alan ile ilişkili olabileceğini varsaymaktayız. Ayrıca lezyon ve perilezyonel alanda TA'nın aksiller lenf nodu metastazı, kemik ve sistemik metastaz durumunda farklılıklarını ortaya koymayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

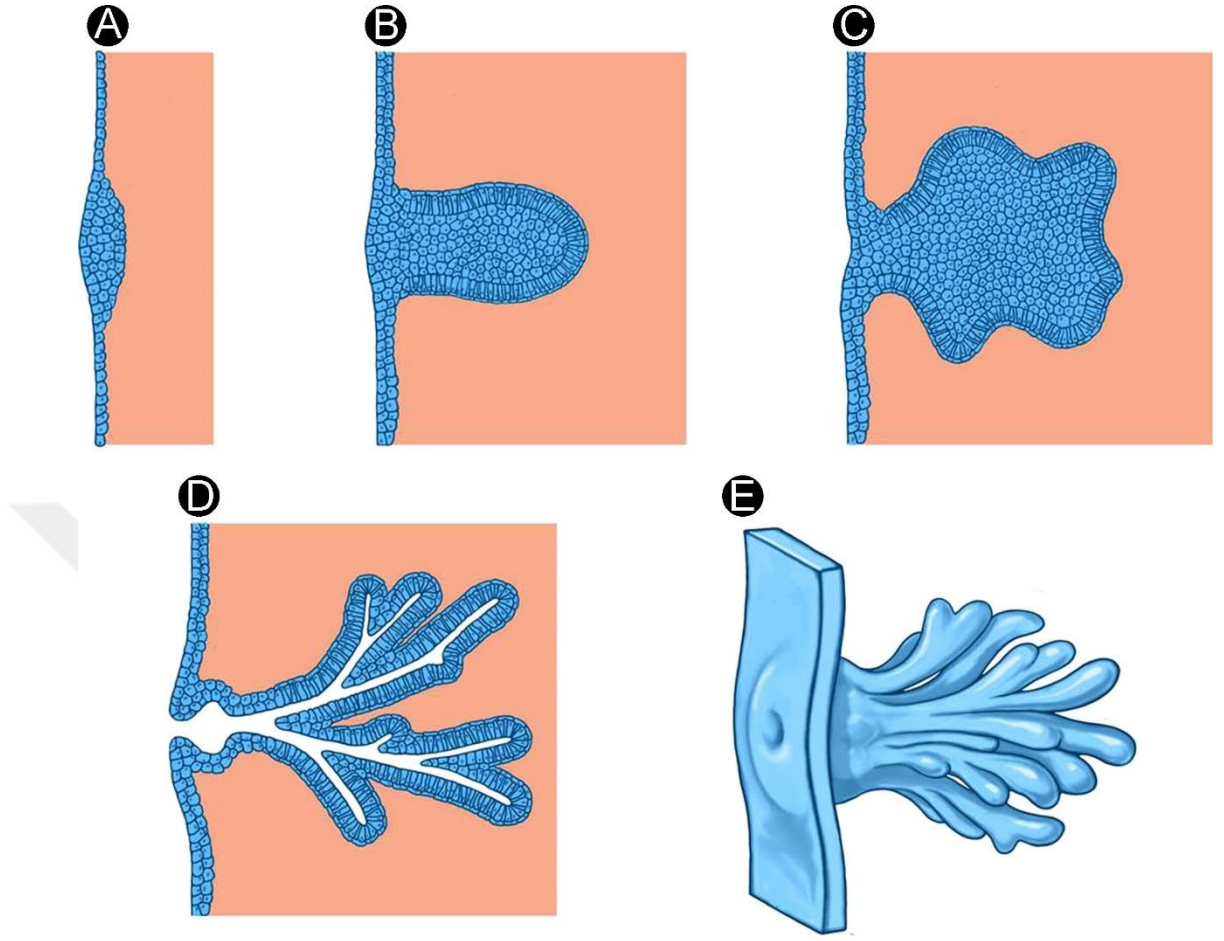
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ

Meme bezleri, özel modifiye ter bezleri olarak tanımlanır ve her iki cinsiyette gelişimi benzer izlenir. Fetal yaşamın 5. ve 6. haftalarında, aksilladan pelvise kadar uzanan süt çizgisi (galaktik bant) adı verilen ektodermal bir oluşum meydana gelir. Normal meme gelişimi, süt çizgisinin göğüs ön duvarında ve aksillaya doğru uzanan spens kuyruğunda ektodermin alttaki mezodermal dokuya doğru büyümesi şeklinde gerçekleşirken, embriyonik dönemin 9. haftasında süt çizgisinin diğer kısımları geriler. Eğer süt çizgisinin alt kısmı yeterince kaybolmazsa, aksesuar meme dokusu gelişebilir. Süt çizgisi boyunca her yerde gelişebileceği gibi en sık aksillada izlenir(28).

Birincil meme tomurcuğu, süt hattı ektoderminin çoğalmasıyla oluşur ve bu yapı, alttaki mezoderm ile birleşerek 12. gebelik haftasında 20'den fazla ikincil tomurcuğu oluşturur. İntrauterin 20-32. haftalar arasında plasentadan gelen hormonların etkisiyle duktal yapıların gelişimi başlar. Bu süreçte lobüller, areola kompleksi, alveolar yapılar oluşur ve pigmentasyon gerçekleşir. Yenidoğan döneminde, duktal sistem gelişmiş olduğundan hormonal uyarılar nedeniyle meme başında akıntı görülebilir(28,29).



Şekil 1. Aksilladan pelvise kadar uzanan süt çizgisi(30)



Şekil 2. Memenin normal embriyolojik gelişimi. (A) Gebeliğin beşinci haftasında görülen meme tomurcuğu. (B) Gebeliğin beşinci haftasından sonra meme tomurcuğunun göğse doğru büyümesi. (C) Gebeliğin beşinci ve on ikinci haftaları arasında sekonder tomurcukların oluşumu. (D) Gebeliğin on ikinci haftasına kadar meme lobüllerinin oluşumu. (E) Gebeliğin on ikinci haftasından sonra meme lobüllerinin büyümeye devam etmesi, kanalların uzaması ve dallanması, gelişmekte olan (içe dönük) meme ucunu bağlayan radyal olarak düzenlenmiş meme kanallarının karmaşık bir ağına dönüşmesi(31)

2.2 MEMENİN HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Memenin yapısı, cilt, cilt altı yağ dokusu, fibroglandüler doku (lobüller ve duktuslar) ile nörovasküler bileşenlerden oluşur. Meme parankimi, belirgin sınırlarla ayrılmayan yaklaşık 15-20 lobdan meydana gelir ve her lob 20-40 lobül barındırır. Bu lobüller, meme ucunda radyal bir düzenle birleşir. Her lobülde 10-100 arasında asinüs bulunur. Asinüsler bir araya gelerek terminal duktusları oluşturur. Lobüller, laktiferöz kanala açılarak areola altında laktiferöz sinüsü meydana getirir ve buradan meme başına ulaşır(32).

Terminal duktal lobüler üniteler (TDLU), ekstralobüler terminal duktus ve lobüllerden oluşarak memede süt üreten yapılardır. Çoğu meme kanserinin birincil kaynağıdır(32,33). Meme ile genital organların gelişiminde östrojen ve progesteron hormonları önemli bir rol oynar. Östrojen, duktusların uzamasını sağlarken lobüllerin oluşumunu destekler. Progesteron ise, östrojen ile duktusların, lobüllerin ve alveollerin gelişimini uyarır.

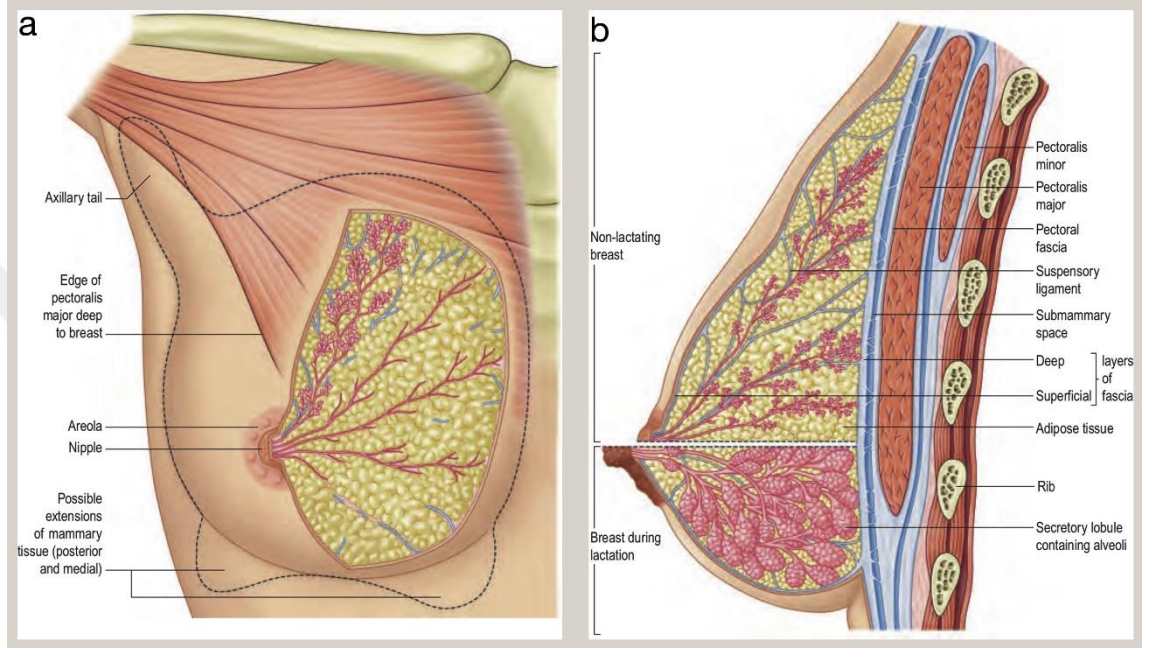
Ergenlik döneminin başlangıcında östrojen hormonu, meme dokusundaki duktal epitel ve çevresindeki stroma hücrelerinin büyümesini uyarır. Bu dönemde kanallar büyür, bölünür ve terminal uç tomurcukları oluşturur. Terminal uç tomurcukları daha sonra alveoler tomurcuklar adı verilen yeni dallar ve küçük kanallar oluşturur. Alveoler tomurcuklar, asinuslar adı verilen dinlenme halindeki memenin terminal yapısına farklılaşır. Gebelik döneminde, terminal kanalların çoğalması ve yeni uç kanalların oluşumu lobül sayısında artışa yol açar. Meme sekresyonu prolaktin tarafından kontrol edilirken, gebelikte yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri bu durumu baskılar. Doğumdan sonra hormon düzeylerinin düşmesiyle prolaktin etkisiyle süt üretimi başlar. Sütten kesilme ile glandüler yapılarda geri dönüşüm ve ekstralobüler dokuda involüsyon ile fibrozis görülür ve meme hacminde küçülme meydana gelir. Menopoz ve yaşlanma sürecinde, memenin hem kanal hem de lobüler sistemi atrofiye ve involüsyona başlar. Böylece meme parankim yoğunluğu azalır(34).

2.3 MEME ANATOMİSİ

Meme dokusu, anatomik yapısı itibarıyla belirli sınırlara sahiptir. Süperiorde ikinci kosta seviyesine, inferiorde altıncı veya yedinci kosta seviyesine kadar uzanır. Lateralde, ön aksiller çizgiye, bazen de orta aksiller çizgiye kadar genişleyebilir. Medialde ise sternumun lateral kenarına kadar yayılır. Bu konik şekilli yapı, cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve destekleyici stromal dokudan oluşur(35).

Meme dokusunun hacminin büyük bir kısmı genellikle üst kısım ve dış kadranda bulunur. Ayrıca, meme dokusu aksiller prosesi aracılığıyla aksillaya doğru uzanabilir (Spence'nin kuyruğu). Cildin hemen altında yüzeyel fasya ve subkutan tabaka mevcuttur. Yüzeyel pektoral fasya, memeyi çevreler ve yüzeyel abdominal fasya (Camper fasyası) ile sürekli bir yapı gösterir. Cilt ve yüzeyel fasyanın yüzeysel tabakası arasında yer alan

Cooper ligamanı, meme parankimini sararak bölümlere ayırır ve destekleme işlevi görür. Bu yapıların hepsi, meme dokusunun hem yapısal bütünlüğünü hem de işlevselliğini korumasında önemli bir rol oynamaktadır(30,36).



Şekil 3. Memenin anatomik yapısı(37)

2.3.1 Memenin Vasküler Anatomisi

Meme parankiminin kan akışı, fizyolojik aktivitelere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Subklavyen arterden köken alan internal mammarian arter, sternumun medial kenarında seyreder ve meme dokusunu besleyen başlıca arterdir. Mammarian arterin dalları medial ve santral meme parankimini besler. Aksiller arterden çıkan lateral torasik arter, meme parankiminin süperolateral kısmını besler. Ayrıca, subklavian ve aksiller arterlerin dalları arasında yer alan torakoakromial, subskapular ve torakodorsal arterler, genellikle üst meme parankiminin bir kısmını besler. Memenin posterior (derin) kenarında ise, 3., 4. ve 5. posterior interkostal arterlerin dalları, pektoralis ve serratus anterior kasları boyunca ilerleyerek, perforan dalları aracılığıyla göğüs duvarı kaslarından geçerek derin meme parankimini besler.

Memenin venöz vasküler sistemi, derin ve yüzeysel olmak üzere iki ana gruptan oluşmaktadır. Memenin derin venöz anatomisi, derin meme dokularındaki arteriyel anatomiye paralel bir yapıya sahiptir ve posterior interkostal, aksiller ve internal torasik (meme) vasküler yollarla eşleşmiş arteriyel ve venöz dallar içerir.

Yüzeysel venöz yapı ise değişkendir ve genellikle arteriyel kan akışına eşlik etmez. Meme venlerinde çoğunlukla valfler bulunmaz ve intramammaryen venöz anastomozlar yaygındır. Yüzeysel venler, genelde memenin merkezine drene olup, sıkça periareolar dairesel bir ven ağını oluşturur. Bu venöz pleksustan, venöz kan medialde internal torasik venlere, lateralde ise lateral torasik venlere yönlendirilir. Posterior interkostal venler vertebral pleksus ile doğrudan ilişkilidir. Meme kanserinin hematojen yolla yaptığı vertebra, kosta ve beyne metastaz için kolaylaştırıcı rol oynamaktadır(30,35).

2.3.2 Memenin Lenfatik Anatomisi

Meme kanserlerinde metastazlar genellikle lenfatik sistem aracılığıyla meydana gelir. Memenin lenfatik ağı, yüzeysel ve derin grup olmak üzere iki ana başlıkta incelenir(38).

Yüzeysel lenfatikler, meme derisinin lenfatik sistemidir. Bu sistem, subepitelyal ve subdermal pleksuslardan oluşan iki ana ağ içerir. Subareolar alanda ayrıca Sappey lenfatik pleksusu bulunur ve bu yapı, meme başı ile areolanın lenfatik drenajından sorumludur. Yüzeysel lenfatik sistem, öncelikle derin sisteme drenaj yapar ve genellikle oradan aksiller lenf nodlarına ulaşır(39).

Derin lenfatikler ise periduktal lenfatikler olarak adlandırılmaktadır. Lobüller çevresinde ince bir lenfatik ağ şeklinde yer alırlar ve lenfatik trunkuslar birleşerek lenfatik akımı oluştururlar. Yüzeysel ve derin sistemlerden oluşan lenfatik akım, lenf nodlarına üç ana yol ile drenaj yapar:

1. **Aksiller yol:** Subareolar pleksustan çıkan lenf damarları, pektoralis majorun dış kenarı boyunca ilerleyerek aksiller lenf bezlerine drenaj yapar. Lenfatik drenajın yaklaşık %75'i bu yol ile gerçekleşir.

2. **Transpektoral yol:** Memenin derin pleksusundan çıkan lenfatikler, pektoralis majoru delerek iki pektoral kas arasında pektoral gangliona ulaşır.
3. **Mamaria interna yolu:** Subareolar pleksusun santral ve medial kesiminden çıkan lenfatiklerin bir kısmı, memenin medial kesiminde derin lenfatiklerle birleşerek pektoral ve interkostal kasları delip mamaria interna lenf bezlerine ulaşır. Mamaria interna lenf bezleri, göğüs duvarının iç kesiminde sternumun medialinde vasküler yapı komşuluğunda yer alırlar. Aksiller yoldan sonra en sık 2. Lenfatik direnaja yoludur(35,38,39).

2.3.3 Memenin Duyusal Anotomisi

Memenin duyusal innervasyonu 4. ila 6. interkostal sinirlerin ön ve yan kutanöz dalları tarafından innerve edilir. Ayrıca 2., 3., ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutaneöz dalları ile servikal pleksusun C3 ve C4 dallarından gelen supraklaviküler sinirin anteromedial dalı memeyi innerve edebilirler. Bu sinirler hem duyusal hem de otonom sinir lifleri içerir(40).

Meme başının apikal bölümü lateral ve medial kenara göre daha yoğun duyusal sinir sonlanmalarına ve Meissner's cisimciklerine sahiptir. Meme başı derisi dallanmış serbest sinir ucu sonlanmalarından dolayı ağrı başta olmak üzere birçok uyarana duyarlıdır. Meme kanseri cerrahisinde areolaya çok yakın sirkumareoler insizyonlar, lumpektomi kavitesine verilecek radyoterapi sonrası hastalarda yaşam boyu ciddi ağrılara neden olabilmektedir(40–42).

2.4 MEME KANSERİ

2.4.1 Meme kanserinde Epidemiyoloji

Kadınlarda meme kanseri, 2022 yılında küresel kanser insidansının ikinci önde gelen nedenidir ve tahmini 2,3 milyon yeni vaka, tüm kanser vakalarının %11,6'sını oluşturmaktadır. Bununla birlikte meme kanseri, kansere bağlı ölümlerin kadınlarda önde gelen nedenidir (1). Türkiye'de 1990'lı yıllarda İzmir Kanser Kayıt Merkezinin kurulmasıyla kanser insidans hızlarının saptanmasına yönelik ilk çalışmalar başlamıştır. Ülkemizde kanser türleri arasında kadınlarda görülme oranı %26 olup her yıl Türkiye'de

100000 kadında görülen kanser türleri arasında görülme sıklığı %48.6 olarak bildirilmiştir(2).

Etyolojisinde çeşitli risk faktörleri tanımlanmaktadır. Başlıca tanımlanan risk faktörlerini değiştirilemeyen risk faktörleri ve yaşam tarzına ilişkin risk faktörleri olarak gruplandırmak mümkündür(1,43,44).

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında kadın cinsiyet olmak başlıca risk faktörü sayılmaktadır. Ailede kanser öyküsünün olması riski artırmakta olup 1. derece akrabasında meme kanseri tanısı olan hastalarda risk yaklaşık 2 kat artmaktadır. Genetik yatkınlık diğer bir değiştirilemeyen risk faktörü olup meme kanseri vakalarının yaklaşık %10 unun kalıtsal olduğu düşünülmektedir. Bilinen en önemli gen mutasyonları BRCA1 ve BRCA 2 olup BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonları pozitif olan kadınların yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski %85'tir. Ek olarak, diğer kadınlara kıyasla, bu kalıtsal mutasyonları taşıyanların yaşamlarının erken dönemlerinde meme kanseri geliştirme riskleri daha yüksektir. Ayrıca geçirilmiş meme kanseri öyküsü olan hastalarda tekrar meme kanseri riskinde artış mevcuttur. Herhangi bir nedenle göğüs bölgesine radyoterapi almış olmak da yine meme kanseri riskinde artışa yol açmaktadır(45,46).

Meme kanseri 30 yaş altında nadir görülmektedir. 30 yaşın üstünde olmak, erken menarş yaşı, geç menopoz öyküsü, nulliparite ya da 30 yaşından sonra gebe kalmak değiştirilemeyen diğer risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Yaşam tarzına bağlı risk faktörleri arasında obezite ve fiziksel inaktivite gelmektedir. Bunun yanında alkol kullanımı ve kullanılan alkol miktarına bağlı olarak meme kanseri riskinde artış izlenmektedir. Hormon replasman tedavisi kullanmanın meme kanseri riskini artırabileceği bildirilmiştir. Sigara kullanımının genç kadınlarda meme kanseri riskinin daha yüksek olduğuyla ilişkisi gösterilmiştir(43–46).

2.4.2 Meme Kanseri Sınıflandırması

2.4.2.1 İnvazif Olmayan Meme Karsinomları

A. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Duktal karsinoma in situ (DKİS), malign epitel hücrelerinin meme duktal sistemi içerisinde bazal membranla sınırlı olarak çoğalması olarak tanımlanır. Non-invaziv bir

lezyon olmakla beraber, invaziv karsinom için öncü lezyon kabul edilmektedir. İzole olabileceği gibi invaziv lezyonun bir komponenti olarak da görülebilmektedir. Risk faktörleri arasında yaş, aile öyküsü, hormon replasman tedavisi, genetik mutasyon ve hastanın yaşam tarzı bulunur. Invaziv duktal karsinomun öncüsü olan DKİS görülme sıklığında tarama mamografisinin yaygın kullanılması nedeniyle son yıllarda belirgin artış izlenmektedir(47,48).

DKİS lezyonlarının heterojenliği nedeniyle, tek bir tatmin edici patolojik sınıflandırma sistemi benimsenmemiştir. Geleneksel sınıflandırma sistemi, lezyonun morfolojisi, yapısı ve nükleer derecelendirmesine ve nekrozun varlığına veya yokluğuna dayanmakta olup komedo, kribriform, mikropapiller, solid ve papiller olmak üzere 5 tip tanımlanmıştır(47-49).

DKİS'ler farklı mamografik bulgular gösterebilmektedir. Bu farklılıklar tümörün lokalizasyonu, boyutu, büyüme paterni ve meme parankiminde yapmış olduğu değişikliklere bağlıdır. En sık karşılaşılan mamografi bulgusu yaklaşık %75-85 oranında bildirilen mikrokalsifikasyonlardır. Bununla birlikte yapısal distorsiyon, asimetrik dansite artışı, tübüler dansiteler ya da kitle benzeri görünüm izlenebilmektedir. Bununla birlikte bazı DKİS olgularında mamografi tamamen normal olabilmektedir. Yüksek dereceli DKİS'te kalsifikasyonlar, intraduktal nekroz nedeniyle lineer, duktal oryantasyona sahip, düzensiz konturlu ve bazen Y şeklindedir. Bu kalsifikasyonlar, yüksek dereceli DKİS ile %70 oranında ilişkilendirilen komedonekroz kalsifikasyonları olarak adlandırılmaktadır. Orta ve düşük dereceli DKİS'te ise kalsifikasyonlar daha çok amorf, punktat ve duktal dağılım veya üçgen şekil kümeleri şeklindedir(49,50).

B. Lobüler Karsinoma İn Situ

Lobüler karsinoma in situ (LKİS), lobüler yapıların içinde malign hücrelerin proliferasyonu ile karakterize edilen bir durumdur. Adındaki karsinom ifadesi gerçek bir karsinomdan ziyade tanı sonrasında kadınlarda hayatın bir döneminde kanser olma riskinde 8-10 kat artışı ifade etmektedir. DKİS'ten bu yönüyle ayrılmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak bulgu vermemesi nedeniyle mamografi ve fizik muayene ile genellikle tespit edilememektedir. Sıklıkla herhangi bir nedenle eksize edilen meme dokusunda

insidental olarak saptanmaktadır. DKİS'ten farklı olarak daha sık multifokal ve bilateral izlenmektedir(51).

2.4.2.2 İnvazif Meme Karsinomları

İnvazif meme kanseri terimi, tümör hücrelerinin bazal membranı aşarak çevreleyen stromaya ilerlemesini ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflama, bu tür tümörlerin histolojik tiplerini tanımlamak için yaygın olarak kullanılır. 2019 yılında güncellenen 5. baskıda çeşitli histolojik tipler ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır (Tablo 1). Önceki sınıflamada “invaziv duktal karsinom” terimi yerine “invaziv meme karsinomu, NST (özellik göstermeyen tip)” terimi kullanılmaya başlanmıştır(52).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2019 Meme Tümörleri Sınıflaması

A. İnvazif Meme Karsinomları i. Özellik göstermeyen tipte invaziv meme karsinomu ii. Onkositik karsinom iii. Yağdan zengin karsinom iv. Glikojenden zengin karsinom v. Sebase karsinom vi. İnvazif lobüler karsinom vii. Tubuler karsinom viii. Kribriform karsinom ix. Müsinöz adenokarsinom x. Müsinöz kistadenokarsinom xi. İnvazif mikropapiller karsinom xii. Apokrin diferansiasyon gösteren karsinom xiii. Metaplastik karsinom	C. Nöroendokrin Neoplazmlar i. Nöroendokrin tümör ii. Nöroendokrin karsinom D. Epitelyal-myoepitelyal Tümörler a. Epitelyal-myoepitelyal karsinom E. Non invaziv Lobüler Neoplazi F. Duktal Karsinoma In Situ G. Benign Epitelyal Proliferasyon Ve Prekürsörleri H. Papiller Neoplazm i. Enkapsüle papiller karsinom ii. Solid papiller karsinom iii. İnvazif papiller karsinom İ. Adenomlar J. Mezenkimal Tümörler K. Fibroepitelyal Tümörler L. Meme Başının Tümörleri M. Malign Lenfoma N. Metastatik Tümörler
---	---

A. Özellik Göstermeyen Tipte İnvazif Meme Karsinomu (İnvazif Duktal Karsinom)

Memenin terminal duktolobüler ünitesinden köken alan, stromal invazyon gösteren, malign epitelyal tümörler invaziv duktal karsinom (IDK) olarak adlandırılmaktadır. Bu tümörler, tüm invaziv meme karsinomlarının %70-80'ini oluşturarak hem erkeklerde hem de kadınlarda en yaygın histolojik tip olarak öne çıkmaktadır. Makroskopik olarak sert, gri-beyaz renkte düzensiz nodüler kitlelerdir. Çevre dokuya spiküler şekilde uzanıp invaze olurlar(53).

Lezyon içindeki tümör hücreleri genellikle tabaka benzeri asiner yapılar, trabeküler kümeler şeklinde dizilim göstermektedir. Tümör hücreleri pleomorfiktir; şekil ve boyut açısından farklılık gösterir. Genellikle belirgin nükleoller ve sayıca artmış mitoz içerir. Lezyonların yaklaşık %60'ında nekroz ve kalsifikasyon alanları tespit edilebilir(53,54).

İnvazif duktal karsinomlar ışınal ve nodüler büyüme paternine sahip kitleler olduğundan MG'de genellikle düzensiz sınırlı spiküle konturlu, yüksek danisteli kitle lezyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Lezyona asimetri, yapısal distorsiyon, cilt kalınlaşması meme başında çekilme, aksiller LAP eşlik edebilmektedir. Vakaların yaklaşık %30 unda mikrokalsifikasyon eşlik edebilir. US'de en sık MG'ye benzer şekilde spiküle konturlu hipoekoik heterojen kitle lezyonu şeklinde izlenmektedir. MRG de ise en sık tip 2 ve tip3 kinematik gösteren heterojen iç yapıda, IVKM sonrası periferik kontrastlanma gösteren kitle lezyon olarak karşımıza çıkmaktadır(55,56).

B. İnvazif Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinomlar (ILK'lar), invaziv duktal kanserden (IDK) sonra invaziv meme kanserinin en yaygın ikinci alt tipidir ve yeni meme kanseri tanılarının %5 ila %15'ini oluşturur. IDK'dan farklı olarak yaşlı bireylerde daha sık görülmesi, multifokal olma eğilimi ve bilateral meme kanseri riskinin artması, ILK'nın özellikleri arasında yer alır(57).

ILK, genellikle daha yaygın büyüme eğilimi göstermektedir. Karakteristik olarak, altta yatan anatomik yapıyı tahrip etmeyerek veya önemli bir bağ dokusu

reaksiyonunu tetiklemeyecek şekilde tek sıra malign hücrelerin yaygın infiltrasyonu ile yayılır. Bu nedenle IDK ile karşılaştırıldığında, ILK daha büyük boyutlarda ve daha ileri evrelerde ortaya çıkma eğilimindedir. Moleküler açıdan bakıldığında, ILK'nın sıklıkla östrojen reseptörü pozitif ve HER2-negatif olduğu bilinmektedir. Ayrıca, hücrelerin adezyonunu etkileyen E-kaderin kaybı ile karakterizedir. E-kaderin boyaması, ILK'nın tanısında yaygın olarak kullanılır(57–59).

MG'nin kendine özgü histopatolojik yapısı nedeniyle ILK'yi tespit etmede düşük duyarlılığa (%57-79) sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca fibroglandüler dokunun artışı duyarlılığı düşürmektedir. Genel olarak, ILK'nın en sık görülen mamografi bulguları spiküle, kötü sınırlı kitleler ve asimetrik dansiteler olarak bildirilmektedir. Ayrıca yaklaşık %14-25'inde yapı distorsiyonu görünümü tek belirteci olabilmektedir. IDK'da nispeten sık görülen kalsifikasyonlar ILK'da çok nadir eşlik etmektedir. Bu nedenlerden dolayı mamografinin ILK tanısında duyarlılığı düşmektedir (59–61).

USG'nin ILK tanısında duyarlılığı MG'ye göre nispeten yüksek olarak bildirilmiş olsa da ILK tanısında MG'yle birlikte kullanıldığında duyarlılığı artmaktadır. USG'de genellikle silik sınırlı, spiküle kenarlı, düzensiz şekilli ve konturunda açılanma izlenen kitleler şeklinde görülür. Posterior akustik gölgelenmesi olabilir ve genellikle kitle hipoekoik veya heterojen bir karakter sergiler. Daha nadir olarak düzgün sınırlı bir kitle ya da belirgin kitle etkisi göstermeksizin fokal gölgelenme şeklinde de gözlemlenebilir. Ancak bazı durumlarda USG ile bulgu tespit edilemeyebilir(60).

MRG, ILK tanısında %83 ila %100 arasında değişen duyarlılık göstermektedir. Son yıllarda MG ve USG'yle birlikte MRG'nin de kullanıma girmesi, ILK saptanma oranını arttırmıştır. Lezyon boyutunu belirlemede, multifokalite, multisentrisite ve bilateraliteyi saptamada MRG diğer modalitelere belirgin üstünlük sağlamaktadır(62). ILK MRG'de düzensiz, spiküle konturlu, kötü sınırlı soliter kitle şeklinde görülebilirken; lezyon içerisinde çok sayıda kontrast tutan odaklar şeklinde de izlenebilmektedir. Ayrıca bölgesel ya da fokal kitlesel olmayan kontrastlanma, yapısal distorsiyon da MRG bulguları arasındadır. MRG'de kontrastlanma kinetiği sıklıkla tip 1 olarak izlenmektedir(60,62,63).

C. Müsinöz Karsinom

Jelatinöz karsinom, kolloid karsinom ya da mukoid karsinom olarak da bilinen müsinöz karsinom tüm meme kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan, 60 yaş üstü kadınlarda iyi prognoz ile ilişkili nadir bir meme kanseri türüdür.

Makroskopik olarak düzgün sınırlı kitle lezyonları olarak izlenirler. Mikroskopik olarak, hafif nükleer atipiye sahip küçük tekdüze epitel tümör hücresi kümelerinden oluşan tümörler bol miktarda mukus içinde yüzer(64).

Lezyon yapısı nedeniyle MG, US ve MRG de genellikle iyi sınırlı düzgün kenarlı lezyonlar olarak izlenmektedir. Ancak nadirde olsa konturda mikrobülasyon izlenebilir. USG'de eşlik eden posterior akustik güçlenme nedeniyle benign lezyonlar ile karışabilmektedir. MRG'de müsin içeriği nedeniyle T2A görüntülerde sinyal artışı izlenebilmektedir. Dinamik eğriler lezyon içeriğine bağlı değişkenlik göstermektedir(64,65).

D. Tübüler Karsinom

Tübüler meme karsinomu, iyi farklılaşmış tübüler yapılardan oluşan, meme kanserinin nadir bir türü olarak bilinmektedir. Tüm meme kanserlerinin %1 ila %5'ini oluşturur. Tübüler meme karsinomu genellikle tarama mamografilerinde tanısı konan 2 cm'den küçük, düşük malignite derecesine, iyi prognoza, yüksek sağkalım oranına, yüksek ER ve PR pozitiflik oranına ve düşük HER-2 pozitiflik oranına sahiptirler. Tübüler karsinom saf veya mix tip olarak sınıflandırılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yeni sınıflandırmasına göre, tümörün %90'ından fazlası düşük nükleer dereceli ve mitozsuz tübüler büyüme örüntüsü sergilediğinde saf tübüler karsinom olarak adlandırılır(66,67).

MG'de genellikle küçük boyutlu, düzensiz sınırlı, konturda açılanmaların seçildiği nadiren yuvarlak ya da oval görünümde lezyonlar olarak izlenir. Yapı distorsiyonu, asimetrik dansite şeklinde izlenebilir. Nadiren eşlik eden mikrokalsifikasyonlar izlenebilir. USG'de genellikle boyutları küçük olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Posterior akustik gölgelenmeye yol açan hipoekoik heterojen lezyonlar olarak izlenmektedir. MRG'de ışınsal uzanımları seçilen genellikle tip 1 ve daha az sıklıkla tip 3 kontrastlanma eğrisi gösteren lezyonlar olarak izlenmektedir(65–67).

E. Kribriform Karsinom

İnvaziv kribriform karsinom, invaziv meme kanserleri arasında yaşlı popülasyonda daha sık görülen, iyi prognozlu nadir görülen özel bir tip olarak karşımıza çıkmaktadır. Görüntüleme özellikleri malign kitlelerle benzer olup spesifik bulgu tanımlanmamıştır(65,68).

F. İnvazif Mikropapiller Karsinom

İnvaziv meme karsinomunun nispeten nadir görülen bir alt tipidir ve tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %2 sini oluşturur. Yaşlı popülasyonda cilt ve lenfovasküler invazyon göstermesi, aksiller lenf nodu tutulumu ve büyük boyutlara ulaşması nedeniyle agresif seyirde izlenmektedir(65).

MG'de genellikle dansitesi yüksek, düzensiz şekilli, spiküle kenarlı, çoğunlukla mikrokalsifikasyon içeren kitle şeklinde izlenmektedir. USG'de ise; düzensiz şekilli, spiküle kenarlı, posteriorunda gölgelenme ya da güçlenme oluşturmayan, hipoekoik karakterde kitle şeklinde görülmektedir. Lenf nodu tutulumları sıktır. MRG'de spesifik bulgusu olmayıp malign karakterde kitle lezyonlar olarak görülmektedir. MRG kullanımı multisentrisite ve bilateralitenin belirlenmesine yardımcı olmaktadır(69).

G. Metaplastik Karsinom

Metaplastik karsinom tüm meme kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturan, postmenapozal dönemde, iki veya daha fazla hücre tipinde metaplastik diferansiasyon ile sonuçlanan karsinom tipidir. Genellikle büyük boyutlarda tanı almakta olup aksiller lenf nodu metastazı nadir yapan agresif seyirli tümör tipidir(65).

MG'de büyük boyutlu, dens kitle lezyon olarak izlenmektedir. Kenar özellikleri değişkenlik göstermekte olup mikrokalsifikasyon eşlik edebilmektedir. USG'de oval ya da yuvarlak şekilli, kistik komponent içerebilen heterojen kitle lezyonlar olarak izlenmektedir. MRG'de diğer modalitelerde tanımlandığı gibi benzer şekil özellikleri göstermektedir. Lezyonlarda nadiren spiküle kontur, konturda açılanma izlenebilmektedir(70).

2.4.3 Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

Meme kanserlerinin değişken morfolojik ve biyolojik özelliklere sahip olması nedeniyle klinik davranış ve tedaviye yanıt şekilleri farklılık göstermektedir. Meme kanseri sınıflandırması WHO tümör sınıflandırmasında ayrıntılı olarak açıklanan histolojik alt tiplere ve dereceye dayanmaktadır. Histolojik tip için, meme kanserlerinin çoğu (>%70) İDK-NST olarak sınıflandırılır, bu da histolojik tiplendirmenin ayrıntılı bir sınıflandırmadan ziyade geniş bir kategorizasyonu temsil ettiğini gösterir. Benzer histolojik tipteki kanserler farklı biyolojik davranışlar sergileyebilirler. Buna bağlı olarak bu parametrelerin değerlendirilmesi her bir meme kanserinin farklı klinik seyrini yansıtmayabilir. Genomik değişikliklerin ayrıntılı analizi hem prognoz belirleme hem de tedaviye yönelik risk sınıflandırmasını daha hassas bir şekilde yapmayı mümkün kılar. Bu da hastaların daha etkili ve hedeflenmiş tedavi almasını sağlayarak tedavi sürecinin başarı oranını artırır (71,72).

Meme kanseri ER, PR, HER-2 reseptör durumuna ve Ki-67 değerlerine göre moleküler olarak alt tiplere ayrılmıştır. Bu moleküler alt tipler: Luminal-A, Luminal-B, HER-2 ekspresyonlu, bazal like benzeri ve normal benzeri meme kanserleridir. Hastalığın prognozunun öngörülmesi ve tedavi planlanmasındaki yeri sebebiyle bu sınıflamalar son yıllarda önem kazanmıştır. ER ve PR durumu için %1'in üzerindeki nükleer boyanma pozitif olarak kabul edilmektedir. HER-2 ekspresyon durumu ise pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Boyanma skoru 3+ olanlar doğrudan pozitif olarak kabul edilmekte iken; skor 0 ve 1+ olanlar ise doğrudan negatif olarak kabul edilmektedir. Skor 2 olanlar insitu hibridizasyon yöntemiyle tekrar değerlendirilmeye gönderilerek sonuç negatif ya da pozitif olabilmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi için ise yüzdelik nükleer boyanma sonucu not edilmektedir.(73,74).

Luminal A: ER pozitif, PR negatif veya pozitif, HER-2 negatif, Ki- 67 proliferasyon indeksi %20'nin altı olan tümörlerdir. İnvaziv meme kanserlerinin %40-50'sini temsil eden en yaygın moleküler alt tiptir. Tipik olarak, luminal A kanserler tüm intrinsik kanser alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir. Luminal A kanserleri, genellikle iyi huylu seyir gösteren, daha düşük agresiflikte ve daha düşük nüks oranlarına sahip olan meme kanseri türlerinden biridir(72,73).

Luminal B: ER pozitif, PR negatif veya pozitif, HER-2 negatif veya pozitif, Ki-67 proliferasyon indeksi %20 ve üzeri olan tümörlerdir. İkinci en sık görülen gruptur ve görülme sıklığı yaklaşık %15-20 olarak bildirilmektedir. Luminal B kanserleri, luminal A kanserlerinden daha yüksek evre ve daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedir(71,73,75).

HER 2 ekspresyonlu: Herhangi bir Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER ve PR negatif, HER-2 pozitif olan tümörler HER-2 pozitif olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm invaziv karsinomların %15'ini oluşturmaktadır. ER/PR negatif iken HER-2 her zaman pozitifdir. Proliferasyon indeksi genelde yüksektir. Yüksek gradeli tümörler olup aksiller lenf nodu metastazı yaparlar. Luminal tiplere göre kemoterapi yanıtı daha iyidir. Ancak prognoz kötü olup, tedavi süreci daha yoğun kemoterapi ve HER-2 hedefli tedaviler gerektirir(54,71,73).

Bazal benzeri tümörler: Herhangi bir Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER, PR ve HER-2'nin her üçü de negatif olan tümörlerdir. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Diğer meme tümörlerine göre daha erken yaşta ve premenopozal olarak sık izlenmektedir. Klinik olarak genellikle ani başlangıçlı olup hızlı büyüme gösterdiğinden yıllık mamografi kontrolleri arasında saptanır. Endokrin tedavisine veya trastuzumab'a yanıtı yoktur, ancak platin bazlı kemoterapiye ve polimeraz inhibitörlerine duyarlı görünmektedir. Genellikle kötü prognoza sahiptir(54,71–73,76).

Tablo 2. Meme kanseri moleküler alt tipleri ve özellikleri

Moleküler Alt Tip	Hormon reseptör ekspresyonu	HER 2 Durumu	Ki-67 Değeri	Prognoz	Tedavi
Luminal A	ER+ ve/veya PR+ veya PR-	Negatif	<%20	En iyi	Hormon Tedavisi
Luminal B	ER+ ve/veya PR+ veya PR-	Negatif veya pozitif	>%20	İyi	Hormon ve-veya kemoterapi
HER 2(+)	ER- ve PR-	Pozitif	Herhangi	Orta	HER 2 hedef kemoterapi
Bazal Benzeri	ER- ve PR-	Negatif	Herhangi	En kötü	Kemoterapi

2.4.4 Meme Kanserinde TIL değerlendirme

Tümör infiltre eden lenfositler (TIL'ler), adaptif bağışıklık tepkisini yansıtan önemli bir immünolojik belirteç olarak tanımlanmıştır. Meme kanserinde TIL'lerin prognostik faydaları, hastaların tedaviye yanıtını ve genel sağkalım süresini öngörme potansiyeli taşır. Bununla birlikte, TIL'lerin tespiti, tedavi sürecinde hangi tedavi yöntemlerinin uygulanacağına dair daha kişiselleştirilmiş kararlar alınmasına yardımcı olabilir(14).

Meme kanseri hastalarında TIL değerlendirmesi 2014 yılında Meme Kanseri Uluslararası İmmüno-Onkoloji Biyobelirteç Çalışma Grubu önerileriyle standardize edilmeye çalışılmıştır. Meme kanserinde TIL'lerin ilk çalışmaları stromal ve tümör içi lenfositleri ayrı ayrı değerlendirmiştir. Tümör içi TIL'ler, tümör yuvalarındaki, stroma ile etkileşimi olmayan ve doğrudan kanser hücreleriyle etkileşime giren lenfositler olarak tanımlanırken, stromal TIL'ler kanser hücreleri arasındaki stromada dağılmış olarak bulunur ve doğrudan karsinoma hücreleriyle temas etmez. Her ikisi de tümör dokusu olarak tanımlanan bölgede yer aldığından, her iki kategorinin de gerçek TIL'leri temsil ettiği vurgulanmaktadır. H&E boyalı kesitlerde tanısal amaçlar için, güncel çalışmaların çoğu stromal TIL'lerin üstün ve daha tekrarlanabilir bir parametre olduğunu bulmuştur. Bunun başlıca nedenleri, tümör içi TIL'lerin genellikle daha düşük sayılarda bulunması ve daha az vakada tespit edilmesi, daha heterojen olmaları ve H&E boyalı slaytlarda gözlemlenmelerinin zor olmasıdır. Peritümoral bölgedeki TLS, invaziv kenardaki TIL'ler veya tümör içi TIL'ler dahil olmak üzere ek parametreler, potansiyel klinik alakalarını daha fazla belirlemek ve/veya doğrulamak için araştırma amaçlarıyla yine de dahil edilebilir. Ezilme artefaktları, nekroz ve biyopsi bölgeleri çevresinde inflamasyon bulunan alanlardaki TIL'ler puanlanmamalıdır(15). Peritümoral TILtanımı ise invazif kenardaki TIL'leri ifade eder. TIL çalışma grubunun mevcut önerisi, gelecekteki çalışmalarda ana parametre olarak stromal TIL'leri değerlendirmek ve böylece tek bir parametrenin basit bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktır. Bununla birlikte peritümoral alanda TIL oranındaki değişikliklerin görüntüleme bulguları üzerine etki edebileceğini düşünmekteyiz

2.4.5 Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinin evrelemesi, hastalığın yaygınlığını değerlendirmek, tedavi planı oluşturmak ve prognozu tahmin etmek için oldukça önemlidir. Güncel olarak AJCC (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi) tarafından son çıkarılan AJCC Cancer Staging Manual 8. baskıdaki evreleme kullanılmaktadır (Tablo 3). 8. baskıda evreleme sistemi, daha ayrıntılı ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma olanak tanıyacak şekilde güncellenmiş olup meme kanseri için anatomik sınıflamaya (TNM; T: tümör boyutu N: nodal statüs M: metastaz) ek olarak hormon reseptör ve HER-2 durumu, histolojik derece ve multigen analizlerinin eklenmesinin gerektiğini kabul eden yeni bir prognostik evreleme sistemi kullanımını önermektedir(77).

Meme kanseri ile başvuran hastaların çoğunda hastalık memeyle sınırlıdır (evre I ve II). Aksiller lenf nodu tutulumu yoktur veya sınırlı sayıda (üçten az) lenf nodu tutulumu vardır. Metastatik hastalık için şüpheli belirti veya semptomların yokluğunda metastatik hastalık riski çok düşük olduğundan bu tür hastalara rutin olarak evreleme yapılmamaktadır(78).

Bölgesel lenf nodlarının tutulumu, erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Metastatik lenf nodları genellikle palpe edilemediğinden ve reaktif lenf nodları metastazlarla karıştırılabildiğinden fizik muayene aksiller lenf nodlarının durumunu tespit etmek için hassas ve güvenilir değildir. Bu nedenle lenf nodu değerlendirmesinde USG ve şüpheli durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da trucut biyopsi ile patolojik tanı yapılır(78,79).

Meme kanserinde, uzak metastatik hastalığın tanımlanması, tedavi planlanırken ve hasta prognozu göz önünde bulundurulurken önemlidir. Erken evre meme kanseri grubunda ilk başvuruda metastazların düşük insidansı göz önüne alındığında, evreleme araştırmaları için doğru asemptomatik hastaları seçmek zorlayıcı olabilir. Lokal olarak ilerlemiş hastalığın eş zamanlı uzak metastaz riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Uzak metastatik hastalık aramasının yapılması gereken eşik tümör boyutu, lenf nodu tutulum seviyesi veya patolojik evre konusunda fikir birliği yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda klinik evre III ve üzerinde konvansiyonel yöntemlerle tespit edilememiş asemptomatik uzak metastaz riskinde artış saptandığı dikkati çekmiştir. Bununla birlikte

tekrarlayan hastalık, evre IV (M1) hastalık veya inflamatuvar meme kanserinde sistemik görüntüleme için toraks BT, abdominopelvik BT veya MRI, kemik taraması ve FDG PET/BT kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme çalışmalarına ek olarak kullanıldığında, FDG PET/BT tespit edilemeyen bölgesel nodal hastalığı ve/veya uzak metastazları belirlemede yardımcı olur(77–83).

Çalışmalarda evre IIB grup hastalarda PET/BT ile sistemik taramanın bazı hastalarda ektranodal tutulum pozitifliğini ve asemptomatik uzak metastaz saptanmasında geleneksel yöntemlerden üstün olduğu bildirilmiştir(84). Bununla birlikte erken evre meme kanseri hastalarında yapılan çalışmada PET/BT'nin kullanımının cerrahi prosedürler üzerinde sınırlı etkisinin olduğu ve erken evre meme kanseri kohortunda tümör konseyinin tedavi kararlarını önemli ölçüde değiştirmedeği bildirilmiştir. Bu nedenle erken evre meme kanseri yönetiminde kılavuzlara uyumun ve PET/BT'nin uygun kullanımının önemini vurgulamaktadır. PET/BT, bu hasta popülasyonunda meme kanseri tümör konseyinin tedavi kararları üzerindeki potansiyel ekonomik yükü ve minimal etkisi göz önünde bulundurulduğunda, klinik olarak gerekli olduğu durumlarda saklanmalıdır(85).

Tablo 3. Meme Kanseri TNM evrelemesi(77)

Primer Tümör (T)	
Tx	Tümör değerlendirilemiyor
T0	Tümör ilgili kanıt yok
Tis(DKIS)	Duktal karsinoma İn Situ
Tis(Paget)	Altta yatan invaziv karsinom ya da DKIS olmayan Paget hastalığı
T1	$T \leq 2$ cm
-T1mi	$T \leq 0.1$ cm (mikroinvaziv tümör)
-T1a	$T > 0.1$ cm, < 0.5 cm
-T1b	$T > 0.5$ cm, ≤ 1 cm
-T1c	$T > 1$ cm, ≤ 2 cm
T2	> 2 cm, ≤ 5 cm
T3	$T > 5$ cm
T4	Tümörün büyüklüğünden bağımsız olarak; göğüs duvarı ya da cilde uzanımları olan ülserasyon veya nodul varlığı
-T4a	Pektoralis majör kası da dahil olmak üzere göğüs duvarına invazyon. Sadece pektoral kasa invazyon T4a olarak değerlendirilmez
-T4b	Ödem, portakal kabuğu görünümü, ülserasyon, ipsilateral memede makroskopik satelit cilt nodülleri (inflamatuvar karsinom olmayacak)
-T4c	T4a + T4b

-T4d	İnflamatuvar meme kanseri İnflamatuvar karsinom meme cildinin üçte birinden fazlasını tutmuş tipik cilt lezyonları olan vakalardır. Dermal lenfatikleri tutmuş invaziv karsinomun histolojik varlığı tanımı destekler.
Klinik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu(cN)	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)
cN1	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketli lenf nodları
-cN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
cN2	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya tek başına ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarına metastaz
-cN2a	Birbirlerine ya da komşu yapılara fiks ipsilateral seviye I/II aksiller lenf nodlarına metastaz
-cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın tek başına ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarına metastaz
cN3	İpsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodlarına veya ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarına ve seviye I/II aksiller lenf nodlarına veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
-cN3a	İpsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodlarına metastaz
-cN3b	İpsilateral internal mammaryan lenf nodlarına ve seviye I/II aksiller lenf nodlarına metastaz
-cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
Patolojik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu(cN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücreleri
-pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen izole kanser hücre kümesi
-pN0 (mol+)	Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok
pN1	Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz; ve/veya mikrometastazı olan klinik negatif internal mammaryan lenf nodu veya sentinel lenf nodunda makrometastaz
-pN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük)
-pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir metastaz 0.2 mm'den büyük
-pN1b	İpsilateral internal mammaryan sentinel lenf nodu, izole tümör hücreleri olmayacak
-pN1c	pN1a+pN1b
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz; veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemeye pozitif ipsilateral internal mammaryan lenf nodları
-pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir metastaz 0.2 mm'den büyük)
-pN2b	Patolojik olarak negatif aksiller lenf nodu, mikroskopik konfirmasyon olan veya olmayan klinik saptanmış internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklaviküler lenf nodunda (seviye 3) metastaz veya 1 veya daha fazla seviye 1, 2 pozitif aksiller lenf nodu ile birlikte görüntülemeye pozitif ipsilateral internal mammaryan lenf nodları; veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik negatif ipsilateral internal mammaryan lenf nodunun sentinel lenf nodu biyopsisinde mikrometastaz veya makrometastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodunda
-pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral infraklaviküler (Seviye 3) lenf nodlarına metastaz
-pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a
-pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz(M)	
M0	Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yok

-cM0(i+)	Metastaza bağı klinik veya radyografik kanıtı yok, ancak metastaz belirtileri veya semptomları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği veya diğer bölgesel olmayan lenf nodunda mikroskopik veya moleküler tekniklerle saptanan pozitif tümör hücreleri veya <0.2 mm birikimler
M1	Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)

Tablo 4. Meme Kanseri Evreleme(77)

Evre	TNM
Evre 0	Tis,NO,M0
Evre IA	T1,N0,M0
Evre IB	T0,N1mi,M0 ya da T1,N1mi,M0
Evre IIA	T0,N1,M1 – T1,N1,M0 - T2,N0,M0
Evre IIB	T2,N1,M0 – T3,N0,M0
Evre IIIA	T0,N2,M0 – T1,N2,M0 – T2,N2,M0 -T3,N1,M0 ya da T3,N2,M0
Evre IIIB	T4,N0,M0 - T4,N1,M0 ya da T4N2M0
Evre IIIC	Herhangi Bir T, N3, M0
Evre IV	Herhangi Bir T ve N, M1

2.4.6 Meme Kanserinde Radyolojik Görüntüleme

Meme kanseri teşhisinde ve değerlendirilmesinde, günümüzde en yaygın kullanılan üç temel radyolojik görüntüleme yöntemi mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemedir.

2.4.6.1 Mamografi

Meme kanseri taramasında mamografi (MG), en yaygın kullanılan altın standart yöntemdir. Mamografinin ucuz olması, kolay erişilebilir olması, kısa tarama süresi ve yüksek lezyon saptama oranı gibi avantajları, onu meme kanseri taramasında birinci tercih haline getirmektedir. Özellikle yaşlı kadınlarda, meme dokusunun yağdan zengin olması nedeniyle lezyon ile meme doku arasında dansite farklılığı artar, bu da lezyonların daha kolay tespit edilmesini sağlar. Ancak genç kadınlarda, meme dokusu daha yoğun olduğu için mamografinin duyarlılığı düşer, bu da bazı lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Ayrıca, geçirilmiş cerrahi müdahale, skar dokusu veya implant varlığı gibi durumlarda mamografinin tanısal başarısı azalabilir(86–89).

Tarama ya da tanısal olmak üzere 2 çeşit uygulama yapılmaktadır. Tanısal mamografi ele gelen kitle, meme başı akıntısı, cilt kalınlaşması ve/veya meme başı retraksiyonu gibi klinik yakınması olan kadınlarda meme kanseri tanısını koymak ya da dışlamak için yapılır. Tarama mamografisinde tanımlanan iki standart pozisyonda çekim yapıldıktan önce ya da sonra radyolog tarafından meme muayenesi yapılır. Radyoloğun tercihinine göre, ele gelen kitleler, geçirilen cerrahi skarları ya da diğer bulgular cilde bir işaret koyarak yeri belirlenebilir. Gerekirse, standart işlemten sonra ek pozisyonda görüntüler alınır. Radyolog tarafından her zaman sonucu ve sonraki adımlar için önerileri de içeren bir rapor hazırlanır(90).

Mamografi tarama programlarının temel amacı, ileri meme kanserinin görülme sıklığını azaltarak meme kanseri ölüm oranını düşürmektir. Bu nedenle tarama mamografisinin amacı, meme kanserini doğal seyrinde erken tespit etmektir. Tarama mamografisi meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığı tespit edilen tek meme görüntüleme yöntemidir. Kadınlarda meme kanseri taraması için MG'nin yaygın olarak kullanılmasının, meme kanserine bağlı ölümleri yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, meme kanserinin erken teşhisi için birincil görüntüleme yöntemi olarak büyük bir öneme sahiptir. Mevcut kılavuzlarda tarama başlama yaşı ve sıklığı konusunda farklı görüşler bildirilmektedir. Meme kanseri taramasına ilişkin en son ve etkili kılavuzlar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde mamografinin ortalama riskli kadınlar için birincil tarama yöntemi olduğu konusunda hemfikirdir. Ortalama riskli kadınlar, kişisel meme kanseri öyküsü olmayan, meme kanseri riskini artırdığı bilinen şüpheli veya doğrulanmış bir genetik mutasyonu (örneğin BRCA) olmayan veya genç yaşta göğse radyoterapi uygulanmamış ve yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski %15' ten düşük olan kadınlar olarak tanımlanmaktadır. Kılavuzların birçoğu, 40-74 yaş aralığındaki ortalama riskli kadınlar için mamografi ile yıllık veya iki yılda bir tarama önerirken, yüksek riskli kadınlar için risk faktörüne bağlı olarak erken yaştan itibaren yıllık MG veya meme MRG önerilir(5-7,91-93).

Meme kanseri riski normal popülasyona göre artmış gruplarda önerilen tarama başlangıç yaşı ve tarama aralıkları değişkenlik göstermektedir. Genç yaş meme kanseri öyküsü olanlarda mamografinin yanı sıra USG ve MRG gibi ek yöntemlere

başvurulabilir. 1. Derece akrabasında meme kanseri öyküsü olanlarda taramaya başlama yaşı meme kanseri tanısı alan akrabanın yaşından 10 yıl önce başlanmalıdır. Ancak 25 yaşından önce mamografi ile tarama genç yaşlarda meme dokusu yoğunluğu nedeniyle mamografi duyarlılığı düştüğü için önerilmemektedir. BRCA 1-2 mutasyonuna sahip olgularda, 10-30'lu yaşlarda göğüs bölgesine ışın alan hastalarda 25 yaşından itibaren tarama mamografilerine başlanmalıdır. Meme kanseri, over kanseri tanısı konulduğu andan itibaren ya da yapılan biyopsilerde meme kanseri açısından yüksek risk barındıran gruplarda tarama mamografilerine yıllık olarak başlanmalıdır(7,91–93).

Ülkemizde Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından hazırlanan Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları, MG taramasının 40-69 yaş arasındaki kadınlar için 2 yılda bir yapılmasını önermektedir(94). Türk Radyoloji Derneği'nin hazırladığı meme kanseri tarama rehberine göre, mamografi taramasına 40 yaşında başlanmalı ve yıllık kontroller yapılmalıdır. Ayrıca, kadının yaşı ve mevcut sağlık sorunlarına bağlı olarak, eğer beklenen yaşam süresi 5 yıldan az ise, 70-74 yaşları arasında mamografi taramasının sonlandırılması önerilmektedir(95). 2010 yılında gerçekleştirilen Ulusal Meme Kanseri Konsensus Toplantısı'nda ise, 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda en az 70 yaşına kadar yıllık tarama yapılması kararlaştırılmıştır.

Konvansiyonel ya da analog MG uzaysal çözünürlüğü en yüksek görüntüleme yöntemi olarak bilinmekte olup ekran film sistemleri kullanılmaktadır. Günümüz şartlarında gelişen teknolojiyle birlikte yerini dijital MG'ler almıştır. Dijital MG'de ise x ışınını absorbe ederek elektrik sinyaline dönüştüren ve bu sinyali dijitalize eden dedektörler bulunmaktadır.

Mamografide radyografilerde olduğu gibi X ışını kullanılmakta olup X ışınının oluşumu ve kullanımı aşamasında belirgin farklılıklar izlenmektedir. MG de 25-35 kVp değerinde radyografilere göre daha düşük düzeyde X ışını kullanılmaktadır. Anot materyali olarak genelde atom numarası ve filtreleme özelliği düşük olan molibden (Mo) kullanılmaktadır. Böylelikle daha düşük enerji seviyelerinde karakteristik radyasyon üretilir ve kontrast miktarı artar. Bununla birlikte MG'lerde 0.1 mm ve 0.3 mm focal spot boyutu kullanılmaktadır. Fokal spot boyutunun azaltılmasıyla birlikte uzaysal çözünürlük artar ve mikrokalsifikasyon gibi küçük objelerin ayırt edebilme gücü artmaktadır. Etkin

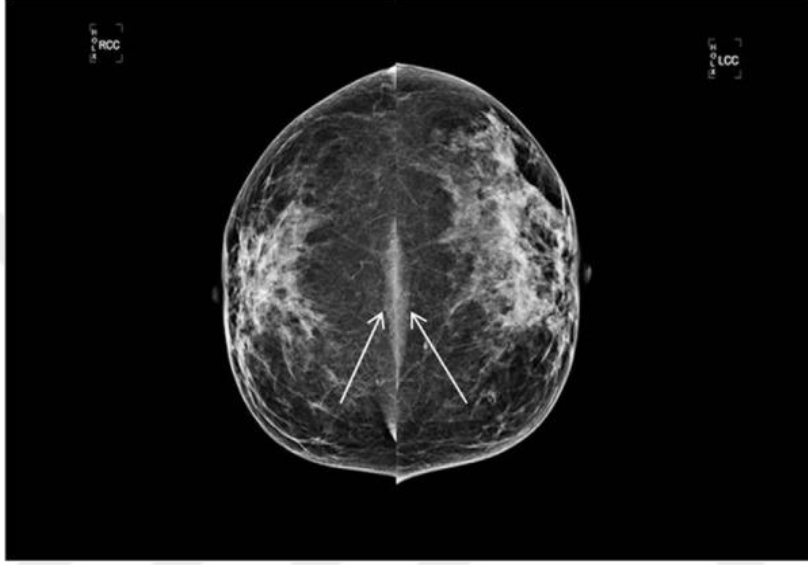
fokal spot boyutunu en aza indirmek ve kısa foküs-obje mesafesi (60-65 cm) nedeni ile ya anot açısı 20-25 derece ya da tüp açısı 24-25 derece olmalıdır. Topuk etkisi anot açısı nedeniyle X ışın şiddetinin katot tarafında anot tarafından fazla olmasıdır. Bu etkiden yararlanmak adına cihaz katot tarafı toraks duvarına yakın olacak şekilde konumlanmaktadır. Ayrıca MG’de tüp penceresi berilyumdan oluşmakta olup tüpten çıkan X ışınının zayıflamasını en aza indirmek amaçlanmaktadır. Mamografi tüpünde kolimasyon yarı alanı kapsayacak şekilde tasarlanmıştır. Bu sayede meme dışında alanın ışınlaması azaltılması amaçlanmıştır. Radyografilere bir diğer farklılık olarak düşük grid oranları kullanılmaktadır. Buna bağlı olarak, mamografide saçılma oranları radyografilere göre düşüktür(90,96).

MG’lerde radyografilere göre daha uzun expojur süresi kullanılmaktadır. Görüntü bulanıklığını engellemek adına tolere edilebilen maksimum kompresyon uygulanmalıdır. MG’de kompresyon uygulaması diğer tüm yöntemlerden ayıran temel özelliktir. Kompresyonlar birlikte memenin kalınlığı, hareketi azaltılır. Işının saçılmasını önleyerek memeyi daha homojen hale getirir. Böylelikle memenin hem uzaysal hem de kontrast çözünürlüğü artar. Harekete bağlı bulanıklık, doz maruziyeti ise azalır(96).

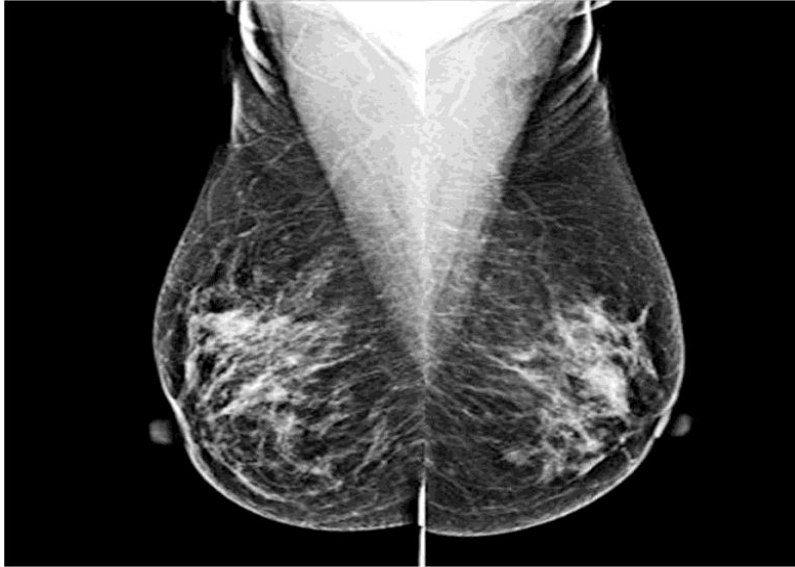
MG incelemelerde standart olarak kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) pozisyonlarda çekim yapılmaktadır. Pozisyonlamada amaç olabildiğince fazla dokunun görüntüleme alanına girmesidir. Doğru çekilmiş bir MLO grafide pektoral kasa paralel baskı uygulanarak pektoral kas alt konturu ile meme başı aynı hizada olmalıdır. Meme başından pektoral kasa doğru çizilen hayali çizgi memeyi üst ve alt olarak ikiye böler. MLO grafide diğer grafilere göre daha fazla meme dokusu görüntüleme alanına dahil olmaktadır. Üst yarıda aksilla incelemeye dahil olur. Aksilla yerleşimli lenf nodları, vasküler yapılar ve memenin üst kadranı incelenir(90,97–99).

CC grafide memenin özellikle subareolar, santral ve medial kesimleri iyi bir şekilde görüntülenmektedir. Doğru çekilmiş bir CC grafide pektoralis major kasının göğüs ön duvarında yarım ay şeklinde görünmesi şart değildir. Ancak görüldüğü takdirde pozisyonun iyi olduğu düşünülür. Meme başından pektoral kasa çekilen hayali çizgi memeyi iç ve dış olarak 2 ye böler. Meme başı en az bir pozisyonda gösterilmelidir. CC grafide meme başı ile filmin arka kenarı arasında mesafe ile MLO grafide meme başı-

pektoral kasa dik çizilen mesafe arasında 1 cm'den fazla fark olmamalıdır. Mamografiler de kullanılan bu 2 standart pozisyon birbirini tamamlamaktadır. Bununla birlikte şüphe halinde tanımlı alanlara yönelik 90 derece lateral grafi, ekzajere CC, spot kompresyon grafi, magnifikasyon grafi, klevaj grafi, aksiller kuyruk grafive yuvarlama grafilere alınabilir(90,97–99).



Şekil 4. Retromammary boşluk ve pektoralis kası (oklar) ile ideal bir CC görünümü. CC görünümünde pektoralis kasının görüntülenmesi, göğüs duvarı boyunca hiçbir meme dokusunun dışlanmadığını göstermektedir(97).



Şekil 5. Ayna görüntüsü olarak bakıldığında pektoralis kasının “V” şeklini oluşturması ile ideal bir MLO grafi görünümü(97)

Mamografik Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

Mamografide kullanılan terminolojiyi ve raporlamayı standardize etmek ve sonuçların takibini kolaylaştırmak adına Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından yayınlanan BI-RADS'ın ilk baskısı 1993 yılında oluşturuldu. İkinci, üçüncü ve dördüncü baskılar sırasıyla 1995, 1998 ve 2003 yıllarında yayınlandı. Her yeni güncelleme ve revizyonlarla birlikte 2013 yılında 5. baskı yayınlanmıştır. Bu baskıda genişletilmiş MG sözlüğü, yanında US ve MRG raporlamada kullanılan terminolojiyi içeren bölümler de yer almaktadır. Bu yapılandırılmış sistem, raporlar arasında tutarlılığı teşvik eder. Tanımlayıcıların bir sözlüğü, değerlendirme kategorilerini yönetim önerileriyle ilişkilendiren bir raporlama yapısı, veri toplama ve denetimi için bir çerçeve sağlayarak radyolog ile diğer doktorlar arasında net iletişimi kolaylaştırır(100–102).

2013 yılında çıkarılan 5. baskıda standart bir raporda endikasyon, meme dokusu yapısı, inceleme bulguları (varsa kitle, kalsifikasyon, asimetri ve yapısal bozulma ile eşlik eden bulgular) ile eski inceleme bulguları BI-RADS kategorisine göre uygun olan kategoride belirtilmelidir(100–102).

Meme kompozisyonu veya yoğunluğu, memedeki yağ ile fibroglandüler dokunun göreceli miktarlarının karşılaştırılmasıdır. MG'de meme bileşimini tanımlamak için kullanılan terimler artık yüzdelik çeyrekleri içermemektedir. 4. baskısında kompozisyon, radyolog tarafından değerlendirilen fibroglandüler dokunun yüzde değerleriyle ilişkilendirilmiştir. 5. baskıdaki açıklamalar en azdan en yoğunla doğru değişmektedir ve tamamen radyologların fibroglandüler yoğunluk miktarının görsel değerlendirmesine dayanmaktadır(100,103).

MG'de her iki projeksiyonda karşılığı bulunan ve 3 boyutlu yapısı anlaşılabilen dansiteler kitle olarak tanımlanmaktadır. Kitlelerin yerleşim yeri, boyutu, kenar özellikleri (silik, örtülü, keskin, spiküle) ve şekil özellikleri (yuvarlak, oval, düzensiz) bildirilmelidir. Lezyon özelliklerinin tanımlanması kitlelerde malignite olasılığı hakkında fikir vermektedir. Oval ya da yuvarlak şekilli lezyonlar daha çok benign tarafa yakın iken düzensiz şekilli, konturları belirsiz ya da spiküle lezyonlar malign gruba daha yaklaştırmaktadır. İzlenen kitlelerde eğer kenar ve şekil özelliklerinden emin olunamıyorsa gereklilik halinde spot grafi ile ek tetkik gerekebilmektedir. Kitle dansitesi

fibroglandüler dokuya göre kitlenin parlaklığını temsil etmektedir. Yüksek dansiteli kitleler fibroglandüler dokuya göre daha beyaz olup varlığında malignite grubuna yaklaştırmaktadır. Düşük dansiteli ya da fibroglandüler dokuya eş dansite de lezyonlar ise malignite açısından daha az risk teşkil etmektedir. Ancak müsin içerikli kanserlerde kitlenin dansitesi içeriğe bağlı olarak düşük olabilmektedir. Kitle lezyonda yağ içeriği dansitenin düşüklüğüne neden olmakta olup yağ dansiteli lezyonlar liposarkom dışında genellikle benign özellikler göstermektedir(90,91,100–102).

Asimetri tek memede olan, diğer memede karşılığı izlenmeyen dansite olarak tanımlanmaktadır. Bu alanlar asimetrik fibroglandüler dokuyu veya komşu doku tarafından örtülü kitleleri temsil edebilir. İki meme arasında asimetrik değerlendirilirken tek projeksiyonda görünen asimetri “asimetrik dansite” olarak tanımlanmaktadır. Eğer 2 projeksiyonda seçilebiliyorsa “fokal asimetrik dansite”, en az tek bir kadranı kaplıyorsa “global asimetri” olarak tanımlanmaktadır(100–102).

Yapı distorsiyonunda kitle lezyonu olmaksızın merkezi bir alana doğru çekilme ve ışınal uzanımları temsil etmektedir. Meme dokusunun normal yapısının bozulması, konturlarında distorsiyon veya çekilme izlenebilmektedir. Geçirilmiş operasyona sekonder olabileceği gibi benign ya da malign lezyonlara sekonder gelişebilmektedir. Bununla birlikte mamografide cilt ve meme başında çekilmeler, cilt kalınlığında artış, soliter genişlemiş duktus, cilt lezyonları ve patolojik lenf nodları raporda belirtilmelidir(90,100–102,104).

Kalsifikasyonlar mamografi değerlendirmede radyologlar için tanı güçlüğüne neden olan en önemli lezyonlardır. MG’de tanımlanacak kalsifikasyonun öncelikle meme dokusu içerisinde olduğundan emin olmak gerekmektedir. Cilt lezyonları içerisinde kalsifikasyonlar, cilt kalsifikasyonları ve çekim öncesi iyi temizlenmeyen deodoranta bağlı kalsifikasyonlar dışlanmalıdır. Memede tanımlı kalsifikasyonlar yerleşim yeri, boyutları, benign- kuşku özellikleri ve dağılım paternleri BIRADS terminolojisine göre tarif edilmeli ve gruplanmalıdır(90,100–102,105).

Birçok çalışmanın sonuçları, amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik ve ince lineer/ince lineer dallanmış mikro kalsifikasyonların pozitif prediktif değerinin sırasıyla

yaklaşık olarak %21, %13, %29 ve %70 olduğunu bildirmiştir. 2013 baskısı, amorf, kaba heterojen ve ince pleomorfik mikrokalsifikasyon türlerinin, %50'nin altında benzer pozitif prediktif değerlere (PPV) sahip olarak, kategori 4B (malignite için orta düzeyde şüphe) olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Oysa ince lineer/ince lineer dallanmış mikrokalsifikasyonlar, %70 gibi daha yüksek bir PPV'ye sahip olarak, kategori 4C (malignite için yüksek şüphe) olarak değerlendirilmelidir(100,105).

Meme boyunca dağılmış difüz kalsifikasyonların malignite olasılığı taşımadığı belirtilmiştir. Bölgesel kalsifikasyonlar 2 cm'den büyük bir bölgede dağılmış olarak tanımlanmıştır ve %26 oranında malignite riski taşıdığı bildirilmiştir. Küme yapmış kalsifikasyonlar 2 cm'den küçük bir bölgede dağılmış en az 5 adet olarak tanımlanmıştır ve %31 oranında malignite riski taşıdığı bildirilmiştir. Bir çizgi boyunca yerleşmiş lineer kalsifikasyonların %60 ve bir meme segmentiyle sınırlı segmental kalsifikasyonların ise %62 malignite riski taşıdığı belirtilmiştir(90,105).

Tablo 5. ACR BI-RADS 5. Baskı Mamografi Sözlüğü Ve Sınıflandırması

Meme Yapısı	Tama Yakın Yağ Replasmanı Dağınık Fibroglandüler Dansiteler Dens Heterojen Meme, Küçük Lezyonları Gizleyebilir Aşırı Dens Meme, MG duyarlılığı düşüktür.
Kitle	A. Şekil • Oval • Yuvarlak • Düzensiz B. Kenar • Düzgün • Örtülü • Mikrolobüle • Belirsiz • Spiküle C. Dansite • Yağ • Düşük • Eş dansite • Yüksek

Asimetri	• Asimetri • Fokal Asimetri • Global Asimetri • Yeni Gelişen Asimetri
Yapısal Distorsiyon	
Kalsifikasyonlar	A. Benign Kalsifikasyonlar ▪ Cilt Kalsifikasyonları ▪ Vasküler Kalsifikasyonlar ▪ Yuvarlak Kalsifikasyonlar ▪ Halka Kalsifikasyonlar ▪ Distrofik Kalsifikasyonlar ▪ Yumurta Kabuğu kalsifikasyonlar ▪ Kaba ya da “Popcorn” Kalsifikasyonlar ▪ Büyük Çubuk Benzeri Kalsifikasyonlar ▪ Sütür Kalsifikasyonları B. Kuşku Kalsifikasyonlar ▪ Amorf Kalsifikasyonlar ▪ Kaba Heterojen Kalsifikasyonlar ▪ İnce Pleomorfik Kalsifikasyonlar ▪ İnce Lineer Kalsifikasyonlar C. Kalsifikasyon Dağılımları ▪ Dağınık ▪ Bölgesel ▪ Küme Yapan ▪ Lineer ▪ Segmenter
Meme İçi Lenf Nodu	
Cilt Lezyonları	
Eşlik Eden Bulgular	▪ Deri Çekintisi ▪ Meme Başı Çekintisi ▪ Deri Kalınlaşması ▪ Trabeküler Kabalaşma ▪ Aksiller Lenf Nodu ▪ Yapısal Bozulma ▪ Kalsifikasyon
Lezyon Lokalizasyonu	▪ Taraf ▪ Kadran Ve Saat ▪ Derinlik ▪ Meme Başına Uzaklık

Tablo 6. ACR BI-RADS Kod Değerlendirme Kategorileri

BI-RADS Kategorisi	Tanım	Malignite Olasılığı	Öneri
BI-RADS 0	Yetersiz	-	Ek görüntüleme ve/veya önceki muayeneler ile karşılaştırma için geri çağırma
BI-RADS 1	Negatif	%0	Rutin MG tarama
BI-RADS 2	Benign	%0	Rutin MG tarama
BI-RADS 3	Olası Benign	>%0 ile ≤%2	Kısa Aralıklı Takip MG
BI-RADS 4 BI-RADS 4A BI-RADS 4B BI-RADS 4C	Malignite Şüphesi Düşük Orta Yüksek	>%2 ile <%95 >%2 ile ≤%10 >%10 ile ≤%50 >%50 ile <%95	Biyopsi
BI-RADS 5	Büyük Olasılıkla Malign	≥%95	Biyopsi
BI-RADS 6	Biyopsi ile Malignite Tanısı Konulmuş		Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon

2.4.6.2 Ultrasonografi

Ultrason, meme kanseri taramasında, özellikle mamografiyle birlikte kullanıldığında değerli görüntüleme yöntemidir. Özellikle genç kadınlarda ve yoğun meme dokusuna sahip bireylerde, ultrason MG'nin yetersiz kaldığı durumlarda daha etkili olabilir. Ancak, meme kanseri taramasının temel yöntemi hala mamografi olmasına rağmen, ultrason bu sürece önemli bir tamamlayıcı olarak dahil edilmektedir(3,106).

Meme USG'nin temelde 2 endikasyonu mevcuttur. Bunlar klinik ya da mamografi ile saptanan kitlenin özelliklerini değerlendirmek ve memede girişimsel işlemleri için kılavuz olarak kullanmaktır. Ayrıca meme kanseri tedavisinden sonra takipte, tanı anında aksiler lenf nodlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarla ortalama, orta ve yüksek riskli gruplarda mamografiyi tamamlayıcı olarak ve 30-35 yaş altındaki kadınlarda dens meme yapısı nedeniyle primer meme değerlendirme yöntemi olarak USG kullanılabilir(91-93,106).

Meme ultrasonu, kistleri ve solid kitleleri yüksek özgüllükle ayırt etmek için rutin olarak kullanılır. Mamografiyle birlikte, ultrason, solid kitlelerin benign- malign

olarak karakterize edilmesinde kullanılır. Lezyonların şekil ve kenar özellikleri, ekojeniteleri, posterior akustik güçlenme ya da gölgelenme göstermeleri değerlendirilerek lezyon özellikleri hakkında bilgi sahibi olunur. Meme kistlerinin ultrasonografik yaygın özellikleri, yuvarlak veya oval şekli, belirgin kenarları, anekoik içeriği ve kistin posteriorunda akustik güçlenme göstermeleridir. Bununla birlikte malign lezyonlarda genellikle düzensiz sınır, spiküle kontur, akustik gölgelenme ve ekojenite kaybı izlenmektedir. B mod US yanında doppler inceleme ve elastografi lezyon natürü hakkında bilgi verebilmektedir. Doppler inceleme, USG’de görüntülenen kitlenin vasküleritesini değerlendirmek ve benign-malign ayrımı yapabilmek amacıyla kullanılır. Malign kitlelerde genellikle artmış kan akımına bağlı neovaskülarizasyon izlenmektedir. Elastografi, lezyon özelliklerinden bağımsız olarak, lezyonda sertliğin ölçüsüdür. Genellikle malign lezyonlar sert olma eğilimindedir. Benign kitleler genellikle daha yumuşaktır(3,6,106) .

USG nin ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi, tekrarlanabilir olması avantajları iken mikrokalsifikasyonların ve derin yerleşimli lezyonların saptanamaması ve kullanıcı bağımlı olması ise başlıca dezavantajlarından(106).

2.4.6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR görüntüleme güçlü bir manyetik alanda tekrarlayan radyo dalgaları kullanılarak dokularda uyarılmış hidrojen atomu protonlarından gelen sinyalleri kaydedip işleyerek görüntü oluşturma tekniğidir. Meme MRG, meme dokusunun değerlendirilmesinde oldukça etkili olup morfolojik bilgiye ek olarak kontrastlanma dinamiği, perfüzyon ve difüzyon gibi fonksiyonel bilgiler de sunmaktadır. Bu özellikler meme incelemesinde, standart yöntemlere ek olarak seçilmiş olgularda tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem olarak MRG kullanımını desteklemektedir. Meme MRG'nin avantajları arasında yüksek kontrast çözünürlüğü, iki boyutlu (2D) ince kesitler ve üç boyutlu (3D) volumetrik görüntüler elde edilebilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi ve dinamik kontrastlı görüntüleme yapabilmesi bulunmaktadır. Ancak, bu yöntem bazı dezavantajlara da sahiptir. Bunlar arasında yüksek maliyet, intravenöz (IV) kontrast madde kullanımının gerekliliği, uzun inceleme süresi, cihazın her yerde bulunmaması ve nispeten düşük özgüllük yer alır(106).

Meme MRG, meme lezyonlarının morfolojik özelliklerini ve kontrastlanma dinamiklerini kullanarak, yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ile meme kanserini tespit etmede ve benign lezyonları ayırt etmede oldukça etkili bir yöntemdir. Kontrastlı dinamik MRG, özellikle meme kanserinin saptanmasında en duyarlı görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir. Duyarlılığı invaziv kanserlerde %83-100, in-situ kanserlerde %40-100 arasında değişmektedir. Ancak, meme MRG'nin özgüllüğü daha geniş bir aralıkta olup %37-100 arasında değişir. Özgüllüğün geniş bir aralıkta olması bazı durumlarda benign lezyonları kanserle karıştırabileceğini, dolayısıyla yanlış pozitif sonuçlar verebileceğini gösterir. Bu nedenle, meme MRG'nin tanı koymada yüksek duyarlılığına rağmen, özgüllüğünün sınırlı olabileceği ve diğer testlerle (örneğin biyopsi) desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır(107).

Meme dokusunun değerlendirilmesinde MRG tanısal ve tarama amaçlı kullanılmaktadır. Operasyon öncesi yeni tanı meme kanseri evrelemesinde, neoadjuvan kemoterapi gören hastalarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde, operasyon ya da RT sonrası post operatif değişiklikler-rezidü nüks kanser ayrımının saptanmasında, aksilla metastatik okült meme kanseri tanısında, MG-US de belirsiz bulgulara problem çözücü olarak ve meme implantlarının değerlendirilmesinde tanısal amaçlı olarak başlıca kullanım alanları sayılabilir(106,107).

Tarama amaçlı MRG endikasyonları meme kanseri saptanmış olgularda karşı memenin değerlendirilmesi ve hesaplanan risk kategorisi yüksek olan hastalarda tarama amaçlı olarak MG'yle birlikte kullanımı önerilmektedir. ACR uygunluk kriterlerinde meme kanseri için ortalama risk grubunda hastalarda MRG ile tarama için yeterli kanıt yoktur. Orta risk grubundaki hastalar; aile hikayesine dayanarak hesaplanan yaşam boyu riski %15-20 olanlar, LKİS ve ALH, ADH saptananlar, mamografide heterojen dens veya ileri derecede dens meme paternine sahip olanlar ve kendisinde daha önce invaziv veya in situ kanser saptanmış olanlar yer almaktadır. Bu grup hastalarda mamografiye ek olarak MRI'nın kullanılmasına dair yeterli kanıt olmadığını düşünmektedir. Ancak yapılan güncel çalışmalarda, lobüler karsinoma in situ öyküsü veya kişisel meme kanseri öyküsü olan kadınlar dahil olmak üzere bu popülasyonun belirli alt gruplarında tarama da MRG'nin kullanımını desteklenmektedir. Yüksek risk grubunda ise meme MRG, mamografiden

daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve bu popülasyonda mamografi ve MRI kombinasyonu en yüksek duyarlılığa sahiptir. BRCA gen mutasyonları olan ve test edilmemiş birinci derece akrabalarında BRCA mutasyonu olan kadınlarda, ayrıca meme kanseri için hesaplanan yaşam boyu riski ~%20 veya daha fazla olan kadınlarda yıllık MR taraması önerilir. Bu yüksek risk grubuna, 10 ila 30 yaşları arasında göğse radyasyon tedavisi görmüş kadınlar ve meme kanseri riskini artıran diğer genetik sendromlara (Li fraumeni, cowden gen mutasyonu) sahip kadınlar da dahildir(92,93,95,108–111).

2.5 DOKU ANALİZİ VE RADYOMİK

Görüntüleme meme kanserinde olduğu gibi tüm hastalıkların teşhis, tedavi ve prognozunda önemli yer tutmaktadır. Tıbbi görüntüleme geleneksel olarak görsel veya nitel olarak değerlendirilir ve görüntülerdeki gizli bilgilerin çoğu kullanılmadan kalır. Bu gizli bilgilere erişmenin bir yolu, klinik görüntülemeden nicel bilgilerin çıkarılması olan radyomikleri kullanmaktır. Texture analizi ve radyomik, insanların görsel olarak keşfedemediği görüntülerde bulunan veri miktarını keşfetmek için bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Radyomiklerin amacı, boyut veya insan gözü tabanlı semantik tanımlayıcıların ötesine geçerek, kantitatif radyolojik verilerin klinik sonuçlar veya patolojik özellikler ile ilişkilendirilmesini sağlamak için invaziv olmayan bir şekilde çıkarılmasını sağlamaktır(112).

Doku analizi, bir yüzeyin varyasyonunun ölçüsünü tanımlayan malzeme biliminden ödünç alınan bir terim olan radyomiklerin bazı özel özelliklerini temsil eder. Tıbbi görüntülemede, doku analizi belirli bir görüntü, ilgi alanı veya hacimdeki piksel yoğunluklarının varyasyonunun ölçüsünü tanımlar. Pürüzlü dokulu bir görüntü, pürüzsüz dokulu bir görüntüye kıyasla yüksek ve düşük piksel yoğunluğunda yüksek bir değişim oranına sahip olacaktır(112,113).

Doku analizi, radyomik ortamda kullanılan bir alt alandır. Radyomikler birçok durumda işlevsel olabilse de çoğunlukla onkolojide geliştirilmiştir. Radyomikler, kanser tespiti, tanısı, prognoz değerlendirmesi, tedaviye yanıt tahmini ve hastalık durumunun izlenmesini destekleyebilecek neredeyse sınırsız bir görüntüleme biyobelirteci kaynağı sunar. Klinik bir radyolog için radyomikler, hem yaygın hem de nadir tümörlerin teşhisine

yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Tümör heterojenliğinin görüntülenmesi, tümör agresifliği ve prognozunun değerlendirilmesinde çok önemli olabilir(114,115).

Radyomikler için geliştirilen araçlar günlük klinik çalışmalarda yardımcı olabilir ve radyologlar, gelecekteki karar desteği için kullanılacak veri tabanlarının sürekli olarak oluşturulmasında önemli bir rol oynayabilir. Radyomik verilerin genomik veya diğer - omik verilerle korelasyonu, yalnızca biyopsi örneklerinde belirli gen değişikliklerini test edip etmeme kararını değil, aynı zamanda biyopsi bölgelerinin seçimini de bilgilendirebilir. Ayrıca histopatolojik bulguları desteklemek için bilgi sağlayabilir.(114,116,117).

TA radyomik çalışmalarının bir parçasıdır. Görüntülerdeki piksel veya voksellerdeki gri seviyelerin, görüntü uzayında dağılımını ve birbirleriyle ilişkisine göre tümör heterojenitesini kantitatif ve objektif olarak değerlendiren bir yöntemdir. TA'da kullanılan metodlar model bazlı, istatistiksel bazlı, dönüşüm bazlı ve yapısal bazlı metodlar olmakla birlikte en sık kullanılan metod istatistiksel bazlı olmaktadır. Radyomik çalışmaları, görüntü elde edilmesinden başlayıp, verilerin analiz edilmesine kadar bir dizi adımdan oluşur. Her bir adım, verilerin doğru şekilde işlenmesi ve çıkarımların güvenilir olması açısından kritik öneme sahiptir. Bu adımlar genellikle şu şekilde sıralanır: görüntü elde edilmesi, segmentasyon, radyomik özelliklerinin çıkarımı ve seçilmesi en son basamak ise veri analizidir(113–117).

2.5.1 Görüntü Elde Edilmesi

Bu ilk adımdır ve muhtemelen en önemlisidir çünkü farklı edinim teknikleri aynı hastada veya fantomda farklı görüntülere yol açar. Radyomik yaklaşıma yönelik eleştirilerin çoğu bu adıma yöneltilmiştir çünkü aynı tip çalışma için aynı parametreleri elde etmek neredeyse imkansızdır(113,118).

2.5.2 Görüntü Segmentasyonu

Görüntü segmentasyonu, bir dokuyu veya ilgi alanını (ROI) anatomik veya işlevsel terimlerle izole etme girişimidir. Neyin segmente edileceğini ve ardından segmentasyonun nasıl gerçekleştirileceğine karar vermeyi içeren bir ara adım içerir. Bu kritik bir adımdır: bir analiz, 3B görüntüde, iki boyutlu görüntülemeye, tek bir dilimde

daha fazla seviyede, bir ROI'de, bir ilgi hacminde (VOI) gerçekleştirilebilir. Tüm bu alternatifler, çalışmaların nasıl gerçekleştirildiği konusunda değişkenliğe yol açmıştır. Ayrıca, segmentasyonun nasıl gerçekleştirileceği, radyomik bir çalışmanın sonuçları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir çünkü doğru segmentasyonu gerçekleştirmek için öğrenme eğrisi hızlıdır. Dahası, manuel segmentasyon okuyucular arasında sürekli olarak değişebilir. Otomatik veya yarı otomatik segmentasyon daha tekrarlanabilir ancak esnlere ve gürültüye bağı olabileceğinden daha az doğrudur. Yarı otomatik teknikler, bir radyolog tarafından ikincil bir okuma ile otomatik segmentasyonu içerir, bu manuel segmentasyondan daha fazla zaman alabilir, ancak tekrarlanabilirliği artırır(114–117).

2.5.3 Radiomik Özelliklerinin Çıkartılması ve Seçimi

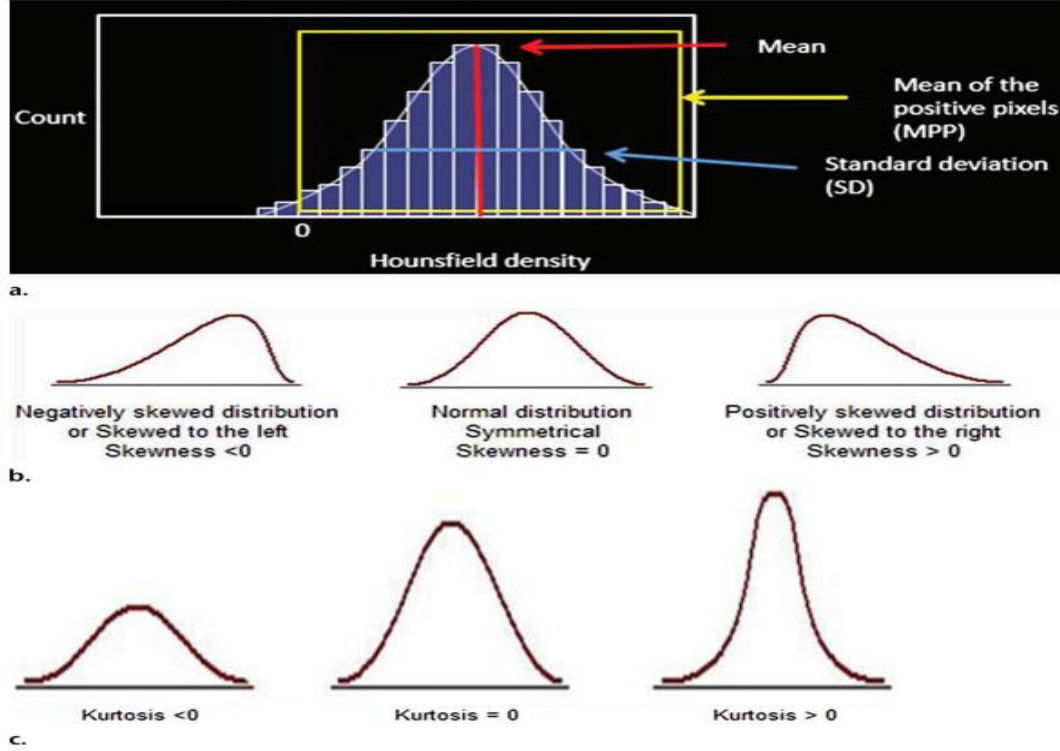
Bu adım radyomik analizin özünü oluşturur. Üçüncü adım, doku ve şekil özelliklerine göre ilgi bölgesinden radyomik özelliklerin çıkarılmasını içerir. Bu adım, istatistiksel, filtreleme ve morfolojik analize dayalı çok sayıda radyomik özellik üretir ve yüksek boyutlu bir özellik alanı oluşturur. Ardından, "çok" bilgilendirici özellikler kullanıcı tarafından tanımlanan kriterlere göre seçilir.

Radyomik özellik çıkarma yöntemleri, istatistiksel, filtreleme ve morfolojik özelliklerden oluşan başlıca üç kategoriye dayanır. İstatistiksel doku özellikleri, marjinal olasılıklar gibi istatistiksel ölçümler kullanarak bir görüntüdeki gri seviyelerinin mekansal dağılımının stokastik veya rastgele özelliklerini karakterize eder. Radyomik için kullanılan istatistiksel yöntemler, birinci düzey ve daha yüksek dereceli yöntemler olarak sınıflandırılır (112–114,116).

2.5.3.1 Birinci derece doku istatistik özellikleri

Bir görüntüdeki segmente edilen alanda piksellerin veya voksel yoğunluklarının temel istatistiksel özelliklerini inceleyerek, dokuların homojenliği, pürüzlülüğü, düzensizliği ve yoğunlukları hakkında bilgi sağlar. 1. derece istatistikleri, pikseller arasındaki ilişkilere girmeden, yalnızca her bir pikselin tek başına sahip olduğu özellikleri analiz eder. Görüntünün minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, enerji, entrophy (düzensizlik), varyans, uniformity (tek düzelik), kurtosis (piksel histogram yassılığı) ve skewness (çarpıklık, asimetri) gibi gri seviyelerinin dağılımı ile ilgili

kantitatif parametreleri ölçer. Bu, özellikle tıbbi görüntüleme ve kanser sınıflandırması gibi klinik alanlarda büyük önem taşır(112,113,118–120).



Şekil 6. Birinci dereceden istatistik tabanlı BT texture parametreleri. (a) x ekseninin gri seviye değerlerini veya zayıflamayı ve y ekseninin oluşum sıklığını temsil ettiği piksel histogramının çizimi. Birinci dereceden parametreler, histogramın ortalamasını veya ortalama gri seviye yoğunluğunu (dikey kırmızı çizgi), histogramın standart sapmasını (yatay mavi çizgi)(113)

2.5.3.2 İleri Derece Doku İstatistiksel Özellikleri

Yüksek dereceli istatistiksel parametreler, görüntü analizi ve özellikle doku sınıflandırması gibi uygulamalarda, bir görüntüdeki piksellerin ve aralarındaki ilişkilerin daha derinlemesine incelenmesini sağlar. Bu parametreler, genellikle ikinci derece ve daha ileri düzey istatistiksel ölçümlerle bir arada kullanılır. Bu tür analizler, görüntülerdeki karmaşık yapıları, doku özelliklerini ve farklılıklarını daha iyi anlamaya yardımcı olur(112,113,118,120–122).

GLCM (Gray-level co-occurrence matrix)

GLCM, bir görüntüdeki gri seviye değerlerinin mekansal bağımlılığını temsil eder. Belirli seviyelerde gri tonlama yoğunluğuna sahip iki pikselin kesin bir mekansal düzlemde ne sıklıkta meydana geldiği hesaplanır. Bir vokselin komşuluğundaki bir başka voksel ile çeşitli açılarda değerlere göre ne sıklıkta birliktelik gösterdiğinin hesaplanmasına dayanır. GLCM doku özellikleri sıklıkla dört diyagonal görüntü yönelimleri (0°, 45°, 90°, 135°) düzleminde ölçülmektedir (143). Böylece ikinci dereceden doku özellikleri çıkarılabilmektedir. GLCM, komşu vokseller arasında 3 boyutta 13 farklı yönden hesaplama yaparak bu matrisin 7 adet doku indeksi hesaplanabilmektedir.

1) **GLCM-Homogeneity**: Ters fark momenti olarak da bilinen homojenlik özelliği gri seviye voksel çiftlerinin homojenliğini ölçer.

2) **GLCM-Energy**: Gri seviye voksel çiftlerinin birbirine olan benzerliğini göstermektedir. Aynı zamanda Uniformity ya da Second Angular Momentum olarak da ifade edilmektedir.

3) **GLCM-Contrast**: Kontrast, bir görüntüde bulunan voksel değerleri arasında değişimlerinin miktarının bir ölçüsüdür.

4) **GLCM-Correlation**: GLCM'deki voksel seviyelerinin birbirleriyle olan ilişkisinin ölçüsüdür. Vokseldeki satır ve sütun arasında korelasyonu açıklar.

5) **GLCM-Entropy_log10**: Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğini tanımlamaktadır.

6) **GLCM-Entropy_log2**: Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğidir.

7) **GLCM-Dissimilarity**: Gri seviyeli voksel çiftlerinin değişimini tanımlar(118).

GLRLM (Gray-level run length matrix)

Gri seviye koşu uzunluğu matrisi ikinci derece istatistiksel tekstür özelliklerini belirleme yöntemlerinden diğeridir. GLRLM görüntülerdeki piksellerin ardışık sıraları (Run) üzerine yoğunlaşır. Her bir koşu (run), belirli bir gri seviye değerine sahip ardışık

pikselleri ifade eder. Bu yaklaşım, dokuların düzenlilik ve homojenlik gibi özelliklerini ortaya çıkarmak için kullanılır. GLRLM’de bir özelliğin değeri her bir açı için ayrı ayrı hesaplanır. Bu matris, 3 boyuttaki 13 farklı yön (2 boyutta 4 yön) için hesaplanır. Bu matriksten 11 doku indeksi hesaplanabilir.

1) **Short-Run Emphasis(SRE) or Long-Run Emphasis(LRE):** özellikle gri tonlama değerlerinin belirli bir uzunluk boyunca ardışık olarak tekrarlanan piksellerin (run) analizine dayanır. SRE, kısa koşu uzunluklarının yoğunluğunu ölçer. Daha ince dokusal özellikleri gösteren daha büyük bir değere sahip kısa çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür. SRE ne kadar yüksekse ince dokusal özellikler ve heterojen yapıların yüksek olduğu düşünülür. LRE, Uzun koşu uzunluklarının yoğunluğunu ölçer. Daha kaba yapısal dokuları gösteren daha büyük bir değere sahip uzun çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür.

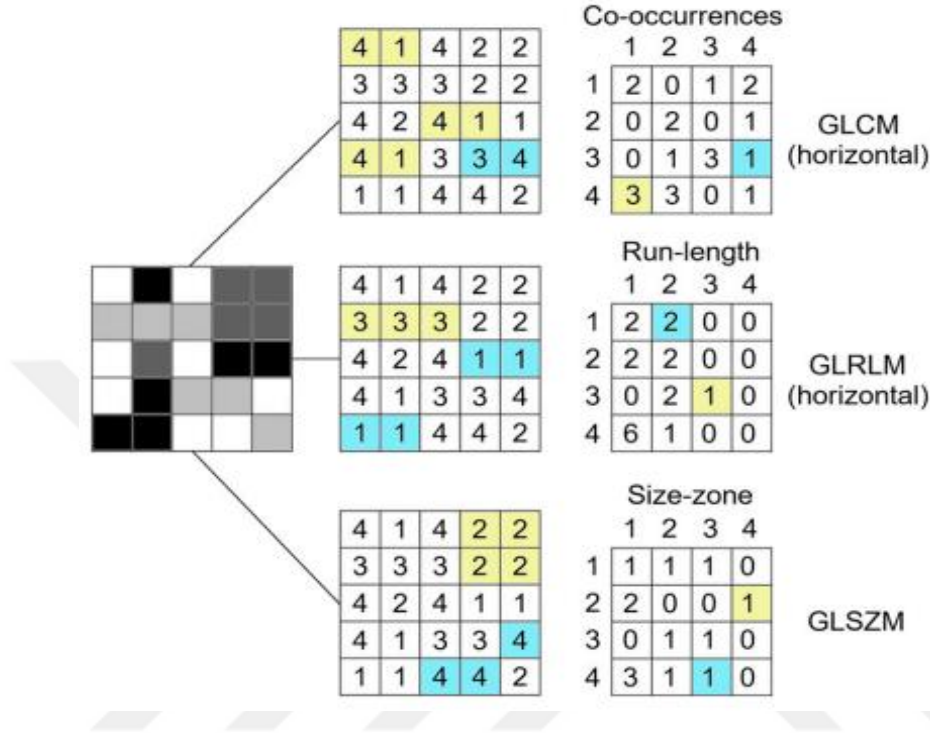
2) **Low Gray-level Run Emphasis(LGRE) or High Gray-level Run Emphasis(HGRE):** Çalışmalardaki (Run) Düşük ya da yüksek gri seviyelerine sahip koşu uzunluklarının yoğunluğunu ölçer.

3) **Short-Run Low Gray-level Run Emphasis(SRLGE) or Short-Run High Gray-level Run Emphasis(SRHGE):** Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa(short) homojen çalışmaların(Run) dağılımı ile ilişkilidir.

4) **Long-Run Low Gray-level Run Emphasis(LRLGE) or Long-Run High Gray-level Run Emphasis(LRHGE):** Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun(long) homojen çalışmaların(run) dağılımı ile ilişkilidir.

5) **Gray-level Non-Uniformity for run(GLNUr), Run Length NonUniformity(RLNU):** Gri seviyelerde eşi olmayan(nonuniform) ya da homojen çalışmaların(Run) uzunluğu ile ilişkilidir. GLN, görüntüdeki gri level seviyelerinin homojenliğini ölçer. Daha düşük bir GLN değeri, yoğunluk değerinde daha büyük bir benzerlik ile ilişkilidir. RLN görüntü boyunca run uzunluklarının benzerliğini ölçer, düşük değerlerde görüntüdeki çalışma uzunluklarının daha homojen olduğunu göstermektedir.

6) **Run Percentage(RP):** görüntüdeki ardışık piksellerin (Run) toplam piksellere oranıdır(122)



Şekil 7. Radyometrik doku özelliklerinin hesaplanması. GLCM piksel çiftlerine (burada, pikseller arası mesafe 5 0) dayanırken, GLRLM “run”lara dayanır ve GLSZM aynı gri seviyesine sahip komşu piksellerin alanlarına dayanır(113).

GLZLM (Gray-Level Zone Length Matrix);

Literatürde aynı zamanda GLSZM (Gray-Level Size Zone Matrix) olarak da adlandırılmaktadır. Görüntüde piksellerin gri seviyelerine göre oluşturduğu bölgeleri (zones) ve bu bölgelerin uzunluklarını dikkate alır. Bu, piksellerin bir arada gruplanmasının hem gri seviyeleri hem de uzunlukları açısından bir analizini sağlar. Bu matriksten 11 doku indeksi hesaplanabilir.

1) **Short-zone Emphasis(SZE)- Long-zone Emphasis(LZE):** görüntüdeki kısa(SZE) ya da uzun(LZE) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir. SZE, daha küçük boyut bölgelerinin ve daha ince dokuların göstergesi olan, daha büyük bir değere sahip küçük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsüdür. LZE ise, daha büyük boyut bölgelerini ve daha kaba dokuları gösteren, daha büyük bir değere sahip geniş alan boyutu bölgelerinin dağılımının bir ölçüsüdür.

2) **Low Gray-level Zone Emphasis(LGZE)- High Gray-level Zone Emphasis(HGZE)**: Düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.

3) **Short-Zone Low Gray-level Run Emphasis(SZLGE) - ShortZone High Gray-level Run Emphasis(SZHGE)**: Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa(short) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.

4) **Long-Zone Low Gray-level Run Emphasis(LZLGE)- LongZone High Gray-level Run Emphasis(LZHGE)**: Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun(long) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.

5) **Gray-level Non-Uniformity for zone(GLNUz), Zone Length NonUniformity(ZLNU)**: Gri seviyelerde eşit olmayan(nonuniform) ya da homojen zonların uzunluğu ile ilişkilidir. GLNUz, görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğini ölçer, düşük olması gri seviyeleri arasında daha az çeşitlilik ve daha düzenli bir bölgesel dağılım lehine yorumlanabilir. ZLNU görüntüdeki zone'ların uzunluklarının (yani gri seviyelerine göre gruplanan piksellerin uzunluklarının) ne kadar eşit veya düzensiz olduğunu gösterir

6) **Zone Percentage(ZP)**: Homojen zonların toplam zonlara oranıdır(121).

NGTDM (Neighborhood Gray Tone Difference Matrix)

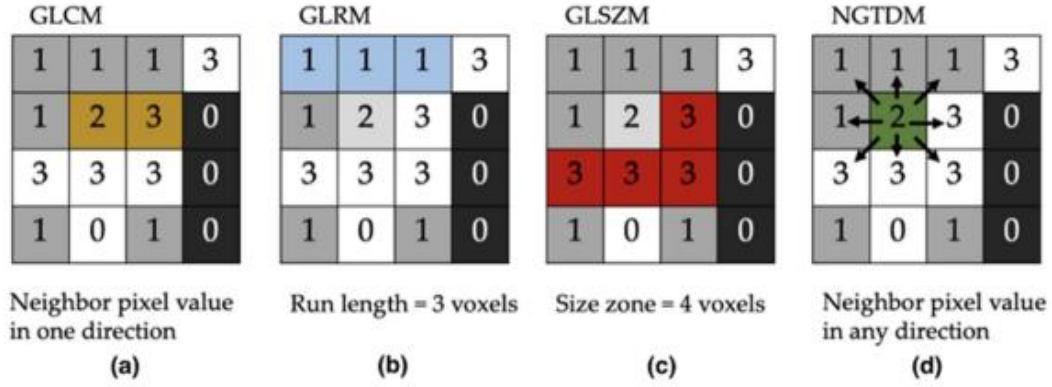
Bir piksel veya vokselin içindeki bir gri değer ile komşularının ortalama gri değeri arasındaki farkı niceliklendirir. Yüksek derece istatistiksel değerler olarak grubundadır. NGTDM'den busyness(yoğunluk), complexity(karmaşıklık), texture strength(güç), coarseness(pürüzlülük) gibi özellikler elde edilmektedir.

Coarseness: bir görüntüdeki pürüzlülük veya düzensizliğin bir ölçüsüdür. Gri tonları arasındaki farklar büyükse ve komşu pikseller arasındaki farklar düzenli değilse, bu durumda coarseness değeri yüksek olacaktır. Yani, yüksek farklar daha pürüzlü yüzeylere işaret eder.

Complexity: Görüntüdeki doku karmaşıklığı ile ilişkilidir. Bu özellik, dokuların ne kadar karmaşık ve düzensiz olduğunu belirler. Yüksek complexity değeri, daha fazla gri ton farkına ve daha fazla düzensizliğe sahiptir

Texture strength: Görüntüdeki dokunun ne kadar belirgin ve güçlü olduğunu ölçer. Gri tonları arasında farkın az olması ve pikseller birbirine yakın değerde ise dokunun gücü yüksek olabilir. Bu tür görüntüler genellikle daha düzgün ve homojen dokulara sahip olacaktır.

Busyness: Görüntüdeki yoğunluk ya da doku çeşitliliği ile ilişkilidir. Yoğunluk değişimlerinin mekansal frekansı yoğunluk seviyesini yansıtırken, bu değişimlerin büyüklüğü gri skalanın dinamik aralığına bağlıdır ve dolayısıyla kontrastla ilişkilidir(120,123).



Şekil 8. Görüntüdeki piksel değerlerinin mekansal dağılımına ilişkin bilgileri tahsis eden belirli matris örnekleri: (a) Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi (GLCM), (b) Gri Seviye Çalışma Uzunluğu Matrisi (GLRLM), (c) Gri Seviye Boyut Bölgesi Matrisi (GLSZM), (d) Komşu Gri Ton Farkı Matrisi (NGTDM)(123)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.12.2023-01.12.2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023-11/104 araştırma kodlu 02.11.2023 tarihli toplantıda etik kurul onayı alınmıştır.

3.2 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada Ocak 2017- Aralık 2023 tarihleri arasında Radyoloji Bölümünde mamografi ile tetkik edilen ve mamografi raporunda BI-RADS 5 tanımlanan 584 hastanın MG görüntüleri retrospektif olarak tarandı.

Hastanemizde mevcut olan 2 MG cihazından IMS Giotto SpA (Sasso Marconi (BO), İtalya) MG cihazında çekimi yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Cihazlar arası parametrelerin farklı olması nedeniyle doku analizi verilerini etkileyebilecek olmasından dolayı Lorad Selenia cihazında çekilen hasta görüntüleri(n:218) değerlendirilmeye alınmadı.

Çalışmadan çıkarılma kriterlerine sahip olan 133 hastanın görüntüleri değerlendirmeye alınmadı. IMS Giotto SpA (Sasso Marconi (BO), İtalya) cihazında değerlendirmeye uygun olarak çekilen mamografisinde BI-RADS 5 spiküle kitle lezyonu tanımlanmış, patoloji sonucu meme kanseri tanısı alan, klinik bilgileri ve aksiller- uzak metastaz için diğer görüntüleme modaliteleri mevcut olan 233 hasta çalışmaya dahil edildi(şekil 9).

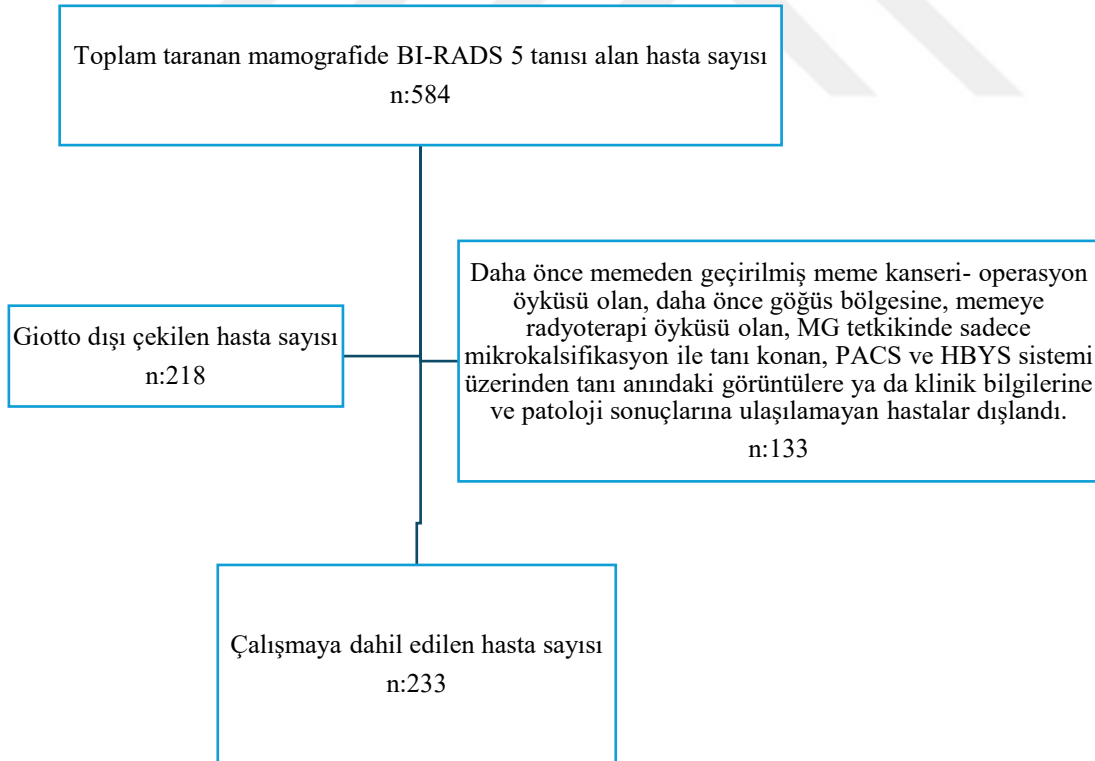
Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş üstü olmak
2. Meme kanseri tanısı almış olmak
3. Hastanemiz Giotto marka mamografi cihazında MG çekilmiş olması

4. Hastanemiz PACS ve HBYS üzerinden tanı anındaki mamografi görüntülerine, klinik bilgilerine ve patoloji sonuçlarına ulaşılması
5. Aksiller ve uzak metastaz değerlendirmesi için preoperatif diğer görüntüleme modalitelerinin yapılmış olması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri;

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Daha önce memeden geçirilmiş meme kanseri- operasyon öyküsü olması
3. Daha önce göğüs bölgesine, memeye radyoterapi öyküsü olması
4. MG tetkikinde sadece mikrokalsifikasyon ile tanı konması
5. Cilt- pektoral kas tutulumu olması, inflamatuvar karsinom olması
6. Hastanemiz PACS ve HBYS sistemi üzerinden tanı anındaki görüntülere ya da klinik bilgilerine ve patoloji sonuçlarına ulaşamayan hastalar



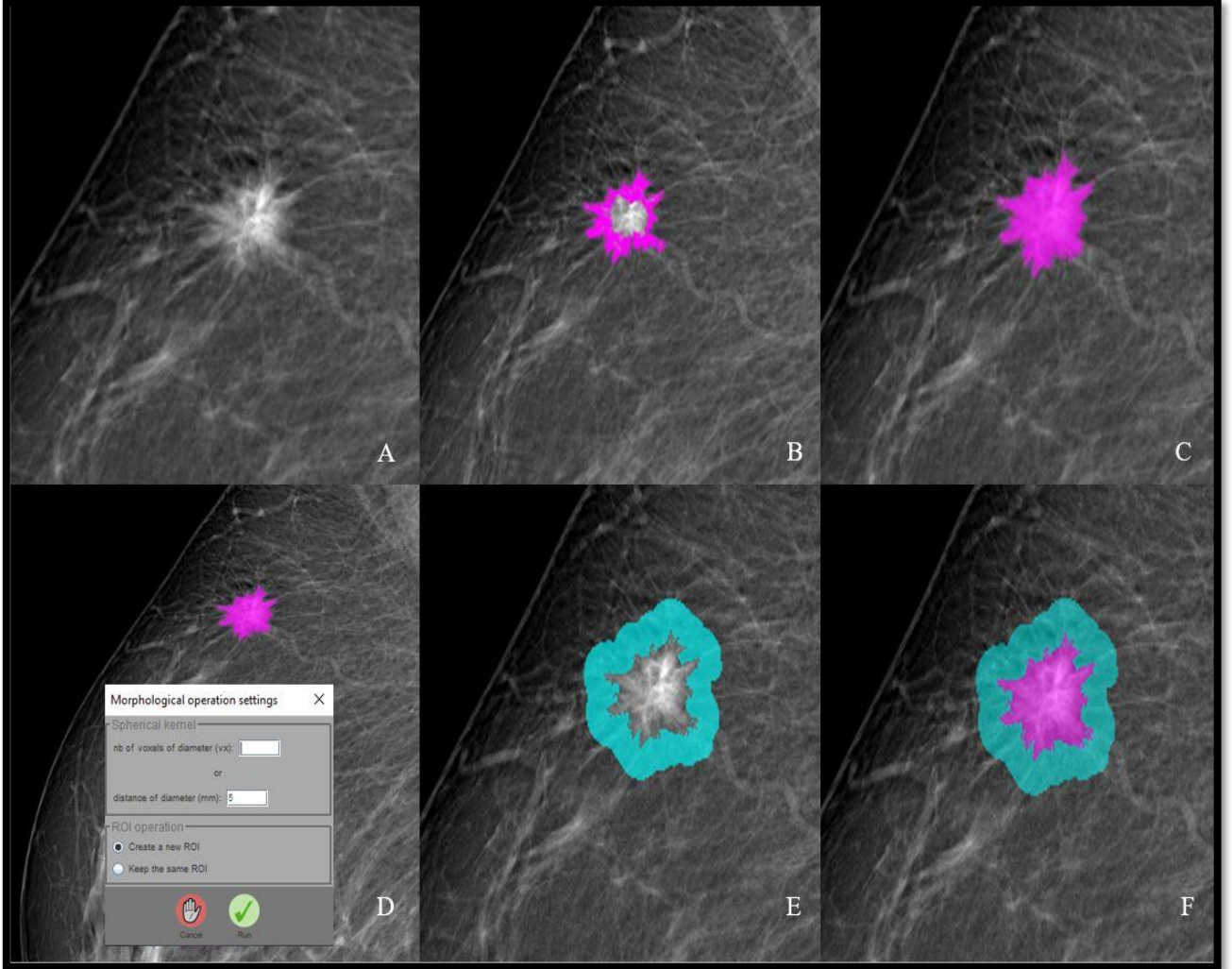
Şekil 9. Çalışma Tablosu

3.3 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastanemizde IMS Giotto SpA (Sasso Marconi (BO), İtalya) tarafından üretilen Giotto Sınıfı mamografi sistemi kullanılarak hem mediolateral oblik (MLO) hem de kraniyokaudal görüntülerde (CC) değerlendirildi. 2 deneyimli radyolog tarafından değerlendirilerek BI-RADS 5 kitle tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

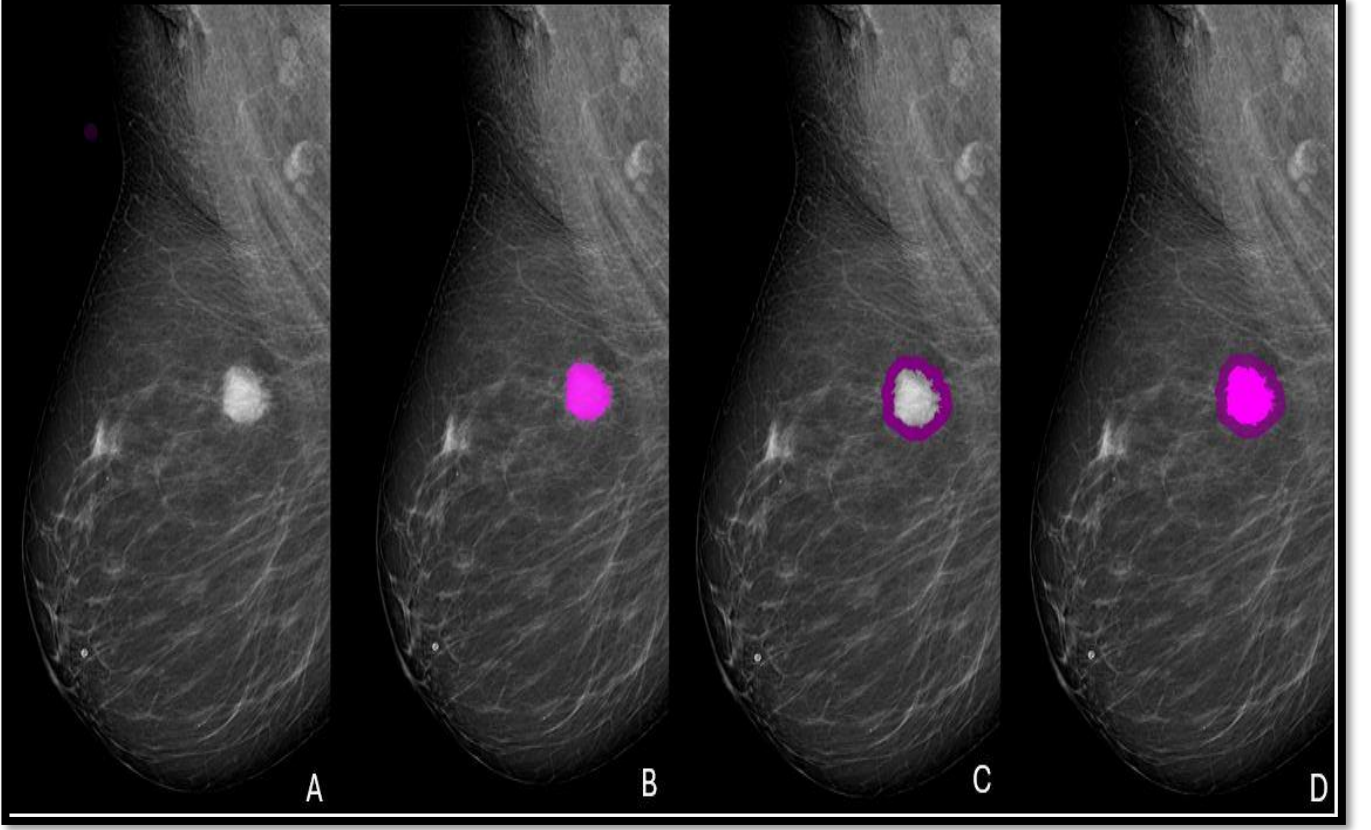
Hastane PACS sisteminden elde olunan MG tetkikinde lezyon tarafında MLO grafi görüntüleri tek bir kullanıcıya ait Windows işletim sistemli kişisel bilgisayara DICOM formatıyla anonim şekilde yüklenmiştir.

Görüntülerin elde olunmasından sonra karşılığında hiçbir ücret ödenmeden Local Image Features Extraction (LIFEx) 7.6.0 yazılımı (<http://www.lifexsoft.org>) kullanılarak segmentasyon işlemi ile analize başlandı. Yazılıma yüklenen MLO grafi görüntülerinde segmentasyon işleminde tümör tek kesitte 2D ROİ ile dansite yarı yardımcı olarak seçilebilen spiküle konturlar dahil edilerek işaretlenip 2D VOİ'ler elde olunmuştur. Elde olunan lezyon ROİ program yardımcı lezyon çevresinde 5 mm genişletilerek perilezyonel VOİ elde edilmiştir. Daha sonra perilezyon ve lezyon alanı birlikte değerlendirilerek lezyon ile perilezyon VOİ hesaplanmış ve segmentasyon sonrası lezyon, perilezyon ve lezyon ile perilezyon VOİ'lerinden 1. ve yüksek derece texture verileri listelenmiştir (şekil 10).

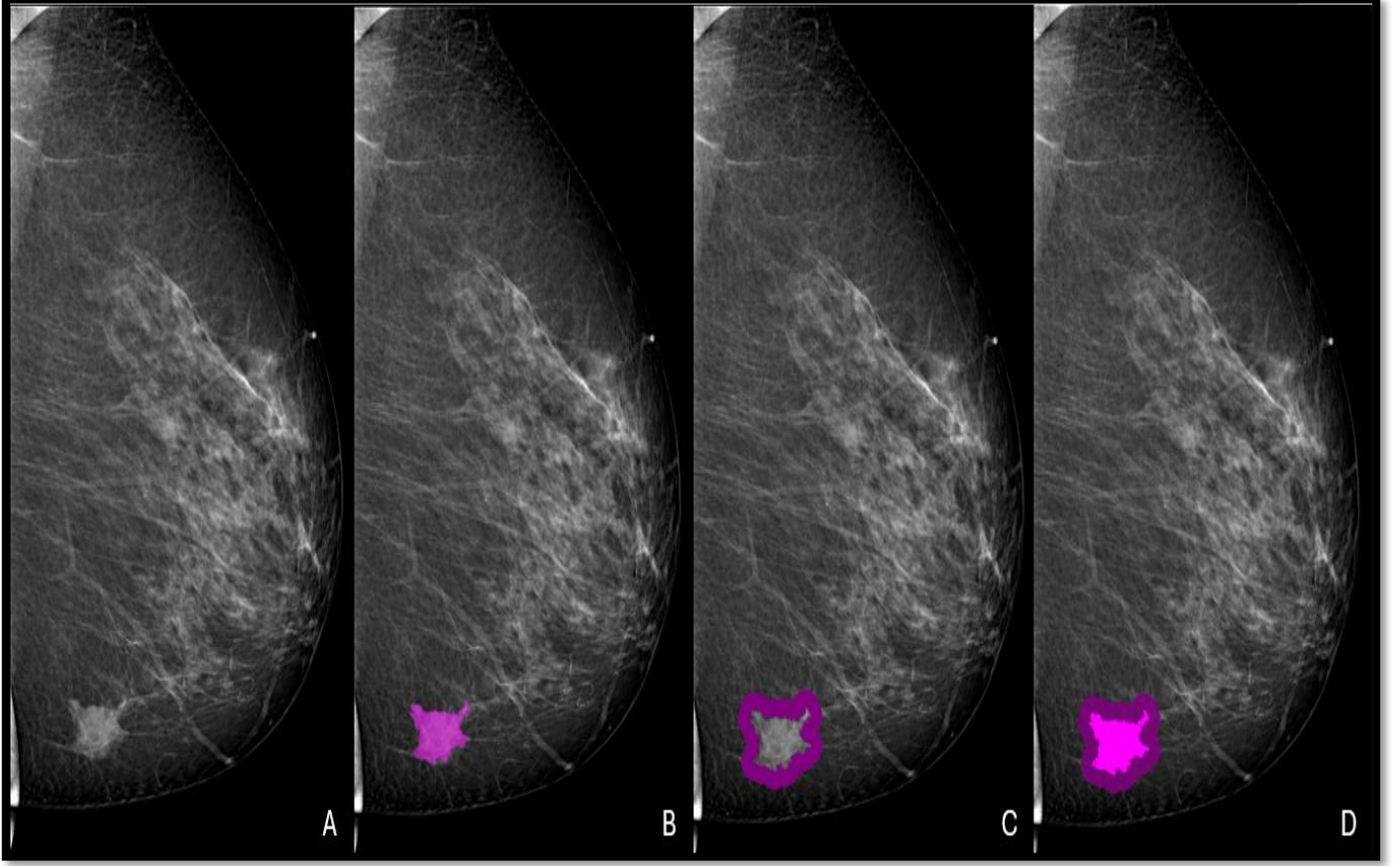


Şekil 10. Segmentasyon işleminin olgu üzerinden gösterimi. Sağ meme MLO grafi üst kadranda spiküle konturlu BI-RADS 5 lezyon (A), dansite yardımcı yarı otomatik sistem ile seçilebilen spiküler uzanımların segmentasyonu (B), lezyon kor alanı ile birlikte lezyonun tamamının segmentasyonu (C), program üzerinden lezyon alanı çevresine perilezyon alanı segmentasyonu için 5 mm kalınlıkta otomatik ROI seçimi (D), perilezyon alanının segmentasyonu (E), lezyon ve perilezyon alanlarının birlikte segmentasyonu (F).

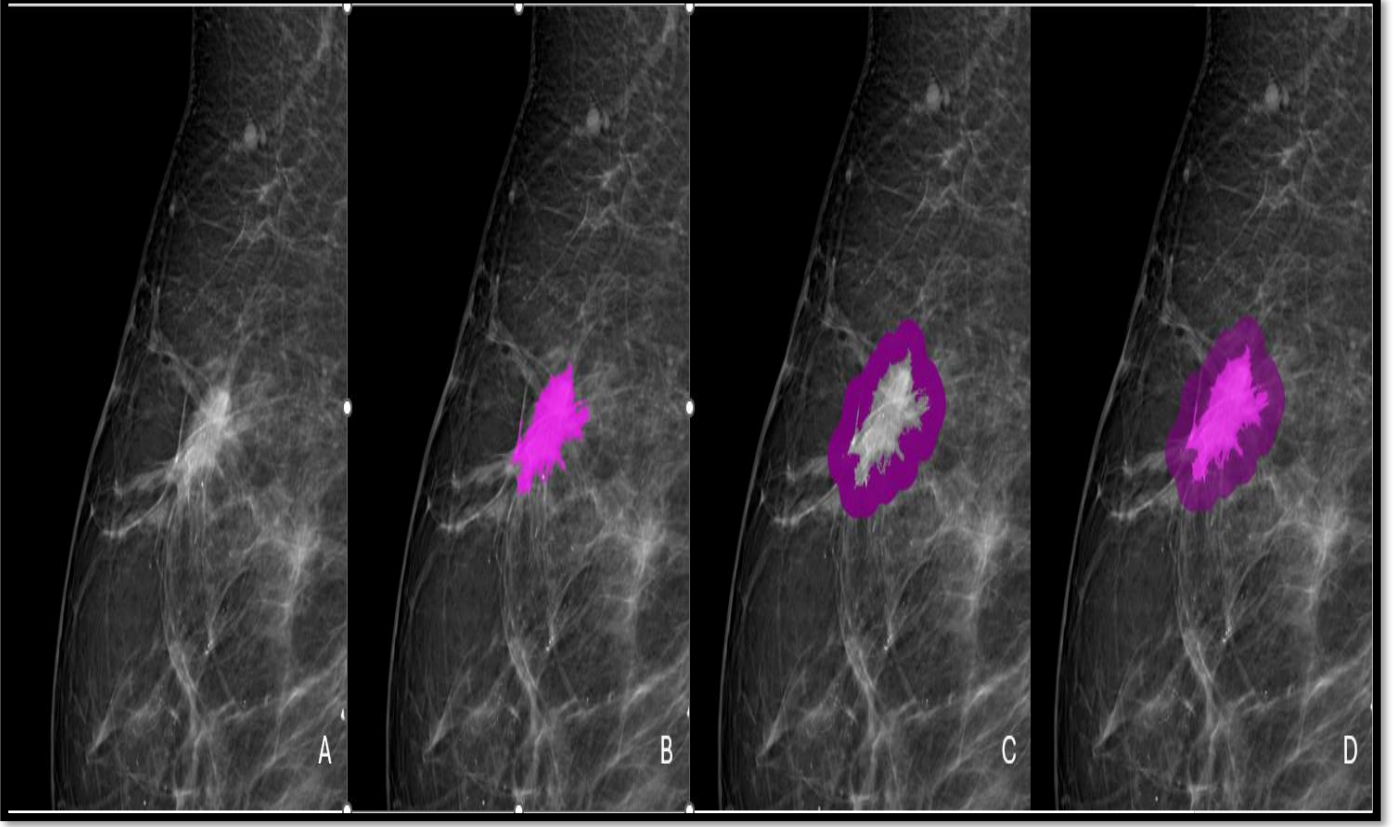
Olgu Örnekleri



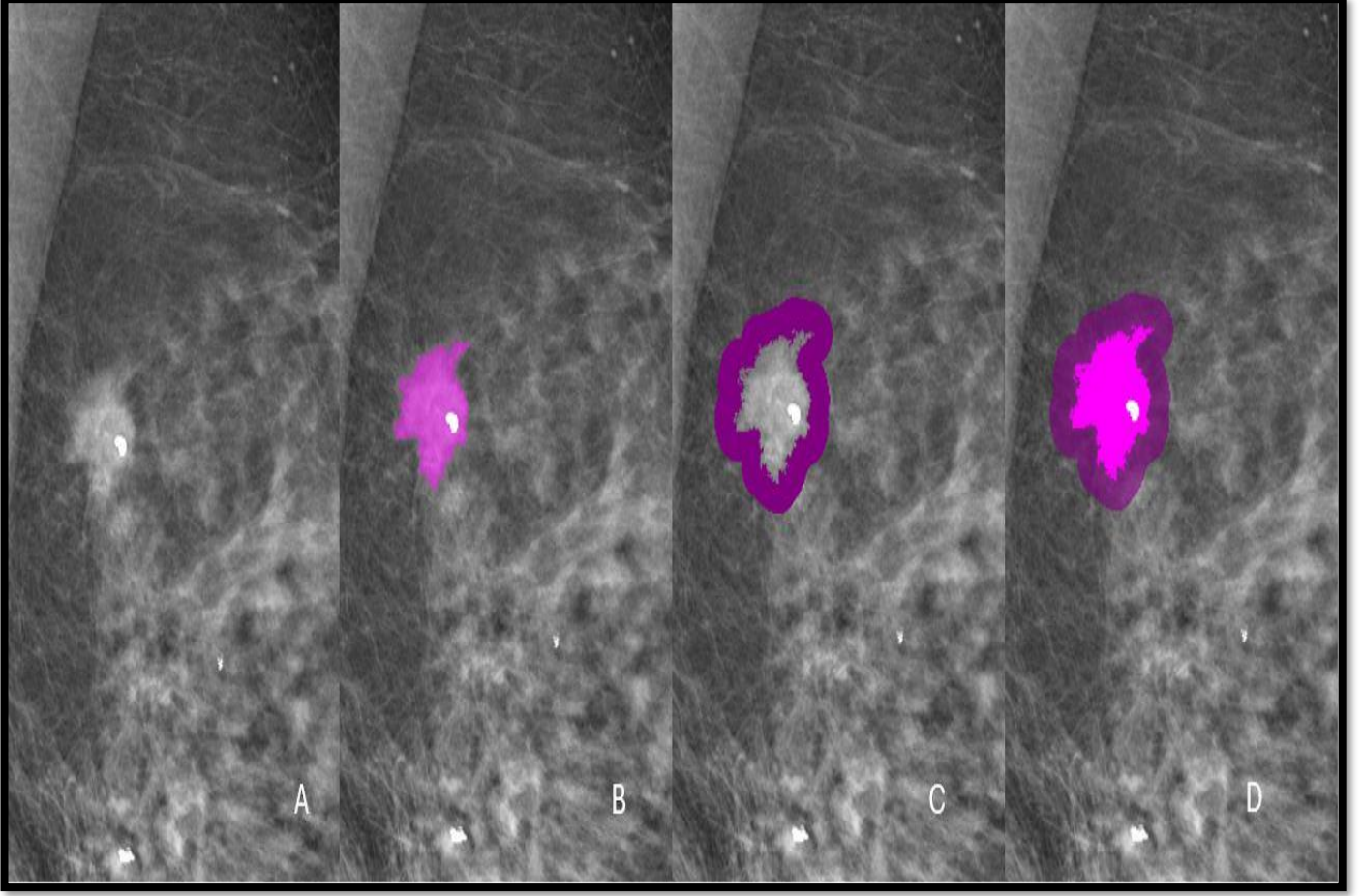
Olgu 1: 61 yaşında aksiller lenf nodu metastatik, grade 2, lüminal tip B invaziv duktal karsinom (NST) olgusunun segmentasyon işleminin gösterimi. Sağ meme MLO grafi üst kadranda spiküle konturlu BI-RADS 5 lezyon(A), dansite yardımlı yarı otomatik sistem ile seçilebilen spiküler uzanımların segmentasyonu(B), perilezyon alanın 5 mm kalınlıkta otomatik ROİ ile segmentasyonu(C), lezyon ve perilezyon alanlarının birlikte segmentasyonu (D).



Olgu 2: 53 yaşında tanı anında aksilla ve kemik metastatik, grade 3 luminal B invaziv duktal karsinom (NST) olgusunun segmentasyon işleminin gösterimi. Sol meme MLO grafi alt kadranda spiküle konturlu BI-RADS 5 lezyon(A), dansite yardımcı yarı otomatik sistem ile seçilebilen spiküler uzanımların segmentasyonu(B), perilezyon alanın 5 mm kalınlıkta otomatik ROİ ile segmentasyonu(C), lezyon ve perilezyon alanlarının birlikte segmentasyonu (D).



Olgu 3: 48 yaşında tanı anında karaciğer metastatik, grade 3 HER 2+ invaziv duktal karsinom (NST) olgusunun segmentasyon işleminin gösterimi. Sağ meme MLO grafi üst kadranda spiküle konturlu BI-RADS 5 lezyon(A), dansite yardımlı yarı otomatik sistem ile seçilebilen spiküler uzanımların segmentasyonu(B), perilezyon alanın 5 mm kalınlıkta otomatik ROİ ile segmentasyonu(C), lezyon ve perilezyon alanlarının birlikte segmentasyonu (D).



Olgu 4: 58 yaşında tanı anında aksiller lenf nodu metastatik, grade 2 luminal tip B invaziv lobüler karsinom olgusunun segmentasyon işleminin gösterimi. Sol meme MLO grafi üst kadranda spiküle konturlu BI-RADS 5 lezyon(A), dansite yardımcı yarı otomatik sistem ile seçilebilen spiküler uzanımların segmentasyonu(B), perilezyon alanın 5 mm kalınlıkta otomatik ROİ ile segmentasyonu(C), lezyon ve perilezyon alanlarının birlikte segmentasyonu (D).

3.4 PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

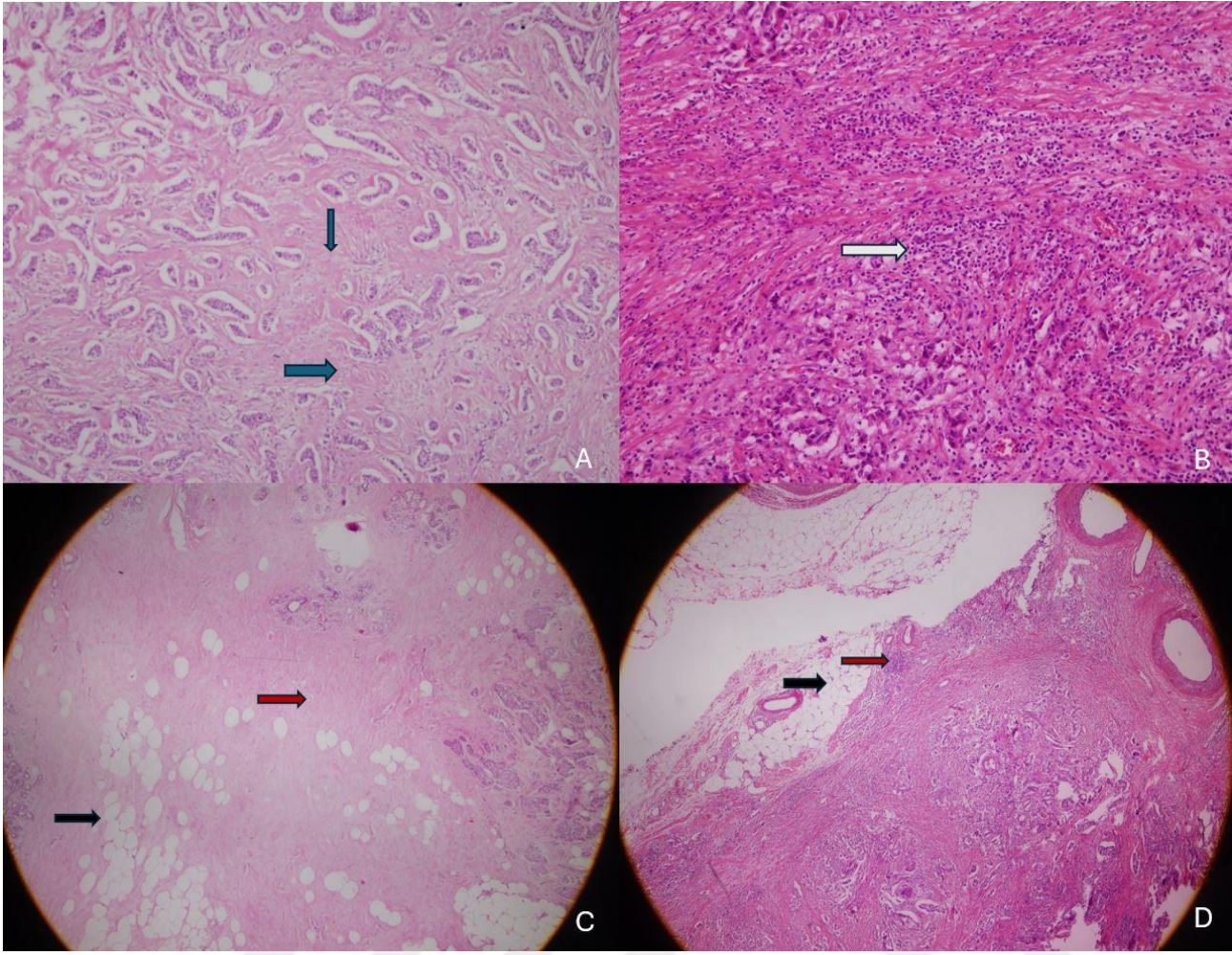
Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında tanı anında trucut biyopsi mevcut olup, tedavi öncesi eksizyon yapılan hastalarda (n: 165) eksizyon materyalinin sonuçları, sadece trucut yapılan hastalarda ise trucut sonuçları değerlendirildi. Preperatlar meme alanında uzmanlaşmış uzman patolog tarafından değerlendirildi.

Hastalarda tümörün histolojik tipi, grade-i, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör durumu, C-Erb-B2 (Her-2/Neu) durumu, Ki-67 indeksi, TIL oranı ve moleküler subtipi değerlendirildi. Sentinel lenf nodu ve-veya aksiller diseksiyon yapılanlarda lenf nodu metastaz sonuçları değerlendirildi. Ayrıca diğer görüntüleme yöntemleri ile lenf nodu ve- veya uzak metastazı olan hastalarda varsa patoloji sonuçları kaydedildi.

Histopatolojik olarak tiplendirme ve Nottingham sistemine göre grade 1, 2 ve 3 olarak histopatolojik gradeleme yapıldı. Ayrıca ER, PR ve HER 2 ekspresyon durumu ve Ki-67 yüzdesi ve TIL oranı değerlendirildi. HER-2 reseptörü 3+ ise pozitif kabul edilirken 0 ve 1 ise negatif kabul edilmiştir. 2+ olan hastalarda ise in situ hibridizasyon (SISH) testi kullanılarak pozitiflik durumu değerlendirilmiştir. Stromal TIL oranları eksizyon ve trucut materyali olan hastalarda, peritümoral TIL oranı ise eksizyon materyali olan hastalarda olarak ayrı ayrı incelendi. Her tümördeki hem peritümoral TIL, hem de stromal TIL oranları % cinsinden not edildi. Yüzde değerleri ile %20 den fazla ve az olarak 2 grup şeklinde değerlendirildi.

Histolojik tiplendirmede hastalar invaziv duktal karsinom veya invaziv meme karsinomu (NOS), invaziv lobüler karsinom, mikst tip ve diğerleri olarak gruplandırıldı.

Moleküler alt tipler hormon reseptör sonuçlarına ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre gruplara ayrıldı.



Şekil 11 Stromal ve Peritümoral TIL değerlendirme. Stromal alanda düşük miktarda stromal TIL yeşil okla gösterilmiştir (A). Stromal alanda yüksek miktarda stromal TIL beyaz ok ile gösterilmiştir(B). Yüksek peritümoral TIL oranına sahip hastada peritümoral yağ lobülleri (siyah ok) ve peritümoral TIL (kırmızı ok) gösterilmiştir (C). Yüksek peritümoral TIL oranına sahip hastada peritümoral yağ lobülleri(siyah ok) ve peritümoral TIL (kırmızı ok) gösterilmiştir(D).

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R software (<https://www.r-project.org/>, V4.3.1) programları kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel, grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle incelendi. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenler frekans (n, %) olarak, sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak değerlendirildi. Sürekli

değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar Bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testleri (*Pearson ki kare testi* ve *Fisher kesin ki-kare testi*) kullanıldı. LASSO regresyon yöntemi kullanılarak klinik ve patolojik risk (*yüksek grade, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı, non-lüminal tümör alt grubu ve yüksek TIL düzeyi*) varlığı ile istatistiksel olarak en yüksek düzeyde bağlantılı olan radiomics değişkenleri belirlendi. Belirlenen uygun radiomics parametreleri kullanılarak lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanılarak oluşturulan modellerin AUC (eğri altında kalan alan) değerleri ve tanı performansları (*duyarlılık, özgüllük ve doğruluk*) hesaplandı. Nagelkerke R Square istatistiği ile bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin gücü ölçülmüştür. Sonuçlar; %95 güven aralığında anlamlılık ise $p < 0,05$ (iki yönlü) altında değerlendirildi.

Özellik/değişken seçimi

Uygun radyomik parametrelerinin seçimi için ilk olarak lezyon, perilezyon ile lezyon ile perilezyon alanlarından, elde edilen bütün radyomik parametreleri ortalaması 0, standart sapması 1 olan ve evrende normal dağılım gösteren standart Z puanlarına dönüştürüldü. Standardize edilen radyomik parametrelerini seçmek için LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) analiz yöntemi uygulandı. LASSO analizi, çoklu doğrusal bağlantı ve aşırı öğrenme sorunları için kullanıldı. LASSO ceza parametresi ile değişkenlerin katsayıları sıfıra indirilerek en uygun radyomik parametreleri seçildi. Seçilen radyomik parametreleri lojistik regresyon analizi ile modellendi. Modellerin performansları ROC analizi kullanılarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza meme kanseri tanısı almış 233 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $59,92 \pm 13,35$ yıl ve tamamının cinsiyeti kadındı. Hastaların %64,4'ünde lenf nodu tutulumu pozitif, %41,2'sinin tümör grade derecesi yüksek (III) olup büyük çoğunluğu (%90,1) lüminal moleküler alt grupta yer alıyordu. Stromal TIL düzeyi ortalama $7,33 \pm 6,50$ olarak hesaplanırken; peritümoral TIL düzeyi ortalama $10,98 \pm 8,62$ olarak hesaplandı. Sistemik metastazı olan hasta sayısı 34 (%14,5) olup metastatik lezyonların 27'si (%11,6) kemik bölgesi yerleşimliydi. Hastaların tanıtıcı özellikleri detaylı olarak Tablo 7'de sunuldu.

Tablo 7: Hasta tanıtıcı özellikleri

Değişkenler	n(%)
Yaş (yıl), Ort.±Ss	$59,92 \pm 13,35$
Tümör tipi	
İnvaziv duktal karsinom	199(85,4)
İnvaziv lobüler karsinom	12(5,2)
Mikst tip	14(6,0)
Diğer tipler	8(3,4)
Tümör grade derecesi	
I-II	137(58,8)
III	96(41,2)
Moleküler alt grup	
Lüminal	210(90,1)
Non-lüminal	23(9,9)
Stromal TIL (n=232), Ort.±Ss	$7,33 \pm 6,50$
<20%	210(90,5)
≥20%	22(9,5)
Peritümöral TIL (n=165), Ort.±Ss	$10,98 \pm 8,62$
<20%	126(76,4)
≥20%	39(23,4)
Lenf nodu tutulumu	
LN (-)	83(35,6)
LN (+)	150(64,4)
Kemik metastazı	
Hayır	206(88,4)
Evet	27(11,6)
Sistemik metastaz	
Evet	34(14,5)
Hayır	199(85,4)

Ss: Standart sapma

GRADE DEĞERLENDİRME

Meme kanseri tanımlı hastalarda tümör histolojik grade derecesine lezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 8’de sunuldu.

Lezyon morfolojik özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon alanı morfolojik özelliklerden 18 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness 1, Compactness 2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon histogram özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon alanı histogram özelliklerinde 14 parametrede (*Variance, 10 th Percentile, 25 th Percentile, 90 th Percentile, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Median Absolute Deviation, Coefficient Of Variation, Quartile Coefficient Of Dispersion, Entropy Log10, Area Under Curve, Uniformity, Maximum Histogram Gradient ve Minimum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLCM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon alanı GLCM özelliklerinden 15 parametrede (*Joint Maximum, Joint Variance, Joint Entropy Log2, Joint Entropy Log10, Difference Average, Difference Variance, Sum Variance, Sum Entropy, Angular Second Moment, Inverse Difference, Normalised Inverse Difference, Inverse Difference Moment, Normalised Inverse Difference Moment, Inverse Variance ve Cluster Prominence*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLRLM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon alanı GLRLM özelliklerinden 15 parametrede (*Short Runs Emphasis, Long Runs Emphasis, Low Grey Level Run Emphasis, Short Run Low Grey Level Emphasis, Long Run Low Grey Level Emphasis, Long Run High Grey Level Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Run Length Non Uniformity ve Run Percentage*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon NGTDM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon alanı NGTDM özelliklerinden tüm parametrelerde (*Coarseness, Contrast, Busyness Complexity ve Strength*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLSZM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon alanı GLSZM özelliklerinden 7 parametrede (*Small Zone Emphasis, Low Gray Level Zone Emphasis, Small Zone Low Grey Level Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Normalised Zone Size Non Uniformity, Zone Percentage ve Grey Level Variance*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Tablo 8. Meme kanseri tanımlı hastalarda tümör histolojik grade göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Grade I-II		Grade III		
	Lezyon Alanı -Parametreleri	Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri
Morfolojik	Volume	-0,158	0,733	0,225	1,259	0,004*
	Approximate Volume	-0,158	0,735	0,225	1,258	0,004*
	Surface Area	-0,158	0,737	0,225	1,256	0,004*
	Surface To Volume Ratio	0,169	1,017	-0,241	0,929	0,002*
	Compacity	-0,170	0,845	0,243	1,148	0,002*
	Compactness 1	0,147	0,975	-0,210	1,003	0,007*
	Compactness 2	0,123	1,002	-0,176	0,976	0,024*
	Spherical Disproportion	-0,170	0,874	0,243	1,117	0,002*
	Sphericity	0,154	0,960	-0,220	1,019	0,005*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,157	0,869	0,224	1,129	0,004*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,138	0,926	0,197	1,071	0,012*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,120	0,934	0,171	1,069	0,029*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,160	0,994	-0,228	0,968	0,003*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,140	0,976	-0,200	1,004	0,010*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	0,155	1,062	-0,221	0,863	0,004*
	Maximum 3D Diameter	-0,168	0,881	0,240	1,110	0,002*
	Sphere Diameter	-0,172	0,873	0,245	1,117	0,002*
	Integrated Intensity	-0,159	0,663	0,227	1,313	0,004*

Histogram	Variance	0,131	1,001	-0,187	0,973	0,016*
	10 th Percentile	-0,140	0,977	0,200	1,004	0,010*
	25 th Percentile	-0,125	0,981	0,178	1,005	0,023*
	Std	0,139	0,960	-0,199	1,027	0,011*
	Mean Absolute Deviation	0,134	0,964	-0,191	1,025	0,014*
	Robust Mean Absolute Deviation	0,124	0,974	-0,177	1,015	0,023*
	Median Absolute Deviation	0,134	0,964	-0,191	1,024	0,015*
	Coefficient Of Variation	0,174	1,032	-0,248	0,901	0,001*
	Quartile Coefficient Of Dispersion	0,166	1,032	-0,236	0,907	0,002*
	Entropy Log10	0,137	0,914	-0,196	1,086	0,012*
	Area Under Curve	-0,173	0,921	0,247	1,059	0,001*
	Uniformity	-0,134	0,890	0,191	1,116	0,014*
	Maximum Histogram Gradient	-0,175	0,639	0,249	1,323	0,001*
	Minimum Histogram Gradient	0,137	0,462	-0,195	1,439	0,012*
GLCM	Joint Maximum	-0,129	0,923	0,184	1,078	0,018*
	Joint Variance	0,130	0,996	-0,186	0,981	0,017*
	Joint Entropy Log2	0,156	0,961	-0,223	1,016	0,004*
	Joint Entropy Log10	0,156	0,961	-0,223	1,016	0,004*
	Difference Average	0,149	1,061	-0,212	0,868	0,006*
	Difference Variance	0,138	1,137	-0,196	0,724	0,012*
	Sum Variance	0,127	0,994	-0,182	0,985	0,020*
	Sum Entropy	0,156	0,961	-0,223	1,017	0,004*
	Angular Second Moment	-0,128	0,944	0,183	1,053	0,019*
	Inverse Difference	-0,139	1,003	0,199	0,966	0,011*
	Normalised Inverse Difference	-0,148	1,054	0,212	0,881	0,007*
	Inverse Difference Moment	-0,138	0,998	0,196	0,975	0,012*
	Normalised Inverse Difference Moment	-0,149	1,129	0,212	0,734	0,006*
	Inverse Variance	-0,142	1,009	0,203	0,956	0,009*
GLRLM	Cluster Prominence	0,129	1,057	-0,185	0,886	0,018*
	Short Runs Emphasis	0,133	0,991	-0,190	0,987	0,015*
	Long Runs Emphasis	-0,116	0,988	0,166	0,999	0,034*
	Low Grey Level Run Emphasis	0,165	1,156	-0,235	0,660	0,003*
	Short Run Low Grey Level Emphasis	0,164	1,149	-0,235	0,676	0,003*
	Long Run Low Grey Level Emphasis	0,155	1,193	-0,221	0,566	0,004*
	Long Run High Grey Level Emphasis	-0,126	0,915	0,181	1,090	0,021*
	Grey Level Non Uniformity	-0,156	0,546	0,223	1,389	0,004*
	Run Length Non Uniformity	-0,147	0,762	0,209	1,239	0,007*
	Run Percentage	0,133	0,989	-0,190	0,990	0,015*
NGTDM	Coarseness	0,113	0,983	-0,161	1,008	0,039*
	Contrast	0,149	1,087	-0,212	0,821	0,006*
	Busyness	-0,128	0,641	0,183	1,340	0,019*
	Complexity	0,146	1,050	-0,208	0,889	0,007*
	Strength	0,110	1,045	-0,158	0,914	0,044*
GLSZM	Small Zone Emphasis	0,148	1,018	-0,212	0,940	0,007*
	Low Gray Level Zone Emphasis	0,161	1,147	-0,230	0,684	0,003*
	Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,159	1,136	-0,226	0,711	0,004*
	Grey Level Non Uniformity	-0,152	0,602	0,217	1,357	0,005*
	Normalised Grey Level Non Uniformity	-0,138	0,886	0,196	1,119	0,012*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,190	0,817	-0,272	1,166	<0,001*
	Zone Percentage	0,144	1,002	-0,206	0,965	0,008*
	Grey Level Variance	0,133	1,001	-0,190	0,972	0,015*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda tümör histolojik grade derecesine göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 9’da sunuldu.

Perilezyon morfolojik özellikleri

Tümör histolojik grade göre perilezyon alanı morfolojik özelliklerden 14 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coord-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coord-RCC-Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Perilezyon histogram özellikleri

Tümör histolojik grade göre perilezyon alanı histogram özelliklerinden sadece 1 parametrede (*Root Mean Square*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Perilezyon GLCM özellikleri

Tümör histolojik grade göre perilezyon alanı GLCM özelliklerinden 2 parametrede (*Difference Average ve Normalised Inverse Difference Moment*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Perilezyon GLRLM özellikleri

Tümör histolojik grade göre perilezyon alanı GLRLM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity ve Run Length Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Perilezyon NGTDM özellikleri

Tümör histolojik grade göre perilezyon alanı NGTDM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Perilezyon GLSZM özellikleri

Tümör histolojik derecesine göre perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 3 parametrede (*Small Zone Emphasis, Grey Level Non Uniformity ve Normalised Zone Size Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 9. Meme kanseri tanılı hastalarda tümör grade derecesine göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Grade I-II		Grade III		
	Perilezyon Alanı-Parametreleri	Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri
Morfolojik	Volume	-0,152	0,872	0,217	1,128	0,005*
	Approximate Volume	-0,151	0,873	0,216	1,127	0,005*
	Surface Area	-0,151	0,874	0,216	1,126	0,006*
	Surface To Volume Ratio	0,021	1,042	-0,030	0,941	0,704
	Compacity	-0,147	0,904	0,209	1,094	0,007*
	Compactness1	0,130	0,940	-0,186	1,057	0,017*
	Compactness2	0,118	0,945	-0,168	1,056	0,032*
	Spherical Disproportion	-0,145	0,912	0,207	1,085	0,008*
	Sphericity	0,134	0,936	-0,191	1,061	0,014*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,164	0,867	0,234	1,128	0,003*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,150	0,908	0,214	1,088	0,006*
	Maximum 3D Diameter	-0,163	0,894	0,233	1,098	0,003*
	Sphere Diameter	-0,146	0,910	0,209	1,087	0,007*
	Integrated Intensity	-0,154	0,809	0,220	1,193	0,005*
Histogram	Root Mean Square	0,112	1,005	-0,160	0,976	0,041*
GLCM	Difference Variance	0,108	1,081	-0,155	0,853	0,048*
	Inverse Variance	-0,117	1,012	0,166	0,964	0,033*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,130	0,888	0,185	1,120	0,018*
	Run Length Non Uniformity	-0,140	0,803	0,200	1,204	0,010*
GLSZM	Small Zone Emphasis	0,115	0,980	-0,163	1,010	0,036*
	Grey Level Non Uniformity	-0,149	0,754	0,212	1,246	0,006*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,132	0,900	-0,188	1,106	0,016*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda tümör histolojik grade göre lezyon ile perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 10’da sunuldu.

Lezyon ile perilezyon morfolojik özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon ile perilezyon alanı morfolojik özelliklerinden 16 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,01 ve p<0,05).

Lezyon+perilezyon histogram özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon ile perilezyon alanı histogram özelliklerinden 2 parametrede (*Skewness ve Root Mean Square*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,001; p<0,01 ve p<0,05).

Lezyon+perilezyon GLCM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon ile perilezyon alanı GLCM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Lezyon+perilezyon GLRLM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon ile perilezyon alanı GLRLM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity* ve *Run Length Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon ile perilezyon NGTDM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon ile perilezyon alanı NGTDM özelliklerinden sadece 1 parametrede (*Busyness*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Lezyon ile perilezyon GLSZM özellikleri

Tümör histolojik grade göre lezyon ile perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity* ve *Normalised Zone Size Non Uniformity*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 10. Meme kanseri tanımlı hastalarda tümör histolojik grade göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Grade I-II		Grade III		P değeri
Lezyon-Perilezyon Alanı-Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		
Morfolojik	Volume	-0,162	0,837	0,232	1,160	0,003*
	Approximate Volume	-0,162	0,837	0,232	1,160	0,003*
	Surface Area	-0,162	0,837	0,232	1,160	0,003*
	Surface To Volume Ratio	0,118	0,931	-0,169	1,073	0,031*
	Compacity	-0,164	0,885	0,233	1,108	0,003*
	Compactness1	0,145	0,949	-0,207	1,039	0,008*
	Compactness2	0,129	0,962	-0,183	1,029	0,019*
	Spherical Disproportion	-0,162	0,899	0,232	1,092	0,003*
	Sphericity	0,150	0,942	-0,214	1,046	0,006*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,127	0,911	0,181	1,095	0,021*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,115	0,938	0,164	1,066	0,036*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,119	1,002	-0,170	0,977	0,030*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,135	0,987	-0,192	0,991	0,014*
	Maximum 3D Diameter	-0,165	0,889	0,236	1,103	0,002*
	Sphere Diameter	-0,162	0,900	0,231	1,092	0,003*
	Integrated Intensity	-0,161	0,782	0,229	1,215	0,003*
Histogram	Skewness	0,109	1,080	-0,156	0,855	0,046*
	Root Mean Square	0,146	0,973	-0,208	1,006	0,008*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,140	0,669	0,200	1,316	0,010*
	Run Length Non Uniformity	-0,155	0,806	0,221	1,195	0,004*
NGTDM	Busyness	-0,108	0,747	0,154	1,266	0,048*
GLSZM	Grey Level Non Uniformity	-0,138	0,649	0,197	1,332	0,012*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,132	0,907	-0,189	1,097	0,016*

* $p<0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Lasso regresyon analizi ile tümör yüksek histolojik derecesini öngörmeye seçilen parametrelerin analiz sonuçları Tablo 11’de sunuldu.

Lezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,03348002$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre tümör yüksek grade derecesini öngören lezyon alanından 8 bağımsız texture parametresi (*Surface To Volume Ratio, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-RCC-Dist, Maximum Histogram Gradient, Minimum Histogram Gradient GreyLevel, Joint Entropy Log2, Long Run Low Grey Level Emphasis, Long Run High Grey Level Emphasis, Normalised Zone Size Non Uniformity*) olduğu saptandı.

Perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,03465369$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre tümör yüksek grade derecesini öngören perilezyon alanından 7 bağımsız texture parametresi (*Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Kurtosis, Grey Level Non Uniformity ve Normalised Zone Size Non Uniformity*) olduğu saptandı.

Lezyon ile perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,06703232$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre tümör yüksek grade derecesini öngören lezyon ile perilezyon alanı 2 bağımsız texture parametresi (*Maximum 3D Diameter ve Integrated Intensity*) olduğu saptandı.

Tablo 11. Lasso regresyon analizi ile tümör yüksek histolojik derecesini öngörmeye seçilen parametreler

Lezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,412017167	0,03348002
1-) Surface To Volume Ratio	-0,022120926	
2-) Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-RCC-Dist	0,018674781	
3-) Maximum Histogram Gradient	0,018759491	
4-) Minimum Histogram Gradient GreyLevel	0,010116665	
5-) Joint Entropy Log2	-0,011547400	
6-) Long Run Low Grey Level Emphasis	-0,038755981	
7-) Long Run High Grey Level Emphasis	0,001218211	

8-) Normalised Zone Size Non Uniformity

-0,043722005

Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.412017167	0,03465369
1-) Max Intensity Coor-RCC-Dist	0.011698518	
2-) Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	0.014269528	
3-) Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	0.014998218	
4-) Maximum 3D Diameter	0.009319714	
5-) Kurtosis	-0,01502317	
6-) Grey Level Non Uniformity	0.029096288	
7-) Normalised Zone Size Non Uniformity	-0,031486597	
Lezyon+Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.412017167	0,06703232
1-) Maximum 3D Diameter	0.027121753	
2-) Integrated Intensity	0.003633386	

Meme kanseri tanımlı hastalarda yüksek grade varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 12’de sunuldu.

Lezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre yüksek grade varlığını en yüksek oranda açıklayan lezyon alanı texture parametrelerinin “Maximum Histogram Gradient” [OR=1,907 (%95 GA=1,283-2,835)] ve “Normalised Zone Size Non Uniformity” [OR=0,589 (%95 GA=0,427-0,814)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,072$). Lezyon “Maximum Histogram Gradient” veya “Normalised Zone Size Non Uniformity” özelliğinin yüksek grade varlığını yaklaşık olarak %7,2 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre yüksek grade derecesini düşük grade derecesinden gerçeğe en yakın olarak ayıran lezyon özelliğinin “Maximum Histogram Gradient” olduğu belirlendi (AUC=0,645). Bu bulgudan lezyon “Maximum Histogram Gradient” özelliği yüksek grade derecesini yaklaşık olarak %64,5 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Yüksek grade derecesini öngörmeye en uygun lezyon “Maximum Histogram Gradient” kesme sınırı 690 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %50; %75,2 ve %65,2 olarak hesaplandı.

Perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre yüksek grade varlığını en yüksek oranda açıklayan perilezyon alanı texture parametrelerinin “Max Intensity Coor-RCC-Dist” [OR=1,501(%95 GA=1,142-1,973)] ve “Maximum 3D Diameter” [OR=1,5(%95 GA=1,142-1,971)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,051$). Perilezyon “Max Intensity Coor-RCC-Dist” veya “Maximum 3D Diameter” özelliğinin yüksek grade varlığını yaklaşık olarak %5,1 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre yüksek grade derecesini düşük grade derecesinden gerçeğe en yakın olarak ayıran perilezyon özelliğinin “Maximum 3D Diameter” olduğu belirlendi (AUC=0,611). Bu bulgudan perilezyon “Maximum 3D Diameter” özelliği yüksek grade derecesini yaklaşık olarak %61,1 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Yüksek grade derecesini öngörmede en uygun perilezyon “Maximum 3D Diameter” kesme sınırı 523,138 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %45,8; %75,2 ve %63,1 olarak hesaplandı.

Lezyon ile perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon ile perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre yüksek grade varlığını en yüksek oranda açıklayan lezyon ile perilezyon alanı texture parametresinin “Maximum 3D Diameter” [OR=1,506(%95 GA=1,147-1,978)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,052$). Lezyon+perilezyon “Maximum 3D Diameter” özelliğinin yüksek grade varlığını yaklaşık olarak %5,2 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre yüksek grade derecesini düşük grade derecesinden gerçeğe en yakın olarak ayıran lezyon ile perilezyon özelliğinin “Maximum 3D Diameter” olduğu belirlendi (AUC=0,611). Bu bulgudan lezyon ile perilezyon “Maximum 3D Diameter” özelliği yüksek grade derecesini yaklaşık olarak %61,1 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Yüksek grade derecesini öngörmede en uygun lezyon ile perilezyon “Maximum 3D Diameter” kesme sınırı 473,539 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %57,3; %63,5 ve %60,9 olarak hesaplandı.

Tablo 12. Meme kanseri tanılı hastalarda yüksek grade varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları

Tümör Alanları	Kesme Noktası	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	OR (%95 GA)	P
Lezyon								
1-) Surface To Volume Ratio	20,7288	0,618	0,771	0,453	0,584	0,056	0,643(0,484-0,856)	0,002*
2-) Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	3,997	0,593	0,375	0,825	0,639	0,036	1,404(1,074-1,836)	0,013**
3-) Maximum Histogram Gradient	690	0,645	0,510	0,752	0,652	0,072	1,907(1,283-2,835)	0,001*
4-) Minimum Histogram Gradient GreyLevel	42	0,540	0,198	0,905	0,614	0,014	1,230(0,942-1,607)	0,128
5-) Joint Entropy Log2	7,7368	0,605	0,260	0,927	0,652	0,047	0,677(0,515-0,889)	0,005*
6-) Long Run Low Grey Level Emphasis	0,0155	0,586	0,854	0,307	0,532	0,054	0,598(0,410-0,873)	0,008*
7-) Long Run High Grey Level Emphasis	1537,989	0,576	0,427	0,752	0,618	0,031	1,365(1,045-1,783)	0,023**
8-) Normalised Zone Size Non Uniformity	0,3807	0,631	0,760	0,504	0,609	0,072	0,589(0,427-0,814)	0,001*
Perilezyon								
1-) Max Intensity Coor-RCC-Dist	194,877	0,598	0,427	0,781	0,635	0,051	1,501(1,142-1,973)	0,004*
2-) Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	7,8504	0,593	0,375	0,810	0,631	0,043	1,452(1,107-1,905)	0,007*
3-) Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	0,01926	0,582	0,458	0,708	0,605	0,013	1,425(0,668-3,042)	0,360
4-) Maximum 3D Diameter	523,138	0,611	0,458	0,752	0,631	0,051	1,500(1,142-1,971)	0,004*
5-) Kurtosis	-0,2418	0,521	0,739	0,394	0,536	0,009	0,806(0,537-1,211)	0,299
6-) Grey Level Non Uniformity	1168,461	0,569	0,354	0,832	0,635	0,042	1,445(1,098-1,901)	0,009*
7-) Normalised Zone Size Non Uniformity	0,3286	0,580	0,500	0,693	0,614	0,034	0,716(0,540-0,948)	0,020**
Lezyon+Perilezyon								
1-) Maximum 3D Diameter	473,539	0,611	0,573	0,635	0,609	0,052	1,506(1,147-1,978)	0,003*
2-) Integrated Intensity	1426846898,37	0,601	0,302	0,876	0,639	0,050	1,527(1,131-2,060)	0,006*

*p<0,01; **p<0,05; **OR:** Odds ratio, **GA:** Güven aralığı.

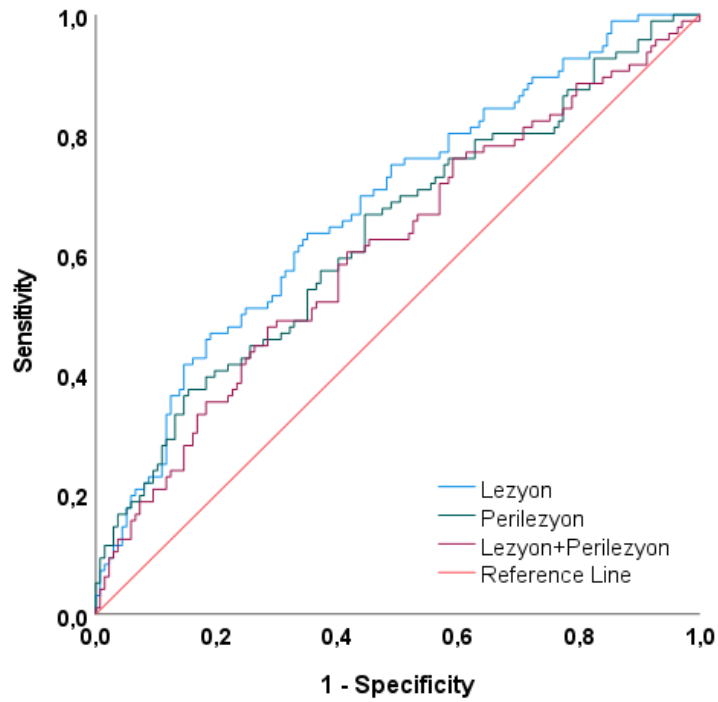
Meme kanseri tanılı hastalarda yüksek grade tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı sonuçları Tablo 13'te sunuldu.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yüksek grade tümör varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,135$). Lezyon alanı modelinin yüksek grade varlığını %13,5 oranında açıklamaktadır. Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,679 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %64,5; %64,9 ve %64,4 olarak hesaplandı. Modellerinin AUC değeri arasındaki farklılık incelendiğinde; lezyon alanı modelinin grade derecesini belirlemedeki gücünün lezyon ile perilezyon alanı modelinden daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,022).

Tablo 13. Meme kanseri tanılı hastalarda yüksek grade tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı

Tümör Alanı	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	AUC Fark (%95 GA)	P
Lezyon Alanı ^a	0,679	0,645	0,649	0,644	0,135	<i>a-b</i> 0,046(-0,023;0,115)	0,189 ^d
Perilezyon Alanı ^b	0,633	0,667	0,555	0,652	0,088	<i>a-c</i> 0,072(0,010;0,133)	0,022*^d
Lezyon+Perilezyon Alanı ^c	0,607	0,479	0,715	0,618	0,054	<i>b-c</i> 0,026(-0,022;0,073)	0,293 ^d

p>0,05; **d**: De-Long testi, **GA**: Güven aralığı.



Şekil 12: Yüksek grade tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği

MOLEKÜLER ALT TİP DEĞERLENDİRME

Meme kanseri tanılı hastalarda moleküler alt tipe göre lezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 14'te sunuldu.

Lezyon morfolojik özellikleri

Moleküler alt tipe göre lezyon alanı morfolojik özelliklerden 4 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Lezyon histogram özellikleri

Moleküler alt tipe göre lezyon alanı histogram özelliklerinden 3 parametrede (*Area Under Curve, Maximum Histogram Gradient ve Minimum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLCM özellikleri

Moleküler alt tipe göre lezyon alanı GLCM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Lezyon GLRLM özellikleri

Moleküler alt tipe göre lezyon alanı GLRLM-*Grey Level Non Uniformity* parametresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$).

Lezyon NGTDM özellikleri

Moleküler alt tipe göre lezyon alanı NGTDM-*Busyness* parametresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Lezyon GLSZM özellikleri

Moleküler alt tipe göre lezyon alanı GLSZM-*Grey Level Non Uniformity* parametresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 14. Meme kanseri tanımlı hastalarda moleküler alt tipe göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Lüminal		Non-lüminal		
Lezyon Alanı-Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri
Morfolojik	Volume	-0,046	0,838	0,417	1,917	0,035*
	Approximate Volume	-0,046	0,839	0,416	1,913	0,035*
	Surface Area	-0,045	0,840	0,415	1,907	0,036*
	Integrated Intensity	-0,044	0,829	0,405	1,955	0,041*
Histogram	Area Under Curve	-0,049	0,981	0,446	1,079	0,024*
	Maximum Histogram Gradient	-0,063	0,693	0,572	2,368	0,004*
	Minimum Histogram Gradient	0,070	0,524	-0,636	2,733	0,001*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,059	0,665	0,538	2,451	0,006*
NGTDM	Busyness	-0,051	0,749	0,463	2,228	0,019*
GLSZM	Grey Level Non Uniformity	-0,046	0,782	0,419	2,129	0,034*

* $p<0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda moleküler alt tipe göre perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 15’te sunuldu.

Moleküler alt tipe göre sadece perilezyon alanı GLCM-*Cluster Prominence* parametresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 15: Meme kanseri tanılı hastalarda moleküler alt tipe göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Lüminal		Non-lüminal		
Peri Lezyon Alanı-Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri
GLCM	Cluster Prominence	0,047	1,029	-0,426	0,516	0,031*
*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma						

* $p<0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda moleküler alt tipe göre lezyon+perilezyon alanından texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 16’da sunuldu.

Moleküler alt tipe göre sadece lezyon+perilezyon alanı GLRLM- *Grey Level Non Uniformity* özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 16. Meme kanseri tanılı hastalarda moleküler alt tipe göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Lüminal		Non-lüminal		
Lezyon-Perilezyon Alanı-Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,052	0,755	0,471	2,207	0,017*
*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma						

* $p<0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Lasso regresyon analizi ile non-lüminal tümör varlığını öngörmede seçilen parametrelerin analiz sonuçları Tablo 17’de sunuldu.

Lezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.04757384$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre non-lüminal tümör varlığını öngören lezyon alanından 1 bağımsız texture parametresi (*Minimum Histogram Gradient*) olduğu saptandı.

Perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.02649285$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre non-lüminal tümör varlığını öngören perilezyon alanı 4 bağımsız texture parametresi (*Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Quartile Coefficient Of Dispersion, Cluster Prominence ve Strength*) olduğu saptandı.

Tablo 17: Lasso regresyon analizi ile non-lüminal tümör varlığını öngörmeye seçilen parametreler

Lezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.09871245	0.04757384
1-) Minimum Histogram Gradient	-0,01534895	
Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.098712446	0.02649285
1-) Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	-0,006809605	
2-) Quartile Coefficient Of Dispersion	-0,00195276	
3-) Cluster Prominence	-0,015285389	
4-) Strength	-0,00891211	

Meme kanseri tanılı hastalarda non-lüminal tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 18’de sunuldu.

Perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre non-lüminal tümör varlığını en yüksek oranda açıklayan perilezyon alanı texture parametresinin “Cluster Prominence” [OR=0,524 (%95 GA=0,290-0,945)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,051$). Perilezyon “Cluster Prominence” özelliğinin non-lüminal tümör varlığını yaklaşık olarak %5,1 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre non-lüminal tümör varlığını yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran perilezyon özelliğinin “Cluster Prominence” olduğu belirlendi (AUC=0,638). Bu bulgudan perilezyon “Cluster Prominence” özelliği non-lüminal tümör varlığını yaklaşık olarak %63,8 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Non-lüminal tümör varlığını öngörmeye en uygun perilezyon “Cluster Prominence” kesme sınırı 256404,43 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %73,9; %51,9 ve %54,1 olarak hesaplandı.

Tablo 18: Meme kanseri tanılı hastalarda non-lüminal tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları

Tümör Alanları	Kesme noktası	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	OR(%95 GA)	P
Lezyon								
1-) Minimum Histogram Gradient	-113,5	0,598	0,913	0,286	0,348	0,053	0,641(0,383-1,072)	0,090
Perilezyon								
1-) Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,020328	0,614	0,739	0,519	0,541	0,047	0,356(0,104-1,214)	0,099
2-) Quartile Coefficient Of Dispersion	0,23809	0,654	0,826	0,500	0,532	0,027	0,685(0,449-1,046)	0,080
3-) Cluster Prominence	256404,43	0,638	0,739	0,519	0,541	0,051	0,524(0,290-0,945)	0,032*
4-) Strength	0,8212	0,627	0,783	0,529	0,554	0,039	0,559(0,302-1,032)	0,063

*p<0,05; OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan

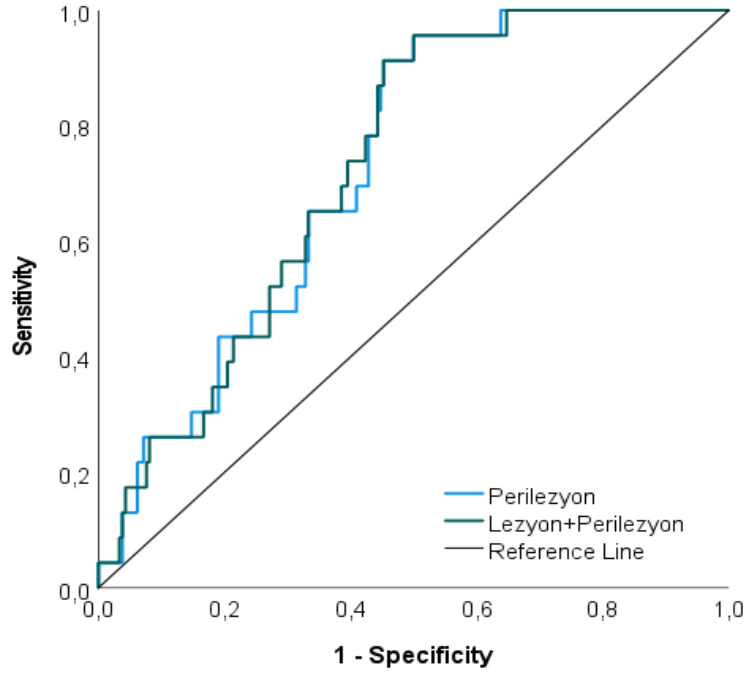
Meme kanseri tanılı hastalarda non-lüminal tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı sonuçları Tablo 19’da sunuldu.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre non-lüminal tümör varlığını en iyi açıklayan modelin birleştirilmiş lezyon+perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,137$). Lezyon+perilezyon alanı modelinin non-lüminal tümör varlığını yaklaşık %13,7 oranında açıklamaktadır. Lezyon+Perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,729 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %95,7; %50 ve %54,5 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 19: Meme kanseri tanılı hastalarda non-lüminal tümör varlığını belirlemede perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı

Tümör Alanı	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	AUC Fark (%95 GA)	P
Perilezyon Alanı ^a	0,727	0,957	0,500	0,545	0,129	0,003(-0,008;0,014)	0,598 ^a
Lezyon+Perilezyon Alanı ^b	0,729	0,957	0,500	0,545	0,137		

p>0,05; d: De-Long testi, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 13: Non-lüminal tümör varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği

STROMAL TIL DÜZEYİ DEĞERLENDİRME

Meme kanseri tanıli hastalarda stromal TIL düzeyine göre lezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 20’de sunuldu.

Lezyon morfolojik özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) stromal TIL varlığına göre lezyon alanı morfolojik özelliklerden 8 parametrede (*Spherical Disproportion*, *Sphericity*, *Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist*, *Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist*, *Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist*, *Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist* ve *Maximum 3D Diameter*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Diğer lezyon texture özellikleri

Yüksek (≥ 20) stromal TIL varlığına göre lezyon alanı histogram, GLCM, GLRLM, NGTDM ve GLSZM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 20. Meme kanseri tanıli hastalarda Stromal TIL düzeyine göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Stromal-TIL (<%20)		Stromal-TIL (≥%20)		
Lezyon Alanı-Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri ^a
Morfolojik	Spherical Disproportion	-0,043	0,990	0,408	1,045	0,045*
	Sphericity	0,044	1,001	-0,407	0,935	0,044*
	Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist	0,034	1,014	-0,412	0,650	0,045*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,046	1,009	-0,429	0,831	0,034*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,044	1,011	-0,426	0,820	0,036*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	0,043	1,018	-0,401	0,740	0,048*
	Maximum 3D Diameter	-0,044	0,981	0,443	1,111	0,030*
	Sphere Diameter	-0,042	0,991	0,404	1,043	0,047*

* $p < 0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanıli hastalarda stromal TIL düzeyine göre lezyon+perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 21’de sunuldu.

Lezyon+perilezyon morfolojik özellikleri

Yüksek (≥ 20) stromal TIL varlığına göre lezyon+perilezyon alanı morfolojik 13 (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon histogram özellikleri

Yüksek (≥ 20) stromal TIL varlığına göre sadece, lezyon+perilezyon alanı histogram “*Root Mean Square*” özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon GLCM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) stromal TIL varlığına göre lezyon+perilezyon alanı GLCM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Lezyon+perilezyon GLRLM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) stromal TIL varlığına göre sadece, lezyon+perilezyon alanı GLRLM “Run Length Non Uniformity” özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon NGTDM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) stromal TIL varlığına göre lezyon+perilezyon alanı NGTDM 2 (*Coarseness ve Strength*) özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon GLSZM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) stromal TIL varlığına göre sadece, lezyon+perilezyon alanı GLSZM “Zone Size Non Uniformity” özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 21. Meme kanseri tanılı hastalarda Stromal-TIL düzeyine göre lezyon+perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Stromal TIL (<%20)		Stromal-TIL (≥%20)		
Lezyon+Perilezyon Alanı-Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri ^a
Morfolojik	Volume	-0,046	0,975	0,457	1,157	0,025*
	Approximate Volume	-0,046	0,975	0,457	1,156	0,025*
	Surface Area	-0,046	0,975	0,456	1,156	0,025*
	Surface To Volume Ratio	0,049	0,988	-0,444	1,044	0,028*
	Compacity	-0,048	0,978	0,471	1,128	0,021*
	Compactness1	0,046	0,996	-0,437	0,975	0,031*
	Compactness2	0,043	1,007	-0,403	0,878	0,047*
	Spherical Disproportion	-0,048	0,980	0,470	1,109	0,021*
	Sphericity	0,047	0,993	-0,447	1,005	0,028*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coord-PerimeterCoord-3D Smallest Dist	0,042	1,011	-0,416	0,824	0,041*
	Maximum 3D Diameter	-0,044	0,981	0,448	1,109	0,028*
	Sphere Diameter	-0,048	0,980	0,471	1,110	0,020*
	Integrated Intensity	-0,053	0,964	0,524	1,213	0,010*
	Histogram	Root Mean Square	0,049	0,998	-0,453	0,944
GLRLM	Run Length Non Uniformity	-0,047	0,981	0,464	1,104	0,023*
NGTDM	Coarseness	0,043	1,003	-0,433	0,896	0,034*
	Strength	0,044	1,002	-0,434	0,912	0,033*
GLSZM	Zone Size Non Uniformity	-0,052	0,995	0,506	0,943	0,013*

* $p < 0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Lasso regresyon analizi ile yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını öngörmeye seçilen parametrelerin analiz sonuçları Tablo 22’de sunuldu.

Lezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,02625125$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını öngören lezyon alanı özelliklerinden 3 bağımsız texture parametresi (*Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist*, *Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist* ve *Integrated Intensity*) olduğu saptandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,01018298$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını öngören lezyon+perilezyon alanı 2 bağımsız texture parametresi (*Integrated Intensity* ve *Zone Size Non Uniformity*) olduğu saptandı.

Tablo 22. Lasso regresyon analizi ile Stromal-TIL düzeyini öngörmeye seçilen parametreler

Lezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,094692949	0,02625125
1-) Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist	-0,013536950	
2-) Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	-0,006680493	
3-) Integrated Intensity	0,011036073	
Lezyon+Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,0947696295	0,01018298
1-) Integrated Intensity	0,0302824817	
2-) Zone Size Non Uniformity	0,0281321706	

Meme kanseri tanımlı hastalarda stromal TIL düzeyini belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 23’te sunuldu.

Lezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre yüksek ($\geq\%20$) Stromal TIL varlığını en yüksek oranda açıklayan tek, lezyon alanı texture parametresinin “Radius Sphere Norm-

MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist” [OR=0,563 (%95 GA=0.331-0.957) olduğu saptandı ($R^2_N=0,047$). Lezyon “Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist” özelliğinin yüksek ($\geq\%20$) Stromal TIL varlığını yaklaşık olarak %4,7 oranında açıklamaktadır.

- ROC eğrisi analizine göre $\geq\%20$ stromal TIL varlığını $<\%20$ ’den gerçeğe en yakın olarak ayıran tek, lezyon özelliğinin “Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-Perimeter Coor-3D Smallest Dist” olduğu belirlendi (AUC=0,640). Bu bulgudan lezyon “Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist” yüksek ($\geq\%20$) Stromal TIL varlığını yaklaşık olarak %64 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını öngörmeye en uygun lezyon “Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist” kesme sınırı 0,02031 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %69,1; %59,1 ve %68,1 olarak hesaplandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon+perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını en yüksek oranda açıklayan tek, lezyon+perilezyon alanı texture parametresinin “Zone Size Non Uniformity” [OR=1,750 (%95 GA=1,133-2,702)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,057$). Lezyon “Zone Size Non Uniformity” özelliğinin yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını yaklaşık olarak %5,7 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre $\geq\%20$ stromal TIL varlığını $<\%20$ ’den gerçeğe en yakın olarak ayıran tek, lezyon+perilezyon özelliğinin “Zone Size Non Uniformity” olduğu belirlendi (AUC=0,669). Bu bulgudan lezyon+perilezyon “Zone Size Non Uniformity” yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını yaklaşık olarak %66,9 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Yüksek ($\geq\%20$) stromal TIL varlığını öngörmeye en uygun lezyon+perilezyon “Zone Size Non Uniformity” kesme sınırı 11532,04 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %50; %80,9 ve %78 olarak hesaplandı.

Tablo 23. Meme kanseri tanılı stromal TIL düzeyini belirlemede lezyon ve lezyon+perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları

Stromal TIL	Kesme noktası	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	OR (%95 GA)	P
Lezyon								
1-) Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist	0,001437	0.627	0.619	0.636	0.621	0.044	0.554(0.308-0.995)	0.048*
2-) Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,02031	0.640	0.691	0.591	0.681	0.047	0.563(0,331-0,957)	0.034*
3-) Integrated Intensity	424,199	0.634	0.591	0.714	0.702	0.039	1.521(1.033-2.241)	0.034*
Lezyon+Perilezyon								
1-) Integrated Intensity	959777982,4	0,653	0,727	0,581	0,595	0,046	1,494(1,067-2,093)	0,019*
2-) Zone Size Non Uniformity	11532,04	0,669	0,500	0,809	0,780	0,057	1,750(1,133-2,702)	0,012*

*p<0,05; **OR:** Odds ratio, **GA:** Güven aralığı, **AUC:** Eğri altında kalan alan

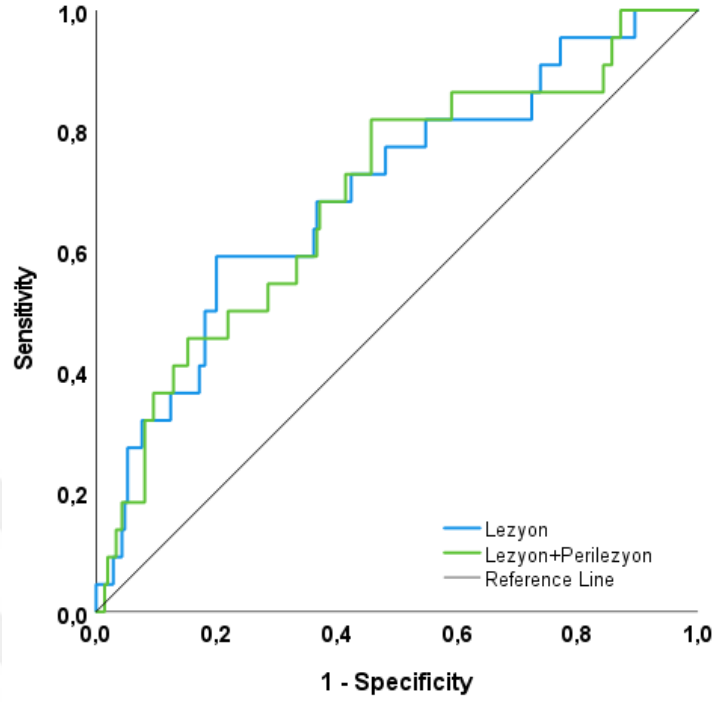
Meme kanseri tanılı hastalarda yüksek ($\geq$ %20) stromal TIL varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı sonuçları Tablo 24'te sunuldu.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yüksek ($\geq$ %20) stromal TIL varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,10$). Lezyon alanı modelinin yüksek ($\geq$ %20) stromal TIL varlığını yaklaşık %10 oranında açıklamaktadır. Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,697 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %59,1; %80 ve %77,6 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 24. Meme kanseri tanılı hastalarda stromal TIL düzeyini belirlemede lezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı

Tümör Alanı	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	AUC Fark (%95 GA)	P
Lezyon Alanı	0,697	0,591	0,80	0,776	0,10	0.006(-0,061;0,073)	0,864 ^a
Lezyon+Perilezyon Alanı	0,691	0,818	0,543	0,569	0,079		

p>0,05; **a:** De-Long testi, **GA:** Güven aralığı, **AUC:** Eğri altında kalan alan



Şekil 14. Stromall-TIL düzeyini belirlemede lezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği

PERİTÜMORAL TIL DÜZEYİ DEĞERLENDİRME

Meme kanseri tanılı hastalarda peritümorale TIL düzeyine göre perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 25’te sunuldu.

Perilezyon morfolojik özellikleri

Yüksek (≥ 20) peritümorale TIL varlığına göre perilezyon alanı morfolojik özelliklerden 7 parametrede (*Volume*, *Approximate Volume*, *Surface Area*, *Max Intensity Coor-RCC-Dist*, *Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist*, *Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist* ve *Integrated Intensity*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Perilezyon histogram özellikleri

Yüksek (≥ 20) peritümorale TIL varlığına göre perilezyon alanı histogram özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Perilezyon GLCM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre sadece, perilezyon alanı GLCM “*Difference Entropy*” özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,01$).

Perilezyon GLRLM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre perilezyon alanı GLRLM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Perilezyon NGTDM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre perilezyon alanı NGTDM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Perilezyon GLSZM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre perilezyon alanı GLSZM özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 25. Meme kanseri tanımlı hastalarda peritümoral TIL düzeyine göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

Perilezyon Alanı-Parametreleri		Peritümoral TIL ($\leq 20\%$)		Peritümoral TIL ($\geq 20\%$)		P değeri ^a
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Morfolojik	Volume	-0,374	0,703	-0,095	0,884	0,044*
	Approximate Volume	-0,374	0,704	-0,095	0,885	0,044*
	Surface Area	-0,374	0,704	-0,096	0,886	0,044*
	Max Intensity Coord-RCC-Dist	-0,363	0,746	0,008	1,027	0,015*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coord-RCC-Dist	-0,316	0,850	0,053	1,062	0,027*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coord-RCC-Dist	-0,166	1,002	0,260	1,106	0,025*
	Integrated Intensity	-0,347	0,680	-0,070	0,955	0,046*
GLCM	Difference Entropy	-0,081	0,962	0,453	0,993	0,003*

* $p < 0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanımlı hastalarda peritümoral TIL düzeyine göre lezyon+perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 26’da sunuldu.

Lezyon+perilezyon morfolojik özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre lezyon+perilezyon alanı morfolojik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Lezyon+perilezyon histogram özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre lezyon+perilezyon alanı histogram özelliklerinden 3 parametrede (*Kurtosis*, *Uniformity* ve *Root Mean Square*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon GLCM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre lezyon+perilezyon alanı GLCM özelliklerinden 3 parametrede (*Joint Maximum*, *Difference Variance* ve *Difference Entropy*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,001$ ve $p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon GLRLM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre sadece, lezyon+perilezyon alanı GLRLM “*Run Length Non Uniformity*” özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon NGTDM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre sadece, lezyon+perilezyon alanı NGTDM “*Strength*” özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Lezyon+perilezyon GLSZM özellikleri

Yüksek ($\geq 20\%$) peritümoral TIL varlığına göre lezyon+perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 2 parametrede (*Normalised Grey Level Non Uniformity* ve *ZoneSize Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 26. Meme kanseri tanımlı hastalarda peritümoral TIL düzeyine göre lezyon+perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Peritümoral TIL (<%20)		Peritümoral TIL (≥%20)		
Lezyon+Perilezyon Alanı-Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri ^a
Histogram	Kurtosis	0,000	0,584	-0,220	0,415	0,030*
	Uniformity	0,030	0,817	-0,296	0,541	0,021*
	Root Mean Square	0,393	0,975	-0,054	0,934	0,012*
GLCM	Joint Maximum	0,017	0,693	-0,240	0,373	0,028*
	Difference Variance	-0,030	0,926	0,498	1,216	0,005*
	Difference Entropy	-0,123	0,944	0,548	0,965	<0,001*
GLRLM	Run Length Non Uniformity	-0,358	0,600	-0,071	0,813	0,018*
NGTDM	Strength	0,366	0,978	-0,015	0,956	0,034*
GLSZM	Normalised Grey Level Non Uniformity	0,015	0,860	-0,299	0,615	0,036*
	ZoneSize Non Uniformity	-0,143	0,707	0,160	0,730	0,021*

* $p < 0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Lasso regresyon analizi ile yüksek (≥ 20) Peritümoral TIL varlığını öngörmeye seçilen parametrelerin analiz sonuçları Tablo 27’de sunuldu.

Perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,02902036$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre yüksek (≥ 20) peritümoral TIL varlığını öngören perilezyon alanı 3 bağımsız texture parametresi (*Max Intensity Coor-RCC-Dist*, *Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist* ve *Difference Entropy*) olduğu saptandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,04853485$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre yüksek (≥ 20) peritümoral TIL varlığını öngören lezyon+perilezyon alanı 4 bağımsız texture parametresi (*Kurtosis*, *Root Mean Square*, *Difference Entropy* ve *Run Length Non Uniformity*) olduğu saptandı.

Tablo 27. Lasso regresyon analizi ile peritümoral-TIL düzeyini öngörmeye seçilen parametreler

Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,2463880157	0,02902036
1-) Max Intensity Coor-RCC-Dist	0,0152783950	
2-) Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	0,0281426190	
3-) Difference Entropy	0,0733670688	
Lezyon+Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
1 (Intercept)	0,240950418	0,04853485
1-) Kurtosis	-0,017742265	
2-) Root Mean Square	-0,016914080	
3-) Difference Entropy	0,072756604	
4-) Run Length Non Uniformity	0,010417283	

Meme kanseri tanılı hastalarda peritümoral TIL düzeyini belirlemede perilezyon ve lezyon+ perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 28’de sunuldu.

Perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını en yüksek oranda açıklayan tek, perilezyon alanı texture parametresinin “*Difference Entropy*” [OR=1,828 (%95 GA=1,210-2,762) olduğu saptandı ($R^2_N=0,081$). Lezyon “*Difference Entropy*” özelliğinin yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını yaklaşık olarak %8,1 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre $\geq\%20$ peritümoral-TIL varlığını $<\%20$ ’den gerçeğe en yakın olarak ayıran tek, perilezyon özelliğinin “*Difference Entropy*” olduğu belirlendi (AUC=0,657). Bu bulgudan lezyon “*Difference Entropy*” yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını yaklaşık olarak %65,7 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını öngörmeye en uygun perilezyon “*Difference Entropy*” kesme sınırı 7,902 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %64,1; %72,2 ve %70,3 olarak hesaplandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon+perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını en yüksek oranda açıklayan tek, lezyon+perilezyon alanı texture parametresinin “*Difference Entropy*” [OR=2,114 (%95 GA=1,401-3,188)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,125$). Lezyon “*Difference Entropy*” özelliğinin yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını yaklaşık olarak %12,5 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre $\geq\%20$ peritümoral TIL varlığını $<\%20$ ’den gerçeğe en yakın olarak ayıran tek, lezyon+perilezyon özelliğinin “*Difference Entropy*” olduğu belirlendi (AUC=0,694). Bu bulgudan lezyon+perilezyon “*Difference Entropy*” yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını yaklaşık olarak %69,4 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Yüksek ($\geq\%20$) peritümoral TIL varlığını öngörmeye en uygun lezyon+perilezyon “*Difference Entropy*” kesme sınırı 7,25777 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %69,2; %69 ve %69,1 olarak hesaplandı.

Tablo 28. Meme kanseri tanılı hastalarda peritümoral TIL düzeyini belirlemede perilezyon ve lezyon+perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları

Peritümoral-TIL	Kesme noktası	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	OR (%95 GA)	P
Perilezyon								
1-) Max Intensity Coord-RCC-								
Dist	190,557	0,597	0,385	0,816	0,715	0,050	1,655(1,089-2,517)	0,018*
2-) Radius Roi Norm-								
MaxIntensity Coord-RCC-Dist	0,8100	0,623	0,539	0,706	0,667	0,047	1,528(1,048-2,227)	0,027*
4-) Difference Entropy	7,902	0,657	0,641	0,722	0,703	0,081	1,828(1,210-2,762)	0,004*
Lezyon+Perilezyon								
1-) Kurtosis	-0,332712	0,623	0,872	0,413	0,521	0,050	0,391(0,165-0,930)	0,034*
2-) Root Mean Square	0,000596	0,641	0,821	0,452	0,539	0,060	0,587(0,384-0,899)	0,014*
3-) Difference Entropy	7,25777	0,694	0,692	0,690	0,691	0,125	2,114(1,401-3,188)	<0,001*
4-) Run Length Non								
Uniformity	48993,98	0,638	0,539	0,730	0,685	0,046	1,794(1,067-3,015)	0,027*

*p<0,05; OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan

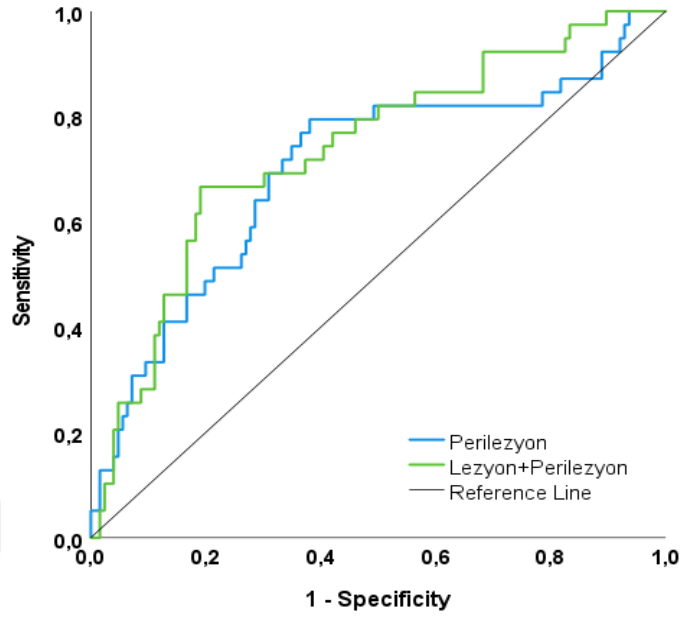
Meme kanseri tanılı hastalarda yüksek ($\geq$ %20) peritümoral TIL varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı sonuçları Tablo 29’da sunuldu.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yüksek ($\geq$ %20) peritümoral TIL varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon+perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,189$). Lezyon+perilezyon alanı modelinin yüksek ($\geq$ %20) peritümoral TIL varlığını yaklaşık %18,9 oranında açıklamaktadır. Lezyon+perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,736 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %66,7; %80,9 ve %77,6 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 29. Meme kanseri tanılı hastalarda peritümoral TIL düzeyini belirlemede perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı

Tümör Alanı	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	AUC Fark (%95 GA)	P
Perilezyon Alanı	0,699	0,769	0,635	0,667	0,139	-0,038(-0,115;0,040)	0,339*
Lezyon+Perilezyon Alanı	0,736	0,667	0,809	0,776	0,189		

p>0,05; a: De-Long testi, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 15. Peritümoral TIL düzeyini belirlemede perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği

LENF NODU TUTULUMU DEĞERLENDİRME

Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumu olan hastaların özellikleri Tablo 30’da sunuldu.

Lenf nodu tutulumu ile bir tek tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki varlığı olduğu saptandı. Tümör çapı arttıkça lenf nodu tutulumu oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p<0,001$).

Yaş, tümör tipi, moleküler alt grup, tümör grade derecesi ve TIL düzeyine göre hastalarda kemik metastazı görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 30. Lenf nodu tutulumu olan hastaların özellikleri

Değişkenler	n	LN tutulumu (+)		P-değeri
		n(%)		
Yaş (yıl)				0,410 ^a
<50	49	34(69,4)		
≥50	184	116(63,0)		
Tümör çapı (mm)				<0,001 ^{a*}
<20	67	24(35,8)		
21-50	153	114(74,5)		
>50	13	12(92,3)		
Tümör tipi				0,159 ^b
İnvaziv duktal karsinom	199	125(62,8)		
İnvaziv lobüler karsinom	12	11(91,7)		
Mikst tip	14	10(71,4)		
Diğer tipler	8	4(50,0)		
Moleküler alt grup				0,314 ^a
Lüminal	210	133(63,3)		
Non-lüminal	23	17(73,9)		
Tümör grade derecesi				0,149 ^a
I-II	137	83(60,6)		
III	96	67(69,8)		
Stromal TIL (n=232)				0,077 ^a
<20%	210	132(62,9)		
≥20%	22	18(81,8)		

*p<0.001; **a:** Pearson ki-kare testi; **b:** Fisher kesin ki-kare testi.

Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre lezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 31’de sunuldu.

Lezyon morfolojik özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon alanı morfolojik özelliklerden 17 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness 1, Compactness 2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter , Sphere Diameter ve Integrated Intensity*)

istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon histogram özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon alanı histogram özelliklerinden 15 parametrede (*Variance, 75 th Percentile, 90 th Percentile, Std, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Median Absolute Deviation, Coefficient Of Variation, Quartile Coefficient Of Dispersion, Entropy Log10, Area Under Curve, Uniformity, Root Mean Square , Maximum Histogram Gradient ve Minimum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLCM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon alanı GLCM özelliklerinden 14 parametrede (*Joint Maximum, Joint Variance, Joint Entropy Log2, Joint Entropy Log10, Difference Average, Sum Variance, Sum Entropy, Angular Second Moment, Inverse Difference, Normalised Inverse Difference, Inverse Difference Moment, Normalised Inverse Difference Moment, Inverse Variance ve Cluster Prominence*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLRLM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon alanı GLRLM özelliklerinden 5 parametrede (*Short Runs Emphasis, Long Runs Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Run Length Non Uniformity ve Run Percentage*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Lezyon NGTDM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon alanı NGTDM özelliklerinin tamamında (*Coarseness, Contrast, Busyness, Complexity ve Strength*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Lezyon GLSZM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon alanı GLSZM özelliklerinden 11 parametrede (*Small Zone Emphasis, Large Zone mphasis, Small Zone Low Grey Level Emphasis, Small Zone High Grey Level Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Normalised Grey Level Non*

Uniformity, ZoneSize Non Uniformity, Normalised Zone Size Non Uniformity, Zone Percentage, Grey Level Variance ve Zone Size Variance) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0,001$; $p < 0,01$ ve $p < 0,05$).

Tablo 31: Meme kanseri tanımlı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

Lezyon Alanı-Parametreler		LN (-)		LN (+)		P değeri
		Ort.±Ss		Ort.±Ss		
Morfolojik	Volume	-0,338	0,561	0,187	1,134	<0,001*
	Approximate Volume	-0,338	0,564	0,187	1,133	<0,001*
	Surface Area	-0,339	0,567	0,188	1,132	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	0,318	0,990	-0,176	0,965	<0,001*
	Compacity	-0,432	0,761	0,239	1,038	<0,001*
	Compactness 1	0,514	1,042	-0,284	0,855	<0,001*
	Compactness 2	0,498	1,136	-0,276	0,795	<0,001*
	Spherical Disproportion	-0,456	0,816	0,252	1,005	<0,001*
	Sphericity	0,511	1,003	-0,283	0,882	<0,001*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,203	0,864	0,113	1,054	0,021*
	Centre Of Mass Shift	-0,248	0,768	0,137	1,086	0,005*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,439	0,974	-0,243	0,932	<0,001*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,469	1,075	-0,260	0,855	<0,001*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	0,424	1,138	-0,235	0,830	<0,001*
	Maximum 3D Diameter	-0,420	0,901	0,232	0,978	<0,001*
	Sphere Diameter	-0,455	0,810	0,252	1,009	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,306	0,544	0,169	1,146	<0,001*
Histogram	Variance	0,311	0,952	-0,172	0,987	<0,001*
	Skewness	-0,227	0,956	0,126	1,005	0,010*
	75 th Percentile	0,197	0,958	-0,109	1,009	0,025*
	90 th Percentile	0,214	0,916	-0,119	1,027	0,015*
	Std	0,319	0,918	-0,177	1,003	<0,001*
	Mean Absolute Deviation	0,327	0,922	-0,181	0,999	<0,001*
	Robust Mean Absolute Deviation	0,334	0,932	-0,185	0,991	<0,001*
	Median Absolute Deviation	0,327	0,924	-0,181	0,997	<0,001*
	Coefficient Of Variation	0,205	1,027	-0,114	0,970	0,019*
	Quartile Coefficient Of Dispersion	0,247	1,048	-0,137	0,948	0,005*
	Entropy Log10	0,309	0,876	-0,171	1,026	<0,001*
	Area Under Curve	-0,307	0,929	0,170	1,000	<0,001*
	Uniformity	-0,296	0,817	0,164	1,055	0,001*
	Root Mean Square	0,391	1,021	-0,216	0,922	<0,001*
	Maximum Histogram Gradient	-0,309	0,522	0,171	1,151	<0,001*
	Minimum Histogram Gradient	0,232	0,322	-0,129	1,206	0,008*
	GLCM	Joint Maximum	-0,302	0,652	0,167	1,115
Joint Variance		0,305	0,951	-0,169	0,989	<0,001*
Joint Entropy Log2		0,353	0,873	-0,195	1,015	<0,001*
Joint Entropy Log10		0,353	0,873	-0,195	1,015	<0,001*
Difference Average		0,311	0,986	-0,172	0,969	<0,001*
Difference Variance		0,220	0,988	-0,122	0,989	0,012*
Sum Variance		0,302	0,952	-0,167	0,990	0,001*
Sum Entropy		0,353	0,873	-0,195	1,015	<0,001*
Angular Second Moment		-0,311	0,676	0,172	1,105	<0,001*
Inverse Difference		-0,336	0,871	0,186	1,021	<0,001*
Normalised Inverse Difference		-0,314	0,980	0,174	0,971	<0,001*
Inverse Difference Moment		-0,336	0,860	0,186	1,026	<0,001*
Normalised Inverse Difference Moment		-0,267	1,015	0,148	0,963	0,002*
Inverse Variance		-0,314	0,960	0,174	0,982	<0,001*
Cluster Prominence		0,248	0,971	-0,137	0,992	0,005*
GLRLM	Short Runs Emphasis	0,346	0,775	-0,191	1,059	<0,001*
	Long Runs Emphasis	-0,337	0,651	0,187	1,107	<0,001*
	Grey Level Non Uniformity	-0,290	0,399	0,160	1,182	0,001*
	Run Length Non Uniformity	-0,314	0,611	0,174	1,126	<0,001*
	Run Percentage	0,346	0,779	-0,191	1,058	<0,001*
NGTDM	Coarseness	0,509	1,096	-0,282	0,820	<0,001*
	Contrast	0,318	0,987	-0,176	0,966	<0,001*
	Busyness	-0,319	0,505	0,176	1,153	<0,001*
	Complexity	0,273	1,003	-0,151	0,969	0,002*

	Strength	0,379	1,073	-0,210	0,894	<0,001*
GLSZM	Small Zone Emphasis	0,334	0,936	-0,185	0,989	<0,001*
	Large Zone Emphasis	-0,263	0,276	0,145	1,206	0,003*
	Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,196	1,161	-0,109	0,885	0,026*
	Small Zone High Grey Level Emphasis	0,201	1,010	-0,111	0,980	0,022*
	Large Zone High Grey Level Emphasis	-0,230	0,457	0,127	1,182	0,009*
	Grey Level Non Uniformity	-0,283	0,457	0,157	1,172	0,001*
	Normalised Grey Level Non Uniformity	-0,294	0,874	0,163	1,030	0,001*
	ZoneSize Non Uniformity	-0,299	0,709	0,165	1,097	0,001*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,253	0,965	-0,140	0,995	0,004*
	Zone Percentage	0,345	0,881	-0,191	1,013	<0,001*
	Grey Level Variance	0,310	0,961	-0,171	0,983	<0,001*
	Zone Size Variance	-0,251	0,235	0,139	1,213	0,004*
	*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma					

Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 32’de sunuldu.

Perilezyon morfolojik özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre perilezyon alanı morfolojik özelliklerden 21 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist, Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-2D Sagittal Smallest Dist, Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,001; p<0,01 ve p<0,05).

Perilezyon histogram özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre perilezyon alanı histogram özelliklerinden 3 parametrede (*Root Mean Square, Maximum Histogram Gradient ve Minimum Histogram Gradient*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,01 ve p<0,05).

Perilezyon GLCM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre perilezyon alanı GLCM özelliklerinden 11 parametrede (*Joint Entropy Log2, Joint Entropy Log10, Difference Average, Difference Variance, Sum Entropy, Inverse Difference, Normalised Inverse Difference, Inverse Difference Moment, Normalised Inverse Difference Moment, Inverse Variance ve Correlation*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Perilezyon GLRLM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre perilezyon alanı GLRLM özelliklerinden 4 parametrede (*Short Runs Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Run Length Non Uniformity ve Run Percentage*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Perilezyon NGTDM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre perilezyon alanı NGTDM özelliklerinden 3 parametrede (*Coarseness, Busyness ve Complexity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$).

Perilezyon GLSZM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 5 parametrede (*Small Zone Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Normalised Zone Size Non Uniformity, Zone Percentage ve Zone Size Entropy*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$).

Tablo 32: Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		LN (-)		LN (+)		
Peri Lezyon Alanı-Parametreler		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri
Morfolojik	Volume	-0,410	0,840	0,227	1,011	<0,001*
	Approximate Volume	-0,410	0,842	0,227	1,011	<0,001*
	Surface Area	-0,410	0,843	0,227	1,010	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	-0,204	1,014	0,113	0,978	0,020*
	Compacity	-0,442	0,897	0,245	0,972	<0,001*
	Compactness1	0,485	0,994	-0,268	0,900	<0,001*
	Compactness2	0,490	1,037	-0,271	0,870	<0,001*
	Spherical Disproportion	-0,452	0,913	0,250	0,960	<0,001*
	Sphericity	0,480	0,979	-0,266	0,911	<0,001*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,349	0,918	0,193	0,994	<0,001*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,297	0,947	0,164	0,994	0,001*
	Centre Of Mass Shift	-0,253	0,818	0,140	1,065	0,004*
	Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist	-0,228	0,810	0,126	1,073	0,009*
	Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist	-0,178	0,805	0,098	1,083	0,043*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,258	1,175	-0,143	0,860	0,003*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,383	1,176	-0,212	0,818	<0,001*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-2D Sagittal Smallest Dist	0,218	1,473	-0,121	0,568	0,013*
	Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist	0,301	1,466	-0,167	0,544	0,001*

	Maximum 3D Diameter	-0,416	0,910	0,230	0,975	<0,001*
	Sphere Diameter	-0,452	0,909	0,250	0,962	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,355	0,878	0,197	1,012	<0,001*
Histogram	Root Mean Square	0,370	0,984	-0,205	0,952	<0,001*
	Maximum Histogram Gradient	-0,193	0,762	0,107	1,098	0,028*
	Minimum Histogram Gradient	0,288	0,670	-0,159	1,113	0,001*
GLCM	Joint Entropy Log2	0,199	0,827	-0,110	1,070	0,023*
	Joint Entropy Log10	0,199	0,827	-0,110	1,070	0,023*
	Difference Average	0,282	1,041	-0,156	0,944	0,001*
	Difference Variance	0,278	1,193	-0,154	0,841	0,001*
	Sum Entropy	0,199	0,828	-0,110	1,070	0,024*
	Inverse Difference	-0,257	0,879	0,142	1,037	0,003*
	Normalised Inverse Difference	-0,280	1,029	0,155	0,952	0,001*
	Inverse Difference Moment	-0,255	0,878	0,141	1,038	0,004*
	Normalised Inverse Difference Moment	-0,293	1,173	0,162	0,852	0,001*
	Inverse Variance	-0,250	1,047	0,138	0,948	0,004*
	Correlation	-0,276	1,211	0,153	0,827	0,002*
GLRLM	Short Runs Emphasis	0,235	0,749	-0,130	1,096	0,007*
	Grey Level Non Uniformity	-0,337	0,796	0,186	1,054	<0,001*
	Run Length Non Uniformity	-0,315	0,808	0,174	1,054	<0,001*
	Run Percentage	0,235	0,767	-0,130	1,089	0,007*
NGTDM	Coarseness	0,289	0,993	-0,160	0,970	0,001*
	Busyness	-0,270	0,826	0,149	1,058	0,002*
	Complexity	0,269	1,092	-0,149	0,915	0,002*
GLSZM	Small Zone Emphasis	0,270	0,942	-0,149	1,003	0,002*
	Grey Level Non Uniformity	-0,274	0,811	0,151	1,063	0,002*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,276	0,892	-0,153	1,026	0,002*
	Zone Percentage	0,255	0,920	-0,141	1,017	0,004*
	Zone Size Entropy	-0,263	0,936	0,146	1,008	0,003*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre lezyon+perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 33'te sunuldu.

Lezyon+perilezyon morfolojik özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon+perilezyon alanı morfolojik özelliklerden 18 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist, Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,001; p<0,01 ve p<0,05).

Lezyon+perilezyon histogram özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon+perilezyon alanı histogram özelliklerinden 16 parametrede (*Variance, Skewness, 90 th Percentile, Std, Mode, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Median Absolute Deviation, Coefficient Of Variation, Quartile Coefficient Of Dispersion, Entropy Log10, Area Under Curve, Uniformity, Root Mean Square, Maximum Histogram Gradient ve Minimum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon+perilezyon GLCM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon+perilezyon alanı GLCM özelliklerinden 15 parametrede (*Joint Maximum, Joint Variance, Joint Entropy Log2, Difference Average, Difference Variance, Sum Variance, Sum Entropy, Angular Second Moment, Inverse Difference, Normalised Inverse Difference, Inverse Difference Moment, Normalised Inverse Difference Moment, Inverse Variance, Cluster Shade ve Cluster Prominence*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon+perilezyon GLRLM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon+perilezyon alanı GLRLM özelliklerinden 5 parametrede (*Short Runs Emphasis, Long Runs Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Run Length Non Uniformity ve Run Percentage*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Lezyon+perilezyon NGTDM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon+perilezyon alanı NGTDM özelliklerinden 5 parametrede (*Coarseness, Contrast, Busyness, Complexity ve Strength*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Lezyon+perilezyon GLSZM özellikleri

Lenf nodu tutulumuna göre lezyon+perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 6 parametrede (*Small Zone Emphasis, Grey Level Non Uniformity, Normalised Grey Level Non Uniformity, Normalised Zone Size Non Uniformity, Zone Percentage ve Grey Level Variance*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 33. Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumuna göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

Lezyon-Perilezyon Alanı-Parametreler		LN(-)		LN(+)		P değeri	
Morfolojik		Ort.±Ss		Ort.±Ss			
Morfolojik	Volume	-0,395	0,758	0,219	1,052	<0,001*	
	Approximate Volume	-0,395	0,758	0,219	1,052	<0,001*	
	Surface Area	-0,395	0,758	0,219	1,052	<0,001*	
	Surface To Volume Ratio	0,424	0,930	-0,235	0,962	<0,001*	
	Compacity	-0,447	0,843	0,247	0,997	<0,001*	
	Compactness1	0,506	0,993	-0,280	0,891	<0,001*	
	Compactness2	0,507	1,054	-0,281	0,850	<0,001*	
	Spherical Disproportion	-0,461	0,869	0,255	0,978	<0,001*	
	Sphericity	0,501	0,970	-0,277	0,907	<0,001*	
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,200	0,829	0,111	1,070	0,023*	
	Centre Of Mass Shift	-0,329	0,830	0,182	1,041	<0,001*	
	Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist	-0,257	0,879	0,142	1,037	0,003*	
	Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist	-0,203	0,881	0,113	1,046	0,021*	
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,270	0,679	-0,149	1,114	0,002*	
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,368	0,899	-0,204	0,998	<0,001*	
	Maximum 3D Diameter	-0,418	0,927	0,232	0,966	<0,001*	
	Sphere Diameter	-0,461	0,870	0,255	0,978	<0,001*	
	Integrated Intensity	-0,353	0,779	0,195	1,056	<0,001*	
Histogram	Variance	0,317	0,883	-0,175	1,020	<0,001*	
	Skewness	0,293	0,832	-0,162	1,050	0,001*	
	90 th Percentile	0,198	0,810	-0,110	1,078	0,024*	
	Std	0,326	0,807	-0,180	1,052	<0,001*	
	Mode	-0,215	0,829	0,119	1,067	0,014*	
	Mean Absolute Deviation	0,310	0,847	-0,171	1,039	<0,001*	
	Robust Mean Absolute Deviation	0,272	0,917	-0,151	1,015	0,002*	
	Median Absolute Deviation	0,289	0,844	-0,160	1,045	0,001*	
	Coefficient Of Variation	0,279	0,887	-0,154	1,028	0,001*	
	Quartile Coefficient Of Dispersion	0,218	0,971	-0,121	0,999	0,013*	
	Entropy Log10	0,257	0,685	-0,142	1,114	0,003*	
	Area Under Curve	-0,213	0,497	0,118	1,175	0,015*	
	Uniformity	-0,204	0,584	0,113	1,155	0,020*	
	Root Mean Square	0,385	1,033	-0,213	0,918	<0,001*	
	Maximum Histogram Gradient	-0,243	0,398	0,134	1,191	0,006*	
	Minimum Histogram Gradient	0,235	0,335	-0,130	1,203	0,007*	
	GLCM	Joint Maximum	-0,184	0,359	0,102	1,207	0,037*
		Joint Variance	0,319	0,883	-0,176	1,020	<0,001*
Joint Entropy Log2		0,327	0,661	-0,181	1,106	<0,001*	
Difference Average		0,321	0,915	-0,178	1,004	<0,001*	
Difference Variance		0,259	1,006	-0,144	0,971	0,003*	
Sum Variance		0,317	0,885	-0,175	1,020	<0,001*	
Sum Entropy		0,327	0,661	-0,181	1,106	<0,001*	
Angular Second Moment		-0,232	0,331	0,128	1,204	0,008*	
Inverse Difference		-0,323	0,784	0,179	1,063	<0,001*	
Normalised Inverse Difference		-0,322	0,907	0,178	1,007	<0,001*	
Inverse Difference Moment		-0,323	0,793	0,178	1,059	<0,001*	
Normalised Inverse Difference Moment		-0,312	1,023	0,172	0,947	<0,001*	
Inverse Variance		-0,220	1,006	0,122	0,979	0,012*	
Cluster Shade		0,365	0,960	-0,202	0,967	<0,001*	
Cluster Prominence		0,308	0,921	-0,171	1,004	<0,001*	
GLRLM		Short Runs Emphasis	0,320	0,679	-0,177	1,102	<0,001*
		Long Runs Emphasis	-0,202	0,272	0,112	1,217	0,022*
		Grey Level Non Uniformity	-0,336	0,525	0,186	1,144	<0,001*
	Run Length Non Uniformity	-0,307	0,741	0,170	1,083	<0,001*	
	Run Percentage	0,318	0,686	-0,176	1,100	<0,001*	
NGTDM	Coarseness	0,458	1,010	-0,254	0,902	<0,001*	
	Contrast	0,351	0,924	-0,194	0,990	<0,001*	
	Busyness	-0,316	0,684	0,175	1,101	<0,001*	
	Complexity	0,287	1,044	-0,159	0,942	0,001*	
	Strength	0,313	0,926	-0,173	1,000	<0,001*	

GLSZM	Small Zone Emphasis	0,289	0,937	-0,160	1,001	0,001*
	Grey Level Non Uniformity	-0,260	0,522	0,144	1,161	0,003*
	Normalised Grey Level Non Uniformity	-0,211	0,645	0,117	1,136	0,016*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,320	0,619	-0,177	1,122	<0,001*
	Zone Percentage	0,322	0,863	-0,178	1,028	<0,001*
	Grey Level Variance	0,302	0,886	-0,167	1,023	0,001*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Lasso regresyon analizi ile lenf nodu tutulumunu öngörmeye seçilen parametrelerin analiz sonuçları Tablo 34'te sunuldu.

Lezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.0343916$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre lenf nodu tutulumunu öngören lezyon alanı 9 bağımsız texture parametresi (*Compactness1, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist, Skewness, Mode, Robust Mean Absolute Deviation, Cluster Shade, Long Runs Emphasis, Coarseness ve Small Zone Emphasis*) olduğu saptandı.

Perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.04330763$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre lenf nodu tutulumunu öngören perilezyon alanı 4 bağımsız texture parametresi (*Compactness2, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist ve Correlation*) olduğu saptandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.04086438$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre lenf nodu tutulumunu öngören lezyon+perilezyon alanı 5 bağımsız texture parametresi (*Compactness2, Centre Of Mass Shift, Standart sapma, Cluster Shade ve Short Runs Emphasis*) olduğu saptandı.

Tablo 34. Lasso regresyon analizi ile lenf nodu tutulumunu öngörmeye seçilen parametreler

Lezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.643776824	0.0343916

1-) Compactness1	-0,070754777	
2-) Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	-0,011747717	
3-) Skewness	0.021943552	
4-) Mode	-0,002783008	
5-) Robust Mean Absolute Deviation	-0,01679937	
6-) Cluster Shade	0.013338813	
7-) Long Runs Emphasis	0.025140241	
8-) Coarseness	-0,054248697	
9-) Small Zone Emphasis	0.019421601	
Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,643776824	0.04330763
1-) Compactness2	-0,119160175	
2-) Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	-0,007680052	
3-) Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist	-0,010065451	
4-) Correlation	0,010994334	
Lezyon+Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.643776824	0.04086438
1-) Compactness2	-0,12449497	
2-) Centre Of Mass Shift	0.007678432	
3-) Standart sapma	-0,039340683	
4-) Cluster Shade	-0,003956746	
5-) Short Runs Emphasis	-0,002324574	

Meme kanseri tanımlı hastalarda lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 35’te sunuldu.

Lezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre lenf nodu tutulumunu en yüksek oranda açıklayan lezyon alanı texture parametresinin “Compactness1” [OR=0,408 (%95 GA=0,294-0,566)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,195$). Lezyon “Compactness1” özelliğinin lenf nodu tutulumunu yaklaşık olarak %19,5 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre lenf nodu tutulumunu yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran lezyon özelliğinin “Coarseness” olduğu belirlendi (AUC=0,733). Bu bulgudan lezyon “Coarseness” özelliği lenf nodu tutulumunu yaklaşık olarak %73,3 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.

- Lenf nodu tutulumunu öngörmede en uygun lezyon “Coarseness” kesme sınırı 0,000742 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %74; %63,9 ve %70,4 olarak hesaplandı.

Perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre lenf nodu tutulumunu en yüksek oranda açıklayan perilezyon alanı texture parametresinin “Compactness2” [OR=0,427 (%95 GA=0,309-0,591)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,178$). Perilezyon “Compactness2” özelliğinin lenf nodu tutulumunu yaklaşık olarak %17,8 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre lenf nodu tutulumunu yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran perilezyon özelliğinin “Compactness2” olduğu belirlendi (AUC=0,720). Bu bulgudan perilezyon “Compactness2” özelliği lenf nodu tutulumunu yaklaşık olarak %72 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Lenf nodu tutulumunu öngörmede en uygun perilezyon “Compactness2” kesme sınırı 0,00021703 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %71,3; %67,5 ve %69,9 olarak hesaplandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon+perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre lenf nodu tutulumunu en yüksek oranda açıklayan lezyon+perilezyon alanı texture parametresinin “Compactness2” [OR=0,414 (%95 GA=0,298-0,574)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,189$). Lezyon+perilezyon “Compactness2” özelliğinin lenf nodu tutulumunu yaklaşık olarak %18,9 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre lenf nodu tutulumunu yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran lezyon+perilezyon özelliğinin “Compactness2” olduğu belirlendi (AUC=0,729). Bu bulgudan lezyon+perilezyon “Compactness2” özelliği lenf nodu tutulumunu yaklaşık olarak %72,9 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Lenf nodu tutulumunu öngörmede en uygun lezyon+perilezyon “Compactness2” kesme sınırı 0,0001265 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %64; %74,7 ve %67,8 olarak hesaplandı.

Tablo 35: Meme kanseri tanılı hastalarda lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları

Tümör Alanları	Kesme noktası	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R^2_N	OR (%95 GA)	P
Lezyon								
1-) Compactness1	0,000924	0,728	0,660	0,711	0,678	0,195	0,408(0,294-0,566)	<0,001*
2-) Radius Sphere Norm-Max								
Intensity Coor-Perimeter Coor-2D	0,22916	0,717	0,640	0,735	0,674	0,144	0,435(0,303-0,624)	<0,001*
Coronal Smallest Dist								

3-) Skewness	0,26894	0,614	0,707	0,542	0,648	0,041	1,488(1,094-2,025)	0,011**
4-) Mode	20	0,565	0,373	0,759	0,511	0,013	0,814(0,620-1,070)	0,141
5-) Robust Mean Absolute Deviation	5,68797	0,650	0,567	0,674	0,605	0,085	0,577(0,432-0,772)	<0,001*
6-) Cluster Shade	970,014	0,548	0,707	0,422	0,605	0,001	1,066(0,811-1,401)	0,646
7-) Long Runs Emphasis	1,767	0,649	0,520	0,735	0,597	0,099	2,037(1,390-2,986)	<0,001*
8-) Coarseness	0,000742	0,733	0,740	0,639	0,704	0,189	0,413(0,297-0,576)	<0,001*
9-) Small Zone Emphasis	8098,8557	0,642	0,493	0,795	0,601	0,071	1,715(1,228-2,394)	0,002**
Perilezyon								
1-) Compactness2	0,00021703	0,720	0,713	0,675	0,699	0,178	0,427(0,309-0,591)	<0,001*
2-) Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,002305	0,709	0,640	0,747	0,678	0,109	0,518(0,371-0,725)	<0,001*
3-) Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist	0,002305	0,709	0,640	0,747	0,678	0,088	0,433(0,259-0,726)	0,001**
4-) Correlation	0,93403	0,586	0,920	0,229	0,674	0,057	1,544(1,166-2,044)	0,002**
Lezyon+Perilezyon								
1-) Compactness2	0,0001265	0,729	0,640	0,747	0,678	0,189	0,414(0,298-0,574)	<0,001*
2-) Centre Of Mass Shift	0,383995	0,664	0,767	0,530	0,682	0,088	1,850(1,321-2,590)	<0,001*
3-) Standart sapma	9,717	0,635	0,407	0,831	0,558	0,084	0,566(0,415-0,772)	<0,001*
4-) Cluster Shade	3744,307	0,677	0,713	0,602	0,674	0,099	0,552(0,412-0,739)	<0,001*
5-) Short Runs Emphasis	0,7815	0,629	0,393	0,843	0,554	0,088	0,525(0,367-0,751)	<0,001*

*p<0,001; **p<0,01; p<0,05; **OR:** Odds ratio, **GA:** Güven aralığı.

Meme kanseri tanıli hastalarda lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı sonuçları Tablo 36'da sunuldu.

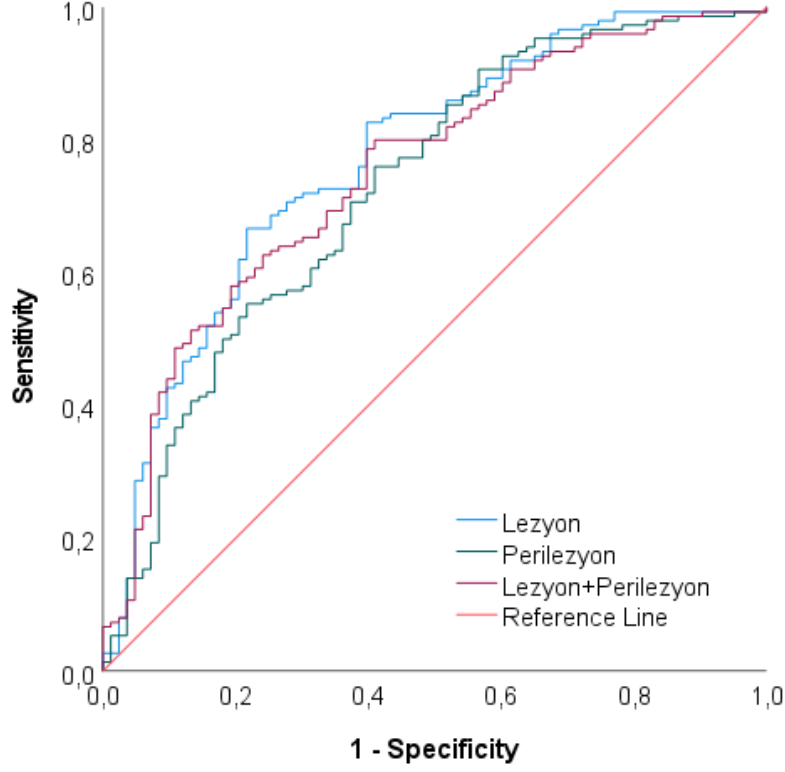
Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre lenf nodu tutulumunu en iyi açıklayan modelin lezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,264$). Lezyon alanı modelinin lenf nodu tutulumunu yaklaşık %26,4 oranında açıklamaktadır. Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,771 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %66,7; %78,3 ve %70,8 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 36. Meme kanseri tanıli hastalarda lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı

Tümör Alanı	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R^2_N	AUC Fark (%95 GA)	P
Lezyon Alanı ^a	0,771	0,667	0,783	0,708	0,264	a-b 0,043(-0,003;0,090)	0,069 ^d
Perilezyon Alanı ^b	0,728	0,760	0,590	0,700	0,197	a-c 0,020(0,012;0,052)	0,211 ^d

Lezyon+Perilezyon Alanı ^c	0,751	0,787	0,602	0,721	0,231	<i>b-c</i>	0,023(-0,058;0,013)	0,209 ^d
--------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	------------	---------------------	--------------------

$p>0,05$; **d**: De-Long testi, **GA**: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 16: Lenf nodu tutulumunu belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği

KEMİK METASTAZI VARLIĞINI DEĞERLENDİRME

Çalışmada kemik metastazı olan hastaların özellikleri Tablo 37’de sunuldu.

Kemik metastazı varlığı ile lenf nodu tutumu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki varlığı olduğu saptandı. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda kemik metastazı saptanma oranı daha fazlaydı ($p<0,001$). Ayrıca tümör çapı arttıkça kemik

metastazı görülme oranının da istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı (p=0,022).

Yaş, tümör tipi, moleküler alt grup, tümör grade derecesi ve TIL düzeyine göre hastalarda kemik metastazı görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi (p>0,05).

Tablo 37. Kemik metastazı olan hastaların özellikleri

Değişkenler	n	Kemik metastazı	
		n(%)	P-değeri
Yaş (yıl)			0,179 ^a
<50	49	3(6,1)	
≥50	184	24(13,0)	
Tümör çapı (mm)			0,022^{a*}
<20	67	2(3,0)	
21-50	153	22(14,4)	
>50	13	3(23,1)	
Tümör tipi			0,910 ^b
İnvaziv duktal karsinom	199	25(12,6)	
İnvaziv lobüler karsinom	12	1(8,3)	
Mikst tip	14	1(7,1)	
Diğer tipler	8	0(0,0)	
Lenf nodu tutulumu			<0,001^{b*}
LN (-)	83	1(1,2)	
LN (+)	150	26(17,3)	
Moleküler alt grup			0,999 ^b
Lüminal	210	25(11,9)	
Non-lüminal	23	2(8,7)	
Tümör grade derecesi			0,435 ^a
I-II	137	14(10,2)	
III	96	13(13,5)	
Stromal TIL (n=232)			>0,999 ^b
<20%	210	25(11,9)	
≥20%	22	2(9,1)	

*p<0.001; **a:** Pearson ki-kare testi; **b:** Fisher kesin ki-kare testi.

Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre lezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 38’de sunuldu.

Lezyon morfolojik özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon alanı morfolojik özelliklerden 17 **parametrede** (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity,*

Compactness 1, Compactness 2, Spherical Disproportion, Sphericity, Asphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon histogram özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon alanı histogram özelliklerinden 11 parametrede (*Variance, 90 th Percentile, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Median Absolute Deviation, Coefficient Of Variation, Quartile Coefficient Of Dispersion, Entropy Log10, Root Mean Square, Maximum Histogram Gradient ve Minimum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLCM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon alanı GLCM özelliklerinden 6 parametrede (*Joint Variance, Joint Entropy Log2, Joint Entropy Log10, Sum Variance, Sum Entropy ve Cluster Prominence*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLRLM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon alanı GLRLM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity ve Run Length Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Lezyon NGTDM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon alanı NGTDM özelliklerinden 4 parametrede (*Coarseness, Contrast, Busyness ve Strength*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLSZM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon alanı GLSZM özelliklerinden 5 parametrede (*Grey Level Non Uniformity, Normalised Grey Level Non Uniformity, ZoneSize Non Uniformity, Normalised Zone Size Non Uniformity ve Grey Level Variance*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Tablo 38. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

Lezyon Alanı -Parametreler		Kemik met (-)		Kemik met (+)		P değeri
		Ort.±Ss		Ort.±Ss		
Morfolojik	Volume	-0,095	0,903	0,727	1,371	<0,001*
	Approximate Volume	-0,096	0,902	0,729	1,371	<0,001*
	Surface Area	-0,096	0,902	0,733	1,372	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	0,050	1,009	-0,382	0,850	0,035*
	Compacity	-0,109	0,921	0,828	1,197	<0,001*
	Compactness 1	0,098	0,994	-0,748	0,688	<0,001*
	Compactness 2	0,085	1,020	-0,647	0,479	<0,001*
	Spherical Disproportion	-0,109	0,933	0,835	1,114	<0,001*
	Sphericity	0,102	0,983	-0,777	0,767	<0,001*
	Asphericity	-0,109	0,933	0,835	1,114	<0,001*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,071	0,917	0,542	1,398	0,003*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,063	0,956	-0,479	1,204	0,008*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,070	0,993	-0,531	0,904	0,003*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	0,058	0,978	-0,445	1,072	0,014*
	Maximum 3D Diameter	-0,099	0,954	0,757	1,037	<0,001*
	Sphere Diameter	-0,109	0,933	0,828	1,118	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,092	0,897	0,699	1,417	<0,001*
Histogram	Variance	0,069	1,020	-0,523	0,637	0,004*
	Std	0,065	1,015	-0,494	0,713	0,006*
	Mean Absolute Deviation	0,066	1,015	-0,503	0,714	0,005*
	Robust Mean Absolute Deviation	0,068	1,012	-0,519	0,724	0,004*
	Median Absolute Deviation	0,066	1,015	-0,500	0,717	0,005*
	Coefficient Of Variation	0,048	1,020	-0,364	0,751	0,044*
	Quartile Coefficient Of Dispersion	0,057	1,023	-0,438	0,672	0,015*
	Entropy Log10	0,050	1,018	-0,382	0,764	0,034*
	Root Mean Square	0,083	1,005	-0,634	0,701	<0,001*
	Maximum Histogram Gradient	-0,062	1,007	0,471	0,816	0,009*
	Minimum Histogram Gradient	0,049	1,006	-0,371	0,887	0,040*
GLCM	Joint Variance	0,068	1,019	-0,522	0,646	0,004*
	Joint Entropy Log2	0,047	1,007	-0,358	0,884	0,048*
	Joint Entropy Log10	0,047	1,007	-0,358	0,884	0,048*
	Sum Variance	0,068	1,019	-0,522	0,642	0,004*
	Sum Entropy	0,047	1,007	-0,357	0,884	0,048*
	Cluster Prominence	0,068	1,028	-0,522	0,527	0,004*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,072	0,970	0,550	1,069	0,002*
	Run Length Non Uniformity	-0,098	0,876	0,746	1,491	<0,001*
NGTDM	Coarseness	0,099	1,012	-0,754	0,428	<0,001*
	Contrast	0,058	1,025	-0,445	0,641	0,014*
	Busyness	-0,082	0,958	0,622	1,107	0,001*
	Strength	0,085	1,019	-0,647	0,489	<0,001*
GLSZM	Grey Level Non Uniformity	-0,081	0,933	0,616	1,271	0,001*
	Normalised Grey Level Non Uniformity	-0,048	1,018	0,366	0,776	0,043*
	ZoneSize Non Uniformity	-0,068	0,966	0,522	1,117	0,004*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,051	0,978	-0,385	1,097	0,033*
	Grey Level Variance	0,072	1,018	-0,551	0,626	0,002*

* $p<0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 39’da sunuldu.

Perilezyon morfolojik özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre perilezyon alanı morfolojik özelliklerden 21 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Asphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist, Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Perilezyon histogram özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre perilezyon alanı histogram özelliklerinden 3 parametrede (*Root Mean Square, Maximum Histogram Gradient ve Minimum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Perilezyon GLCM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre perilezyon alanı GLCM özelliklerinden 8 parametrede (*Difference Average, Difference Variance, Inverse Difference, Normalised Inverse Difference, Inverse Difference Moment, Normalised Inverse Difference Moment, Inverse Variance ve Correlation*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Perilezyon GLRLM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre perilezyon alanı GLRLM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity ve Run Length Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Perilezyon NGTDM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre perilezyon alanı NGTDM özelliklerinden 2 parametrede (*Coarseness* ve *Busyness*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$).

Perilezyon GLSZM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 3 parametrede (*Small Zone Emphasis*, *Grey Level Non Uniformity* ve *Zone Percentage*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Tablo 39. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

Peri Lezyon Alanı -Parametreler		Kemik met (-)		Kemik met (+)		P değeri
		Ort.±Ss		Ort.±Ss		
Morfolojik	Volume	-0,105	0,942	0,801	1,085	<0,001*
	Approximate Volume	-0,105	0,941	0,802	1,087	<0,001*
	Surface Area	-0,105	0,941	0,803	1,088	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	-0,059	0,979	0,450	1,063	0,013*
	Compacity	-0,107	0,956	0,818	0,967	<0,001*
	Compactness1	0,104	0,987	-0,794	0,711	<0,001*
	Compactness2	0,100	1,001	-0,760	0,590	<0,001*
	Spherical Disproportion	-0,107	0,961	0,818	0,924	<0,001*
	Sphericity	0,105	0,982	-0,802	0,752	<0,001*
	Asphericity	-0,107	0,961	0,818	0,924	<0,001*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,083	0,977	0,634	0,965	<0,001*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,065	0,993	0,494	0,927	0,006*
	Centre Of Mass Shift	-0,083	0,976	0,633	0,971	<0,001*
	Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist	-0,070	0,987	0,535	0,952	0,003*
	Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist	-0,054	0,994	0,409	0,968	0,024*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,067	1,042	-0,509	0,236	0,005*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,083	1,027	-0,637	0,369	<0,001*
	Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist	0,056	1,048	-0,427	0,206	0,018*
	Maximum 3D Diameter	-0,100	0,958	0,761	1,002	<0,001*
	Sphere Diameter	-0,107	0,962	0,815	0,923	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,099	0,915	0,757	1,282	<0,001*
Histogram	Mean	0,032	0,997	-0,240	1,007	0,184
	Root Mean Square	0,076	0,982	-0,576	0,965	0,001*
	Maximum Histogram Gradient	-0,051	0,877	0,387	1,638	0,032*
	Minimum Histogram Gradient	0,081	0,900	-0,620	1,446	0,001*
GLCM	Difference Average	0,055	1,012	-0,422	0,804	0,019*
	Difference Variance	0,054	1,029	-0,410	0,609	0,023*
	Inverse Difference	-0,049	0,994	0,370	0,987	0,041*
	Normalised Inverse Difference	-0,055	1,010	0,419	0,818	0,020*
	Inverse Difference Moment	-0,048	0,993	0,369	0,994	0,041*
	Normalised Inverse Difference Moment	-0,058	1,025	0,443	0,633	0,014*
	Inverse Variance	-0,054	1,018	0,411	0,748	0,023*
GLRLM	Correlation	-0,050	1,022	0,385	0,721	0,033*
	Grey Level Non Uniformity	-0,085	0,964	0,647	1,049	<0,001*
NGTDM	Run Length Non Uniformity	-0,080	0,960	0,612	1,101	0,001*
	Coarseness	0,081	1,009	-0,621	0,661	0,001*
GLSZM	Busyness	-0,071	0,961	0,541	1,139	0,003*
	Small Zone Emphasis	0,051	1,000	-0,392	0,924	0,030*
	Grey Level Non Uniformity	-0,068	0,985	0,520	0,981	0,004*
	Zone Percentage	0,050	0,997	-0,381	0,959	0,035*

* $p<0,05$; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 40’ta sunuldu.

Lezyon+perilezyon morfolojik özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı morfolojik özelliklerden 21 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist, Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-2D Sagittal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon+perilezyon histogram özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı histogram özelliklerinden 10 parametrede (*Variance, Skewness, Std, Mode, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Median Absolute Deviation, Coefficient Of Variation, Quartile Coefficient Of Dispersion ve Root Mean Square*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon+perilezyon GLCM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı GLCM özelliklerinden 4 parametrede (*Joint Variance, Sum Variance, Cluster Shade ve Cluster Prominence*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon+perilezyon GLRLM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı GLRLM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity* ve *Run Length Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$).

Lezyon+perilezyon NGTDM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı NGTDM özelliklerinden 3 parametrede (*Coarseness*, *Busyness* ve *Strength*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Lezyon+perilezyon GLSZM özellikleri

Kemik metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 3 parametrede (*Grey Level Non Uniformity*, *Normalised Zone Size Non Uniformity* ve *Grey Level Variance*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 40. Meme kanseri tanıları hastalarda kemik metastazı varlığına göre lezyon ve perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Kemik met (-)		Kemik met (+)		P değeri
Lezyon-Perilezyon Alanı-Parametreler		Ort.±Ss		Ort.±Ss		
Morfolojik	Volume	-0,106	0,923	0,806	1,200	<0,001*
	Approximate Volume	-0,106	0,923	0,806	1,200	<0,001*
	Surface Area	-0,106	0,923	0,806	1,200	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	0,086	0,979	-0,656	0,928	<0,001*
	Compacity	-0,109	0,942	0,833	1,057	<0,001*
	Compactness1	0,104	0,986	-0,790	0,728	<0,001*
	Compactness2	0,096	1,005	-0,733	0,575	<0,001*
	Spherical Disproportion	-0,109	0,949	0,834	1,004	<0,001*
	Sphericity	0,105	0,979	-0,804	0,782	<0,001*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,078	0,925	0,595	1,327	0,001*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,065	0,945	0,495	1,261	0,006*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,054	0,954	0,411	1,247	0,023*
	Centre Of Mass Shift	-0,081	0,987	0,616	0,894	0,001*
	Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist	-0,058	1,011	0,442	0,797	0,014*
	Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist	-0,044	1,015	0,339	0,816	0,061
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,049	0,907	-0,372	1,506	0,040*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,066	0,964	-0,502	1,137	0,005*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-2D Sagittal Smallest Dist	-0,056	0,129	0,428	2,929	0,018*
	Maximum 3D Diameter	-0,095	0,975	0,724	0,903	<0,001*
	Sphere Diameter	-0,109	0,949	0,834	1,003	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,106	0,898	0,805	1,342	<0,001*
Histogram	Variance	0,055	1,006	-0,419	0,857	0,020*
	Skewness	0,061	0,965	-0,464	1,152	0,010*
	Std	0,052	0,999	-0,397	0,928	0,028*
	Mode	-0,068	0,967	0,516	1,111	0,004*
	Mean Absolute Deviation	0,051	1,002	-0,391	0,912	0,030*
	Robust Mean Absolute Deviation	0,048	1,008	-0,363	0,870	0,045*
	Median Absolute Deviation	0,049	1,002	-0,374	0,916	0,038*
	Coefficient Of Variation	0,065	1,006	-0,493	0,811	0,006*
	Quartile Coefficient Of Dispersion	0,061	1,007	-0,463	0,821	0,010*

	Root Mean Square	0,088	1,003	-0,669	0,685	<0,001*
GLCM	Joint Variance	0,055	1,006	-0,420	0,857	0,020*
	Sum Variance	0,055	1,006	-0,420	0,856	0,020*
	Cluster Shade	0,083	0,994	-0,632	0,814	<0,001*
	Cluster Prominence	0,062	1,015	-0,471	0,730	0,009*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,085	0,951	0,645	1,142	<0,001*
	Run Length Non Uniformity	-0,099	0,907	0,757	1,330	<0,001*
NGTDM	Coarseness	0,108	0,992	-0,826	0,604	<0,001*
	Busyness	-0,078	0,972	0,593	1,029	0,001*
	Strength	0,092	0,999	-0,704	0,687	<0,001*
GLSZM	Grey Level Non Uniformity	-0,084	0,913	0,639	1,370	<0,001*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,065	0,902	-0,497	1,490	0,006*
	Grey Level Variance	0,059	1,005	-0,448	0,849	0,013*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Lasso regresyon analizi ile kemik metastazı varlığını öngörmeye seçilen parametrelerin analiz sonuçları Tablo 41’de sunuldu.

Lezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.03825272$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre kemik metastazı varlığını öngören lezyon alanı 3 bağımsız texture parametresi (*Asphericity*, *Coarseness* ve *Zone Size Entropy*) olduğu saptandı.

Perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.04952295$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre kemik metastazı varlığını öngören perilezyon alanı 3 bağımsız texture parametresi (*Compactness1*, *Asphericity* ve *Centre Of Mass Shift*) olduğu saptandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0.03172531$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre kemik metastazı varlığını öngören lezyon+perilezyon alanı 6 bağımsız texture parametresi (*Centre Of Mass Shift*, *Radius Sphere Norm-Max Intensity Coord*, *PerimeterCoord-2D Sagittal Smallest Dist*, *Integrated Intensity*, *Mode*, *Cluster Shade* ve *Coarseness*) olduğu saptandı.

Tablo 41. Lasso regresyon analizi ile kemik metastazı varlığını öngörmeye seçilen parametreler

Lezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.115879828	0.03825272
1-) Asphericity	0.054841743	
2-) Coarseness	-0,003315283	
3-) Zone Size Entropy	-0,003396726	
Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.115879828	0.04952295
1-) Compactness1	0.039362695	
2-) Asphericity	0.003197593	
3-) Centre Of Mass Shift	0.007930395	
Lezyon+Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0.115879828	0.03172531
1-) Centre Of Mass Shift	0.014293488	
2-) Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-2D Sagittal Smallest Dist	0.020789662	
3-) Integrated Intensity	0.026280028	
4-) Mode	0.003630480	
5-) Cluster Shade	-0,004940945	
6-) Coarseness	-0,036640605	

Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 42’de sunuldu.

Lezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre kemik metastazı varlığını en yüksek oranda açıklayan lezyon alanı texture parametresinin “Coarseness” [OR=0,177 (%95 GA= 0,077-0,410)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,211$). Lezyon “Coarseness” özelliğinin kemik metastazı varlığını yaklaşık olarak %21,1 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre kemik metastazı varlığını yokluktan gerçeğe en yakın olarak ayıran lezyon özelliğinin “Coarseness” olduğu belirlendi (AUC=0,784). Bu bulgudan lezyon “Coarseness” özelliği kemik metastazı varlığını yaklaşık olarak %78,4 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Kemik metastazı varlığını öngörmeye en uygun lezyon “Coarseness” kesme sınırı 0,00057 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %88,9; %58,3 ve %61,8 olarak hesaplandı.

Perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre kemik metastazı varlığını en yüksek oranda açıklayan perilezyon alanı texture parametresinin “Asphericity” [OR=2,385(%95 GA=1,588-3,583)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,154$). Perilezyon “Asphericity” özelliğinin kemik metastazı varlığını yaklaşık olarak %15,4 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre kemik metastazı varlığını yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran perilezyon özelliğinin “Compactness1” ve “Asphericity” olduğu belirlendi (AUC=0,767). Bu bulgudan perilezyon “Compactness1” veya “Asphericity” özelliği kemik metastazı varlığını yaklaşık olarak %76,7 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Kemik metastazı varlığını öngörmeye en uygun perilezyon “Asphericity” kesme sınırı 16,37 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %85,2; %61,7 ve %64,4 olarak hesaplandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon+perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre kemik metastazı varlığını en yüksek oranda açıklayan lezyon+perilezyon alanı texture parametresinin “Coarseness” [OR=0,273 (%95 GA= 0,152-0,489)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,202$). Lezyon+perilezyon “Coarseness” özelliğinin kemik metastazı varlığını yaklaşık olarak %20,2 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre kemik metastazı varlığını yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran lezyon+perilezyon özelliğinin “Coarseness” olduğu belirlendi (AUC=0,788). Bu bulgudan lezyon+perilezyon “Coarseness” özelliği kemik metastazı varlığını yaklaşık olarak %78,8 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Kemik metastazı varlığını öngörmeye en uygun lezyon+perilezyon “Coarseness” kesme sınırı 0,000359 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %88,9; %66,9 ve %69,5 olarak hesaplandı.

Tablo 42. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları

Tümör Alanları	Kesme noktası	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	OR (%95 GA)	P
Lezyon Alanı								
1-) Asphericity	16,48	0,762	0,704	0,757	0,751	0,147	2,220(1,510-3,263)	<0,001*
2-) Coarseness	0,00057	0,784	0,889	0,583	0,618	0,211	0,177(0,077-0,410)	<0,001*
3-) Zone Size Entropy	98,86	0,684	0,852	0,481	0,524	0,086	0,463(0,278-0,772)	0,003**
Perilezyon Alanı								
1-) Compactness1	770.09	0,767	0,852	0,617	0,644	0,150	2,300(1,554-3,404)	<0,001*
2-) Asphericity	16,37	0,767	0,852	0,617	0,644	0,154	2,385(1,588-3,583)	<0,001*
3-) Centre Of Mass Shift	0,716	0,747	0,889	0,529	0,571	0,079	1,710(1,213-2,412)	0,002**
Lezyon+Perilezyon Alanı								
1-) Centre Of Mass Shift	0,5756	0,738	0,778	0,641	0,657	0,083	1,797(1,261-2,559)	0,001**
2-) Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-								
2D Sagittal Smallest Dist	0,01515	0,734	0,667	0,762	0,751	0,026	1,302(0,884-1,915)	0,181
3-) Integrated Intensity	11888045334	0,740	0,704	0,718	0,717	0,120	1,931(1,354-2,755)	<0,001*
4-) Mode	28	0,669	0,482	0,801	0,764	0,062	1,684(1,164-2,435)	0,006**
5-) Cluster Shade	410,375	0,717	0,593	0,786	0,764	0,114	0,409(0,244-0,686)	<0,001*
6-) Coarseness	0,000359	0,788	0,889	0,669	0,695	0,202	0,273(0,152-0,489)	<0,001*

*p<0,001; **p<0,01; **OR:** Odds ratio

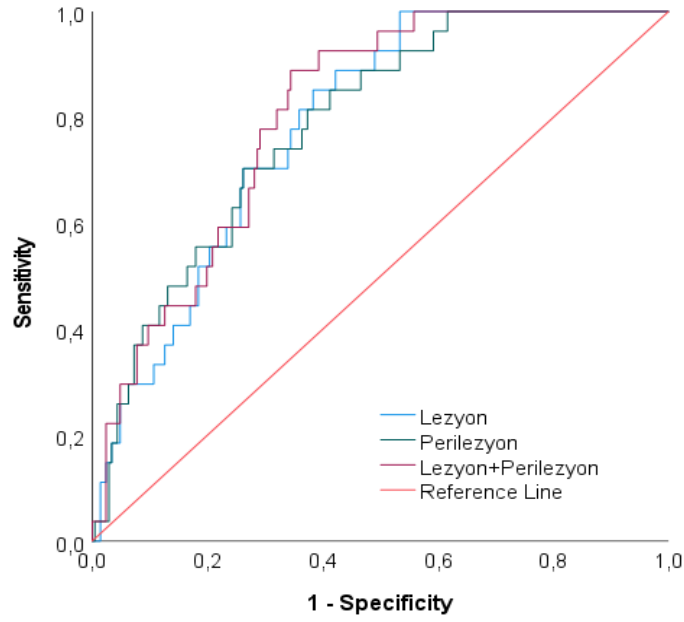
Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı sonuçları Tablo 43'te sunuldu.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre kemik metastazı varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon+perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,230$). Lezyon+perilezyon alanı modelinin kemik metastazı varlığını %23 oranında açıklamaktadır. Lezyon+perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,805 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %88,9; %65,5 ve %70 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 43. Meme kanseri tanılı hastalarda kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı

Tümör Alanı	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	AUC Fark (%95 GA)	P
Lezyon Alanı ^a	0,785	0,852	0,617	0,644	0,214	<i>a-b</i>	0,981 ^d
Perilezyon Alanı ^b	0,786	0,704	0,738	0,734	0,198	<i>a-c</i>	0,220 ^d
Lezyon+Perilezyon Alanı ^c	0,805	0,889	0,655	0,700	0,230	<i>b-c</i>	0,361 ^d

p>0,05; **d:** De-Long testi, **AUC:** Eğri altında kalan alan



Şekil 17: Kemik metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği

SİSTEMİK METASTAZ VARLIĞINI DEĞERLENDİRME

Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre lezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 44’te sunuldu.

Lezyon morfolojik özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre lezyon alanı morfolojik özelliklerden 16 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness 1, Compactness 2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon histogram özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre lezyon alanı histogram özelliklerinden 7 parametrede (*Variance, Std, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Median Absolute Deviation, Root Mean Square, Maximum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon GLCM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına lezyon alanı GLCM özelliklerinden 3 parametrede (*Joint Variance, Sum Variance ve Cluster Prominence*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Lezyon GLRLM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına lezyon alanı GLRLM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity ve Run Length Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Lezyon NGTDM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre lezyon alanı NGTDM özelliklerinden 4 parametrede (*Coarseness, Contrast, Busyness, ve Strength*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,01$).

Lezyon GLSZM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına lezyon alanı GLSZM özelliklerinden 3 parametrede (*Grey Level Non Uniformity, ZoneSize Non Uniformity ve Grey Level Variance*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Tablo 44. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre lezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Uzak met (-)		Uzak met (+)		
Lezyon- Parametreler		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri
Morfolojik	Volume	-0,096	0,904	0,563	1,320	<0,001*
	Approximate Volume	-0,097	0,904	0,565	1,320	<0,001*
	Surface Area	-0,097	0,903	0,567	1,322	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	0,062	1,014	-0,365	0,836	0,021*
	Compacity	-0,109	0,919	0,638	1,214	<0,001*
	Compactness 1	0,099	0,998	-0,577	0,805	<0,001*
	Compactness 2	0,087	1,029	-0,506	0,610	0,001*
	Spherical Disproportion	-0,110	0,931	0,642	1,153	<0,001*
	Sphericity	0,102	0,986	-0,598	0,874	<0,001*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,067	0,926	0,395	1,304	0,012*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,065	0,961	-0,380	1,146	0,016*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,071	0,999	-0,414	0,912	0,009*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Coronal Smallest Dist	0,061	0,986	-0,357	1,021	0,024*
	Maximum 3D Diameter	-0,099	0,952	0,577	1,093	<0,001*

	Sphere Diameter	-0,109	0,932	0,639	1,152	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,090	0,906	0,529	1,330	0,001*
Histogram	Variance	0,066	1,020	-0,387	0,777	0,014*
	Std	0,062	1,016	-0,364	0,826	0,021*
	Mean Absolute Deviation	0,065	1,013	-0,381	0,833	0,016*
	Robust Mean Absolute Deviation	0,069	1,011	-0,401	0,841	0,011*
	Median Absolute Deviation	0,065	1,013	-0,379	0,836	0,016*
	Root Mean Square	0,081	0,998	-0,474	0,888	0,003*
	Maximum Histogram Gradient	-0,067	0,999	0,390	0,928	0,014*
GLCM	Joint Variance	0,066	1,020	-0,384	0,783	0,015*
	Sum Variance	0,065	1,020	-0,383	0,780	0,015*
	Cluster Prominence	0,064	1,033	-0,372	0,676	0,018*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,070	0,983	0,408	1,018	0,010*
	Run Length Non Uniformity	-0,097	0,882	0,569	1,404	<0,001*
NGTDM	Coarseness	0,100	1,017	-0,583	0,642	<0,001*
	Contrast	0,059	1,027	-0,348	0,743	0,028*
	Busyness	-0,081	0,968	0,477	1,064	0,002*
	Strength	0,075	1,007	-0,441	0,842	0,005*
GLSZM	Grey Level Non Uniformity	-0,077	0,946	0,451	1,189	0,004*
	ZoneSize Non Uniformity	-0,073	0,971	0,430	1,072	0,006*
	Grey Level Variance	0,067	1,021	-0,395	0,766	0,012*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanımlı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 45'te sunuldu.

Perilezyon morfolojik özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre perilezyon alanı morfolojik özelliklerden 19 parametrede (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist, Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,001; p<0,01 ve p<0,05).

Perilezyon histogram özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre perilezyon alanı histogram özelliklerinden 2 parametrede (*Root Mean Square ve Minimum Histogram Gradient*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,01).

Perilezyon GLCM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına perilezyon alanı GLCM özelliklerinden 5 parametrede (*Difference Average, Normalised Inverse Difference, Normalised Inverse Difference Moment, Inverse Variance ve Correlation*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Perilezyon GLRLM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına perilezyon alanı GLRLM özelliklerinden 2 parametrede (*Grey Level Non Uniformity ve Run Length Non Uniformity*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$).

Perilezyon NGTDM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre perilezyon alanı NGTDM özelliklerinden 2 parametrede (*Coarseness ve Busyness*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$).

Perilezyon GLSZM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına perilezyon alanı GLSZM özelliklerinden 3 parametrede (*Small Zone Emphasis, Grey Level Non Uniformity ve Zone Percentage*) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 45. Meme kanseri tanımlı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre perilezyon, texture parametreleri standardize ortalamaları

		Uzak met (-)		Uzak met (+)		
Perilezyon- Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri ^a
Morfolojik	Volume	-0,104	0,937	0,606	1,146	<0,001*
	Approximate Volume	-0,104	0,937	0,607	1,148	<0,001*
	Surface Area	-0,104	0,937	0,608	1,149	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	-0,054	0,978	0,316	1,080	0,046*
	Compacity	-0,105	0,953	0,615	1,061	<0,001*
	Compactness1	0,102	0,989	-0,595	0,859	<0,001*
	Compactness2	0,098	1,005	-0,571	0,757	<0,001*
	Spherical Disproportion	-0,105	0,959	0,614	1,028	<0,001*
	Sphericity	0,103	0,983	-0,601	0,893	<0,001*
	Max Intensity Coord-RCC-Dist	-0,072	0,976	0,419	1,052	0,008*
	Centre Of Mass Shift	-0,080	0,990	0,469	0,941	0,003*
	Radius Sphere Norm-Centroid Coord-WCentroid Coord-Dist	-0,069	1,000	0,402	0,913	0,011*
	Radius Roi Norm-CentroidCoord-WCentroid Coord-Dist	-0,053	1,006	0,312	0,919	0,048*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coord-PerimeterCoord-3D Smallest Dist	0,058	1,026	-0,341	0,755	0,031*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coord-PerimeterCoord-3D Smallest Dist	0,074	1,000	-0,431	0,898	0,006*

	Radius Roi Norm-Max Intensity Coor-Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist	0,053	1,054	-0,312	0,502	0,049*
	Maximum 3D Diameter	-0,099	0,956	0,580	1,068	<0,001*
	Sphere Diameter	-0,105	0,960	0,612	1,025	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,096	0,923	0,560	1,240	<0,001*
Histogram	Root Mean Square	0,077	0,992	-0,450	0,941	0,004*
	Minimum Histogram Gradient	0,080	0,895	-0,467	1,401	0,003*
GLCM	Difference Average	0,057	1,008	-0,333	0,897	0,035*
	Normalised Inverse Difference	-0,057	1,006	0,332	0,906	0,036*
	Normalised Inverse Difference Moment	-0,058	1,022	0,338	0,791	0,033*
	Inverse Variance	-0,058	1,010	0,341	0,879	0,031*
	Correlation	-0,057	1,028	0,332	0,749	0,036*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,083	0,959	0,488	1,109	0,002*
	Run Length Non Uniformity	-0,076	0,966	0,446	1,093	0,005*
NGTDM	Coarseness	0,073	0,999	-0,429	0,909	0,007*
	Busyness	-0,070	0,955	0,413	1,162	0,009*
GLSZM	Small Zone Emphasis	0,053	0,997	-0,311	0,974	0,049*
	Grey Level Non Uniformity	-0,064	0,989	0,374	0,998	0,018*
	Zone Percentage	0,053	0,994	-0,313	0,991	0,048*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı texture parametreleri standardize ortalamalarından istatistiksel anlamlı olan parametreler Tablo 46’da sunuldu.

Lezyon+perilezyon morfolojik özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı morfolojik 18 (*Volume, Approximate Volume, Surface Area, Surface To Volume Ratio, Compacity, Compactness1, Compactness2, Spherical Disproportion, Sphericity, Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-2D Sagittal Smallest Dist, Maximum 3D Diameter, Sphere Diameter ve Integrated Intensity*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,001; p<0,01 ve p<0,05).

Lezyon+perilezyon histogram özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı histogram 6 (*Variance, Skewness, Mode, Coefficient Of Variation, Quartile Coefficient Of Dispersion ve Root Mean Square*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p<0,01 ve p<0,05).

Lezyon+perilezyon GLCM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına lezyon+perilezyon alanı GLCM 4 (*Joint Variance, Sum Variance, Cluster Shade ve Cluster Prominence*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Lezyon+perilezyon GLRLM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına lezyon+perilezyon alanı GLRLM 2 (*Grey Level Non Uniformity ve Run Length Non Uniformity*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Lezyon+perilezyon NGTDM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı NGTDM 2 (*Coarseness, Busyness ve Strength*) özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Lezyon+perilezyon GLSZM özellikleri

Uzak organ metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon alanı GLSZM 3 (*Grey Level Non Uniformity, Normalised Zone Size Non Uniformity ve Grey Level Variance*) özellikte istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Tablo 46. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığına göre lezyon+perilezyon texture parametreleri standardize ortalamaları

		Uzak met (-)		Uzak met (+)		
Lezyon+Perilezyon- Parametreleri		Ort.±Ss		Ort.±Ss		P değeri ^a
Morfolojik	Volume	-0,107	0,917	0,624	1,231	<0,001*
	Approximate Volume	-0,107	0,917	0,624	1,230	<0,001*
	Surface Area	-0,107	0,917	0,624	1,230	<0,001*
	Surface To Volume Ratio	0,090	0,984	-0,529	0,943	0,001*
	Compacity	-0,109	0,937	0,640	1,126	<0,001*
	Compactness1	0,103	0,988	-0,602	0,857	<0,001*
	Compactness2	0,096	1,011	-0,562	0,722	<0,001*
	Spherical Disproportion	-0,109	0,945	0,639	1,084	<0,001*
	Sphericity	0,105	0,980	-0,613	0,903	<0,001*
	Max Intensity Coor-RCC-Dist	-0,070	0,937	0,409	1,249	0,010*
	Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist	-0,057	0,957	0,332	1,183	0,036*
	Radius Sphere Norm-Centroid Coor-WCentroid Coor-Dist	-0,058	1,006	0,339	0,905	0,032*
	Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist	0,067	0,970	-0,390	1,093	0,013*
	Radius Sphere Norm-Max Intensity Coor-PerimeterCoor-2D Sagittal Smallest Dist	-0,056	0,130	0,327	2,608	0,039*
	Maximum 3D Diameter	-0,094	0,973	0,551	0,994	<0,001*
	Sphere Diameter	-0,109	0,945	0,639	1,083	<0,001*
	Integrated Intensity	-0,104	0,903	0,611	1,298	<0,001*
Histogram	Variance	0,054	1,012	-0,313	0,874	0,048*
	Skewness	0,059	0,971	-0,345	1,108	0,029*
	Mode	-0,061	0,971	0,360	1,101	0,023*
	Coefficient Of Variation	0,055	1,006	-0,321	0,913	0,043*
	Quartile Coefficient Of Dispersion	0,056	1,008	-0,326	0,897	0,040*

	Root Mean Square	0,088	1,002	-0,514	0,832	0,001*
GLCM	Joint Variance	0,054	1,012	-0,314	0,874	0,047*
	Sum Variance	0,054	1,012	-0,314	0,873	0,047*
	Cluster Shade	0,082	1,004	-0,477	0,843	0,002*
	Cluster Prominence	0,064	1,026	-0,372	0,744	0,019*
GLRLM	Grey Level Non Uniformity	-0,081	0,960	0,477	1,105	0,002*
	Run Length Non Uniformity	-0,099	0,907	0,580	1,300	<0,001*
NGTDM	Coarseness	0,102	0,988	-0,594	0,864	<0,001*
	Busyness	-0,077	0,971	0,450	1,061	0,004*
	Strength	0,082	0,978	-0,479	1,009	0,002*
GLSZM	Grey Level Non Uniformity	-0,080	0,923	0,468	1,284	0,003*
	Normalised Zone Size Non Uniformity	0,064	0,914	-0,373	1,359	0,018*
	Grey Level Variance	0,056	1,013	-0,330	0,863	0,037*

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t testi, SS= Standart sapma

Lasso regresyon analizi ile uzak organ metastazını öngörmeye seçilen parametrelerin analiz sonuçları Tablo 47’de sunuldu.

Lezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,05374116$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre uzak organ metastazı varlığını öngören lezyon alanı tek bağımsız texture parametresinin “*Spherical Disproportion*” olduğu saptandı.

Perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,0514759$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre uzak organ metastazı varlığını öngören perilezyon alanı 2 bağımsız texture parametresi (*Compacity ve Centre Of Mass Shift*) olduğu saptandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Optimum lambda değeri ($\lambda=0,04049275$) ile kurulan Lasso regresyon modeline göre uzak organ metastazı varlığını öngören lezyon+perilezyon alanı 6 bağımsız texture parametresi (*Compacity, Centre Of Mass Shift, Radius Sphere Norm-Max Intensity Coord-Perimeter Coord-2D Sagittal Smallest Dist, Integrated Intensity, Cluster Shade ve Coarseness*) olduğu saptandı.

Tablo 47. Lasso regresyon analizi ile uzak organ metastazı varlığını öngörmeye seçilen parametreler

Lezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,14592275	0,05374116
1-) Spherical Disproportion	0,04025953	
Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,145922747	0,0514759
1-) Compacity	0,037404333	
2-) Centre Of Mass Shift	0,003072007	
Lezyon+Perilezyon Alanı	B	En Uygun lambda (λ)
(Intercept)	0,1459227468	0,04049275
1-) Compacity	0,0433282344	
2-) Centre Of Mass Shift	0,0063158300	
3-) Radius Sphere Norm-Max Intensity Coord-Perimeter Coord- 2D Sagittal Smallest Dist	0,0092311505	
4-) Integrated Intensity	0,0008386718	
5-) Cluster Shade	-0,001612673	
6-) Coarseness	-0,006545194	

Meme kanseri tanımlı hastalarda uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 48’de sunuldu.

Lezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre uzak organ metastaz varlığını en yüksek oranda açıklayan tek, lezyon alanı texture parametresinin “Spherical Disproportion” [OR=1,933(%95 GA=1,364-2,739) olduğu saptandı ($R^2_N=0,108$). Lezyon “Spherical Disproportion” özelliğinin uzak organ metastaz varlığını yaklaşık olarak %11 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre uzak organ metastaz varlığını yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran tek, lezyon özelliğinin “Spherical Disproportion” olduğu belirlendi (AUC=0,702). Bu bulgudan lezyon “Spherical Disproportion” uzak organ metastaz varlığını yaklaşık olarak %70,2 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Uzak organ metastaz varlığını öngörmeye en uygun lezyon “Spherical Disproportion” kesme sınırı 16,794 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı

için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %64,7; %70,4 ve %69,5 olarak hesaplandı.

Perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre uzak organ metastaz varlığını en yüksek oranda açıklayan perilezyon alanı texture parametresinin “Centre Of Mass Shift” [OR=1,553 (95% GA=1,129-2,137)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,055$). Perilezyon “Centre Of Mass Shift” özelliğinin uzak organ metastaz varlığını yaklaşık olarak %5,5 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre uzak organ metastaz varlığını yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran perilezyon özelliğinin “Centre Of Mass Shift” olduğu belirlendi (AUC=0,709). Bu bulgudan perilezyon “Centre Of Mass Shift” özelliği uzak organ metastaz varlığını yaklaşık olarak %70,9 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Uzak organ metastaz varlığını öngörmeye en uygun perilezyon “Centre Of Mass Shift” kesme sınırı 0,716305 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %85,3; %53,8 ve %58,4 olarak hesaplandı.

Lezyon+perilezyon alanı

Lasso analizi sonucunda lezyon+perilezyon alanından seçilen bağımsız değişkenlerle kurulan tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Regresyon R^2_N değerine göre uzak organ metastaz varlığını en yüksek oranda açıklayan lezyon+perilezyon alanı texture parametresinin “Coarseness” [OR=0,422 (%95 GA=0,266- 0,670)] olduğu saptandı ($R^2_N=0,118$). Lezyon+perilezyon “Compactness2” özelliğinin uzak organ metastaz varlığını yaklaşık olarak %11,8 oranında açıklamaktadır.
- ROC eğrisi analizine göre uzak organ metastaz varlığını yokluğundan gerçeğe en yakın olarak ayıran lezyon+perilezyon özelliğinin “Coarseness” olduğu belirlendi (AUC=0,719). Bu bulgudan lezyon+perilezyon “Compactness2” özelliği uzak organ metastaz varlığını yaklaşık olarak %71,9 oranında gerçeğe uygun ayırmıştır.
- Uzak organ metastaz varlığını öngörmeye en uygun lezyon+perilezyon “Coarseness” kesme sınırı 0,0003591 olarak hesaplandı. Elde edilen kesme sınırı için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %79,4; %67,3 ve %69,1 olarak hesaplandı.

Tablo 48. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ve lezyon+perilezyon parametrelerinin ROC analizi ve Lojistik regresyon analiz sonuçları

Tümör Alanları	Kesme noktası	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R ² _N	OR (%95 GA)	P
Lezyon								
1-) Spherical Disproportion	16,794	0,702	0,647	0,704	0,695	0,108	1,933(1,364-2,739)	<0,001*
Perilezyon								
1-) Compacity	770,08566	0,699	0,735	0,613	0,631	0,029	1,420(1,002-2,013)	0,048*
2-) Centre Of Mass Shift	0,716305	0,709	0,853	0,538	0,584	0,055	1,553(1,129-2,137)	0,007*
Lezyon+Perilezyon								
1-) Compacity	1109,82	0,701	0,588	0,759	0,734	0,108	1,938(1,370-2,741)	<0,001*
2-) Centre Of Mass Shift	0,575576	0,681	0,735	0,648	0,661	0,063	1,640(1,181-2,276)	0,003*
3-) Radius Sphere Norm- Max Intensity Coor- Perimeter Coor-2D Sagittal Smallest Dist	0,0151488	0,679	0,559	0,759	0,729	0,020	1,278(0,870-1,878)	0,212
4-) Integrated Intensity	959777982.4	0,687	0,735	0,603	0,622	0,088	1,744(1,254-2,424)	<0,001*
5-) Cluster Shade	410,375	0,662	0,50	0,784	0,742	0,074	0,519(0,336-0,803)	0,003*
6-) Coarseness	0,0003591	0,719	0,794	0,673	0,691	0,118	0,422(0,266-0,670)	<0,001*

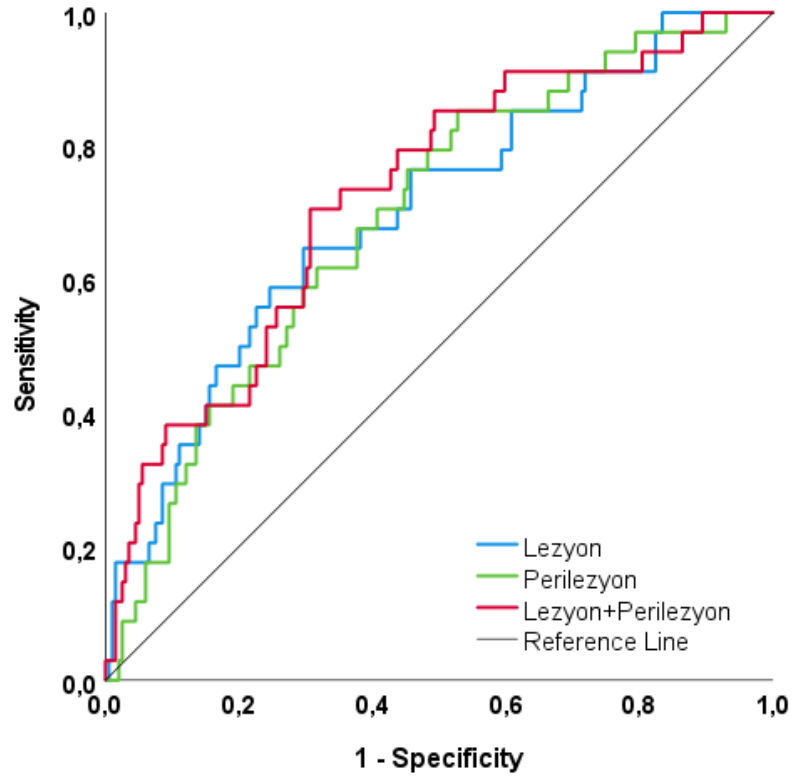
Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ile lezyon ve perilezyon alanlarının tanı performansı sonuçları Tablo 49’da sunuldu.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre uzak organ metastazı varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon+perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,143$). Lezyon+perilezyon alanı modelinin uzak organ metastazı varlığını yaklaşık %14,3 oranında açıklamaktadır. Lezyon+perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,726 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %70,6; %69,4 ve %70 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 49. Meme kanseri tanılı hastalarda uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı

Tümör Alanı	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	R^2_N	AUC Fark (%95 GA)	P
Lezyon Alanı ^a	0,702	0,647	0,704	0,695	0,108	<i>a-b</i> 0,008(-0,067;0,083)	0,828 ^d
Perilezyon Alanı ^b	0,693	0,853	0,472	0,528	0,121	<i>a-c</i> -0,025(-0,077;0,028)	0,353 ^d
Lezyon+Perilezyon Alanı ^c	0,726	0,706	0,694	0,700	0,143	<i>b-c</i> -0,033(-0,098;0,032)	0,315 ^d

p>0,05; **d:** De-Long testi, **GA:** Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 18. Uzak organ metastazı varlığını belirlemede lezyon, perilezyon ve lezyon+perilezyon alanlarının tanı performansı ROC eğrisi grafiği

5.TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında en sık teşhis edilen ve en sık ölüm nedeni olan kanserdir. İnvazif meme kanserleri farklı klinik bulguları, morfolojileri ve davranış şekilleriyle geniş bir yelpazede tanımlanmaktadır. Bununla birlikte prognozu etkileyen en önemli parametre erken teşhistir(1). MG ile meme kanseri taramasının meme kanseri ölüm oranını azalttığı çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Meme kanseri taramasına ilişkin en son ve en etkili kılavuzlar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde risk gruplarına göre farklı yaklaşımlar gösterse de mamografinin kadınlar için altın standart tarama yöntemi olduğu konusunda hemfikir(3).

Meme kanseri, tümörün histolojisi, tedavi yanıtı ve prognozunda görülen çeşitlilik nedeni ile heterojen bir hastalıktır. Tümör çapı, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik grade, HER-2 ekspresyonu ve hormon reseptör durumu hastalığın prognostik faktörleridir. Meme kanserinde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER-2 durumu, hastalığın prognozunu belirlemek ve tedavi planı oluşturmak için son derece önemlidir. Bu biyomarkerler, tümörün agresifliğini ve olası tedavi yanıtını tahmin etmeye yardımcı olur. Ki-67, tümör hücrelerinin proliferasyon seviyesini gösteren önemli bir biyomarker olup, tümörlerin büyüme hızını ve agresifliğini değerlendirmede kullanılır. Tümör infiltre eden lenfositler (TIL'ler) ise tümör mikro çevresindeki kansere karşı bağışıklık tepkisinde kritik bir rol oynayan bağışıklık hücreleridir. ER, PR durumu, HER-2 ekspresyonu, tümörün histolojik derecesi, Ki-67 proliferasyon indeksi ve güncel çalışmalarda TIL oranının her hastada belirlenmesi gereken immünohistokimyasal belirteçler olduğu vurgulanmaktadır. Bu belirteçlerin bilinmesi tedavi seçiminde, prognoz tayininde ve hastalığın yönetilmesinde anahtar rol oynamaktadır(8,9).

Meme kanseri hastalarının yönetiminde diğer bir önemli faktör ise doğru evrelemedir. Meme kanserinin evrelemesi, hastalığın yaygınlığını değerlendirmek, tedavi planı oluşturmak ve prognozu tahmin etmek için oldukça kritik bir adımdır. Evre 1 ve 2A grubunda hastalar erken evre meme kanseri olarak değerlendirilmektedir(124) Erken evre meme kanseri hastalarında tanı anında metastazların düşük insidansı göz önüne alındığında evreleme için doğru asemptomatik hastaları seçmek zorlayıcı olabilir. Erken evre meme kanserli hastalarda muayene sonrası klinik olarak pozitif aksiller lenf nodu

metastazı olduğunda, tümör çapı 5 cm'den büyükse, tümör biyolojisi agresif seyirli ise ya da klinik ve semptomlar ile metastaz düşünülüyor ise toraks ve abdomen görüntülenmesi (US, BT, MR) ve kemik taraması düşünülebilir. FDG-PET taramasının özellikle yüksek riskli hastalarda ve geleneksel yöntemler kesin sonuç vermediğinde BT ve kemik sintigrafisi yerine kullanılabileceği bildirilmektedir (125). Lokal olarak ilerlemiş hastalığın eş zamanlı uzak metastaz riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Uzak metastatik hastalık aramasının yapılması gereken eşik tümör boyutu, lenf nodu tutulum seviyesi veya patolojik evre konusunda fikir birliği yoktur (78). Ancak ESMO 2020 önerilerinde uzak metastazların (kemik, karaciğer ve akciğer) değerlendirilmesi yalnızca evre IIb ve üzeri hastalığı olan hastalarda (özellikle LN tutulumu olanlarda), ilk tanı anında tekrarlama riski yüksek olan hastalarda ve/veya semptomatik hastalarda önerilmektedir (125).

Texture analizi, radyomik yöntemlerin bir alt alanıdır. Radyomiklerin amacı kantitatif radyolojik verilerin klinik sonuçlar veya patolojik özellikler ile ilişkilendirilmesini sağlamak için invaziv olmayan bir şekilde çıkarılmasını sağlamaktır. Radyomikler birçok durumda işlevsel olabilir de çoğunlukla onkoloji alanında geliştirilmiştir. Radyomikler, kanser tanısı, prognoz değerlendirmesi, tedaviye yanıt öngörme ve hastalık durumunun izlenmesini destekleyebilecek neredeyse sınırsız bir görüntüleme biyobelirteci kaynağı sunar. Radyolog için radyomikler hem yaygın hem de nadir tümörlerin teşhisine yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Tümör heterojenitesinin görüntülenmesi, tümör agresifliği ve prognozunun değerlendirilmesinde çok önemli olabilir (114,115). Meme lezyonlarında benign-malign ayrımında, meme kanseri hastalarında hormon profili ve HER-2 reseptör tayininde, patolojik subtip, Ki-67 ve TIL oranını öngörmeye, neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda kemoterapi yanıtı öngörmeye farklı modalite tabanlı texture analizleri literatürde mevcuttur (126–135). Bununla birlikte tanı anında aksiller lenf nodu metastazını ön görmede mamografi, kontrastlı mamografi ve MRG tabanlı birçok radyomik çalışması literatürde bulunmaktadır (136–142). Tanı anında sistemik metastazı ön görmede görüntüleme tabanlı texture analizi çalışması literatürde ulaşabildiğimiz iki çalışma mevcuttu. Li ve arkadaşları MRG görüntülerini derin öğrenme yöntemi kullanarak 288 hasta ile uzak metastazlar için radyomik özelliklere dayalı çalışmalarını literatüre sunmuşlardır (143). Zhang ve arkadaşları klinik

bulgularla birlikte preoperatif US ve MRG görüntüleri mevcut olan 6703 hasta ile yaptıkları çalışmada uzak metastaz, kemik metastazı ve visseral organ metastazını değerlendirmek için ayrı ayrı nomogram oluşturmuşlardır(144).

Bu çalışmada tarama mamografisinde BI-RADS 5 lezyon tanısı almış hastalarda, invaziv olmayan bir yöntemle MLO grafi ile lezyon TA, perilezyon TA ve lezyon ile birlikte perilezyon TA verileri ile tümörde düşük ve yüksek histolojik grade ayrımını, tümör alt tiplerinde luminal ve nonluminal ayrımını, peritumoral ve stromal TIL oranını öngörmeyi amaçladık. Ayrıca lezyon, perilezyon ve lezyon ile birlikte perilezyon alanından yaptığımız texture analizi ile hastanın tanı anında aksiller ve/veya kemik ve/veya sistemik metastaz varlığını değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürde MG tabanlı birçok texture analizi çalışması mevcuttur. Tek başına CC ve MLO grafi, CC ve MLO grafinin birlikte kullanıldığı çeşitli çalışmalar mevcut olup birbirlerine üstünlüğü konusunda fikir birliği mevcut değildir. Ge ve arkadaşları MG’de tanımlı lezyonun en iyi seçilebildiği grafide segmente ederek triple negatif kanserleri radyomik yöntem ile değerlendirmişlerdir(145). Zhou ve arkadaşları ise CC ve MLO grafinin birlikte kullanıldığı texture analiz verilerinin HER-2 durumunu belirlemede tek başına CC ve MLO grafi texture analizinden daha iyi bir performans gösterdiğini vurgulamıştır(146). Mao ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada patolojik subtip ayrımında sadece CC ve MLO grafi kullanılarak ve CC ve MLO grafinin birlikte kullanıldığı texture analizi ile modeller oluşturmuşlardır. MLO görüntüleme tabanlı model triple negatif olan ve olmayan ayrımında, HER-2 pozitif, HER-2 negatif grup ayrımında ve luminal-nonluminal ayrımında CC tabanlı modelde daha iyi sonuç vermiştir. CC ve MLO grafinin birlikte değerlendirildiği model luminal-nonluminal ayrımı dışında tek başına CC ve MLO grafi tabanlı modelden daha iyi sonuç göstermiştir (148). Petrillo ve arkadaşları kontrastlı MG de farklı histolojik subtipleri belirlemede yaptıkları çalışmada hormon reseptör pozitifliğinde, HER-2 pozitifliğinde ve yüksek grade değerlendirmesinde en iyi performansı MLO grafi ile elde etmişlerdir(133). Meme kanseri kadranslara göre değerlendirildiğinde üst dış kadrans en sık yerleşim yeri olarak bildirilmektedir. MLO grafide diğer grafilere göre daha fazla meme dokusu görüntüleme alanına dahil olmaktadır ve üst kadrans lezyonlarının görüntülenmesinde MLO grafi etkin

olduğu bildirilmektedir(98,99). Bizim de 173 hastamızda (%74,2) lezyon yerleşimi üst kadran olup lezyonun en iyi görüleceği pozisyon MLO grafi olduğu değerlendirilmiştir. Literatürde MLO grafi ile CC grafinin karşılaştırıldığı radyomik çalışmalarda MLO grafi ile texture analizinin daha etkin olduğu çalışmalar bildirilmiş olup bu bilgilere paralel olarak bizde çalışmamızda MLO grafi kullandık. Tek pozisyonda texture analizinin kolay ve tekrarlanabilir olacağını varsayarak çalışmada sadece MLO grafi tabanlı texture analizi gerçekleştirdik.

Literatürde meme kanseri hastalarında lezyon alanı tabanlı görüntüleme modaliteleri (US, MG, MRG) ile patolojik subtip, hormon profili, Ki-67 oranı belirleme, aksiller lenf nodu metastazı değerlendirme, neoadjuvan tedavi yanıtı ön görmeyi amaçlayan birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda perilezyonel alan texture verilerinin çeşitli parametreleri ön görmede değerli olduğu ve lezyon ve perilezyon alanının birlikte değerlendirildiği radyomik çalışmaların daha anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir(128,129). Ancak perilezyon alanının ne kadar genişlikte olması gerektiği konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Mao ve arkadaşları 118 hastanın kontrastlı mamografi görüntüleri kullanılarak lezyon, 5 mm ve 10 mm genişlikle perilezyon, lezyon ile birlikte perilezyon alanında texture analizi ile neoadjuvan kemoterapi yanıtı değerlendirdiği çalışmasında lezyon ile birlikte 5 mm genişlikte perilezyon alanının istatistiksel olarak en anlamlı sonuçları elde ettiğini bildirmişlerdir (AUC: 0,85)(130). Biz de bu çalışmada lezyon alanı segmentasyonundan sonra Mao ve ark. çalışmasıyla benzer olarak otomatik ROİ ile 5 mm genişlikte perilezyon alanı segmentasyonunu gerçekleştirdik. Lezyon alanı, 5 mm perilezyon alanı ve lezyon ile birlikte 5 mm perilezyon alanından yaptığımız texture verileri ile modeller oluşturduk.

Çalışmada Ocak 2017- Aralık 2023 tarihleri arasında bölümümüzde meme kanseri tanısı almış 233 kadın hasta mevcut olup ortalama yaş 59,92($\pm$ 13,35) olarak hesaplandı. Tümör tipi değerlendirildiğinde 199 hastada (%85,4) invaziv duktal karsinom, 12 hastada (%5,2) invaziv lobüler karsinom, 14 hastada (%6,0) mikst tip ve 8 hastada ise diğer tipler mevcuttu. Diğer tipler kribriform karsinom (n:1), sekretuar karsinom (n:1), metaplastik karsinom (n:1), apokrin karsinom (n:2), adenoskuamöz karsinom (n:1), mikropapiller karsinom (n:1), müsinöz karsinom (n:2), olarak raporlanmıştır. Literatürde bildirilen

Çalışmalarda en sık izlenen tip invaziv duktal karsinom olup çalışmamızda literatür ile uyumluydu. Yine literatürde 2. en sık tanımlanan tip invaziv lobüler karsinom olup %5-15 oranında sıklığı bildirilmektedir(53,54). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak mikst tipi çıkardığımızda 2. sırada invaziv lobüler karsinom raporlanmıştır.

Grade değerdendirme

Histolojik grade kanserin hücresele yapısının normal dokuya ne kadar benzediğini değerdendiren bir ölçüttür. Grade preoperatif biyopsi materyallerinde veya eksizyon materyallerinde değerdendirilmektedir. Nottingham Derecelendirme Sistemi'ne göre lezyonun tübüler formasyon derecesi (tübül yapısının normal hücre ile benzerliği), nükleer polimorfizm (kansere hücre çekirdeklerinin şekil ve büyüklükleri arasında farklılıklar) ve mitotik aktivite (kansere hücrelerinin bölünme hızı) kullanılarak hesaplanmaktadır. Nottingham Derecelendirme puanı her parametre için 1 ila 3 arasında puanlandırma yapılarak üç parametrenin ayrı ayrı puanlarının toplamına dayanır. Toplam puan 3, 4 veya 5 hesaplandığında grade 1; 6 veya 7 puan hesaplandığında grade 2; ve 8 veya 9 puan hesaplandığında grade 3 olarak bildirilmektedir. Daha yüksek Nottingham Derecesi, tümör boyutu, hormon reseptörü varlığı veya lenf nodu metastaz mevcudiyetinden bağımsız olarak daha kısa sağ kalım ve-veya erken tekrarlama ile ilişkili olarak bildirilmektedir(147). Literatürde grade 1 ve 2 grubu düşük grade, grade 3 grubu ise yüksek grade olarak sınıflandıran çalışmalar mevcuttur. Bu alışmada Nottingham Derecelendirme Sistemi kullanılarak grade 1-2 olan 137 hasta (%58.8) düşük grade, grade 3 olan 96 hasta (%41.2) yüksek grade olarak gruplandırıldı. Meme kanseri hastalarında düşük ve yüksek grade ayırımında radyomik yöntemlerle değerdendiren çalışmalar bildirilmiştir(148–150). Bu çalışmada lezyon, perilezyon, lezyon ve perilezyon alanın birlikte değerdendirildiği texture analizi ile düşük- yüksek grade ayırımını noninvaziv olarak değerdendirilmiştir.

Literatürde Ge ve arkadaşları yaptığı çalışmada preoperatif ultrason görüntüleri kullanılarak radyomik yöntemi ve klinik bulguları birlikte oluşturdukları model ile tümör histolojik grade noninvaziv değerdendirmişlerdir. 383 hasta ile yaptıkları çalışmada yedi radyomik özellik ile oluşturdukları model ile invaziv meme kanserinin histolojik grade istatistiksel olarak anlamlı tahmin edebildiklerini bildirmişlerdir (AUC: 0,738)(149).

Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, invaziv meme kanseri tanısı konulmuş ameliyat öncesi MR görüntüleri olan 901 hasta değerlendirilmiştir. MRG tabanlı radyolojik modelin invaziv meme kanserinde eğitim ve doğrulama kohortunda histolojik grade istatistiksel anlamlı olarak tahmin edebildiğini bildirmişlerdir (doğrulama kohortu AUC:0,722)(151).

Düşük grade invaziv meme kanserini yüksek grade meme kanserinden preoperatif olarak ayırt etmek için Mao ve arkadaşları, kontrastlı spektral mamografiye dayalı bir radyomik modeli geliştirmişlerdir. 28 radyomik özelliğe dayalı modelin invaziv meme kanseri olan hastalarda eğitim ve doğrulama kohortunda preoperatif olarak grade tahmin etmek için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (doğrulama kohortu AUC:0,80)(148).

Rong ve ark. invaziv duktal karsinomlu 534 hastada histolojik grade tahmin etmek için preoperatif mamografi görüntülerinde CC ve MLO grafiğin birlikte değerlendirildiği radyomik model oluşturmuşlardır. Radyomik modelin histolojik grade ile istatistiksel olarak korelasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte radyomik modeli ve mamografide spikül konturu dahil eden nomogramın hem eğitim kohortunda hem de doğrulama kohortunda istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (doğrulama kohortu AUC: 0,75)(150). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak CC ve MLO grafiği birlikte değerlendirilmiş ve mamografide spiküle kontur ile oluşturulan nomogram modelinin istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde ettiğini bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada, bu çalışmadan farklı olarak lezyon, perilezyon ve lezyon ile perilezyon alanından oluşturduğumuz modelleri düşük yüksek grade ayırımında karşılaştırdık. Lezyon alanından elde edilen modelin yüksek-düşük grade ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik.

Bu çalışmada 233 meme kanseri olgusunun preoperatif MLO grafiği tabanlı lezyon, perilezyon ve lezyon ile birlikte perilezyon texture analizini gerçekleştirdik. Her bir alan için elde edilen 97 parametre ROC analizi ve lojistik regresyon analizi yapılarak lezyon alanı için 8 parametre, perilezyon alanı için 7 parametre, lezyon ile perilezyon alanı için 2 parametre ile modeller oluşturuldu. Düşük ve yüksek grade ayırımı için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yüksek grade tümör varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,135$). Lezyon alanı

modeli AUC değeri 0,679 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %64,5; %64,9 ve %64,4 olarak hesaplandı. Perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,633, lezyon ile birlikte perilezyon alanı modeli için AUC değeri 0,607 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla perilezyon için %66,7; %55,5 ve %65,2, lezyon ile birlikte perilezyon alanı için %47,9; %71,5 ve %61,8 olarak hesaplandı.

Luminal,non-luminal grup değerlendirme

Meme kanseri, ER, PR, HER-2 reseptör durumu ve Ki-67 değerlerine göre moleküler alt tiplere ayrılmaktadır. Bu moleküler alt tipler; Luminal-A, Luminal-B, HER-2 ekspresyonlu, bazal-like benzeri ve normal benzeri meme kanserlerini içerir. Hastalığın prognozunu ön görülmesi ve tedavi planlanmasındaki yeri sebebiyle bu sınıflamalar son yıllarda önem kazanmıştır. Hormon reseptörü pozitif olan Luminal A ve Luminal B kanserleri sırasıyla en sık görülen tiplerdir. Bu hastalarda tedavi planlamasında öncelikli olarak hormon tedavisi planlanmaktadır. HER-2 pozitif hastalarda ise, ER/PR negatif iken HER-2 her zaman pozitifdir. Bu hasta grubunda HER-2 hedefli tedaviler ön planda tutulmaktadır. Triple negatif kanserler ER, PR ve HER-2'nin her üçü de negatif olan tümörlerdir. Diğer subtiplere göre daha agresif ve tedavisi zor olabilir. Ancak bu tümörlerin bazıları kemoterapiye iyi yanıt verebilir. Bu nedenle, moleküler subtiplerin bilinmesi, hastalığın prognozunu tahmin etmede ve tedavi planlamasında oldukça önemlidir (73,74).

Doğru, pratik ve maliyet etkin olan çekirdek iğne biyopsisi (CNB), meme kanseri tanısında öncelikli olarak kullanılmaktadır. Biyopsi şekli; tümörün yerleşimi, boyutu, görüntüleme özellikleri, hastanın genel sağlık durumu ve doktorun klinik değerlendirmesine bağlı olarak seçilir. Ayrıca, hastanın tedavi süreci ve kanserin evresi de biyopsi seçiminde etkili faktörlerdir. Ayrıca, CNB, neoadjuvan tedavi verilecek hastalarda tedavi öncesinde moleküler testler için mevcut olan tek materyali sağlar ve neoadjuvan tedavi şemasıyla ilgili kararları kolaylaştırır. Bu nedenle, CNB'ler meme kanserinin tedavi ve tanısında çok önemlidir(152).

CNB ile alınan doku örneklerinin boyutunun küçük ve tümörlerin heterojen olması alınan örneğin lezyonu tam anlamıyla temsil etmediği düşünülmektedir. Buna karşın, iğne biyopsi örnekleri genellikle meme kanserinde immünohistokimyayı

değerlendirmek için ilk tercih edilir. Faydalarına rağmen CNB'nin dezavantajları da vardır. İncelemeyle ilişkili riskler arasında kanama, hematoma ve enfeksiyon yer alır. Hastalar prosedür sırasında ağrı da yaşayabilir ve ilk örnekler kesin sonuç vermeyebilir. Bu durum ek biyopsilere yol açabilir. Ek örneklerin alınması, biyopsi bölgesinde daha önce indüklenen değişiklikler nedeniyle karmaşık olabilir ve potansiyel olarak histopatolojik değerlendirmeyi etkileyebilir(153). Non-invaziv yöntemlerle, tümör prognozu ve tedavisinde önemli bir yer tutan moleküler tiplendirmeyi öngörmeye yönelik çalışmalar literatürde bildirilmektedir(154–156)

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, dört meme kanseri alt tipine göre ayırma meme dinamik kontrastlı MR görüntülerinden elde edilen radyomik özelliklerin istatistiksel anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Ancak meme MRG pahalı bir incelemedir ve özellikle az gelişmiş ülkelerde günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Dijital mamografi daha ucuzdur ve meme kanseri taraması ve teşhisi için yaygın olarak kullanılmaktadır(154–156).

Kontrastlı spektral mamografiden çıkarılan radyomiklerin meme kanseri alt tiplerini invaziv olmayan bir şekilde ön görme potansiyeli olduğunu göstermiştir(133–135). Kontrastlı spektral MG de, kontrast maddenin enjeksiyonu bunu invaziv bir prosedür haline getirir ve hastalarda alerjik reaksiyon riski oluşturur. Dahası kontrastlı MG meme kanseri taramasında standart değildir.

Literatürde meme kanseri hastalarında patolojik subtip değerlendirmede MG tabanlı radyomik çalışmaları mevcuttur. Wang ve arkadaşlar 79 meme kanseri hastasından oluşan çalışmada radyomik yöntem kullanarak triple negatif tümörleri, triple negatif olmayan tümörlerden ayırmayı amaçlamıştır. Sonuç olarak üç radyomik özellik kullanılarak oluşturulan model ile istatistiksel anlamlı olarak triple negatif tümörleri, triple negatif olmayan gruptan ayırt edebildiklerini bildirmişlerdir (AUC: 0,84). Ancak hasta sayısının kısıtlı olması dezavantaj olarak görülmektedir(157).

Ge ve arkadaşları doğrulama setinde 108 vakadan (TN:25) oluşan CC ve MLO grafide lezyonun en büyük seçildiği grafi tabanlı radyomik çalışmada triple negatif tümörleri, triple negatif olmayan istatistiksel olarak anlamlı derecede ayırt edebildiklerini bildirmişlerdir (AUC: 0,809)(145).

Literatürde HER-2 durumunu radyomik yöntemle değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Deng ve arkadaşlarının yaptığı iki merkezli çalışmada MG tabanlı radyomik ve klinik özellikler kullanılarak meme kanseri tanısı almış hastalarda HER-2 reseptör durumunu değerlendirmişlerdir. 1512 hastadan oluşan çalışmada HER-2 pozitiflik durumunu incelemişlerdir. Sadece radyomik özelliklere dayanan radyomik model ile klinik özelliklerle radyomik özellikleri birleştiren nomogram model karşılaştırıldığında nomogram modelin radyomik modelden daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir(158).Zhou ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada eğitim seti (n:244), ve test setine (n:62) ayırdıkları 306 invaziv duktal karsinomlu hastada HER-2 durumunu CC ve MLO grafi kombinasyonu kullanarak belirlemeye çalışmışlardır. Eğitim ve test setinde, lojistik regresyon modelinin kantitatif radyomik özelliklere dayalı HER-2 durumunu değerlendirmek için istatistiksel anlamlı olarak tahmin edebildiklerini bildirilmiştir(146). Bu çalışmalardan farklı olarak subtip gruplarını hormon reseptör pozitifliği durumuna göre Luminal ve Non-Luminal olarak ayırdık. Literatürde Luminal grubun MG texture analiz yöntemiyle değerlendiren 2 çalışmayı değerlendirdik.

Bakker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 186 hasta üzerinden luminal A, luminal B, TNBC ve HER-2 subtipler için radyomik tabanlı destek vektör makine (SVM), ve Naive Bayes(NB) yöntemi kullanarak değerlendirme yapmışlardır. LASSO regresyon analizi ile Luminal A grubu için 12 radyomik özellik, luminal B için 10 özellik, TNBC için 6 özellik ve HER-2 için ise 5 özellik kullanılarak modeller oluşturulmuştur. Modeller ile grupları tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup SVM sınıflandırıcısı, luminal A ve TNBC için istatistiksel anlamlılıkla NB'yi geride bıraktığı bildirilmiştir(159).

Ma ve arkadaşları, 331 meme kanseri tanısı alan hastayla CC, MLO grafi ve CC ve MLO grafinin birlikte kullanıldığı MG tabanlı radyomik çalışmasında 39 radyomik özellik arasından 4 özellik ile oluşturulan model ile Triple negatif olan ve olmayan grup (AUC: 0,865), HER-2 pozitif ve negatif grup (AUC: 0,784), Luminal ile Luminal olmayan grupları (AUC: 0,752) ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada gruplar arası ayırmda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup hem CC hem de MLO grafi kombinasyonunu kullanan model, herhangi birini tek başına kullanan modelden luminal-nonluminal ayrımı hariç genel olarak daha iyi performans gösterdiğini bildirdiler.

Çalışmada luminal-nonluminal ayrımında MLO grafinin diğer subtipleri ayırmadan daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir.(160). Bizde bu çalışmada subtipleri Luminal ve Non-Luminal olarak gruptandırdık. Ma ve arkadaşlarından farklı olarak bu çalışmada Luminal, Non-Luminal subtip ayrımında MLO grafiden lezyon, perilezyon ve lezyon ile perilezyon alanlarından texture analizi sonuçları ile modeller oluşturduk. Lezyon ve perilezyon alanından oluşturulmuş birleşik model ile daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda MG görüntü özellikleri ile meme kanseri alt tipleri arasındaki ilişkileri incelenmiştir. Taneja ve arkadaşları Luminal A ve B tiplerde daha fazla spiküle lezyon görünümünün izlendiği, HER2 pozitif ve TNBC tümörlerinin görüntülerinde daha belirsiz kenarlar ve daha az spiküle lezyon gösterme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir(161). M. Boisserie-Lacroix da çalışmasında Luminal A ve Luminal B'nin düzensiz şekillere sahip daha fazla spiküle kitle gösterme eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca HER-2 pozitif lezyonların belirsiz kenarlara sahip düzensiz şekilli olduğunu, TNBC lezyonlarının ise daha sıklıkla belirgin kenarlara sahip oval şekilli olduğunu açıklamıştır(162).

Moleküler alt gruplar patolojik verilere göre 210 hastadan oluşan Luminal (%90,1) ve 23 hastadan oluşan Non-Luminal (%9,9) gruptan oluşmaktadır. Bu çalışmaya mamografide kitle etkisi gösteren BIRADS 5 spiküle konturlu lezyonlar dahil edilmiştir. Spiküle kitle etkisinin daha çok Luminal tiplerde izlendiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuş olup Luminal tip hasta sayımızın fazla olmasında bunun etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Luminal Non-Luminal ayrımında preoperatif MLO grafi görüntüleri tabanlı lezyon, perilezyon ve lezyon ile birlikte perilezyon texture analizini gerçekleştirdik.

Her bir alan için elde edilen 97 parametre ROC analizi ve lojistik regresyon analizi yapılarak lezyon alanı için 1 parametre, perilezyon alanı için 4 parametre ile modeller oluşturuldu. Lezyon ile birlikte perilezyon alanında LASSO regresyon analizi sonucu anlamlı veri elde edilmedi. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre Non-Lüminal tümör varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon ve perilezyon alanından verilerle oluşturulan lezyon ile perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,137$). Lezyon ile perilezyon alanı modelinin Non-Lüminal tümör varlığını yaklaşık %13,7 oranında açıklamaktadır. Lezyon ile perilezyon alanı modeli AUC değeri

0,729 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %95,7; %50 ve %54,5 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı. Hormon reseptör pozitifliği meme kanseri hastalarının tedavisinde temel rol oynamaktadır. Hastaları Luminal ve Non-Luminal gruba ayırarak hormonoterapi alacak- almayacak hasta grubunu ayırmaya çalıştık. Lezyon ve perilezyon alanın birleştirilmiş model ile hastaların hormon reseptör pozitifliğini tahmin etmede eğri altı kalan alan değeri 0,729 olarak ölçülmüştür.

TIL Oranı Değerlendirme

TIL'ler kanser biyolojisi ve klinik onkolojide önemli bir rol oynar. Tümör içi TIL'ler, tümör nüvelerinde, stroma ile etkileşimi olmayan ve doğrudan kanser hücreleriyle etkileşime giren lenfositler olarak tanımlanırken, stromal TIL'ler kanser hücreleri arasındaki stromada dağılmış olarak bulunur ve doğrudan karsinoma hücreleriyle temas etmez. Her ikisi de tümör dokusu olarak tanımlanan bölgede yer aldığından, her iki kategorinin de gerçek TIL'leri temsil ettiği vurgulanmaktadır. TIL çalışma grubunun mevcut önerisi, gelecekteki çalışmalarda ana parametre olarak stromal TIL'leri değerlendirmek ve böylece tek bir parametrenin basit bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktır. Peritümoral bölgedeki TIL, invaziv kenardaki TIL'lerdir. Ve potansiyel klinik önemlerini daha fazla belirlemek ve/veya doğrulamak için araştırma amaçlarıyla dahil edilebilir. Ezilme artefaktları, nekroz ve biyopsi bölgeleri çevresinde inflamasyon bulunan alanlardaki TIL'ler puanlanmamalıdır(15). Uluslararası TIL çalışma grubunun önerileri stromal TIL oranının belirlenmesi yönünde olsa da peritümoral alanda TIL'lerin tümör çevresinde doku değişikliklerine ve buna bağlı olarak görüntüleme özelliklerine etki edebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmada stromal TIL ile birlikte peritümoral TIL oranlarını noninvazif olarak değerlendirdik.

Son yıllarda, TIL'lerin bazı kanser türlerinde, özellikle HER-2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri gibi agresif alt tiplerde, hastalığın prognozunu tahmin etmede potansiyel bir biyomarker olarak değer kazandığı gösterilmiştir. Denkert ve ark. yaptıkları çalışmada 3771 meme kanseri hastasında farklı subtiplerde TIL oranları ile neoadjuvan yanıt değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak artan TIL konsantrasyonlarının tüm meme kanseri alt tiplerinde neoadjuvan kemoterapiye yanıtın artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca TNBC ve HER2-pozitif meme kanseri hastaları için artan TIL

oranlarının daha uzun sağkalımla ilişkili olduğunu, ancak Luminal tümörleri olan hastalar için daha uzun sağkalımla ilişkili olmadığını göstermişlerdir(16). Yüksek TIL'lerin olumlu sağ kalımla ilişkili olduğunu ve triple negatif meme kanseri (TNBC) ve HER2 pozitif moleküler alt tiplere sahip meme kanseri hastalarında tedaviye tam yanıtı öngördüğünü doğrulamaktadır(163). Leon-Ferre ve ark. ise sadece lokal-bölgesel tedavi uygulanmış erken evre TNBC hastalarında yüksek TIL oranı ile 5 yıllık sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir(164).

Tümördeki TIL konsantrasyonlarının homojen olmaması nedeniyle, biyopsi yoluyla elde edilen sonuç tüm tümör dokusunu yansıtmayabilir. Klinik biyopsi yöntemleri ve bireyselleştirilmiş tedavi kararları almak için invaziv olmayan bir şekilde TIL seviyelerinin doğru değerlendirilmesini tartışan birçok çalışma mevcuttur. Literatürde düşük-yüksek TIL ayırımında radyomik modelin kullanıldığı birkaç çalışma mevcut olup düşük-yüksek ayırımında kesme değerde fikir birliği mevcut değildir. Bian ve arkadaşları MR tabanlı çalışmalarında, Yu ve arkadaşları ise MG tabanlı radyomik çalışmasında kesme değeri %50 kabul etmişlerdir. Hu ve arkadaşları ise düşük-yüksek TIL oranı ayırımında kesme noktasını %20 kabul etmişlerdir. Zhang ve arkadaşları ise USG tabanlı radyomik çalışmasında düşük-yüksek TIL oranı ayırımında kesme noktayı %10 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada stromal ve peritümoral TIL oranları için düşük- yüksek ayırımında kesme değeri %20 olarak belirledik.

Preoperatif 154 hastanın MRG tabanlı radyomik çalışmasında histopatolojik sonuçlara göre Bian ve ark. düşük TIL (≤ 50) ve yüksek TIL (≥ 50) olmak üzere iki alt gruba ayırmışlardır. Risk faktörleri ve radyomik sonuçlar birleştirilerek yapılan nomogram çalışmasında TIL oranlarının tahmin etmede nomogram modelin radyomik ve klinik modelden daha iyi performans sergilediğini bildirdiler(165).

Xu ve arkadaşlarının 172 meme kanseri tanılı hasta ile yaptıkları MRG tabanlı radyomik çalışmasında klinik model, radyomik modeli ve nomogram model oluşturulmuştur. Radyomik modelin yüksek ve düşük TIL oranları ayırımında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiğini belirlenmiştir(166).

Tang ve arkadaşları meme kanserinde TIL düzeylerinin tahmini için kontrastlı MRG tabanlı bir radyomik modeli optimize etmek amacıyla farklı kontrast fazlarındaki görüntüleme özelliklerinin etkisini sistematik olarak araştırmak amacıyla yaptıkları 133

hastadan oluşan çalışmada geç faz kontrastlı MR görüntülerinden elde edilen modelin diğer fazlara göre daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Klinik model ile birleştirilmiş birleşik radyomik tabanlı klinik modelin TIL seviyelerini ön görmede AUC değeri 0.95 olarak bildirilmiştir(132).

TNBC hastalarında Hu ve arkadaşları ameliyat öncesi yüksek TIL'ler ($\geq 20\%$) ve düşük TIL'leri ($< 20\%$) ayırt etmek için ultrasonografiye dayalı bir radyomik nomogramı geliştirmeyi amaçladıkları çalışmada klinik model, radyolojik model, birleşik klinik ve radyolojik modelleri karşılaştırmışlardır. Birleşik modelin hem radyolojik modelle hem de klinik modelle karşılaştırıldığında daha iyi öngörü performansı göstermiş olduğunu bildirilmiştir(167).

Zhang ve arkadaşları 185 meme kanseri hastasıyla yaptıkları ultrason tabanlı radyomik çalışmasında %10 kesme noktası ile düşük ve yüksek TIL oranlarını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Gri skala ultrason görüntüleme özellikleri ile radyomik verileri kullanılarak bir nomogram elde edilmiş olup nomogram modelinin radyomik modele göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir(131).

Yu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 43 TNBC hastasında CC ve MLO grafi görüntüleri kullanılarak oluşturdukları modelde düşük TIL ($< 50\%$) ve yüksek TIL ($\geq 50\%$) olmak üzere iki alt gruba ayırmışlardır. Regresyon analizi ile 6 radyomik özellik düşük-yüksek TIL ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdiler(127).

Yu ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise 121 hastada rasgele dağılımla eğitim (n: 85) ve doğrulama(n:36) grupları oluşturulmuştur. CC ve MLO grafipler segmente edilerek yüksek-düşük TIL ayırımı için anlamlı parametrelerden 6 tanesi ile rad-skor oluşturulmuştur. Radyomik modelin yüksek ve düşük TIL oranları ayırımında AUC değeri eğitim setinde 0,83 doğrulama setinde 0,79 olarak bildirmişlerdir(126).

Literatürde MG tabanlı TIL oranını tahmin eden 2 radyomik çalışmasına ulaşabildik. Yu ve arkadaşlarının yapmış olduğu ilk çalışmada TNBC hastalarında yüksek-düşük TIL oranını ön görmede 6 parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılık bildirmişlerdir. Bu çalışmada Yu ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak yüksek-düşük TIL oranı %20 olarak belirlenmiş olup subtip ayırt etmeksizin stromal TIL ve peritümoral TIL oranlarını ayrı ayrı değerlendirmeyi amaçladık. Yu ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer çalışmada ise subtip farketmeksizin yüksek-düşük TIL ayırımında

eğitim ve kohort setine bölünen hasta grupları radskor model ile değerlendirilmiş olup çalışmamız ile benzer metod kullanılmıştır. Bununla birlikte yüksek-düşük TIL ayrımını %50 olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda ayrım noktasını Hu ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olarak %20 belirledik. Çalışmamızda sadece MLO grafi görüntülerinin segmentasyonu gerçekleştirilmiş olması, stromal TIL ve peritümoral TIL oranlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi, lezyon ile perilezyon alanı modelinin değerlendirilmesi çalışmamızın farklı yönleri olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca çalışmamızda dahil olan hasta sayısı her iki çalışmadan daha fazla olup lezyon alanı temelli modelin başarısı stromal TIL için değerli iken, peritümoral TIL oranını değerlendirmede lezyon ile perilezyon alanının birlikte daha değerli olduğunu bildiriyoruz. Çalışmamız MG tabanlı radyomik model ile düşük-yüksek TIL oranını belirlemede literatürde ulaşabildiğimiz 3. Çalışma özelliğindedir. Bununla birlikte stromal TIL ve peritümoral TIL oranlarını ayrı ayrı değerlendiren ilk çalışma olma özelliğindedir. Düşük-yüksek peritümoral TIL ayrımında lezyon ile perilezyon alanı modeli daha başarılı sonuç göstermiş olup, stromal TIL değerlendirilmesinde lezyon alanı modeli daha başarılı olarak bulunmuştur. Bu alanda yapılacak çok merkezli çalışmalar ile stromal ve peritümoral TIL oranlarının değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda tümör heterojenliği, biyopsi işleminin yapana bağımlı olması ve biyopsi kesitlerinde tümöral alanın kısmi olarak kesitlere dahil olması stromal TIL değerlendirmesinde problemler olarak karşımıza çıkmaktadır. MG de lezyon alanında ve lezyon ile perilezyon alanda texture analizi ile stromal TIL oranını, perilezyonel alanda ve lezyon ile birlikte perilezyon alanda texture analizi ile peritümoral TIL oranını değerlendirmeye çalıştık. Stromal TIL oranı değerlendirmeye uygun çalışmaya dahil edilen hasta sayısı (n:232), peritümoral TIL oranı değerlendirmeye uygun çalışmaya dahil edilen hasta sayısı (n:165) olarak değerlendirildi. Stromal TIL düzeyi ortalama $7,33 \pm 6,50$ olarak hesaplanırken; peritümoral TIL düzeyi ortalama $10,98 \pm 8,62$ olarak hesaplandı. Düşük-yüksek TIL ayrımında kesme değeri %20 olarak kabul edildi.

Yaptığımız çalışmada Lasso regresyon modeline göre yüksek (≥ 20) stromal TIL varlığını öngören lezyon alanı özelliklerinden 3 bağımsız texture parametresi (*Radius Roi Norm-CentroidCoor-WCentroid Coor-Dist*, *Radius Sphere Norm-MaxIntensity Coor-PerimeterCoor-3D Smallest Dist* ve *Integrated Intensity*), lezyon+perilezyon alanı 2

bağımsız texture parametresi (*Integrated Intensity ve Zone Size Non Uniformity*) olduğu saptandı. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yüksek (≥ 20) stromal TIL varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,10$). Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,697 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %59,1; %80 ve %77,6 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yaptığımız çalışmada Lasso regresyon modeline göre yüksek (≥ 20) peritümoral TIL varlığını öngören perilezyon alanı 3 bağımsız texture parametresi (*Max Intensity Coor-RCC-Dist, Radius Roi Norm-MaxIntensity Coor-RCC-Dist ve Difference Entropy*), lezyon ile perilezyon alanı 4 bağımsız texture parametresi (*Kurtosis, Root Mean Square, Difference Entropy ve Run Length Non Uniformity*) olduğu saptandı. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yüksek (≥ 20) peritümoral TIL varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon ile perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,189$). Lezyon ile perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,736 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %66,7; %80,9 ve %77,6 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Aksiller Lenf Nodu Metastazı Değerlendirme

Aksiller lenf nodu (LN) metastazının varlığı, lenf nodlarının sayısı ve yeri meme kanserinin patolojik evresini belirler. Aksiller lenf nodu (ALN) durumu, meme kanserli hastalarda hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım için en önemli prognostik faktörlerden biridir. Memeye lokalize hastalığı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %98,8 iken, bölgesel LN metastazı olan hastalarda bu rakam %85,8'e düşer. Bu nedenle, aksiller LN tutulumunun doğru değerlendirilmesi meme kanserinin evrelemesinde ve uygun tedaviye karar vermede önemli bir etkidir(168).

ALN metastaz varlığının tespiti için kullanılan yöntemler Sentinel Lenf Nod Biopsisi (SLNB) ve Aksiller Lenf Nod Diseksiyonu (ALND)'dir. Tümöre, çevresindeki bölgelere veya meme başına radyoaktif madde ve/veya metilen mavisi enjekte edilerek bu maddelerin gittiği ilk lenf nodu veya nodları sentinel lenf nodları olarak adlandırılır. Klinik olarak nod negatif meme kanseri olan hastalarda, SLNB aksiller evrelemeye

yönelik standart cerrahi yaklaşımdır. SLNB metastazlar açısından negatifse, o zaman daha fazla aksiller cerrahiye gerek yoktur. Eğer sentinel lenf nodlarında metastaz tespit edilirse, daha fazla lenf nodu almak için ALND yapılabilir. Bu yöntemde, aksiller bölgeden yaklaşık 10 ila 40 (genellikle 20'den az) lenf nodu çıkarılır. Her iki yöntem de invaziv olup, farklı sıklıklarda parestezi, seroma, lenfödem ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara yol açabilir(168,169).

SLNB'nin birkaç dezavantajı vardır. Omuz disfonksiyonu, sinir hasarı, lenfödem ve üst kol uyuşması başlıca komplikasyonlar arasında sayılmaktadır. Bununla birlikte SLNB, standartlaştırılmamış radyofarmasötikler, enjeksiyon bölgeleri ve operatörün deneyim seviyesi nedeniyle tartışmalı bir prosedür olarak kabul edilmiştir. Ayrıca SLNB, %5,5 ile %16,7 arasında değişen yanlış negatif oranı ile ilişkilidir. Bu nedenle, sentinel lenf nodu metastazını ameliyat öncesi değerlendirmek için noninvaziv yöntemler oldukça arzu edilir(170,171).

Hem SLNB'nin hem de ALND'nin getirdiği işlem yükünden ve oluşabilecek komplikasyonları azaltmak adına non-invaziv bir yöntem olarak aksiller lenf nodu metastaz durumunu değerlendiren literatürde radyomik çalışmalar bildirilmiştir.

Dong ve ark. tarafından 146 hasta ile yapılan çalışmada, T2 ağırlıklı yağ baskılama (T2FS) ve difüzyon ağırlıklı MRI (DWI), SLN metastazını tahmin etmek için kullanılmış ve tümör alanından yapılan texture analizi sentinel lenf nodu metastazı varlığını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(172).

Dinamik kontrastlı MR görüntülerinde Liu ve arkadaşları 163 meme kanseri hastasıyla yaptıkları lezyon alanı ve perilezyonel 4 mm kalınlıkta alanda texture analizi ile klinikopatolojik verileri kombine etmişlerdir. SLNM durumunu tahmin etmek için texture analiz verileri ile klinikopatolojik özellikleri birleştirerek oluşturdukları nomogram modelin başarısı sadece texture verileri ile oluşturdukları modelden istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir(173).

Cheng ve arkadaşları preoperatif MG, tomosentez, DCE ve DWI MR görüntülerinden lezyon ve 4 mm kalınlıkta perilezyon alanından elde ettikleri radyomik modelleri ile SLNM durumunu preoperatif değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 208 hasta dahil edilmiş olup tüm modellerde lezyon ile birlikte perilezyon alanının daha başarılı sonuç verdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada DWI+DCE MRG de lezyon ile

perilezyon alanını texture verileri ile MG ve tomosentez lezyon ile perilezyon alanı texture verileri karşılaştırmalı değerlendirildiğinde DWI+DCE MRG grubunun SLNM durumunu değerlendirmede daha anlamlı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir(174).

Kontrastlı MG görüntüleri ile 809 hastada lezyon ve perilezyon alanından texture analizi yapan Wang ve arkadaşları, preoperatif aksiller lenf nodu metastazını değerlendirmişlerdir. Perilezyon alan 5 mm ve 10 mm genişlikte kabul edilmiş olup oluşturulan modellerde en anlamlı olarak lezyon+10 mm perilezyon alanı ile elde edilmiştir. Radyomik verilerine klinikopatolojik veriler eklenerek oluşturulan nomogramın tanı değerinin radyomik yöntemle göre daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir(128).

Lin ve arkadaşları 365 meme kanseri hastasında sentinel olmayan aksiller lenf nodu metastazını öngörmek için kontrastlı mamografi görüntülerinden lezyon ve perilezyon alanları tabanlı radyomik çalışması yapmışlardır. İntratümoral alan ve intratumoral+peritumoral 10 mm ROI tabanlı birleşik radyomik model, dahili test setinde 0.80'lik eğri altında alan (AUC) ile en iyi performansı elde etti. Harici test setinde, radyomik modelin AUC'si 0.7567 olarak bildirilmiştir(129).

Çalışmamızla benzer olarak lezyon ve perilezyon alanının beraber değerlendirildiği bu çalışmalarda lezyon ile birlikte perilezyon alanından elde edilen modellerin daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Wang ve arkadaşları lezyon+10 mm perilezyon alanı ile oluşturdukları modelde AUC değeri 0,712, Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en başarılı modelin lezyon+4 mm perilezyon alanında AUC değeri 0,764 olarak bildirmişlerdir. Lin ve arkadaşları ise nonsentinel lenf nodu metastazını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada lezyon+10 mm perilezyon ile yaptıkları modelin en başarılı olduğunu ve test setinde AUC değeri 0,7567 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada literatür ile benzer AUC değeri ile sonuç elde etmiş olup literatürden farklı olarak lezyon alanından elde edilen texture analizinin daha yüksek performans gösterdiğini bildirdik.

Tan ve arkadaşları 216 hastadan oluşan çalışmalarında CC grafi tabanlı radyomik model ile aksiller lenf nodu metastazını değerlendirmişlerdir. Radyomik özellikler ile progesteron reseptörü, moleküler subtipin birlikte oluşturulduğu

nomogramın radyomik modelden istatistiksel olarak daha anlamlı tahmin ettiğini bildirmişlerdir(175).

Yang ve arkadaşları ise 147 hastadan oluşan çalışmalarında MG tabanlı 10 özellikten oluşan radyomik model ile aksiller lenf nodu metastazını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Klinik özelliklerin dahil edilerek oluşturulduğu nomogram ve radyomik modellerin ALN durumunu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar gösterdiğini bildirmişlerdir.(176) Tan ve arkadaşları ile Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lezyon alanı tabanlı radyomik modellerle birlikte klinik verilerle nomogram modeller oluşturulmuştur. Hem radyomik hemde nomogram modellerin aksiller lenf nodu metastazını öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda sadece radyomik model ile aksiller lenf nodu durumunu değerlendirdik. Lezyon alanı tabanlı radyomik modelimizin aksiller lenf nodu durumunu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdik.

Yaptığımız çalışmada lenf nodu negatif hasta sayısı 83 (%35.6), lenf nodu pozitif hasta sayısı ise 150 (64.4) olarak gruplandırıldı. Preoperatif MLO grafi tabanlı lezyon, perilezyon ve lezyon ile perilezyon texture analizini gerçekleştirdik. Her bir alan için elde edilen 97 parametre ROC analizi ve lojistik regresyon analizi yapılarak lezyon alanı için 9 parametre, perilezyon alanı için 4 parametre ile ve lezyon ile birlikte perilezyon alanı için 5 parametre ile modeller oluşturuldu. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre lenf nodu tutulumunu en iyi açıklayan modelin lezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,264$). Lezyon alanı modelinin lenf nodu tutulumunu yaklaşık %26,4 oranında açıklamaktadır. Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,771 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %66,7; %78,3 ve %70,8 olarak hesaplandı Perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,728 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %76; %59 ve %70 olarak hesaplandı. Lezyon ile perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,75,1 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %78,7; %60,2 ve %72,1 olarak hesaplandı Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı.

Kemik ve/veya sistemik metastaz varlığı

Meme kanserinde uzak metastatik hastalığın tanımlanması, tedavi planlama ve hasta prognozunu doğru tahmin etmek için önemlidir. Erken evre meme kanseri grubunda ilk başvuruda metastazların düşük insidansı göz önüne alındığında, evreleme araştırmaları için doğru asemptomatik hastaları seçmek zorlayıcı olabilir. Lokal olarak ilerlemiş hastalığın eş zamanlı uzak metastaz riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Uzak metastatik hastalık taramasının yapılması gereken eşik tümör boyutu, lenf nodu tutulum seviyesi veya patolojik evre konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda klinik evre III ve üzerinde konvansiyonel yöntemlerle tespit edilememiş asemptomatik uzak metastaz riskinde artış saptandığı dikkati çekmiştir. Bununla birlikte tekrarlayan hastalık, evre IV (M1) hastalık veya inflamatuvar meme kanserinde sistemik görüntüleme için toraks BT, abdominopelvik BT veya MRI, kemik taraması ve FDG PET/BT kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme çalışmalarına ek olarak kullanıldığında, FDG PET/BT tespit edilemeyen bölgesel nodal hastalığı ve/veya uzak metastazları belirlemede yardımcı olur(77–83,177)

Meme kanseri hastalarında uzak metastazların gelişmesi durumunda sağ kalım oranı önemli ölçüde düşer. Erken evre hastalıklar için genel 5 yıllık göreceli sağ kalım oranı %99, lokal ileri hastalık için ise %86'dır. Fakat metastatik hastalıkta bu oran %27'ye kadar düşmektedir. Meme kanseri ölümlerinin %90'ından fazlası, primer tümörden değil, metastazların gelişiminden kaynaklanmaktadır(178).

Tanı anında evre 4 meme kanseri oranları yaklaşık olarak %6-10 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte tanı anında erken evre meme karsinomu olarak tanımlanan hastaların yaklaşık %20-30 unda metastatik hastalığın gelişeceği beklenmektedir. Son çalışmalara göre, metastatik meme kanserli hastaların %60-75'inde kemik metastazları, %32-37'sinde akciğer metastazları, %32-35'inde karaciğer metastazları ve %10'unda beyin metastazları görülmektedir(179,180) Bu metastazların her biri, tedaviye yanıt ve hastanın prognozu üzerinde farklı etkiler yaratır. Özellikle kemik metastazı olan hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı %22,8, akciğer metastazı olanlarda %19 ve karaciğer metastazı olanlarda ise %13'tür. Bu veriler, metastatik meme kanserinin tedavisindeki zorlukları ve tedaviye yanıtın organ türüne göre değişebileceğini göstermektedir(181–185). Tanı anında sistemik metastazı olan (kemik dahil) hasta sayısı

34 (%14.59), 'idi. 27 hastada kemik (%79,4) metastazı, 6 hastada karaciğer (%17,6), 6 hastada akciğer (%17,6), 1 hastada beyin (%2,9) metastazı mevcuttu. 4 hastada serozal yüzey tutulumu (%11,7) (1 hastada plevra, 1 hastada plevra ile periton, 1 hastada periton, 1 hastada ise meninks) izlendi. Tanı anında sistemik metastazı olan hasta sayısı literatürde bildirilen çalışmalardan oransal olarak fazlaydı. Bunun nedeni olarak çalışmaya kitle etkisi gösteren BIRADS 5 lezyonlar dahil edilmiş olmasını düşünmekteyiz. Sistemik metastazı olan hastalarda en sık metastaz yeri literatür ile uyumlu olarak kemikti.

Son çalışmalar, meme kanseri alt tiplerinin yalnızca primer tümör özelliklerinde değil, aynı zamanda metastatik davranışlarında da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle, lüminal tümörler (ER/PR+) genellikle kemik metastazı ile ilişkilidir. HER2+ ve TNBC gruplarının ise daha çok visceral organ metastazı yaptığı bilinmektedir. Kemik metastaz profili incelendiğinde, lüminal A ve B alt tiplerinin en sık görülen metastaz türü olduğu ve sağ kalım süresinin 24-26 ay olduğu bulunmuştur. Çalışmalar, akciğer metastazı olan hastalarda sıklıkla TNBC bulunduğunu ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca HER-2+ meme kanseri olgularında metastazın karaciğere yerleşme olasılığının fazla olduğunu göstermektedir. HER2 pozitif tümörlerin HER2 negatif tümörlere göre beyine daha sık metastaz yaptığı bildirilmiştir(184,185). Lüminal subtipin kemik metastazı daha fazla yaptığı literatürde bildirilmektedir. Bu çalışmada metastaz yerleşimi açısından kemik yerleşiminin oransal olarak literatürden daha yüksek olmasının sebepleri arasında hasta grubumuzda lüminal tipin fazla olmasının olabileceğini düşünmekteyiz.

Şiddetli kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve sinir sıkışması, kemik metastazının en sık görülen üç semptomudur ve daha kötü prognoz ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Ancak, hala klinik semptomu olmayan ve meme kanseri tanısında kemik metastazı varlığı bilinmeyen çok sayıda hasta bulunmaktadır. Tanı anında metastatik meme kanserinde kemik metastazı olan hastaların yaygınlık paterni ve sağ kalımına ilişkin popülasyona dayalı çalışmalar hala nadirdir(181–183,185)

NCNN 2020 toplantısında metastatik hastalığın /semptomları olmadığında erken evre meme kanseri olan hastalar için rutin sistemik görüntülemenin endike olmadığını belirtmiştir. Erken evre hastalıkta metastatik hastalık için şüpheli belirti veya semptomları olan hastalar için ek metastatik çalışma önerileri yapılmalıdır. Lokalize kemik ağrısı veya

yüksek alkalın fosfataz ile gelen hastalarda kemik taraması veya sodyum florürlü PET/BT önerilir. FDG PET/BT yapılrısa ve hem PET hem de BT bileşeninde kemik metastazını açıkça gösterirse kemik taraması veya sodyum florürlü PET/BT gerekli olmayabilir(186).

Konvansiyonel kemik sintigrafisi, meme kanseri hastalarında kemik metastazlarının tespiti için en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir, çünkü tüm iskeleti görebilme yeteneği ve nispeten düşük maliyeti sayesinde tercih edilir. Yaygın kemik ağrısı olan hastalar veya kemik metastazı riski yüksek olan hastaların uzak evrelemesi için önerilir. Kemik sintigrafisi, kanser hücrelerinin kemik dokusunda yarattığı yıkıma karşı osteoblastik yanıtı kullanır. Ayrıca, benign süreçler (örneğin osteoartrit, kırıklar ve dejeneratif değışiklikler) yüksek yanlış pozitif oranlarına yol açarak kemik sintigrafisinin spesifitesini düşürebilir. 18F-fluorodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (18FDG PET), tümör hücrelerinin artmış metabolik aktivitesine dayanır ve osteoblastik ve osteolitik lezyonları daha erken bir aşamada tespit edebilir. Yapılan bir meta analizde PET-BT ve kemik sintigrafisinin ortak duyarlılıkları sırasıyla 0.93 ve 0.81 idi. PET-BT ve kemik sintigrafisinin ortak özgülükleri ise sırasıyla 0.99 ve 0.96 olarak bulundu. Bu meta-analiz, 18FDG PET-BT'nin, meme kanseri hastalarında kemik metastazlarını tespit etmek için kemik sintigrafisinden daha yüksek duyarlılığa ve doğruluğa sahip olduğunu bildirmektedir(187).

Mevcut uygulamalarda erken evre meme kanseri hastalarında asemptomatik olan grupta sistemik metastaz araştırması hala daha çözümlenememiştir. Mevcut guide linelar semptomatik hastada var olan semptoma yönelik ek görüntülemenin yapılabileceğini bildirmektedir. Evre 3 ve üzerinde, inflamatuvar meme karsinomunda eşlik eden sistemik metastaz ihtimalinin yüksek olması nedeniyle ek tarama yöntemleri önerilmektedir. Ancak PET-BT'nin pahalı bir tetkik oluşu, ulaşılabilirliğin zor olması nedeniyle her hasta bu imkândan yararlanamamaktadır. Mamografi meme kanseri hastalarında ucuz, ulaşılabilir ve tanı performansının yüksekliği nedeniyle altın standart tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada MLO grafi görüntülerinden elde ettiğimiz radyomik model ile tanı anında sistemik metastaz ve kemik metastazını ön görme amaçlandı.

Literatürde preoperatif görüntüleme tabanlı radyomik yöntem ile uzak metastazı tahmin etmeyi amaçlayan bizim ulaşabildiğimiz iki çalışma bulunmaktadır. Li ve

arkadaşları MRG görüntülerini derin öğrenme yöntemi kullanarak 288 hasta ile yaptıkları çalışmada uzak metastazlar için radyomik özelliklere dayalı oluşturulan modelde %66,7 duyarlılık, %84,2 özgüllük, %78,3 doğruluk ve 0,744 AUC değerlerini bildirmişlerdir. Zhang ve arkadaşları klinik bulgularla birlikte preoperatif US ve MRG görüntüleri mevcut olan 186 hasta ile yaptıkları çalışmada uzak metastaz, kemik metastazı ve visseral organ metastazını değerlendirmek için ayrı ayrı nomogram oluşturmuşlardır. Oluşturulan nomogramların ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir(144) . Ancak bu çalışmada tanı anında tüm hastalarda uzak metastaz mevcut olmayıp takip eden 5 yıl içerisinde uzak metastaz gelişen(n:62) ve gelişmeyen (n:124) hastaları retrospektif olarak değerlendirmişlerdir Bu çalışmanın kemik, uzak metastazı ayrı ayrı değerlendirmiş olması çalışmamızla benzer özellikler göstermekle birlikte bu çalışmadan farklı olarak biz tanı anında uzak metastaz gelişimini değerlendirdik. Radyomik özelliklerin yanında klinik bulgularla oluşturulan nomogram model çalışmamızdan farklı yönleri arasında sayılabilir. Ayrıca görüntüleme modalitesi olarak MRG ve USG kullanılmış olup lezyon alanı temelli radyomik model oluşturulmuştur.

Bu çalışmada kemik metastazı olan hasta sayısı 27 (%11,6) idi. Tanı anında 34 sistemik metastazı olan hasta mevcut olup, 27(%79) hastada kemik metastazı vardı. Literatür ile uyumlu olarak en sık uzak metastaz yerleşimi kemikti. Luminal subtipin kemik metastazı daha fazla yaptığı literatürde bildirilmektedir. Metastaz yerleşimi açısından kemik yerleşiminin oransal olarak literatürden daha yüksek olmasının sebepleri arasında hasta grubumuzda Luminal tipin fazla olmasının olabileceğini düşünmekteyiz. Kemik metastazı varlığı ile sadece lenf nodu tutumu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki varlığı saptandı. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda kemik metastazı saptanma oranı daha fazlaydı ($p<0,001$). Yaş, tümör tipi, moleküler alt grup, tümör grade derecesi ve TIL düzeyine göre hastalarda kemik metastazı görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi

Kemik metastaz varlığı için preoperatif MLO grafi görüntüleri kullanılarak lezyon, perilezyon ve lezyon ile perilezyon alanında texture analizini gerçekleştirdik. Her bir alan için elde edilen 97 parametre ROC analizi ve lojistik regresyon analizi yapılarak lezyon alanı için 3 parametre, perilezyon alanı için 3 parametre ile ve lezyon ile

perilezyon alanı için 6 parametre ile modeller oluşturuldu. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre kemik metastazı varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon ile perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,230$). Lezyon ile perilezyon alanı modelinin kemik metastazı varlığını %23 oranında açıklamaktadır. Lezyon ile perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,805 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %88,9; %65,5 ve %70 olarak hesaplandı. Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,785 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %85,2; %61,7 ve %64,4 olarak hesaplandı. Perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,786 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %77,4; %73,8 ve %73,4 olarak hesaplandı. Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmada kemik metastazı varlığını ön görmede lezyon ile perilezyon alanı modeli yüksek AUC değeri ve yüksek duyarlılık göstermektedir. Literatüre tanı anında MG tabanlı radyomik model ile kemik metastazının varlığını sorgulayan bizim ulaşabildiğimiz ilk çalışmayı sunmayı amaçladık. Sistemik metastazlı meme kanseri hastalarında en sık tutulum yeri kemik yapılar olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. İleri evre meme kanseri olgularında kemik sintigrafisi PET BT tarama amaçlı kullanılmaktayken, erken evre meme kanseri olgularında asemptomatik hastalarda tarama önerilmemektedir. Ve bu yaklaşım azımsanmayacak bir oranda kemik metastazının atlanmasına yol açmaktadır. PET BT'nin görece pahalı olması ve her yerde ulaşılabilir olmaması nedeniyle asemptomatik hastaların kemik yapılarını taraması optimize edilememektedir. Bu çalışmanın amacı evresinden bağımsız olarak ucuz ve kolay ulaşılabilir tarama mamografi görüntüleri tabanlı radyomik yöntem ile meme kanseri tanısı almış hastaların kemik metastaz riskini öngörmek ve gerekli olan ek görüntüleme yöntemine başvurmasını sağlamaktır. Özellikle erken evre meme kanseri hastalarında kemik metastazı tarama konusunda fikir birliği mevcut olmayıp asemptomatik hasta grubunda önemli sayıda kemik metastazı atlanabilmektedir. Meme kanseri tanısı almış hastalarda tarama mamografisi ile kemik metastazı varlığını ön görebilmekte ve hastanın doğru evrelemesine katkıda bulunabileceğimizi düşünmekteyiz.

Bu çalışmada tanı anında sistemik metastazı olan (kemik dahil) hasta sayısı 34 (%14.59), 'idi. 27 hastada kemik (%79,4) metastazı, 6 hastada karaciğer (%17,6), 6

hastada akciğer (%17,6), 1 hastada beyin (%2,9) metastazı mevcuttu. 4 hastada serozal yüzey tutulumu (%11,7) (1 hastada plevra, 1 hastada plevra ile periton, 1 hastada periton, 1 hastada ise meninks) izlendi. Preoperatif MLO grafi görüntüleri kullanılarak lezyon TA, perilezyon TA ve lezyon ile perilezyon TA gerçekleştirdik. Her bir alan için elde edilen 97 parametre ROC analizi ve lojistik regresyon analizi yapılarak lezyon alanı için 1 parametre, perilezyon alanı için 2 parametre ile ve lezyon ile birlikte perilezyon alanı için 6 parametre ile modeller oluşturuldu. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre sistemik metastazı varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon ile birlikte perilezyon alanından elde edildiği saptandı ($R^2_N=0,143$). Lezyon ile birlikte perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,726 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %70,6; %69,4 ve %70 olarak hesaplandı. Lezyon alanı modeli AUC değeri 0,702 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %64,7; %70,4 ve %69,5 olarak hesaplandı. Perilezyon alanı modeli AUC değeri 0,693 olarak hesaplanırken; modelin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla %85,3 %47,2 ve %52,8 olarak hesaplandı Modellerin AUC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tanı anında sistemik metastaz varlığı hastanın evresiyle birlikte tedavi sürecini ve yöntemini etkilemektedir. Bununla birlikte sistemik metastaz varlığını hangi yöntem ya da yöntemlerle değerlendirileceği, klinik muayenesi sonucu metastaz düşünülmeyen ya da asemptomatik hastalarda taramanın gerekliliği ve yöntemi konusunda kafa karışıklıkları mevcuttur. Literatürde bu konuyu çalışan Lİ ve arkadaşları preoperatif MRG görüntüleri ile sistemik metastaz varlığını ön görmeyi amaçlamışlardır. Zhang ve arkadaşları ise çalışmasında tanı anında uzak organ metastazı olmayıp, 5 yıl içerisinde uzak metastaz, kemik metastazı ve visseral organ metastazını ön görmede klinik bulgularla US ve MRG tabanlı radyomik özellikleri birleştirdikleri nomogram model oluşturmuşlardır. Ancak MRG'nin özellikle geri kalmış ülkelerde ulaşılabilirliği dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmada sadece lezyon alanı tabanlı texture analizi gerçekleştirilmiş olup perilezyon alanda değişiklikler değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada her hasta için kolay ulaşılabilir, maliyeti etkin altın standart tarama yöntemi mamografi görüntüleri kullanılarak lezyon ve perilezyon alanlarında değişikliklerin tanı anında sistemik metastaz ile ilişkisini değerlendirdik. Lezyon ve perilezyon alanın birlikte

değerlendirildiği radyomik modelde AUC değeri 0,726 olarak bulundu. Çalışmanın AUC değeri Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yakın bir değer göstermiştir. MRG tabanlı çalışmayla karşılaştırıldığında altın standart tarama yöntemi MG tabanlı çalışmamızın, maliyeti etkin, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan bu çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması başlıca kısıtlılıklar arasındadır. Texture analizi için hiçbir ücret ödenmeden Local Image Features Extraction (LIFEx) 7.6.0 yazılımı kullanılmıştır. Literatürde farklı yazılımlar kullanılarak yapılmış birçok radyomik çalışma mevcut olup Texture analizi için standart bir yöntemin olmaması, texture analizinin tekrarlanabilirliği ve yapan kişiye bağımlı olması radyomik çalışmaların kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Mamografide kullanılan terminolojiyi ve raporlamayı standardize etmek ve sonuçların takibini kolaylaştırmak adına Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından BI-RADS sözlüğü geliştirilmiştir. Literatürde meme kanseri hastalarında MG radyomik çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada hasta grubunu BI-RADS 5 kategoride sınıflandırılan spiküle konturlu kitle lezyonlar oluşturmaktadır. Böylelikle çalışmaya dahil edilen hasta grubu standardize edilmeye çalışılmıştır. Meme kanseri hastalarında stromal TIL oranı ile prognostik faktörler arasında ilişkilerin değerlendirildiği görülmektedir. Bu çalışmada literatürden farklı olarak stromal TIL oranının yanında peritümoral TIL oranı da değerlendirilmiştir. Perilezyon alanında TIL oranının görüntüleme bulguları üzerine ek bulgu verebileceği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak düşük-yüksek peritümoral TIL oranını istatistiksel anlamlı olarak ayrılabilmiştir. Ayrıca kemik metastazı ve sistemik metastazı ön görmede ulaşabildiğimiz MG tabanlı radyomik çalışması mevcut değildir. Meme malign tümörlerinde doku analizi yöntemleriyle elde edilen verilerin geçerliliğinin doğrulanabilmesi, kabul edilebilir yöntem olabilmesi ve referans değerler elde edilebilmesi için çok merkezli, geniş hasta gruplarında standardize edilmiş yöntemlerle planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Texture analizi radyomik çalışmalarından en sık kullanılan yöntemdir. Noninvaziv ve tekrarlanabilir olması sebebiyle güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada meme kanseri tanısında altın standart tarama yöntemi MG MLO görüntüleri kullanılarak lezyon TA, perilezyon TA ve lezyon ile birlikte perilezyon TA verileriyle oluşturulan radyomik modeller ile prognozu etkileyen patolojik parametreler, stromal ve peritümoral TIL oranı, aksiller metastaz varlığı, kemik metastaz ve veya sistemik metastaz durumu noninvaziv olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada meme kanseri hastalarında düşük-yüksek grade ayrımını öngörmede lezyon alanından elde edilen model ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmada Luminal-nonluminal tümör tipi ayrımında lezyon ve perilezyon alanın birleştirilmiş model ile hastaların hormon reseptör durumunu tahmin etmede anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

TIL oranını değerlendirmede literatürden farklı olarak stromal ve peritümoral TIL oranları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Düşük- yüksek stromal TIL ayrımını en iyi açıklayan model lezyon alanından elde edilmiştir. Düşük-yüksek peritümoral TIL ayrımını ise en iyi açıklayan modelin lezyon ile birlikte perilezyon alanından elde edildiği saptandı.

Çalışmamızda tanı anında aksiller lenf nodu metastazını tahmin etmede lezyon alanından elde edilen texture analizinin daha yüksek performans gösterdiğini bildirdik.

Meme kanseri hastalarında tanı anında kemik ve sistemik metastazı TA yöntemi ile değerlendiren ulaşabildiğimiz MG çalışması mevcut olmayıp bu çalışma, bu alanda yapılmış ilk çalışmadır. Yaptığımız çalışmada tanı anında kemik metastazı varlığını en iyi açıklayan modelin lezyon ile birlikte perilezyon alanından elde edildiği saptandı. Ayrıca sistemik metastaz varlığını en iyi açıklayan modelin de benzer şekilde lezyon ile birlikte perilezyon alanından elde edildiğini bildirmekteyiz.

Bu çalışmanın MG görüntüleri ile yapılacak çok merkezli radyomik çalışmalar ile meme kanseri hastalarında noninvaziv olarak prognostik faktörlerin, tanı anında aksiller, kemik ve veya sistemik metastazın varlığı öngörülerek, meme kanseri hastalarının yönetimine yeni bir bakış açısı sunulabileceği düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Bray Bsc F, Laversanne | Mathieu, Hyuna |, Phd S, Ferlay J, Siegel Mph RL, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2024 [cited 2024 Oct 14]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>
2. Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
3. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol [Internet]. 2010 [cited 2024 Oct 14];7(1):18–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20129267/>
4. Arıbal E. Future of Breast Radiology. Eur J Breast Health [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 18];19(4):262. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10546805/>
5. Ott PM, Blecher CB. SCIENCE OF MEDICINE Controversies Surrounding Screening Mammography.
6. Katsika L, Boureka E, Kalogiannidis I, Tsakiridis I, Tirodimos I, Lallas K, et al. Screening for Breast Cancer: A Comparative Review of Guidelines. Life 2024, Vol 14, Page 777 [Internet]. 2024 Jun 19 [cited 2024 Oct 18];14(6):777. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/14/6/777/htm>
7. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Nov 23];64:85. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9142711/>
8. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. Br J Cancer [Internet]. 1996 [cited 2024 Oct 18];74(9):1445–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8912543/>
9. Stevanovic L, Choschzick M, Moskovszky L, Varga Z. Variability of predictive markers (hormone receptors, Her2, Ki67) and intrinsic subtypes of breast cancer in four consecutive years 2015-2018. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Oct 18];145(12):2983–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628534/>

10. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2012 Feb 4 [cited 2024 Oct 18];379(9814):432–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152853/>
11. Van Asten K, Slembrouck L, Olbrecht S, Jongen L, Brouckaert O, Wildiers H, et al. Prognostic Value of the Progesterone Receptor by Subtype in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. *Oncologist* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Oct 18];24(2):165–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171067/>
12. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Oct 18];24(11):2786–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970015/>
13. Petric M, Martinez S, Acevedo F, Oddo D, Artigas R, Camus M, et al. Correlation between Ki67 and histological grade in breast cancer patients treated with preoperative chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 18];15(23):10277–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556461/>
14. Ciarka A, Piątek M, Pęksa R, Kunc M, Senkus E. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Significance across Molecular Subtypes. *Biomedicines* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Oct 19];12(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38672117/>
15. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Oct 19];26(2):259–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214542/>
16. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Oct 19];19(1):40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233559/>
17. Yang C, Dong J, Liu Z, Guo Q, Nie Y, Huang D, et al. Prediction of Metastasis in the Axillary Lymph Nodes of Patients With Breast Cancer: A Radiomics Method Based on Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Sep 20 [cited 2024 Oct 20];11:726240. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8488257/>

18. Yang J, Wang T, Yang L, Wang Y, Li H, Zhou X, et al. Preoperative Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Using Mammography-Based Radiomics Method. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Oct 20];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872652/>
19. Vercher-Conejero JL, Pelegrí-Martínez L, Lopez-Aznar D, Del Puig Cózar-Santiago M. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2015 [cited 2024 Oct 20];5(1):61–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854143/>
20. Kasem J, Wazir U, Mokbel K. Sensitivity, Specificity and the Diagnostic Accuracy of PET/CT for Axillary Staging in Patients With Stage I-III Cancer: A Systematic Review of The Literature. In *Vivo* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 20];35(1):23–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402446/>
21. Hadebe B, Harry L, Ebrahim T, Pillay V, Vorster M. The Role of PET/CT in Breast Cancer. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 20];13(4):597. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9955497/>
22. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2024 Oct 20];59(12):1061–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15556588/>
23. Litvin AA, Burkin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review). *Sovrem Tekhnologii Med* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 20];13(2):97–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34513082/>
24. Lauritzen AD, von Euler-Chelpin MC, Lynge E, Vejborg I, Nielsen M, Karssemeijer N, et al. Assessing Breast Cancer Risk by Combining AI for Lesion Detection and Mammographic Texture. *Radiology* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Oct 20];308(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37642571/>
25. Shokeir FA, Elmokadem AH, Soliman N, Khater A, Bayoumi D. Texture analysis using non-contrast MRI to predict estrogen receptor status in breast cancer lesions: Is it feasible? *Clin Radiol* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Oct 20];79(7):e892–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38719689/>
26. Hua C, Wenwen C, Huijuan R, Ting P, Jin Z. The value of the malignant subregion-based texture analysis in predicting the Ki-67 status in breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 20];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38835373/>
27. Chen Q, Xia J, Zhang J. Identify the triple-negative and non-triple-negative breast cancer by using texture features of medicale ultrasonic image: A STROBE-compliant study. *Medicine* [Internet].

- 2021 Jun 4 [cited 2024 Oct 20];100(22):E25878. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087829/>
28. Musumeci G, Castrogiovanni P, Szychlinska MA, Aiello FC, Vecchio GM, Salvatorelli L, et al. Mammary gland: From embryogenesis to adult life. *Acta Histochem* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Oct 20];117(4–5):379–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800977/>
 29. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2013 [cited 2024 Oct 20];27(1):5–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872732/>
 30. Ellis H. *Anatomy of the breast. Surgery* (Oxford). 2010 Mar 1;28(3):114–6.
 31. Kadasne DK. Chapter-09 Fer lizaton. 2019. 2019 p.
 32. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas* [Internet]. 2004 Sep 24 [cited 2024 Oct 21];49(1):2–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351091/>
 33. Hutson SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. 1985 [cited 2024 Oct 21];38(3):281–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3973052/>
 34. Musumeci G, Castrogiovanni P, Szychlinska MA, Aiello FC, Vecchio GM, Salvatorelli L, et al. Mammary gland: From embryogenesis to adult life. *Acta Histochem* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Oct 21];117(4–5):379–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800977/>
 35. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2024 Oct 20];17(1):3–9. Available from: <http://www.techvir.com/article/S1089251613000887/fulltext>
 36. Clinically Oriented Anatomy - Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, A. M. R. Agur - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: https://books.google.com.tr/books?id=-Le5bc5F0sYC&pg=PA71&hl=tr&source=gbs_toc_r&cad=2#v=onepage&q&f=false
 37. Moore K, Dalley A. Clinically oriented anatomy. 2018 [cited 2024 Oct 21]; Available from: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=9CvvDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=K.MooreA.Dalley.Agur+Clinically+oriented+anatomy+8th+ed+2018+Wolters+Kluwer+Philadelphia,+PA&ots=97ibuyofMI&sig=PIoFfBcCRwBLwZXGhJ_ukrMHTbs
 38. Munn LL, Padera TP. Imaging the lymphatic system. *Microvasc Res* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Oct 23];96:55–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24956510/>
 39. HALSELL JT, SMITH JR, BENTLAGE CR, PARK OK, HUMPHREYS JW. LYMPHATIC DRAINAGE OF THE BREAST DEMONSTRATED BY VITAL DYE STAINING AND

- RADIOGRAPHY. *Ann Surg* [Internet]. 1965 [cited 2024 Oct 23];162(2):221–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14327002/>
40. DelVecchio C, Caloca J, Caloca J, Gómez-Jauregui J. Evaluation of breast sensibility using dermatomal somatosensory evoked potentials. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 Oct 23];113(7):1975–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253186/>
 41. Godwin Y, Valassiadou K, Lewis S, Denley H. Investigation into the possible cause of subjective decreased sensory perception in the nipple-areola complex of women with macromastia. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2004 May [cited 2024 Oct 23];113(6):1598–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15114119/>
 42. Cabio N, GRfi lu. Bölüm 1 Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi.
 43. Breast Cancer Risk Factors [Internet]. [cited 2024 Oct 24]. Available from: <https://www.breastcancer.org/risk/risk-factors>
 44. Risk Factors - National Breast Cancer Foundation [Internet]. [cited 2024 Oct 24]. Available from: <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-risk-factors/>
 45. Roheel A, Khan A, Anwar F, Akbar Z, Akhtar MF, Imran Khan M, et al. Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 24];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37886170/>
 46. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine* [Internet]. 2024 Jan 19 [cited 2024 Oct 24];103(3):E36905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38241592/>
 47. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Oct 30];102(3):170–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071685/>
 48. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of Ductal Carcinoma In Situ in Women Undergoing Screening Mammography. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2002 Oct 16 [cited 2024 Oct 30];94(20):1546–54. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/94.20.1546>
 49. Badruddoja M. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Surgical Perspective. *Int J Surg Oncol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2024 Oct 30];2012(1):761364. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2012/761364>
 50. Hofvind S, Iversen BF, Eriksen L, Styr BM, Kjellefold K, Kurz KD. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta*

- Radiol [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Oct 31];52(5):481–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498306/>
51. Page DL, Kidd TE, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol [Internet]. 1991 [cited 2024 Oct 31];22(12):1232–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1748429/>
 52. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Oct 31];77(2):181–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056259/>
 53. Essentials of Diagnostic Breast Pathology: A Practical Approach - Farid Moinfar - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2024 Nov 1]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=pHGmSaePoZYC&oi=fnd&pg=PP2&ots=Rj2Lqs3Mu-&sig=JHGmqWhyBeSaFyQQmD00a9ueeZY&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
 54. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. Clin Med Insights Pathol [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2024 Nov 1];8(1):23–31. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.4137/CPath.S31563?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
 55. Bahrami M, Karami F, Hekmatnia A, Soltani S, Fadavi P, Hekmatnia F, et al. Association of mammographic and sonographic findings with prognostic molecular factors and hormone receptor expression in malignant breast lesions. J Res Med Sci [Internet]. 2024 Jun [cited 2024 Nov 2];29(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39239077/>
 56. Mammographic features are associated with clinicopathological characteristics in invasive breast cancer - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737659/>
 57. Oliveira TMG, Elias J, Melo AF, Teixeira SR, Filho SC, Gonçalves LM, et al. Evolving concepts in breast lobular neoplasia and invasive lobular carcinoma, and their impact on imaging methods. Insights Imaging [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 2];5(2):183–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633840/>
 58. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. Semin Oncol. 2019 Apr 1;46(2):121–32.

59. Cserni G, Bori R, Ambrózay É, Serfőző O. Histological Patterns and Mammographic Presentation of Invasive Lobular Carcinoma Show No Obvious Associations. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Nov 2];16(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38730592/>
60. Johnson K, Sarma D, Hwang ES. Lobular breast cancer series: Imaging. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2015 Jul 11 [cited 2024 Nov 2];17(1):1–8. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-015-0605-0>
61. Porter AJ, Evans EB, Foxcroft LM, Simpson PT, Lakhani SR. Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Nov 2];58(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529050/>
62. Mann RM, Veltman J, Barentsz JO, Wobbes T, Blickman JG, Boetes C. The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumour extent in invasive lobular carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2024 Nov 2];34(2):135–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574805/>
63. Mann RM. The effectiveness of MR imaging in the assessment of invasive lobular carcinoma of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2010 May [cited 2024 Nov 2];18(2):259–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494311/>
64. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Nov 2];112(1):25. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8138497/>
65. Conti M, Morciano F, Amodeo S, Gori E, Romanucci G, Belli P, et al. Special Types of Breast Cancer: Clinical Behavior and Radiological Appearance. *Journal of Imaging* 2024, Vol 10, Page 182 [Internet]. 2024 Jul 29 [cited 2024 Nov 2];10(8):182. Available from: <https://www.mdpi.com/2313-433X/10/8/182/htm>
66. Sakhri S, Aloui M, Zemni I, Kamoun S, Slimene M, Rahal K. Pure tubular carcinoma of the breast: a case series. *J Med Case Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Nov 3];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37365622/>
67. Zandrino F, Calabrese M, Faedda C, Musante F. Tubular carcinoma of the breast: pathological, clinical, and ultrasonographic findings. A review of the literature. *Radiol Med* [Internet]. 2006 Sep [cited 2024 Nov 3];111(6):773–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896563/>
68. Stutz JA, Evans AJ, Pinder S, Ellis IO, Yeoman LJ, Wilson ARM, et al. The radiological appearances of invasive cribriform carcinoma of the breast. *Clin Radiol*. 1994 Oct 1;49(10):693–5.

69. Jones KN, Guimaraes LS, Reynolds CA, Ghosh K, Degnim AC, Glazebrook KN. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: imaging features with clinical and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Nov 4];200(3):689–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436864/>
70. Jia Y, He C, Liu L, Sun L, Chen Y, Luo Y, et al. A Retrospective Study of the Imaging and Pathological Features of Metaplastic Breast Carcinoma and Review of the Literature. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 4];25:248. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6338010/>
71. Houssami N, MacAskill P, Von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Nov 5];48(18):3342–54. Available from: <http://www.ejancer.com/article/S0959804912004674/fulltext>
72. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Nov 5];27(1):27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045583/>
73. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2024 Nov 5];24(9):2206. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3755334/>
74. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Nov 5];24:S26–35. Available from: <http://www.thebreastonline.com/article/S0960977615001460/fulltext>
75. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health* [Internet]. 2015 Apr 7 [cited 2024 Nov 5];11(2):59. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5351488/>
76. Trop I, Leblanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, et al. Molecular Classification of Infiltrating Breast Cancer: Toward Personalized Therapy. <https://doi.org/10.1148/rg.345130049> [Internet]. 2014 Sep 10 [cited 2024 Nov 5];34(5):1178–95. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.345130049>
77. Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast cancer staging: Updates in the AJCC cancer staging manual, 8th edition, and current challenges for radiologists, from the AJR special series on

- cancer staging. American Journal of Roentgenology [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Nov 6];217(2):278–90. Available from: <https://ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.25223>
78. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Nov 9];20(6):691–722. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/6/article-p691.xml>
 79. Baltz AP, Siegel ER, Kamal AH, Siegel R, Kozlik MM, Crist STS, et al. Clinical Impact of ASCO Choosing Wisely Guidelines on Staging Imaging for Early-Stage Breast Cancers: A Time Series Analysis Using SEER-Medicare Data. JCO Oncol Pract [Internet]. 2023 Feb [cited 2024 Nov 9];19(2):e274–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375114/>
 80. Bitencourt AGV, Andrade WP, da Cunha RR, Conrado JLF de A, Lima ENP, Barbosa PNVP, et al. Detection of distant metastases in patients with locally advanced breast cancer: role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and conventional imaging with computed tomography scans. Radiol Bras [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Nov 9];50(4):211. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5586510/>
 81. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, Hayashi N, Yu TK, Liu J, et al. FDG-PET/CT Compared with Conventional Imaging in the Detection of Distant Metastases of Primary Breast Cancer. Oncologist [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2024 Nov 9];16(8):1111. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3228159/>
 82. Yazarbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. Bosn J Basic Med Sci [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 9];18(1):72–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763628/>
 83. Segaert I, Mottaghy F, Ceyssens S, De Wever W, Stroobants S, Van Ongeval C, et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. Breast J [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Nov 9];16(6):617–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21070439/>
 84. Reddy Akepati N, Abubakar Z, Bikkina P. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Scan in Primary Staging of Breast Cancer Compared to Conventional Staging. Indian J Nucl Med [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Nov 9];33(3):190–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962713/>
 85. Özdemir A, Güven M, Binici S, Uygur S, Toktaş O. Impact of 18F-FDG PET/CT in the management decisions of breast cancer board on early-stage breast cancer. Clinical and Translational Oncology [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Nov 9];26(5):1139–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03331-1>

86. Oktay Ayşenur, et al. Meme Hastalıklarında Görüntüleme. Oktay A, editor. Dünyatıp; 2020. 1–19 p.
87. Duffy SW, Tabár L, Yen AMF, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, et al. Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: A prospective study. Radiology [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Nov 23];299(3):541–7. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2021203935>
88. Tabár L, Dean PB, Chen THH, Yen AMF, Chen SLS, Fann JCY, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. Cancer [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2024 Nov 23];125(4):515. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6588008/>
89. Spear G, Lee K, DePersia A, Lienhoop T, Saha P. Updates in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2024 Nov 23];25(11):1451–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-024-01271-8>
90. Oktay Ayşenur, Başaran Demirkazık F, Arıbal E, Gültekin S. Meme Hastalıklarında Görüntüleme . In: Oktay Ayşenur, editor. Meme Hastalıklarında Görüntüleme. Ankara: Dünyatıp; 2020. p. 31–109.
91. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast cancer screening and diagnosis: A synopsis of the european breast guidelines. Ann Intern Med. 2020 Jan 7;172(1):46–56.
92. Bevers TB, Niell BL, Baker JL, Bennett DL, Bonaccio E, Camp MS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Nov 23];21(9):900–9. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/21/9/article-p900.xml>
93. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. Journal of the American College of Radiology [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Nov 24];15(3):408–14. Available from: <http://www.jacr.org/article/S1546144017315247/fulltext>
94. Genel Nitelikli Yazı ve Görüşler [Internet]. [cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/mevzuat/genel-nitelikli-yaz%C4%B1-ve-g%C3%B6r%C3%BC%C5%9Fler/184-meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>

95. TRD Meme Tarama Rehberi | TRD Türk Radyoloji Derneği / Turkish Society of Radiology [Internet]. [cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://www.turkrad.org.tr/dernekten-haberler/trd-meme-tarama-rehberi/>
96. Gelal F, et al. Radyoloji Fizği. Gelal F, Coşkun M, Sarp AF, editors. İstanbul: nobel; 2019. 43–55 p.
97. Popli MB, Teotia R, Narang M, Krishna H. Breast Positioning during Mammography: Mistakes to be Avoided. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet]. 2014 Jul 30 [cited 2024 Nov 24];8(1):119. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4125373/>
98. Bassett LW, Hirbawi IA, DeBruhl N, Hayes MK. Mammographic positioning: evaluation from the view box. <https://doi.org/10.1148/radiology.188.3.8351351> [Internet]. 1993 Sep 1 [cited 2024 Nov 24];188(3):803–6. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.188.3.8351351>
99. Kanal KM, Krupinski E, Berns EA, Geiser WR, Karellas A, Mainiero MB, et al. ACR-AAPM-SIIM practice guideline for determinants of image quality in digital mammography. *J Digit Imaging* [Internet]. 2013 Sep 20 [cited 2024 Nov 24];26(1):10–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10278-012-9521-3>
100. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Mar 1;98(3):179–90.
101. American College of Radiology. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system mammography. In: American College of Radiology, ed. Breast imaging reporting and data system. American College of Radiology. 2013;689.
102. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. <https://doi.org/10.1148/rg.2016.150178> [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2024 Nov 23];36(3):623–39. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2016.150178>
103. Irshad A, Leddy R, Lewis M, Cluver A, Ackerman S, Pavic D, et al. Changes in breast density reporting patterns of radiologists after publication of the 5th edition BI-RADS guidelines: A single institution experience. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Nov 23];209(4):943–8. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.16.17518>
104. Boyer B, Russ E. Anatomical-radiological correlations: Architectural distortions. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Feb 1;95(2):134–40.
105. Logullo AF, Prigenzi KCK, Nimir CCBA, Franco AFV, Campos MSDA. Breast microcalcifications: Past, present and future (Review). *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Nov 23];16(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35251632/>

106. Prasad SN, Houserkova D. THE ROLE OF VARIOUS MODALITIES IN BREAST IMAGING. <http://biomed.papers.upol.cz/doi/105507/bp2007036.html> [Internet]. 2007 [cited 2024 Nov 24];151(2):209–18. Available from: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2007.036.html>
107. Balci P. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları ve Yorumu Zor Olan Bulgular. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2014 Sep 10;2(2):252–67.
108. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *Journal of the American College of Radiology* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2024 Nov 26];7(1):18–27. Available from: <http://www.jacr.org/article/S1546144009004803/fulltext>
109. Katsika L, Boureka E, Kalogiannidis I, Tsakiridis I, Tirodimos I, Lallas K, et al. Screening for Breast Cancer: A Comparative Review of Guidelines. *Life* 2024, Vol 14, Page 777 [Internet]. 2024 Jun 19 [cited 2024 Nov 26];14(6):777. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/14/6/777/htm>
110. Mainiero MB, Moy L, Baron P, Didwania AD, diFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening. *Journal of the American College of Radiology* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Nov 26];14(11):S383–90. Available from: <http://www.jacr.org/article/S1546144017310992/fulltext>
111. Demirkazik F. Yüksek Riskli Kadına Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı? *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2014 Sep 10;2(2):206–16.
112. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016 Feb 1;278(2):563–77.
113. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Nov 11];61(4):488–95. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/61/4/488>
114. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2024 Nov 11];1(2):207. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5193485/>
115. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. QIN “Radiomics: The Process and the Challenges.” *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Nov 11];30(9):1234. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3563280/>

116. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Texture analysis of imaging: What radiologists need to know. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Nov 11];212(3):520–8. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.18.20624>
117. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Nov 11];278(2):563. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4734157/>
118. Haralick RM, Dinstein I, Shanmugam K. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973;SMC-3(6):610–21.
119. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani D V., Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics* [Internet]. 2017 [cited 2024 Nov 10];37(5):1483–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898189/>
120. Amadasun M, King R. Textural Features Corresponding to Textural Properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1989;19(5):1264–74.
121. Thibault G, Angulo J, Meyer F. Advanced statistical matrices for texture characterization: Application to cell classification. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014 Mar;61(3):630–7.
122. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing*. 1975 Jun 1;4(2):172–9.
123. Scapicchio C, Gabelloni M, Barucci A, Cioni D, Saba L, Neri E. A deep look into radiomics. *Radiologia Medica* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Nov 11];126(10):1296–311. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-021-01389-x>
124. Stages of breast cancer | Canadian Cancer Society [Internet]. [cited 2025 Feb 1]. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/staging>
125. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Dec 1];35(2):159–82. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753423051049/fulltext>
126. Yu H, Meng X, Chen H, Liu J, Gao W, Du L, et al. Predicting the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Breast Cancer: Usefulness of Mammographic Radiomics Features. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2024 Dec 31];11:628577. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7991288/>
127. Yu H, Meng X, Chen H, Han X, Fan J, Gao W, et al. Correlation Between Mammographic Radiomics Features and the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Triple-

- Negative Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2024 Dec 31];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351879/>
128. Wang Z, Zhang H, Lin F, Zhang R, Ma H, Shi Y, et al. Intra- and Peritumoral Radiomics of Contrast-Enhanced Mammography Predicts Axillary Lymph Node Metastasis in Patients With Breast Cancer: A Multicenter Study. *Acad Radiol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Dec 11];30 Suppl 2:S133–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37088646/>
 129. Lin F, Li Q, Wang Z, Shi Y, Ma H, Zhang H, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for preoperatively predicting the axillary non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer on the basis of contrast-enhanced mammography: a multicenter study. *Br J Radiol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Dec 11];96(1143):20220068. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9975381/>
 130. Mao N, Shi Y, Lian C, Wang Z, Zhang K, Xie H, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for preoperative prediction of neoadjuvant chemotherapy effect in breast cancer based on contrast-enhanced spectral mammography. *Eur Radiol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Dec 9];32(5):3207–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35066632/>
 131. Zhang M, Li X, Zhou P, Zhang P, Wang G, Lin X. Prediction value study of breast cancer tumor infiltrating lymphocyte levels based on ultrasound imaging radiomics. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 6];14:1411261. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11187250/>
 132. Tang W jie, Kong Q cong, Cheng Z xuan, Liang Y shi, Jin Z, Chen L xin, et al. Performance of radiomics models for tumour-infiltrating lymphocyte (TIL) prediction in breast cancer: the role of the dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI phase. *Eur Radiol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Dec 6];32(2):864–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-021-08173-5>
 133. Petrillo A, Fusco R, Di Bernardo E, Petrosino T, Barretta ML, Porto A, et al. Prediction of Breast Cancer Histological Outcome by Radiomics and Artificial Intelligence Analysis in Contrast-Enhanced Mammography. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Dec 3];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565261/>
 134. la Forgia D, Fanizzi A, Campobasso F, Bellotti R, Didonna V, Lorusso V, et al. Radiomic Analysis in Contrast-Enhanced Spectral Mammography for Predicting Breast Cancer Histological Outcome. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Dec 3];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957690/>

135. Zhu S, Wang S, Guo S, Wu R, Zhang J, Kong M, et al. Contrast-Enhanced Mammography Radiomics Analysis for Preoperative Prediction of Breast Cancer Molecular Subtypes. *Acad Radiol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Dec 3];31(6):2228–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38142176/>
136. Lin JY, Ye JY, Chen JG, Lin ST, Lin S, Cai SQ. Prediction of Receptor Status in Radiomics: Recent Advances in Breast Cancer Research. *Acad Radiol* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Dec 1];31(7):3004–14. Available from: <http://www.academicradiology.org/article/S1076633223006876/fulltext>
137. Liu Z, Li Z, Qu J, Zhang R, Zhou X, Li L, et al. Radiomics of Multiparametric MRI for Pretreatment Prediction of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Multicenter Study. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2024 Dec 1];25(12):3538–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842125/>
138. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Matos J, Calabrese M, Valdora F, et al. Breast cancer Ki-67 expression prediction by digital breast tomosynthesis radiomics features. *Eur Radiol Exp* [Internet]. 2019 Aug 14 [cited 2024 Dec 1];3(1):36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414273/>
139. Cui H, Sun Y, Zhao D, Zhang X, Kong H, Hu N, et al. Radiogenomic analysis of prediction HER2 status in breast cancer by linking ultrasound radiomic feature module with biological functions. *J Transl Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Dec 1];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36694240/>
140. Wu M, Ma J. Association Between Imaging Characteristics and Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Acad Radiol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Dec 1];24(4):426–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27955963/>
141. Petrillo A, Fusco R, Di Bernardo E, Petrosino T, Barretta ML, Porto A, et al. Prediction of Breast Cancer Histological Outcome by Radiomics and Artificial Intelligence Analysis in Contrast-Enhanced Mammography. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Dec 1];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565261/>
142. Letchumanan N, Wong JHD, Tan LK, Ab Mumin N, Ng WL, Chan WY, et al. A Radiomics Study: Classification of Breast Lesions by Textural Features from Mammography Images. *J Digit Imaging* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Dec 1];36(4):1533–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37253893/>
143. Li L, Tian H, Zhang B, Wang W, Li B. Prediction for Distant Metastasis of Breast Cancer Using Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Images under Deep Learning. *Comput*

- Intell Neurosci [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 14];2022:6126061. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9200535/>
144. Zhang C, Qi L, Cai J, Wu H, Xu Y, Lin Y, et al. Clinicomics-guided distant metastasis prediction in breast cancer via artificial intelligence. BMC Cancer [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 24];23(1):239. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10012565/>
 145. Ge S, Yixing Y, Jia D, Ling Y. Application of mammography-based radiomics signature for preoperative prediction of triple-negative breast cancer. BMC Med Imaging [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Dec 3];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36104679/>
 146. Zhou J, Tan H, Bai Y, Li J, Lu Q, Chen R, et al. Evaluating the HER-2 status of breast cancer using mammography radiomics features. Eur J Radiol. 2019 Dec 1;121:108718.
 147. van Dooijeweert C, van Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. Virchows Archiv [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jan 22];480(1):33. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8983621/>
 148. Mao N, Jiao Z, Duan S, Xu C, Xie H. Preoperative prediction of histologic grade in invasive breast cancer by using contrast-enhanced spectral mammography-based radiomics. J Xray Sci Technol [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 1];29(5):763–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151880/>
 149. Ge L, Wu J, Jin Y, Xu D, Wang Z. Noninvasive Assessment of Tumor Histological Grade in Invasive Breast Carcinoma Based on Ultrasound Radiomics and Clinical Characteristics: A Multicenter Study. Technol Cancer Res Treat [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Dec 1];23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38780506/>
 150. Rong XC, Kang YH, Shi GF, Ren JL, Liu YH, Li ZG, et al. The use of mammography-based radiomics nomograms for the preoperative prediction of the histological grade of invasive ductal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Dec 2];149(13):11635–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37405478/>
 151. Wang S, Wei Y, Li Z, Xu J, Zhou Y. Development and Validation of an MRI Radiomics-Based Signature to Predict Histological Grade in Patients with Invasive Breast Cancer. Breast Cancer : Targets and Therapy [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 1];14:335. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9574565/>
 152. Chen J, Wang Z, Lv Q, Du Z, Tan Q, Zhang D, et al. Comparison of Core Needle Biopsy and Excision Specimens for the Accurate Evaluation of Breast Cancer Molecular Markers: a Report of 1003 Cases. Pathol Oncol Res [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Jan 29];23(4):769–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074330/>

153. Bilous M. Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Dec 4];23 Suppl 2:S36–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20436501/>
154. Li H, Zhu Y, Burnside ES, Huang E, Drukker K, Hoadley KA, et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *NPJ Breast Cancer* [Internet]. 2016 Dec 14 [cited 2024 Dec 3];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27853751/>
155. Mazurowski MA, Zhang J, Grimm LJ, Yoon SC, Silber JI. Radiogenomic analysis of breast cancer: luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging. *Radiology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Dec 3];273(2):365–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25028781/>
156. Fan M, Li H, Wang S, Zheng B, Zhang J, Li L. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Dec 3];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166261/>
157. Wang L, Yang W, Xie X, Liu W, Wang H, Shen J, et al. Application of digital mammography-based radiomics in the differentiation of benign and malignant round-like breast tumors and the prediction of molecular subtypes. *Gland Surg* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Dec 3];9(6):2005–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33447551/>
158. Deng Y, Lu Y, Li X, Zhu Y, Zhao Y, Ruan Z, et al. Prediction of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status in breast cancer by mammographic radiomics features and clinical characteristics: a multicenter study. *Eur Radiol* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Dec 3];34(8):5464–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-024-10607-9>
159. Bakker MAG, Ovalho M de L, Matela N, Mota AM. Decoding Breast Cancer: Using Radiomics to Non-Invasively Unveil Molecular Subtypes Directly from Mammographic Images. *J Imaging* [Internet]. 2024 Sep 4 [cited 2024 Dec 3];10(9):218. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11432960/>
160. Ma W, Zhao Y, Ji Y, Guo X, Jian X, Liu P, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Prediction by Mammographic Radiomics Features. *Acad Radiol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Dec 3];26(2):196. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8082943/>
161. Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, Green AR, Ball G, Ellis IO. The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer. *Clin Radiol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Dec 3];63(11):1228–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18929040/>

162. Boisserie-Lacroix M, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Bonnefoi H, Mac Grogan G. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 3];94(11):1069–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867597/>
163. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Dec 6];24(3):511–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801472/>
164. Leon-Ferre RA, Jonas SF, Salgado R, Loi S, De Jong V, Carter JM, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA* [Internet]. 2024 Apr 2 [cited 2025 Feb 9];331(13):1135. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10988354/>
165. Bian T, Wu Z, Lin Q, Mao Y, Wang H, Chen J, et al. Evaluating Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Using Preoperative MRI-Based Radiomics. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Dec 6];55(3):772–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453461/>
166. Xu N, Zhou J, He X, Ye S, Miao H, Liu H, et al. Radiomics Model for Evaluating the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Based on Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Dec 6];21(5):440-449.e1. Available from: <http://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526820920303360/fulltext>
167. Hu L, Jin P, Xu W, Wang C, Huang P. Clinical and radiomics integrated nomogram for preoperative prediction of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 6];14:1370466. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10985173/>
168. Browse the Tables and Figures - SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016 [Internet]. [cited 2024 Dec 11]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=4&pageSEL=sect_04_table.13
169. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary nodal evaluation in breast cancer: State of the art. *Radiology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Dec 11];295(3):500–15. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020192534>
170. Manca G, Rubello D, Tardelli E, Giammarile F, Mazzarri S, Boni G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Dec 11];41(2):126–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447368/>

171. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2024 Dec 11];52(3):405–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21321267/>
172. Dong Y, Feng Q, Yang W, Lu Z, Deng C, Zhang L, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Dec 11];28(2):582–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828635/>
173. Liu C, Ding J, Spuhler K, Gao Y, Serrano Sosa M, Moriarty M, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer by radiomic signatures from dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Dec 11];49(1):131–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171822/>
174. Cheng Y, Xu S, Wang H, Wang X, Niu S, Luo Y, et al. Intra- and peri-tumoral radiomics for predicting the sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on preoperative mammography and MRI. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Dec 12 [cited 2024 Dec 11];12:1047572. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9792138/>
175. Tan H, Wu Y, Bao F, Zhou J, Wan J, Tian J, et al. Mammography-based radiomics nomogram: a potential biomarker to predict axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Br J Radiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Jan 24];93(1111):20191019. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7336077/>
176. Yang J, Wang T, Yang L, Wang Y, Li H, Zhou X, et al. Preoperative Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Using Mammography-Based Radiomics Method. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. 2019 Mar 14 [cited 2025 Jan 24];9(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40831-z>
177. Groheux D, Vaz SC, Poortmans P, Mann RM, Ulaner GA, Cook GJR, et al. Role of [18F]FDG PET/CT in patients with invasive breast carcinoma of no special type: Literature review and comparison between guidelines. *The Breast* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Dec 13];78. Available from: <http://www.thebreastonline.com/article/S0960977624001371/fulltext>
178. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019 Nov [cited 2024 Dec 12];69(6):438–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577379/>
179. Ibragimova MK, Tsyganov MM, Kravtsova EA, Tsydenova IA, Litviakov N V. Organ-Specificity of Breast Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Dec 13];24(21):15625. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/21/15625/htm>

180. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2024 Dec 13];8(17):27990–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427196/>
181. Xiong Z, Deng G, Huang X, Li X, Xie X, Wang J, et al. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2024 Dec 12];10:287–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467583/>
182. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Dec 12];2(4):pky062. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6305243/>
183. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Nov 12 [cited 2024 Dec 12];19(1):1091. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6852913/>
184. Medeiros B, Allan AL. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Dec 12];20(9):2272. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6540248/>
185. Wei S, Siegal GP. Metastatic Organotropism: An Intrinsic Property of Breast Cancer Molecular Subtypes. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Dec 12];24(2):78–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28098572/>
186. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Dec 13];20(6):691–722. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/6/article-p691.xml>
187. Rong J, Wang S, Ding Q, Yun M, Zheng Z, Ye S. Comparison of 18 FDG PET-CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surg Oncol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Dec 13];22(2):86–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726506/>

8.EKLER

Ek-1 Etik Kurul Karar Formu

T.C.
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu

Sayın Uz. Dr. Zehra Sumru COŞAR

Araştırmacı grubu Uz. Dr. Zehra Sumru COŞAR ve Dr. Şahap TÖRENEK'den oluşan **“Meme Kanseri Hastalarında Mamografi Texture Analizinin Patolojik Subtîp, Tanı Anında Aksiller Ve Sistemik Metastazı Ön Görmede Değeri”** başlıklı araştırma öneriniz kurulumuzun 02.11.2023 tarihli toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Özkan ÜNAL

Araştırma Kod No: 2023-11/104

Ek:1 Liste

**SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik
Araştırmalar Etik Kurulu Katılım Listesi**

TOPLANTI TARİHİ:02.11.2023	DOSYA NUMARASI:2023-11/104
ADI-SOYADI	İMZA
Prof. Dr. Özkan ÜNAL	
Doç. Dr. Hayriye Dilek HAMURCU	
Doç. Dr. İsmail Burak ATALAY	
Doç. Dr. Taha BAHSİ	
Doç. Dr. Caner KILIÇ	
Uz. Dr. Gülsüm ÖZTÜRK EMİRAL	
Doç. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ	
Doç. Dr. Dicle İSKENDER	
Dr. Ercan KURNAZ	
Av. Mahmut DALOĞLU	
Doç. Dr. Fatih YILDIZ	
Sağlık Fizikçisi Serdar ŞAHİN	

DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ HASTANESİ GİRİŞİMSEL
OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU'NA

02.11.2023 tarihli toplantıda etik kurul tarafından kabul edilen 2023-11/104 araştırma
numaralı "Meme Kanseri Hastalarında Mamografi Texture Analizinin Patolojik Subtip,
Tanı Anında Aksiller Ve Sistemik Metastazı Ön Görmede Değeri" başlıklı uzmanlık tezine
Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Nazan Bozdoğan ın araştırmacı olarak katılmasını
istiyorum.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Uygundur

Sorumlu Araştırmacı

9.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Şahap Törenek

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu :Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu :Evli

Askerlik durumu :Yapıldı

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili :İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM 2020- Halen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 2013-2019

Erzincan Nevzat Ayaz Fen Lisesi 2009-2013

III- Ünvanları

Tıp Doktoru-2019

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM 2020- Halen, asistan hekim olarak çalışmaktadır.

Erzincan Mengücekgazi EAH Acil Servis 2019 eylül-2019 aralık Pratisyen Hekim olarak çalışmıştır.

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- Törenek Ş, Bilgin EY, Akdur PÖ. A Rare Case of Gastro-Caval Fistula Due to Penetrating Trauma: A Vital Emergency. J Acute Med. 2023 Dec;13(4):166-168. doi: 10.6705/j.jacme.202312_13(4).0006. PMID: 38090116; PMCID: PMC10711364.
- Yaltırık Bilgin E, Ünal Ö, Törenek Ş, Çiledağ N. Computerized Tomography Texture Analysis in the Differential Diagnosis of Intracranial Epidermoid and Arachnoid Cysts. Cureus. 2023 Jul 16;15(7):e41945. doi: 10.7759/cureus.41945. PMID: 37588326; PMCID: PMC10425918.
- Törenek, Şahap, Yaltırık Bilgin, E., Ünal Ö., Batur, A. ., Topçu Çakır, B., Bükte, Y., & Önbaş, Ömer . (2024). Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Multinodular Vacuolating Neuronal Tumors. Medical Science and Discovery, 11(8), 238–242. <https://doi.org/10.36472/msd.v11i8.1177>
- Törenek Şahap, Keçeli Avni Merter, Evulation of the Presence of Hydronephrosis and the Relationship of Renal Pelvis AP Diameter with the Severity of Vesicoureteral Reflux in the Pediatric Group. Turkish Journal Pediatric Disease(Suppl) October 2024:18:79-80
- Törenek Şahap, Yazgan H. Çisel. Akut Karın Ağrısının Cerrahi Gerektirmeyen Nedenleri; İntraabdominal İnflamatuvar Yağ Lezyonları.42. Ulusal Radyoloji Kongresi(TÜRKRAD 2021)
 - Törenek Şahap, Özdemir Yasin, Coşkun Bilge Almıla, Bostancı Işıl Esen. Memede Nadir Bir Olgu: Tüberküloza bağlı Granülomatöz Mastit. 43. Ulusal Radyoloji Kongresi(TÜRKRAD 2022)
- Özdemir Yasin, Törenek Şahap, Aydın Hasan. Rastlantısal Bir Olgu; Duodeno-jejunal Geçici İnvajinasyon BT Bulguları. 43. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD 2022)
- Özdemir Yasin, Törenek Şahap, Aydın Hasan. İntraabdominal Dev Boyutta Retroperitoneal Liposarkom Olgusu. 43. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD 2022)

- Törenek Şahap, Özdemir Yasin, Yoloğlu Zeynel. Nadir Görülen Bir ensefalosel Olgusu, İntrasfenoidal Ensefalosel. 43. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD 2022)
- Aydın Hasan, Özdemir Yasin, Törenek Şahap, Akyol M. Bengü. Sağ üst nazal kavite Kitlesi, Sinonazal Leiomyom. 43. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD 2022)
- Özdemir Yasin, Törenek Şahap, Kaygusuz Hıdır, Aydın Hasan. Bilateral renal-perirenal Lenfanjiomatozis: BT ve MRG Bulguları. 44. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD 2023)
- Törenek Şahap, T.Kahraman Büşra, Bostancı Işıl Esen, Coşkun Bilge Almıla. Memede Nadir Bir Olgu Sunumu; Psodoanjiomatozis Stromal Hiperplazi. TMRD 26. Yıllık Bilimsel Toplantı
- T.Kahraman Büşra, Bostancı Işıl Esen, Coşkun Bilge Almıla, Törenek Şahap. Nadir Bir Olgu: Primer Meme Lenfoması. TMRD 26. Yıllık Bilimsel Toplantı
- Törenek Şahap, Özdemir Yasin, Çiledağ Nazan, Savran Burcu. Karaciğerde Nadir Görülen Bir Antite; Multiple Bilier Hamartoma. TMRD 27. Yıllık Bilimsel Toplantı
- Törenek Şahap, Özdemir Yasin, Yoloğlu Zeynel. Baş Boyun Radyolojisinde Nadir Bir Antite; Dil Hemanjiomu. TMRD 27. Yıllık Bilimsel Toplantı
- Yoloğlu Zeynel, İsmail Burak Atalay, Törenek Şahap. Olier Hastalığı: Olgu Sunumu Ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. TMRD 27. Yıllık Bilimsel Toplantı
- Özdemir Yasin, Törenek Şahap, Unal Özkan. Parkinsonizm ile Başvuran İki Hastada Alışılmadık Beyin MRG Bulgusu;Etat Crible. TMRD 27. Yıllık Bilimsel Toplantı

VII- Bilimsel Etkinlikleri

2020-2025 SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyoloji

Kliniği Bölüm İçi Eğitimler

2020-2025 TRD Ankara Şubesi Eğitim Toplantıları

2022 Yılı TMRD 26. Yıllık Bilimsel Toplantısı

2023 Yılı TMRD 27. Yıllık Bilimsel Toplantısı

2021 Yılı TÜRKRAD Radyoloji Kongresi

2022 Yılı TÜRKRAD Radyoloji Kongresi

2023 Yılı TÜRKRAD Radyoloji Kongresi

2024 Yılı TÜRKRAD Radyoloji Kongresi

VIII- Diğer Bilgiler

2024 Yılı TGRD ileri Girişimsel Radyoloji Kursları- Vasküler

2023 Yılı İyi Klinik Uygulamalar (10-11mart 2023 SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM)