

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE YANITI
DEĞERLENDİRMEDE DİNAMİK MEME MRG PARAMETRELERİNİN DOĞRULUK
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVDA MEVLÜTOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AYŞENUR OKTAY

**İZMİR
2021**

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE YANITI
DEĞERLENDİRMEDE DİNAMİK MEME MRG PARAMETRELERİNİN
DOĞRULUK ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVDA MEVLÜTOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AYŞENUR OKTAY

**İZMİR
2021**

ÖN SÖZ

Radyoloji eğitimime sağladıkları değerli katkılardan dolayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İsmail ORAN'ın nezdinde bölümün tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi iletirim.

Bu tez çalışmasının oluşturulmasında, beni yönlendiren, cesaretlendiren, hem mesleki ve hem de insani yönünü örnek aldığım, uzmanlık tezimde ve asistanlığımın her aşamasında ayırdığı zaman, paylaştığı deneyim ve emekleri için tez danışmanım Prof. Dr. Ayşenur OKTAY'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tez sürecinde tüm hasta değerlendirmelerinde yardımcı olan, fikir alışverişinde bulunduğum Uzm Dr. Özge ASLAN'a, asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve beni her zaman sevgiyle cesaretlendiren Uzm. Dr. Özlem SEZGİN OKÇU'ya, arşiv tarama çalışmalarında bana yardımcı olan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Mamografi Ünitesi teknisyen ve sekreterlerine teşekkürü bir borç bilirim.

Tez hazırlık sürecinde değerli zamanını ve bilgisini benimle paylaşan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet N. ORMAN'a , histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU ve Uzm. Dr. Gürdeniz SERİN'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince, aynı çatı altında çalıştığım, bilgi paylaşımında bulunduğum tüm uzmanlarımıza, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, her daim özveri ile çalışan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı teknisyen, hemşire, raportör, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Ve son olarak, uzmanlık eğitimim dahil, tüm eğitim hayatım boyunca her aşamada sonsuz destek ve sevgilerini eksik etmeyen, hayattaki en büyük şansım saydığım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sevdâ MEVLÜTOĞLU

İZMİR/2021

ÖZET

Mevlütöğlu S. Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtı Değerlendirmede Dinamik Meme MRG Parametrelerinin Doğruluk Analizi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2021

Amaç: Meme kanserli olgularda neoadjuvan kemoterapiye (NAKT'ye) yanıtı değerlendirmede dinamik meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) parametrelerinin, histopatolojik inceleme verileri referans test kabul edilerek, yanıtı öngörmedeki performansı, değerlendirmede etki eden morfolojik, histopatolojik ve moleküler özellikleri test etmektir.

Gereç-Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2011-Şubat 2020 tarihleri arasında hastanemizde NAKT adayı olan, tedavi öncesi ve sonrası (cerrahi öncesi) dinamik MRG uygulanan, 3'ünde bilateral olmak üzere toplam 90 meme kanserli (ortalama yaş 46.03 ± 9.58 ; yaş aralığı 24-66) kadın ve 93 invaziv lezyon çalışma grubunu oluşturmuştur. Radyolojik tam yanıt primer tümör bölgesinde erken dinamik fazda kontrast etkileşimi olmaması olarak değerlendirilirken, patolojik tam yanıt in situ kanser (DKİS) varlığına bakılmaksızın meme parankiminde invaziv-mikroinvaziv tümör yokluğu olarak kabul edilmiştir. Aksiller tutulum radyopatolojik değerlendirmeye dahil edilmedi. NAKT'ye yanıtı tahmin etmede dinamik MRG'nin tanısal performansı (doğruluk, sensitivite, spesifite, negatif prediktivite (NPV), pozitif prediktivite (PPV)), bunu etkileyen faktörler (kitle, boyutu, hacmi, tipi, meme parankim kontrastlanması(MPK)) ve klinik-demografik özelliklere yönelik patolojik tam yanıt/patolojik tam olmayan yanıt (pCR-non pCR grup) ile , uyumlu/uyumsuz grupta kıyaslamalı analiz yapıldı. Ayrıca bu çalışmada karşı sağlıklı memede manuel olarak sınırlandırılan normal parankimde MPK'nın kantitatif yarı otomatik analizi (bazal MRG ve kemoterapi sonrası) ile primer kitlenin kantitatif yarı otomatik hacim ölçümü ve kitle içi sinyal yoğunluk (SI) değerleri kaydedildi. Tanı anındaki MPK değerleri ile tümör yanıtı, menopoz durumu, yaş, yaş grubu, tümör fenotipi ve tümör histolojik evresi arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: NAKT tamamlandıktan sonra 45 (48.4 %) lezyonda tam yanıt (pCR), 48 (51.6 %) lezyonda tam olmayan yanıt (non pCR) saptanmış olup tüm çalışma grubunda ($p<0.001$) , triple negatif ($p<0.001$), luminal A ($p=0.003$), luminal B ($p=0.042$) ve HER2 reseptör pozitif ($p=0.048$) alt gruplarında rCR-pCR arasında anlamlı istatistiki korelasyon bulunmuştur. Tüm çalışma grubunda sensitivite % 82.2, spesifite % 66.7, doğruluk % 74.2, PPV ve NPV değerleri

sırasıyla % 69.8 ve % 80'dir. Moleküler alt tiplere göre TN gruptan (%100) sonra en yüksek sensitivite değerleri Luminal A (81.8%), Luminal B (88.7%) tümör grubu ile ER+ (84%) olgularda izlenmiştir. Ayrıca NPV değerleri %90.5 ile Luminal A tip ve %90.0 ile PR(+) grupta oldukça yüksek saptanmıştır.

Manuel ölçülen en uzun tümör çapı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermez iken kantitatif olarak ölçülen tedavi öncesi kitle hacim değerleri patolojik tam yanıt gösteren grupta daha yüksek izlenmiştir (p: 0.021). Çalışma grubunda histolojik grade (MBR) ve/veya nükleer grade skoru 3 olan lezyonların, daha düşük olan (1+2) lezyonlara göre daha düşük oranda tam yanıt gösterdiği saptanmıştır (p:0.005; p:0.018). Hormon reseptör pozitifliği mevcut grupta NAKT'ye tam yanıt oranları hormon reseptör negatif gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur (p: 0.014). Tüm çalışma grubunda radyopatolojik uyumsuzluk oranı 24/93 (%25.8) olup uyumlu ve uyumsuz grup arasında HER2 amplifikasyonu ve moleküler alt tiplere göre anlamlı istatistiki farklılık olduğu izlenmiştir (p=0.048, p=0.026). Yanlış negatif 8 olgudan 4'ü HER2'den zengin tipti. Tedavi öncesi ve sonrası MPK değerleri gruplar arası farklılık göstermezken pCR ve ER(+) gruplarında tedavi sonrasında belirgin azalmıştır (p=0.001; p=0.027). Ayrıca tedavi sonrası MPK değişim oranları diğer gruplarda (pCR/nonpCR; yas grubu ve menopoz durumu) farklılık göstermezken ER(+) olgularda farklı bulunmuştur (p<0.001).

Sonuç:Tüm çalışma grubunda NAKT sonrası pCR tahmininde MRG yüksek doğruluk gösterdi. pCR'yi tahmin etmede MRG'nin duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluğu, meme kanseri moleküler alt tipleri arasında önemli ölçüde farklılık göstermiş olup en yüksek NPV ve sensitivite değerleri TN, Luminal A ve hormon reseptörü (HR) (+) grupta bulundu. Bu çalışma HER2'den zengin tip ve tek başına HER2 reseptör pozitifliği durumunda MRG ile NAKT yanıtı öngörü değerlerinin önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuş olup bu olgularda MRG'nin pCR ve non-pCR'yi tahmin etmek için tek başına yeterli bir yöntem olmadığını göstermiştir. Kesin sonuçlara varmadan önce daha büyük olgu grupları gerekli olsa da , verilerimiz pCR için MRG ile tahminin genel doğruluğunun artırılabilceğini önermektedir. Karşı sağlıklı memede tedaviye bağlı MPK'da azalmayı kantitatif bir şekilde göstermiş olup , pCR-non pCR gruplarında ayırım için yarı otomatik yöntemle yapılan bu çalışmada yeterli ayırım sağlayan bir belirteç olmadığını göstermiştir. Bu yönden , otomatik-yarı otomatik ölçüm tekniklerinin, daha geniş hasta gruplarında karşılaştırılması yarar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: NAK, meme MR, Lokal ileri meme kanseri,

ABSTRACT

Mevlütöğlü S. Accuracy Analysis of Dynamic Breast MRI Parameters in Evaluation Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer, Ege University Faculty of Medicine, Thesis in Radiology, İzmir, 2021

Objectives: The aim of this study was to evaluate the accuracy of dynamic breast magnetic resonance imaging (MRI), in assessing the pathological response to neoadjuvant systemic chemotherapy (NACT) and determining histopathological, molecular and morphological features that affect the accuracy of response prediction.

Methods: Our institutional review board approved this retrospective study. We included 90 patients (which 3 of them have bilateral breast cancer; mean age 46.03 ± 9.58 ; age range 24 years), with 93 invasive breast malign lesions, who underwent dynamic breast MR imaging before and after NACT. rCR was diagnosed when the original lesion site showed no enhancement in early dynamic phases. pCR was defined as the complete absence of invasive and microinvasive cancer in the breast parenchyma regardless of presence of DCIS. The axillary involvement wasn't included in the radiopathological assessment. The diagnostic performance of dynamic MRI (accuracy, sensitivity, specificity, NPV, PPV), the factors affecting it (mass, size, volume, type, breast parenchyma enhancement) and clinical-demographic features were analyzed. A comparative analysis was performed in "pCR" and "non pCR", "discordance" and "concordance" groups in predicting the response to NACT. Additionally, this study investigated the association between semiautomatic analysis of contralateral normal BPE that limited by ROI and semi-quantitative measurement of the primary mass volume and intramass SI values (before and after systemic chemotherapy). Relationships between BPE and tumor response, menopausal status, age, age group, tumor phenotype, NAC type and tumor histological stage at the time of diagnosis were also evaluated.

Results: After NACT, complete response (pCR) in 45 (48.4%) lesions and incomplete response (non pCR) in 48 (51.6%) lesions were detected. There was a significant statistical correlation in whole study group ($p < 0.001$), triple negative ($p < 0.001$), luminal A ($p = 0.003$), luminal B ($p = 0.042$), and HER2 receptor positive ($p = 0.048$) subgroups, between rCR-pCR. In the whole study group, sensitivity was 82.2%, specificity 66.7%, accuracy 74.2%, PPV and NPV values were 69.8% and 80%, respectively. According to molecular subtypes, the highest sensitivity

values after TN group (100%) were observed in Luminal A (81.8%), Luminal B (88.7%) tumor group and ER + (84%) cases. Furthermore, NPV values were found to be quite higher in Luminal A type with 90.5% and PR (+) group with 90.0%.

Additionally, while the longest tumor diameter measured manually did not differ significantly between the groups, quantitatively measured pre-treatment mass volume was higher in pathological complete response group ($p: 0.021$). The lesions which have histological (MBR) and/or nuclear grade score 3 showed a lower complete response rate than the lesions lower grade ($p: 0.005$; $p: 0.018$). Hormone receptor positive lesions showed lower complete response rates to NACT in comparison HR(+) lesions ($p: 0.014$). The rate of radiopathological discordance in the whole study group was 24/93 (25.8%) and there was a significant statistical difference between the concordant and discordant groups according to HER2 amplification and molecular subtypes ($p = 0.048$, $p = 0.026$). Four of eight false negative cases were HER2 rich type. MPK values decreased significantly in the pCR and ER (+) groups after treatment ($p = 0.001$; $p = 0.027$). But before and after treatment they did not differ between groups. In addition, while MPK changes after treatment did not differ in other groups (pCR / nonpCR; age group and menopause status) except ER (+) cases ($p < 0.001$).

Conclusion: MRI showed high accuracy to predict pCR after NACT, in all study groups. The sensitivity, specificity, NPV, PPV and accuracy of MRI in predicting pCR showed a significant difference among breast cancer molecular subtypes. Highest NPV and sensitivity rates were found in TN, Luminal A and hormone receptor (HR) (+) groups. This study showed that in the HER2-rich molecular type and HER2 receptor positivity cases, the predictive values of NACT response with MRI decreased significantly, and it showed that MRI alone is not a sufficient method to predict pCR and non-pCR in these cases. Our data suggest that the overall accuracy of the prediction with MRI for pCR can be increased, although larger case groups are required before reaching definitive conclusions. Furthermore, this study quantitatively showed the reduction in BPE due to treatment, in the contralateral healthy breast, and showed that there was not a marker that provides sufficient discrimination in this semi-automatic study for differentiation in pCR-non pCR groups. In this respect, it would be beneficial to compare automatic-semi-automatic measurement techniques in larger patient groups.

İÇİNDEKİLER

ONAY

ÖN SÖZ

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	IX
RESİMLER DİZİNİ	X
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Meme Kanseri Epidemiyoloji ve Etyolojisi	
2.2.Meme Kanseri Histopatogenezi, Hormonal Reseptörler	
2.3.Moleküler Sınıflama	
2.3.1. Luminal /Luminal B Tip	
2.3.2. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) ‘den Zengin Tip	
2.3.3. Triple Negatif Tip	
2.4.Histolojik Sınıflama	
2.4.1. Noninvaziv Meme Kanserleri	
2.4.1.1.Duktal Karsinoma İn Situ	
2.4.1.2.Memenin Paget Hastalığı	

2.4.2. İnvaziv Meme Kanseri

2.4.2.1.İnvaziv Duktal Karsinom

2.4.2.2.İnvaziv Lobüler karsinom

2.4.2.3.Papiller karsinom

2.4.2.4.Müsinöz karsinom

2.4.2.5.Medüller karsinom

2.4.2.6.Tübüler karsinom

2.4.2.7.İnflamatuvar karsinom

2.4.2.8.Adenoid kistik karsinom

2.4.2.9.Metaplastik karsinom

2.5. Evreleme

2.6. Meme Kanseri Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

2.6.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi

2.6.2. Ultrasonografi ve Kontrastlı Ultrasonografi

2.6.3. Mamografi, Dijital Tomosentez ve Kontrastlı Mamografi

2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

2.6.4.1.Meme MRG Görüntüleme Tekniği, Protokolleri, Değerlendirmesi

2.6.4.2.Neoadjuvan Tedavi Sonrası Meme Görüntüleme

2.6.4.3.Dinamik Meme MRG’de Meme Parankim Kontrastlanması, Etkileyen Faktörler, Değerlendirme Yöntemleri

2.7. Erken Evre Meme Kanseri Tedavi Algoritması, Neoadjuvan Tedavi Uygulamaları

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....32

3.1.Çalışma Grubu

3.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği ve Planlaması

3.3.Patolojik Değerlendirme

3.4.Meme MRG Değerlendirme

3.4.1. Meme MRG’de Kalitatif (Görsel) Veri Analizi

3.4.2. Meme MRG’de Kantitatif Veri Analizi

3.5. İstatistiksel Analiz

4. BULGULAR.....41

4.1. Hastalar ve Tümör Karakteristikleri	
4.2.NAKT Sonrası PCR ve non-PCR Gruplarının Karşılaştırılması	
4.3.Tüm Çalışma Grubunda Patolojik ve Radyolojik Yanıtın Karşılaştırılması	
4.4.Radyopatolojik uyumsuz grupta hasta ve lezyon özelliklerinin analizi	
4.5.pCR-Non PCR grupları ve kantitatif parankim kontrastlanma derecesi arasındaki ilişki	
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	56
6. TARTIŞMA.....	70
7. SONUÇ.....	75
8. KAYNAKLAR.....	76
9. EKLER.....	90

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Primer tümör (T)'ün tanımı (AJCC TNM Sınıflaması)

Tablo 2 : Bölgesel lenf bezleri (N) tanımı (AJCC TNM Sınıflaması)

Tablo 3 : Metastaz (M) Tanımı (AJCC TNM Sınıflaması)

Tablo 4 : TNM Anatomik Evreleme

Tablo 5: Standart MRG protokolü.

Tablo 6 : BI-RADS 5. Versiyon MRG Tablosu

Tablo 7 : RECİST 1,1 kriterleri

Tablo 8: Erken Dönem Meme Kanserinin Tedavi Yönetimi Algoritması.

Tablo 9 : Hasta Özellikleri

Tablo 10 : NAKT Öncesi Tümör Karakteristikleri

Tablo 11 : Patolojik tam yanıt (pCR) ve patolojik tam olmayan yanıt (non pCR) gruplarında klinik ve patolojik parametreler.

Tablo 12: Tümör alt tiplerine alt tipinde duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktivite değerleri

Tablo 13: Radyopatolojik uyumlu ve uyumsuz grupta hasta ve lezyon özellikleri.

Tablo 14: NAKT'ye yanıt değerlendirilmesinde radyopatolojik uyumsuzluk izlenen 24 lezyonun ayrıntılı analizi

Tablo 15: Tedavi öncesi ve sonrası kalitatif parankim kontrastlama verileri.

Tablo 16: Yaş grubuna göre meme parankiminin kontrastlanma değerleri

Tablo 17: Menopoz durumuna göre meme parankiminin kontrastlanma değerleri

Tablo 18: pCR-non pCR gruplarda meme parankiminin kontrastlanma değerleri

Tablo 19: ER(+)/ER(-) gruplarda bazal ve tedavi sonrası parankimal kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.

Tablo 20: Uyumlu/Uyumsuz gruplarda 'bazal' ve 'tedavi sonrası' parankimal kontrastlanma değerleri.

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 verilerine göre hesaplanan 2020,2030,2040 yıllarında ön görülen kanser insidans hızı artışı.

Şekil 2: DSÖ Verilerine Göre Kanser Görülme Hızının Avrupa Ülkeleri ve Türkiye’de yıllara göre değişimi

Şekil 3: Kadınlarda Meme Kanserinin Yaşa Özel Hızları (Semi-Log)

Şekil 4: Kadınlarda Görülen Meme Kanserinin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının (YSH) 2012-2016 Yılları Arasındaki Dağılım (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişi)

Şekil 5: Meme kanserinde hücre düzeyinde başlatıcı mekanizma ile ilgili 2 teori.

Şekil 6 : BI-RADS 5. Versiyon

Şekil 7 : Çalışma İşlem Şeması

Şekil 8 : Çalışmamızda kullanılan PACS sisteminden Myrian® İntrasense yazılımına MRG verilerinin aktarım şeması.

Şekil 9 : MPK’nin ROI ile işaretlenerek kontrastlanan parankim hacim verisinden hesaplanan değerlerin dağılımın göstere histogram eğrileri.

Şekil 10 : Kitlenin ROI ile işaretlenerek kontrastlanan parankim hacim verisinden hesaplanan değerlerin dağılımını gösteren histogram eğrileri.

Şekil 11: Yaş gruplarında bazal ve tedavi sonrası parankimal ortalama kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.

Şekil 12: Menopoz durumuna göre bazal ve tedavi sonrası parankimal ortalama kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.

Şekil 13: pCR-non pCR gruplarda bazal ve tedavi sonrası parankimal kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.

Şekil 14: ER(+)/ER(-) gruplarda bazal ve tedavi sonrası parankimal kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.

Şekil 15: Uyumlu/Uyumsuz gruplarda ‘bazal’ ve ‘tedavi sonrası’ parankimal ortalama kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.

Grafik 1: DSÖ Verilerine Göre Kanser tipleri insidansının her iki cinste ve kadınlarda dağılımı ve mortalite grafiği.

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1: Olgu 1 , Tedavi Öncesi
Resim 2: Olgu 1 , Tedavi Sonrası
Resim 3: Olgu 2 , Tedavi Öncesi
Resim 4: Olgu 2 , Tedavi Sonrası
Resim 5: Olgu 3 , Tedavi Öncesi
Resim 6: Olgu 3 , Tedavi Sonrası
Resim 7: Olgu 4 , Tedavi Öncesi
Resim 8: Olgu 4 , Tedavi Sonrası
Resim 9: Olgu 5 , Tedavi Öncesi
Resim 10: Olgu 5 , Tedavi Sonrası
Resim 11: Olgu 6 , Tedavi Öncesi
Resim 12: Olgu 6 , Tedavi Sonrası
Resim 13: Olgu 7 , Tedavi Öncesi
Resim 14: Olgu 7 , Tedavi Sonrası

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	:	American College of Radiology
ADC	:	Aparent diffusion Coefficient
BIRADS	:	Breast Imaging Reporting and Data System
DAG	:	Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKİS	:	Duktal Karsinoma İn Situ
DM	:	Dijital Mamografi
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DAG	:	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
FOV	:	Field of view
HER 2	:	Human Epidermal growth factor Receptor 2
İDK	:	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	:	İnvaziv Lobüler Karsinom
LKİS	:	Lobüler Karsinom İn Situ
MR	:	Manyetik Rezonans
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAKT	:	Neoadjuvant Kemoterapi
ROI	:	Region of interest
RDUS	:	Renkli Doppler Ultrasonografi
TN	:	Triple Negatif
T1 A	:	T1 ağırlıklı
T2 A	:	T2 ağırlıklı
US	:	Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve Türkiye’de, tüm popülasyonda 2., kadınlarda ise en sık kanser tipi meme kanseridir (1–4). Kişi başına düşen gelire bakılmaksızın tüm dünya bölgelerinde kanser nedenli ölüm sebeplerinin ise 3. ile 4. sırasında yer almaktadır (3,5,6). Meme kanseri teşhisi konan kadınlar için sağkalım oranları tanıdan sonraki ilk 5 yılda% 89, 10 yılda % 83 ve 15 yılda ise % 78'dir. Beş yıllık sağkalım oranları, lokal ileri evre hastalığı olan kadınlarda ve tanı anında tümör boyutu küçük olanlarda ise en yüksek oranları göstermektedir.

Lokal ileri evre meme kanserli hastaların tedavisinde tümör evresinin azaltılması ve boyutunun küçültülmesi için verilen neoadjuvan kemoterapi (NAKT) önemli bir yer tutmaktadır. NAKT sonrasında meme koruyucu tedavi veya modifiye radikal mastektomi yapılmakta ve devamında hastanın histopatolojisi ve reseptör durumuna uygun adjuvant kemoterapi ve radyoterapi, hormonoterapi kombinasyonları uygulanmaktadır. NAKT uygulanan hastaların yaklaşık %35’inde patolojik tam yanıt alınabilmektedir (7).

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) - morfolojik ve fizyolojik bilgi sağladığı için - NAKT cevabını değerlendirmede mamografi, ultrasonografi (US) ve klinik değerlendirmeye göre daha kesin sonuçlar vermektedir. Meme MRG’nin doğruluğunun tümör morfoloji, histoloji, kontrasttan yıkanma oranı ve moleküler subtiplerine göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Kemoterapi sürecinde yanıtın varlığı veya öngörülebilmesi bu süreçte eğer yanıt yoksa, cerrahi öncesi uygulanan NAKT rejiminin değiştirilmesine olanak sağlayabilmektedir (8). Kemoterapiye yanıt veya yanıtızlığa cevap arama ve uygulanacak cerrahi yöntemine karar verme noktasında, tedavi sonrası meme MRG çalışmasını kritik ve atlanamaz bir aşama haline getirmiştir.

Bu çalışmanın amacı günümüzde lokal ileri meme kanserli olgularda NAKT’ye yanıtı değerlendirmede dinamik meme MR görüntüleme parametrelerinin, NAKT sonrası yapılan meme cerrahisi ile elde olunan materyalin histopatolojik tanıları referans kabul edilerek, yanıtı öngörmedeki performansını ölçmek ve yanıtı değerlendirmede etki eden morfolojik, histopatolojik ve moleküler özellikleri semikantitatif ve kalitatif yöntemlerle test etmektir.

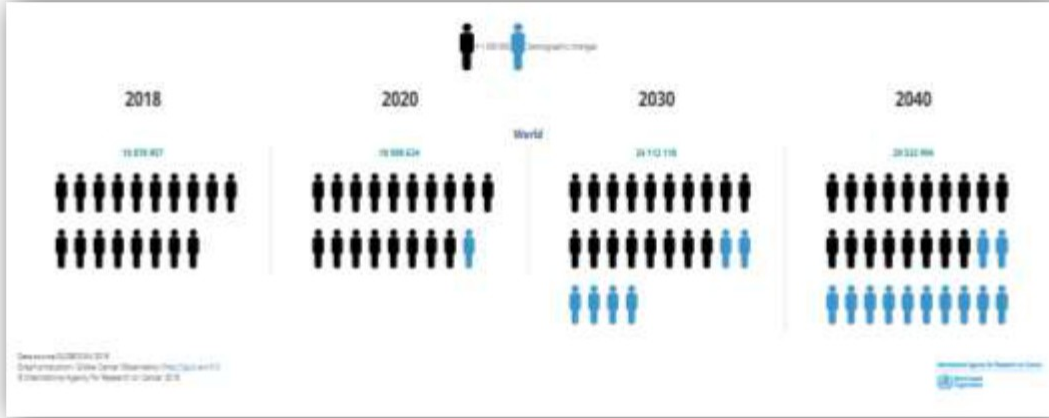
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

Epidemiyoloji:

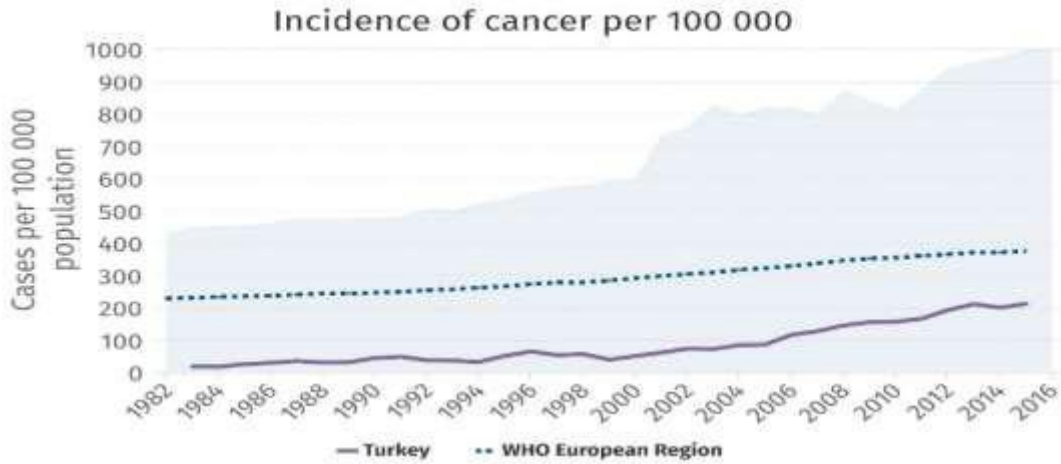
Bulaşıcı olmayan hastalıklar 21. yüzyılda dünyanın tüm ülkelerinde artması beklenen yaşam beklentisinin önünde en önemli küresel engeldir. Bulaşıcı olmayan hastalıkların başında gelen kanser, dünyada en sık ölüm sebeplerinin arasında 2. sırayı korumaktadır (2). Kanser insidans hızının son 35 yılın verileri göz önünde bulundurulduğunda hızla arttığı ve istatistiksel hesaplamalarla önümüzdeki 20 yıl boyunca artmaya devam edeceği öngörülmektedir (2,9) (Şekil 1).

Şekil 1: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 verilerine göre hesaplanan 2020,2030,2040 yıllarında ön görülen kanser insidans hızı artışı.



Dünya Sağlık örgütü(DSÖ) nün verilerine göre Avrupa ülkeleri ve Türkiye’de yıllara göre değişim şekil 2’de görülmektedir.

Şekil 2: DSÖ Verilerine Göre Kanser Görülme Hızının Avrupa Ülkeleri ve Türkiye’de yıllara göre değişimi



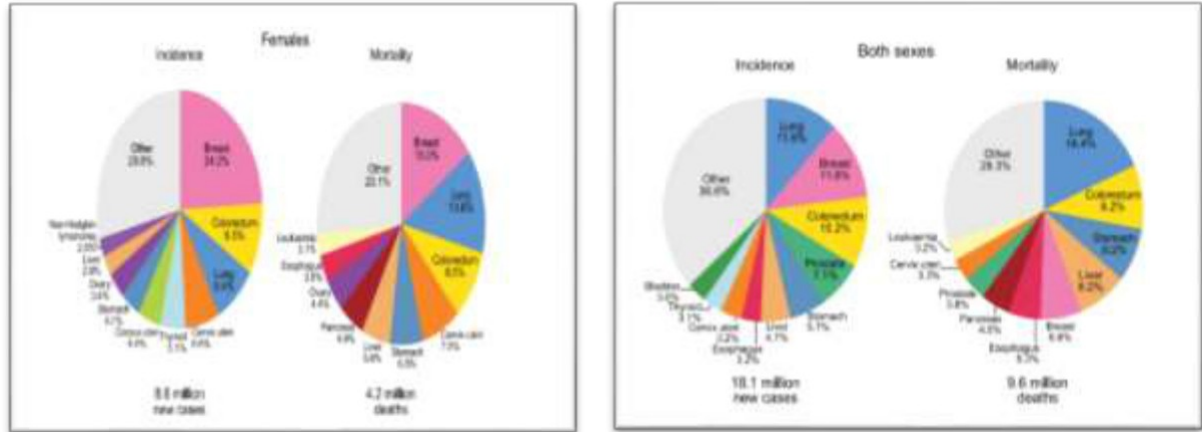
Dünyada ve Türkiye’de, tüm popülasyonda 2. en sık ve kadınlarda ise en sık kanser tipi meme kanseridir (1–4). Kişi başına düşen gelire bakılmaksızın tüm dünya bölgelerinde kanser nedenli ölümlerin 3. ile 4. sırasında yer almaktadır(3,5,6). Kadınlarda ise kanser nedenli ölümlerin en sık sebebidir (3). (Grafik1)

Dünya Sağlık örgütü(DSÖ)’ nün son verilerine göre 2018 yılında dünyada kadınlarda yeni tanı alan meme kanseri sayısı 2.1 milyon, Türkiye’de ise 22 345 olup tüm kadın kanserlerinin %24.2’sini oluşturmaktadır (1,3).

Dünyada kadınlarda ülkelere göre en sık görülen kanser tiplerinin dağılımında 154 ülke ile ilk sırayı meme kanseri almakta olup bunu 27 ülke ile rahim ağzı kanseri takip etmektedir. Ayrıca kadınlarda ölüme sebep olan en sık kanser tipi meme kanseri olup bunu akciğer kanseri 2. sırada takip etmektedir (Grafik 1).

Her 4 kadından biri hayatlarının bir döneminde meme kanserine yakalanmakta olup neredeyse her 1 dakikada 1 kadın meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (10). Meme kanseri nedenli ölümler kanser nedenli ölümlerin yaklaşık %14’ünü oluşturmaktadır (11).

Grafik 1: DSÖ Verilerine Göre Kanser tipleri insidansının her iki cinste ve kadınlarda dağılımı ve mortalite grafiği



Amerika kanser topluluğunun son verilerine göre ise 2019 yılı içerisinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde tahmini invaziv meme kanseri saptanacak yeni kişi sayısı 260.000 olup kadın meme kanseri nedenli tahmini ölüm sayısı ise 42bin olacaktır (12). DSÖ verilerine göre 2040 yılı itibariyle meme kanseri yıllık insidansının 2.1 milyondan 3.1 milyona çıkacağı öngörülmektedir (13).

Kanser Sağkalım Verileri

Meme kanseri teşhisi konan kadınlar için sağkalım oranları tanıdan sonraki 5 yılda %89, 10 yıl sonra %83 ve 15 yıl sonra %78'dir. Beş yıllık sağkalım oranları, lokalize hastalığı olan

kadınlarda ve tanı anında tümör boyutu küçük olanlarda (yani 2.0 cm'den küçük veya ona eşit) en yüksektir (9). DSÖ 2013 verilerine göre meme kanserinden ölüm insidansı azalmakla birlikte en belirgin azalmanın 30-39 yaş grubu kadınlarda olduğu göze çarpmaktadır (9).

Etyoloji:

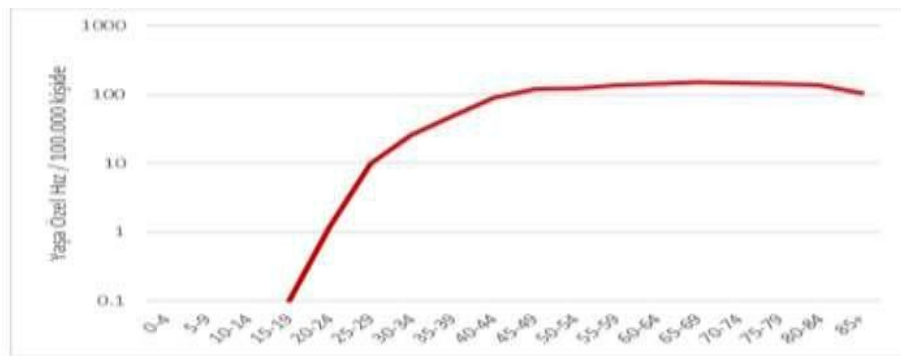
Meme kanseri gelişiminde tanımlanmış risk faktörlerini şu şekilde sınıflandırabiliriz

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ırk/etnik grup vb)
2. Reprodüktif öykü (infertilite varlığı, doğum yapma ve sayısı, ilk çocuk doğurma yaşı, laktasyon süresi menarş/menopoz yaşı,)
3. Ailesel/genetik/kişisel faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2 gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (Hormon Replasman Tedavisi(HRT), kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı, alkol/sigara kullanımı, beslenme faktörleri, sosyoekonomik düzey, aktivite durumu, 30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi (RT) öyküsü vb.)
5. Diğer faktörler (kişisel meme kanseri öyküsü, meme parankim yapısı, atipik hiperplazi, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi (VKİ)).

1. Demografik özellikler

Meme kanseri insidansı ve ölüm oranı yaşla orantılı olarak artar. En sık yeni tanı alan yaş grubu Afrika ve Asya ülkelerinde 50-59 iken, Avrupa ülkelerinde ise 60-69 dir. Ülkemizde ise 2016 birleşik veri tabanına istatistiklerinde yeni tanı alan meme kanseri oranının en yüksek olduğu yaş grubu 65-69 olarak belirtilmiştir (Şekil 3).

Şekil 3: Kadınlarda Meme Kanserin Yaşa Özel Hızları (Semi-Log)

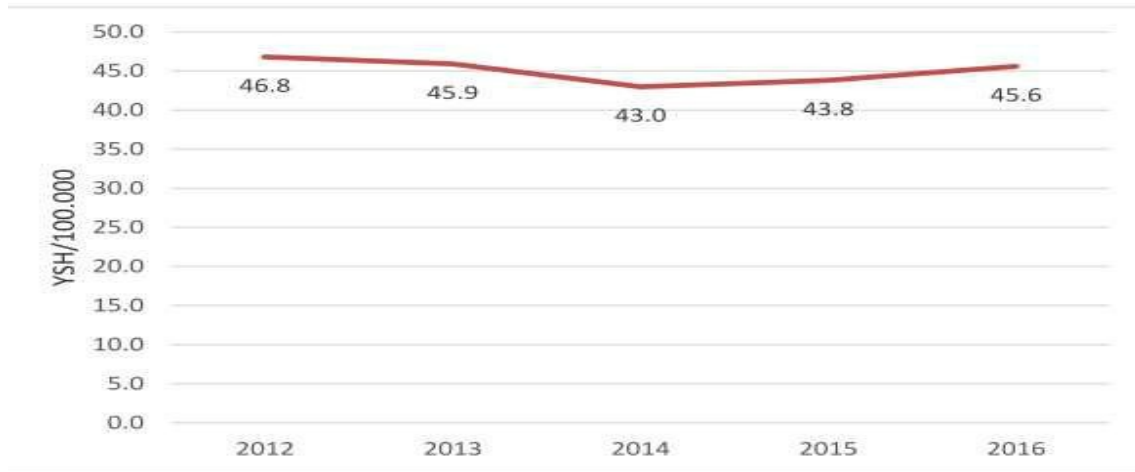


YSH: Yaşa standardize hız

(14) Türkiye Kanser İstatistikleri 2016,2019

Son istatistikler 2012-2016 yılları arasında yaşa göre standardize edilmiş meme kanseri insidans hızının %46,8 den %45.6 ya gerilediği görülmektedir (14) (Şekil 4).

Şekil 4: Kadınlarda Görülen Meme Kanserin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının (YSH) 2012-2016 Yılları Arasındaki Dağılım (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişi)



2. Reprodüktif öykü

Erken menarş ve geç menopoz yaşı meme kanseri riskini artırır (11). Menarş yaşı 11'in altında olan kadınlarda meme kanseri riski menarş yaşı 13 olanlara göre % 20 daha fazladır. Ayrıca menopoz yaşı 55 ve üzerinde olan kadınlarda meme kanserine yakalanma riski %12 artmıştır (15–17).

İlk çocuk doğurma yaşının geç olması, çocuk doğurmama, azalmış emzirme süresi artan meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Bir yıldan fazla süre ile emzirme meme kanseri riskini azaltmakta olup yapılan çalışmalar her 12 aylık emzirme süresinde meme kanseri riskinin %4 azaldığını ortaya koymuştur (18,19). Çocuk sayısının fazlalığı, erken yaşta çocuk sahibi olma meme kanseri riskini azaltır (20–22).

Meme parankim yoğunluğu ile meme kanserine yakalanma riski arasında pozitif bir ilişki vardır. Meme parankim yoğunluğu %50 üzerinde olan kişilerde %1-49 arasında olan kişilere göre meme kanserine yakalanma riski 1.6 ile 2.3 oranında artmıştır.

3. Ailesel/Genetik/Kişisel Faktörler

Meme kanserlerinin yaklaşık %10'u kalıtsaldır ve aile öyküsü ile ilişkilidir (22,23). Birinci ve ikinci derece akrabasında meme kanseri görülme öyküsü mevcut kadınlarda meme kanserine yakalanma riski rölatif olarak 3 kat artmıştır (11,22,24,25).

Hücre büyümesi ve proliferasyonunu düzenlemek ve inhibe etmek için kullanılan tümör supresör genlerinde mutasyonların meydana gelmesi etkili bir şekilde çalışmayan uygunsuz ve işlevsiz proteinlere yol açar, bu da tümör oluşumu ve malignite riskini ortaya çıkarır. Bu genler içerisinde en önemlileri; hereditör meme ve over kanserinden sorumlu BRCA-1/BRCA-2 genleri, 'Cowden Sendromu'ndan sorumlu PTEN geni, 'Li-Fraumeni Sendromu'ndan sorumlu P53 geni, 'Ataksi Telenjektazi' ile ilişkili ATM geni, 'Peutz-Jegher sendromu' ile ilişkili STK-

11 geni, ‘Herediter Diffuz Mide Kanseri Sendromu’ ile ilişkili CDH1 geni, ‘Neurofibromatozis’ ile ilişkili NF1 geni ve PALB2, CHEK 2 genleridir.

Meme kanseri olgularının yaklaşık %3 ile %10’unu BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde otozomal dominant mutasyonun neden olduğu düşünülmektedir (25,26). Gen mutasyonu varlığı ile triple negatif (TN) meme kanseri, premenopozal/genç yaşta meme kanseri, erkek meme kanseri ve bilateralite ile ilişkili bulunmuştur (5,25,27).

Meme parankim yoğunluğu meme kanseri için bilinen bağımsız bir risk faktörü olup yoğun meme parankimine sahip kadınlarda meme kanseri için görece risk 4-5 kat artmıştır. Ayrıca meme MRG’de saptanan meme parankim kontrastlanma oranlarının meme kanseri riskini artırdığı saptanmıştır (26,28–33).

Atipik duktal hiperplazi, lobüler neoplazi ve lobuler karsinoma in situ, meme kanseri riskini normal popülasyona göre 4 kat artıran lezyonlar olup 25 yıllık takipte % 30’a varan kümülatif meme kanseri insidansına sahiptir (34).

4. Çevresel faktörler

Araştırmalar, meme kanserinin mortalite ve insidans hızının, sosyoekonomik düzeyi çok yüksek olan ülkelere , orta ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (22,35,36). Ayrıca sağlık hizmetine ulaşımın zor olduğu ülkelere ve sağlık sigortası olmayan kişilerde meme kanseri mortalite oranı ve insidans hızının yüksek olduğu ortaya konulmuştur (11,37,38).

Kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı ile meme kanseri risk artışı arasında ilişki saptanan çalışmalar yayınlanmıştır (5,26,39–42). KOK kullanımına başlama yaşı ve kullanım süresi (>5 yıl veya >10 yıl) ile meme kanseri riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (39). Bunun aksine meme kanseri riskinin KOK kullanımının ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. KOK kullanımı triple negatif meme kanseri ve ER(+) tip meme kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Hormon replasman tedavisi (HRT), perimenopozal dönemdeki kadınlarda menopozun getirdiği semptomları azaltmak için klinisyenler tarafından sıklıkla başlanmakta ve yıllarca kullanılmaktadır. Bu konuda bir çok çalışma yapılmış olup bu çalışmalar ışığında “östrojen+progesteron” dan oluşan tedavinin “tek başına östrojen içeren ve aralıklı progesteron eklenen” tedaviye göre meme kanseri üzerine daha büyük risk oluşturduğu görülmüştür (43). Başka bir çalışmada ise her iki tip HRT’nin meme kanseri üzerinde benzer rölatif risk artışına sebep olduğu saptanmıştı. Diğer bir çalışma HRT kullanımı ilişkili rölatif risk artışının 5 yıllık kullanımdan sonra ortaya çıktığını göstermiştir (44).

Ağır sigara içicisi olan ve/veya sigaraya başlama yaşı ilk gebeliğinden yaklaşık 10 yıl önce olan kadınlarda meme kanserine yakalanma riski sigara içmeyen popülasyona göre yaklaşık %18 oranında artmıştır (11,45,46). Ayrıca meme kanseri tedavisine yanıt ile de sigara içiciliğinin negatif ilişkisi saptanmıştır (46).

Alkol tüketimi meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiş olup doza bağlı rölativ risk artışı tanımlayan çalışmalar olduğu gibi, uzun süreler boyunca ortalama miktarda süregelen alkol kullanımının rölativ riski artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (11,45).

Yapılan çalışmalar düzenli spor yapan ve sebze-meyve ağırlıklı beslenen kadınlarda ve vücut kitle indeksi (VKİ) düşük kadınlarda meme kanserine yakalanma riskinin azaldığını göstermiştir (11). Ayrıca genç obez kadınlarda plazma karoten seviyeleri ile premalign meme lezyonlarının varlığı arasında ters ilişki saptanmıştır (46,47). Serum D vitamini seviyesi ile meme kanserine yakalanma riski arasında ters bir orantı vardır (48–50).

Toraks bölgesine alınan radyasyonun bir geç etkisi olarak meme kanseri riskinde artış ortaya konmuştur. Bu risk maruz kalınan yaş ile ters orantılıdır, kişi ne kadar erken yaşta radyasyona maruz kalırsa kanser gelişme riski o kadar artmaktadır (51).

2.2. Meme Kanseri Histopatogenezi, Hormonal Reseptörler

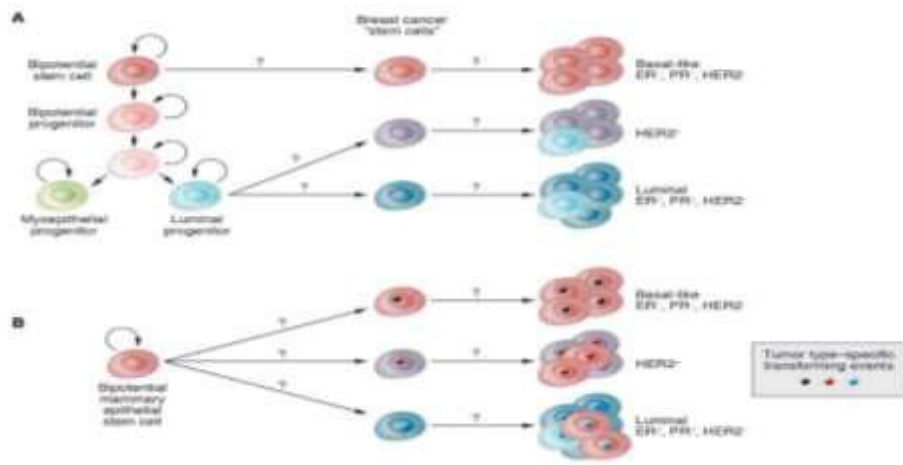
Meme kanseri spesifik bir organı etkileyen fakat internal heterojenitesi oldukça belirgin olan bir hastalık grubudur (52). Meme kanseri gelişimindeki başlatıcı mekanizma henüz tam olarak tanımlanamamakla beraber moleküler tiplerin belirlenmesi ve gelişiminde büyük ilerleme kaydedilmiştir (5).

Meme kanserinde hücre düzeyinde başlatıcı mekanizma ile ilgili 2 teori öne sürülmektedir. Birincisi mutasyonların birikerek hücrelerde epigenetik değişikliklerin meydana geldiği ve 'en uygun' hücrelerin hayatta kaldığı ve çoğaldığı 'klonal evrim modeli' teorisi, ikincisi ise multifaktöriyel sebepler nedenli sadece kansere öncü hücrelerin hayatta kaldığını varsayan 'kök hücre modeli'dir. Bir de her iki modelin birlikteliği olasılığı da tartışılmakta olup durumu oldukça karmaşık hale getirmektedir. Moleküler düzeyde ise, esas olarak ER ekspresyonu, tümör derecesi ve proliferasyonu ile ilişkili iki farklı moleküler yolak ile geliştiği gösterilmiştir (5) (Şekil 5).

Gelişen modern tıp, meme tümörü patofizyolojisini tahmin etmede sadece morfolojik sınıflandırma (nükleer derece, tübüler derece, mitotik indeks, histolojik derece ve mimari özellikler) ve klinik patolojik parametrelerin (tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz) yetersiz olduğunu göstermiştir (53). Bundan dolayı özellikle son 2 dekatta ana sınıflamanın histopatolojik tipten mikrodizi tabanlı gen ekspresyonu profiline doğru yeniden düzenlendiği

görülmektedir (54–57). Bu sınıflama intrinsik mikroRNA , DNA ve protein düzeyini de içeren moleküler analize dayalı olup 4 alt grupta sınıflandırılabilir: “luminal A”, “luminal B”, “HER2’den zengin” ve “triple negatif (TN)”. Bu moleküler alt tiplerinin ayrışmasından sorumlu gen grupları, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) ve hücre proliferasyon düzenleyicisi (Ki-67) dir (58). Bununla birlikte, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) , moleküler analiz ve sınıflamanın prognozu belirleme ve tedaviyi düzenlemede gerekli olduğunu belirtmektedir (56).

Şekil 5: Meme kanserinde hücre düzeyinde başlatıcı mekanizma ile ilgili 2 teori.



2.3.Moleküler Sınıflama

2.3.1. Luminal A/Luminal B Tip

Meme kanserlerinin yaklaşık %70'i hormon reseptörü (HR) + olup HR- meme kanserlerine göre daha iyi prognozlidir (54,55,59). Luminal tip meme kanseri; tubuler, kribriform, lobuler ve musinöz kanser gibi histolojik tipleri içine alan, ER(+) tümör grubudur (60). Proliferasyon genlerinin ekspresyonuna göre Luminal A tip ve Luminal B tip olmak üzere gruba ayrılır.

Luminal A tümörleri çok iyi prognoza sahiptir ve tipik olarak ER ile ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu ve proliferasyonunun görüldüğü , ER/PR pozitif ve HER2 negatif, düşük dereceli tümörlerdir. Aksine, Luminal B tümörler ise daha yüksek dereceli tümörlerdir ve daha kötü prognoz gösterirler. Proliferasyonla ilişkili genlerin yüksek ekspresyonunun izlendiği PR ve/veya HER2 pozitif tümörlerdir (61,62).

ER(+) tümörleri iyi ve kötü prognoz sınıflarına ayıran ve klinikte kullanılan Mammaprint (Gendia, Amsterdam, Hollanda), Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA, USA) ve PAM50 (Prosigna, NanoString Technologies, Seattle, WA, USA) gibi çoklu gen analizleri

mevcuttur. Bu çoklu gen analizlerinin yüksek maliyetli olması, Ki-67 gibi immunhistokimyasal proliferasyon belirteçleri kullanılarak luminal A ve B alt tiplerini belirleme girişimlerinde bulunulmuştur (63). Ki-67 tümör hücre proliferasyonu ile ilişkili bulunan ilk kantitatif belirteçtir. Yapılan çalışmalar ER pozitif/HER2 negatif ve Ki67 indeksi% 14'ten az tümörlerin Luminal A ; ER pozitif ve HER2 negatif, Ki67 indeksi% 14'ten büyük veya HER2 pozitif olan tümörlerin Luminal B olarak kabul edilmesinin bu iki grubu %77 özgüllükle birbirinden ayırabileceğini göstermiştir (63). Birçok çalışma Ki-67 miktarının meme kanserli olgularda prognozu ve NAKT'ye yanıtı öngörmede önemli bir belirteç olduğunu saptamıştır (63–65). Klinik olarak Luminal A tümörler hormonoterapiden daha çok yarar görürken Luminal B tümörlerin Luminal A tümörlere göre NAKT'ye tam yanıt gösterme eğilimi ise daha yüksektir (54,55,60). Luminal B tümörler luminal A tümörlerle kıyaslandığında daha yüksek proliferasyon hızı göstermekte olup 5 ve 10 yıllık rekürrensiz sağ kalım oranı ise daha azdır (54).

2.3.2. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) 'den Zengin Tip

HER2 (+)'den zengin tip tümörler invaziv meme kanserlerinin % 15-% 25'ini oluşturur ve diğer moleküler tiplere göre daha kötü prognoz gösterirler. Bu tümör grubu HER2(+) hedefli tedavilere iyi yanıt verirler (54). Bu alt tip yüksek HER2 ekspresyonu ile birlikte ER ve PR negatifliği ve yüksek Ki-67 ile karakterizedir. HER2 pozitif tümörlerde heterojen iç alt tipler mevcuttur ve bu da bir hastanın trastuzumaba yanıtının derecesini öngörme potansiyelini gösterir (66).

Meme kanserinin HER2 alt tipi içinde, hormon reseptörü (HR) pozitif tümörler (ER+ ve/veya PR+) 4 yıllık takipte -klinikopatolojik faktörlerden bağımsız olarak- HR negatif tümörlere kıyasla artmış hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (67). Ayrıca NCNN verilerine göre ilk 5 yıllık takipte, HR negatif tümör grubunda HR pozitif tümör grubuna göre daha fazla kanser nüksü bildirilmiştir (68).

2.3.3. Triple Negatif Tip

Triple negatif kanserler tüm meme kanseri tiplerinin %10-20'sini oluşturur (53). Bazal benzeri meme kanserlerinin çoğunluğu (%85) ER negatif, PR negatif ve HER2 negatif olduğu için büyük ölçüde gösterilenler bazal benzeri alt tiplere karşılık geldiğinden üçlü negatif tümörler (TN) ile aynı moleküler alt tipi belirtmek için birbirleri yerine kullanılırlar (54). Ayrıca bu tümör grubunda Ki-67 ekspresyon oranları belirgin yüksek izlenmektedir. TN meme kanserleri, moleküler alt tipler arasında en kötü prognoza sahiptir. Bu prognoz farkı, her bir tümör alt tipi için farklı orijinli hücre (örneğin kanser kök hücreleri) ve tümör alt tipine özgü genetik ve epigenetik olaylarla açıklanabilir (68).

2.4.Histolojik Sınıflama

2.4.1. Noninvaziv Meme Kanseri

İn situ karsinom, neoplastik proliferasyon ve etrafında miyoepitelyal hücre tabakası olan doğal bir bariyerin varlığı ile karakterize, metastatik potansiyeli olmayan erken karsinomu ifade eder. Noninvaziv meme kanserleri vakalarının çoğu rutin meme kanseri tarama programları ile teşhis edilmekte olup tanı alan meme kanserlerinin %20'sini bu 'in situ' lezyonlar oluşturmaktadır (69).

Bazal membranın veya miyoepitelyal hücre tabakasının korunması neoplastik hücrelerin metastaz yapma olasılığını önlemektedir. Bu da bu lezyonların erken teşhis ve uygun tedavisi, potansiyel ölümcül olabilecek invaziv bir kanserin gelişimini önlemede oldukça elzem olduğu gerçeğini ortaya çıkarmaktadır (70).

Güncel AJCC sınıflamasında (71) noninvaziv meme kanserleri 'duktal karsinoma in situ' ve 'altta yatan invaziv karsinom komponenti olmayan paget hastalığı' olarak tanımlanmıştır. Lobüler karsinoma in situ (LKİS) güncel sınıflamada benign lezyon sınıflamasında kabul edilmekte 'DKİS+LKİS' birlikteliği olan lezyonlar ise DKİS adı altında Tis olarak kabul edilir (71,72).

2.4.1.1.Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

DKİS; terminal kanal lobüler biriminden kaynaklanan, kanal sistemi içinde süt kanallarına ve meme başına ilerleme potansiyeli gösteren segmental bir hastalıktır. Bu hastalık -duktal ve lobüler sistemle sınırlı kalan- duktal epitelyal hücrelerin stromal invazyon göstermeden malign proliferasyon göstermesidir. Bazal membranın veya miyoepitelyal hücre tabakasının korunması neoplastik hücrelerin metastaz yapma olasılığını önlemektedir. Bu da bu lezyonların erken teşhis ve uygun tedavisi, potansiyel ölümcül olabilecek invaziv bir kanserin gelişimini önlemede oldukça elzem olduğu gerçeğini ortaya çıkarmaktadır (70). Yıllık DKİS insidansı son otuz yılda artmış olup 1970'lerin ilk yıllarında 1.87/100.000 iken 2005 yılında 32.5/100.000 'e kadar artış göstermiştir (73). Bu artış tarama programlarının yaygınlığının artması ile ilişkili bulunmuş olup her 1000 tarama mamografisinin 1'inde DKİS tanısı konulduğu bilinmektedir (70). Bu lezyonların %70-90'ı klinik bulgu vermemekte olup mamografik olarak teşhis edilir. Çok küçük bir grup (% 2-3), küçük boyutlu (≤ 1 cm) palpe edilebilen bir kitle veya meme başı değişiklikleri (akıntı veya Paget hastalığı) ile klinik yansıma gösterir. DKİS lezyonlarının önemli bir yüzdesi (yaklaşık % 5), başka nedenlerle değerlendirilen meme dokusunun histolojik incelemesinde tesadüfen saptanır (70).

Patolojik olarak DKİS, Amerikan kolejinin önerisine göre nükleer derece, morfolojik büyüme paterni, nekroz, stromal reaksiyon, tümör infiltre eden lenfosit varlığı,

immünohistokimyasal profil (ER, PR, HER2), boyut ve cerrahi sınır özellikleriyle değerlendirilir.

Modern tedaviler ile DKİS'te sağ kalım oranları % 100'e yaklaşan değerlere ulaşmaktadır. Fakat bireyselleştirilmiş hastalık yönetimine rehberlik edecek klinik ve patolojik kriterlerin yetersizliği nedeniyle etkilenen kadınların yarısının bu değişken agresiflik gösteren hastalık nedeniyle yetersiz cerrahi, daha fazla radyasyon maruziyeti veya hormonoterapi gördüğü tahmin edilmektedir (74).

Bu lezyonların patolojik değerlendirmesinde; kalın iğne biyopsisi ile DKİS tanısı alan olguların -teknğin doğasında bulunan örnekleme hatası ile ilişkili olarak- cerrahi spesimende %20'ye varan oranlarda invaziv kanser derecesine yükselme gösterdiği belirtilmiştir (75). Bundan dolayı bazı patoloji ve multi-gen analizleri klinik sonuçların tahmininde umut vadetse de değerlendirmenin sınırlı miktarda dokuya dayanması, tanıda tüm lezyonu değerlendirmeye olanak sağlayan ve nispeten daha az örnekleme hatası gösteren görüntüleme yöntemlerini öne çıkarmıştır.

Mamografi, DKİS'i tespit etmek için oldukça hassas bir tanı prosedürüdür. DKİS esas olarak mamografik taramada doğrusal ve kümelenme gösteren mikrokalsifikasyonlar ile tanımlanmaktadır. Özellikle 50 yaş altındaki kadınlarda mikrokalsifikasyonlar DKİS'in muhtemel en güvenilir mamografik göstergeleri iken 50 yaşın üzerindeki kadınlarda ise parankimal anormallikler ve yapısal bozulmalar ön plana çıkmaktadır (70). Ayrıca son yıllarda kullanılmaya başlanan üç boyutlu mamografik görüntüleme tekniği olan ve özellikle invaziv kanser tespitinde öne çıkan tomosentez, DKİS'in noninvaziv tanısında da yardımcı olmaktadır (76,77).

DKİS'in bir başka ortaya çıkış şekli de memenin Paget hastalığıdır. Paget hastalığında parankim içerisinde DKİS odaklarının varlığı kötü prognoz göstergesidir (78,79).

Son yıllarda özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kantitatif görüntüleme özelliklerinin gelişmesi, DKİS lezyonlarının invaziv olmayan tanısında umut vaat etmektedir (80–84). MRG, kalsifikasyonlar ve multifokal lezyonlar olmaksızın DKİS'in saptanmasında ve hastalığın yaygınlığını öngörmede mamografiden daha hassas kabul edilmiştir (70,76,82,85). Dinamik MRG düşük dereceli DKİS'i gözden kaçırabilirken, yüksek dereceli DKİS için daha duyarlıdır (84). Preoperatif MR görüntüleme ile geliştirilecek DKİS risk sınıflandırması, klinisyenlerin DKİS tedavisini daha iyi uyarlamasını ve gereksiz agresif tedaviyi azaltmasını sağlayabilir. Ayrıca meme kanseri tedavisi sonrası meme parankiminde DKİS varlığının saptanması rekürrensle ilişkili bulunmuştur. Preoperatif kantitatif MR görüntüleme özellikleri ile DKİS varlığının tanımlanması terapötik yaklaşımlarını rekürrens riskiyle eşleştirecek şekilde uyarlamada ve prognozu öngörmede yararlı olabilir (75).

2.4.1.2.Memenin Paget hastalığı

Paget hastalığı tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1-3 ünü oluşturan nadir görülen bir tümör grubudur (86). Paget hastalığı sıklıkla meme başı-areola kompleksini tutan, palpabl olmayan, laktiferöz kanallarda eşlik eden in situ duktal karsinom (DKİS) ile ilişkilidir (87).

Ultrasonografide lobule şekilli, düzensiz kontürlü, akustik gölgelenme vermeyen kitleler, parankimal heterojenite, duktal genişleme, meme başını içine alan cilt kalınlaşması şeklinde görülür (87,88).

Mamografide ; meme cildinde asimetrik kalınlaşma, meme başı retraksiyonu, malign mikrokalsifikasyonlar veya meme başı-areolar kompleksi seviyesinde kitle gibi meme başı, areolar ve subareolar anormallikler, asimetrik parankimal distorsiyon, malign kalsifikasyonlar içeren kitlesel opasiteler şeklinde izlenir (87,89). Olguların %50sinde ise mamografi negatif olabilir (87).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle US-mamografi negatifliği durumunda, meme başı-areola kompleksinin değerlendirilmesi ve memede altta yatabilecek olası ek malignitenin belirlenmesi açısından yararlıdır (87,88). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de her iki meme arasında meme başı-areolar komplekste belirgin farklılıklar ve asimetri izlenir (88). Dinamik MRG'de, normal meme başı kontrastlanma derecesi normal memeye göre belirgin artmış olmakla birlikte anormal kontrastlanma asimetrik nodüler, diskoid veya düzensiz kontrastlanma şeklinde izlenir (87). Meme başı tutulumu gösteren ve histopatolojik incelemede DKİS birlikteliği saptanması kötü prognoz ile ilişkilidir (78).

2.4.2. İnvaziv Meme Kanseri

2.4.2.1.İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom en yaygın meme kanseri tipi olup tüm kanserlerin yaklaşık %90'ını oluşturur (90).

Mamografide; klasik invaziv duktal karsinomlar, bazen DKİS'i temsil eden pleomorfik kalsifikasyonlarla karakterize hiperdens, düzensiz şekilli, spiküle kontürlü kitlelerdir. Spot ve magnifikasyon grafiğinde kitle içinde veya çevresinde mikrokalsifikasyonlar içerebilir. Kitle içi desmoid reaksiyon nedeniyle üretken fibroz veya tümör yayılımının bir sonucu olarak akustik gölgeleme üretir (90). Bu tümörler daha az olasılıkla olmakla birlikte, hızlı büyüyen formlarında yuvarlak şekil ve düzgün sınır özelliği gösterebilirler. Bu atipik form daha çok triple negatif tümör grubuyla ilişkilendirilmiştir (90,91).

Ultrasonografide; internal fibrozise sekonder akustik gölgelenme gösteren, spiküle kontürlü kitlesel lezyon ve parankimal distorsiyon ile kendini gösterir (90). Ayrıca cilde dik uzanım gösteren, düzensiz sınırlı, açılanma gösteren, kalın hiperekojen kenarlı lezyonlardır (90).

MRG’de ; belirgin kontrastlanma gösteren, bazen spikülasyonun eşlik ettiği düzensiz sınırlı kitle ile karakterize edilmektedir. Ayrıca dinamik seride geç faz plato veya erken yıkanma gösterir. Periferik halka şeklinde kontrastlanma ve heterojen kontrastlanma paterni kötü prognoz işaretleridir (90).

2.4.2.2.İnvaziv Lobüler Karsinom

Lobüler karsinom, memenin lobüler epitelinden köken alan bir neoplazmdır. En sık görülen ikinci meme malignitesi olup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10’unu oluşturur(90). Kanser görüldüğü ortalama yaş grubu İDK’ye göre 3 yıl daha geçtir. Klinikte bu tümörler, cilt retraksiyonu gösterebilen palpe edilebilir kitle olarak görülebileceği gibi diffüz infiltratif tipte de görülebilir (92). İDK’li hastalarla karşılaştırıldığında, İLK’ler genellikle daha ileri evrede, daha büyük tümör boyutları ve daha sık lenf nodu invazyonu ile tanı alır ve ER/PR pozitifliği İDK’ye göre daha sıktır (93). İLK, invaziv duktal kansere göre daha yüksek oranda bilateralite ve multifokalite oranı gösterir.

Mamografide; en sık homojen, net sınır konfigürasyonu vermeyen asimetrik non kitlesel yüksek opasiteye sahip, büyük çoğunluğu nonkalsifik lezyonlar olarak tanımlanmış olup bir çalışmaya göre %21 oranında mamografik görüntülemeye kaçabileceği gösterilmiş tümör grubudur. Bu durum tümörün büyüme ve yayılım paterni ile açıklanmıştır. Klasik olarak İLK, çevreleyen glandüler dokuyu infiltre eden tek sıra tümör hücreleri şeklinde yayılır ve bir kitlesel form oluşturmayabilir, bu da mamografi ve fizik muayene ile tanınmayı zorlaştırır (89,90).

US’de; İLK hipoekoik, düzensiz sınırlı, infiltratif kitlesel lezyon olarak görülmekte olup akustik gölgelenme eşlik edebilir. İLK çok büyüdüğünde kitlesinin kendisini parankimden ayırt etmek zor olabilir bu durumda sadece akustik gölgelenmesini görebiliriz (90). Bazı çalışmalar US’nin özellikle mamografik olarak negatif ama fizik muayene ile palpe edilebilen lezyonlarda İLK tanısında oldukça başarılı olduğunu göstermiştir (93–95).

MRG’de; İLK, mamografi ve US ile karşılaştırıldığında MRG tarafından daha kolay tespit edilir ve özellikle hastalığın evrelemesinde bu modalite ön plana çıkar. İLK spiküle kitle şeklinde izlenmekte olup çeşitli kinetik kontrastlanma eğrileri gösterirler. Ayrıca distorse parankimle birbirine organik bağ sağlayan nodüler kontrastlanan alanlarla karakterize multifokalite özelliği gösterirler.

2.4.2.3.Papiller karsinom

Malign papiller tümörler invaziv meme kanserlerinin %1-2’sini oluşturan nadir bir tümör grubudur (96). Benign intraduktal papillomlardan farkı miyoepitelyal epitelin invaze olmasıdır. Bu lezyonlar noninvaziv (intraduktal veya intrakistik papiller karsinom, solid papiller karsinom,

ve mikropapiller intraduktal karsinom) ve invaziv (invaziv mikropapiller veya papiller karsinom) olarak iki alt başlıkta gruplanır (96,97).

Papiller in situ karsinom multifokal olma eğilimde olup 5.-6. dekat kadınlarda daha sık görülür. Mamografide, bu tümör en sık tek veya sıralı gruplanmış amorf veya pleomorfik mikrokalsifikasyon olarak, daha az sıklıkla sınırlı bir kitlesel lezyonlar olarak ortaya çıkar. USG’de ise duktal genişleme, MRG’de kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde kendini gösterir (96). Bu lezyonların tedavisi klasik DKİS yaklaşımı ile aynıdır.

İntrakistik papiller karsinom mamografide yüksek dansiteli düzgün sınırlı nodüler kitle, US’ de multikistik/solid nodüler lezyon, MRG’de ise mikst tipte solid komponenti kontrastlanan kitle şeklinde izlenir (90,96,97).

Solid papiller karsinom mamografi ve MRG’de düzensiz sınırlı kitlesel lezyonlar, US’de solid ve mikst tipte intrakistik lezyonlar şeklinde görülür.

Mikropapiller in situ karsinom, mamografide okült veya pleomorfik kalsifikasyon, USG’de kalsifikasyon nedeniyle parankim distorsiyonun eşlik ettiği hipoekoik lezyonlar, MRG’de ise multifokal, multisentrik, okült veya kitlesel olmayan kontrastlanma ile kendini gösterir (90,96,97).

İnvaziv mikropapiller karsinomlar İDK’nın agresif varyantı olarak da bilinir. Mamografide düzensiz kenarlı spiküler şekilli kitlesel opasiteler ile , US’de solid hipoekoik düzensiz kenarlı hipoekoik kitleler, MRG’de ise düzensiz kitlesel-nonkitlesel kontrastlanmalar şeklinde izlenir (96,97).

İnvaziv papiller karsinomlar İDK’lara göre daha iyi prognoz göstermesiyle bilinirler. Mamografide yuvarlak ve keskin kenar sınır özelliği gösteren kitlesel lezyonlar ile kümeleşme gösteren nodüller şeklinde opasiteler ; US’de hipoekoik solid-multikistik-mikst kitleler, MRG’de yuvarlak veya düzensiz şekilli kontrastlanan kitleler ile görülür (90,96,97).

2.4.2.4.Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom primer meme kanserlerinin %1-4 ünü oluşturan nadir görülen bir histolojik bir gruptur. Müsinöz karsinomlar, daha yaşlı hastalar gruplarında daha sık görülmekte olup İDK grubuna göre daha az agresif büyüme paterni, daha az lenf nodu infiltrasyon özelliği taşımakta olup dolayısıyla daha iyi prognoz gösterme eğilimindedirler (98).

Müsinöz karsinom solid yapıda periferik bir rim ve içerisinde müsin içerikli tümör hücreleri barındıran, lobule ya da yuvarlak şekilli odaklar şeklinde izlenir. Müsinöz kısım içerisinde fibrovasküler bantlar saptanan bu tümör grubunda görüntüleme özellikleri solid ve müsinöz içerik oranlarına bağlı değişkenlik gösterir. Genellikle cerrahi ve adjuvan tedavi verilen bu kanser grubunda adjuvan tedaviye yanıtta ise rezidü dokudaki müsin havuzcukları kitlesel

kontrastlanmalara sebep olması tedaviye yanıtı değerlendirmede yanlış negatifliklere sebep olabilir (99).

Mamografide, müsinöz içeriği yüksek karsinomlar, bir kist veya fibroadenomu düşündüren, lobüle şekilli, iyi sınırlı, düşük yoğunluklu yuvarlak bir kitle şeklinde izlenirken mikst tip müsinöz kanserler ise daha yüksek yoğunlukta , düzensiz sınırlı, spikule kontürlü olabilir.

US'de; yuvarlak ve yağ ile izoekoik olabilir. Bazen sıvı dolu hipoeikoik boşluklar içerebilmekte ve arka akustik güçlenme özelliği gösterebilmektedir.

MRG'de; lezyonun müsin içeriğine bağlı T1 sinyali değişkenlik göstermekte iken T2 ağırlıklı imajlarda ise belirgin yüksek intensite değerleri gösterir (98).

2.4.2.5. Medüller Karsinom

Medüller kanserler tüm meme kanserlerinin %5'inden azını oluştururlar. Bu kanser türleri klinik ve radyolojik olarak fibroadenomlarla karışabilir. Yuvarlak ve ekspansil kitle şeklinde izlenen bu kanserler nispeten daha genç hasta grubunda görülür ve daha iyi prognoza gösterirler (100,101).

Mamografide genellikle belirsiz kenarlı, nonkalsifiye kitlesel opasite ve US'de homojen olmayan hipoeikoik dokuya düzgün sınırlı lezyonlar olarak izlenirler (101,102). Büyük lezyonlarda kistik değişiklikler görülebilir. Hipoeikoik, homojen iç yapı özellikleri nedeniyle US'de arka akustik güçlenme göstermeleri solid medüller karsinomun yoğun içerikli kistlerle karışmasına sebep olabilir. Bu durumda renkli doppler US ile iç vasküler kodlanma gösterme özelliği kontrol edilmelidir (101).

MRG'de oval veya lobule şekilli, rim şeklinde çevresel kontrastlanma ve kontrastlanmayan septasyonlar gösteren kitlelerdir. Ayrıca dinamik eğrileri bazen ani kontrastlanma ve erken yıkanma gösterme ile karakterize tip 3 eğri şeklindedir (100,103,104).

2.4.2.6. Tübüler Karsinom:

Tübüler karsinomlar tüm meme kanserlerinin %1'ini oluşturur. Histolojik olarak “mikst tip” ve “saf tubuler tip” olarak alt gruba ayrılır (105). Diğer invaziv meme karsinomlarına kıyasla daha genç kadınlarda görülmekte olup daha iyi prognoz gösterirler. Mamografide küçük boyutta, düzensiz, spikule kontürlü opasiteler ve yaklaşık %10-25 oranında eşlik eden mikrokalsifikasyonlar ile ortaya çıkar (105,106). Ayrıca US'de düzensiz sınırlı arka akustik gölge veren hipoeikoik kitleler olarak tanımlanmıştır (106). Yavaş büyüyen tümörler olması nedeniyle önceki mamogramlarda retrospektif olarak saptanabilir.

2.4.2.7.İnflamatuar karsinom

İnflamatuar meme kanseri, tüm meme kanserlerinin yalnızca % 1-5'ini oluşturan, nadir görülen, hızlı başlangıç ve agresif seyir gösteren bir kanser türüdür (107). Klinik olarak meme hacminin yaklaşık yarısını kapsayan, ciltte eritem ve portakal kabuğu görünümü (peau d'orange) ile saptanmakta olup TNM sınıflandırılmasına göre evre T4d kabul edilmektedir (108). Hastalığın tanı, evreleme ve yönetiminde görüntüleme bulguları önem taşımaktadır. Dijital mamografi, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US) ve MRG, hastalığın ayırıcı tanısında, yaygınlığını belirlemede, görüntüleme kılavuzlu histopatolojik örneklemede, lokorejyonel evreleme ve nodal tutulumu belirlemede ve son olarak NAKT sonrası tedaviyi değerlendirmede önemli rol alan görüntüleme modaliteleridir (107). Mamografide meme cildinde kalınlaşma, meme parankiminde asimetrik diffuz opasite ve trabekülasyon artımı ve meme başında çekilme saptanır (107,109). US'de ciltte ve Cooper's ligamanında kalınlaşma, parankimde ödem ve distorsiyon , parankim içerisinde kitlesel lezyon görülebilir. Ayrıca doppler US'de meme parankiminde vaskülarizasyon artışı izlenir (107,109).

İnflamatuar meme kanseri tanısında en hassas görüntüleme yöntemi olarak kabul edilen dinamik meme MRG'de ise mamografi ve US bulgularına ek olarak meme başı ve cilt invazyonu, hastalığın yaygınlığı, diğer modalitelerde izlenmeyen kitlesel lezyonları ve NAKT sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmeye olanak sağlar (107,110).

İnflamatuar meme kanserlerinde tanı anında % 20-30 oranında uzak metastaz insidansı mevcut olup diğer meme kanserlerine göre daha kötü prognoz görülmektedir. Neoadjuvan kemoterapi, cerrahi ve radyasyon tedavisi ile sağkalım iyileşmiş olsa da 5 yıllık genel sağkalım oranı % 30-70 ile prognoz kötü kalmaktadır (108,110). Triple negatif grup (ER, PR ve HER2), lenf nodu ve göğüs duvarı tutulumu, ileri yaş (>50 yaş) ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtı enflamatuar meme kanseri için kötü prognostik faktörlerdir (107).

2.4.2.8.Adenoid Kistik Karsinom

Klinik olarak çok nadir görülen bir tümör palpe edilebilen sert bir kitle olarak ortaya çıkan adenoid kistik karsinom, vakaların yaklaşık %50'sinde normal fibroglandüler dokuyu infiltre eden glandüler ve stromal elementlerin karışımından oluşur. Tümör total eksizyonu durumunda iyi bir prognoz izlenirken tamamen eksize edilmezse nüks mümkündür. Görüntüleme özellikleri, bildirilen vakaların nadir olması nedeniyle farklılık göstermektedir. İyi sınırlı lobüle bir kitleden düzensiz sınırlı kitlelere veya parankimal fokal asimetrilere kadar değişen bir spektrumda tanımlanmıştır (90).

2.4.2.9. Metaplastik Karsinom

Metaplastik karsinomlar meme kanserlerinin %5 inden azını (%1-5) oluşturan hasta grubudur (111,112). Bu tümör grubu 50 yaş üzeri hastalarda görülmekte olup invaziv duktal karsinoma göre daha büyük palpabl tümörler olarak klinik tanı alır (113). Bu tümörler sonografik ve mamografik olarak tipik malign tümörlere oranla daha az malign görüntüleme özelliği gösteren tümör grubudur (111,113) Görüntüleme bulguları farklılık gösterir.

Ultrasonografide heterojen milimetrik kistik alanlar barındıran heterojen eko yapısında, düzgün sınırlı, bazen lobuler ve oval şekilli kitleler şeklinde görülebileceği gibi pür solid lezyonlar olarak da görülürler. Bu nedenle preoperatif görüntüleme özellikleri bu tümörlerin benign tümörler olarak yorumlanmasına sebep olabilir (112,113).

MRG’de diğer invaziv tümörler gibi T1 ağırlıklı imajlarda hipointens izlenen bu lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde ise nekrotik-kistik-miksoid komponentlerine bağlı olarak diğer tümörlerden farklı olarak heterojen hiperintens görünümündedir ve heterojen kontrastanma gösterirler(112). Dinamik kontrastlanma eğrisi ise tip II ve tip III’tür. Metaplastik karsinomlar invaziv duktal karsinoma göre daha kötü prognoz ve daha düşük yaşam beklentisi gösterirler (113).

2.5. Evreleme

TNM kanser evreleme sistemi, 1940-1950’lerde Pierre Denoix tarafından geliştirilmiş olup ortak TNM standardizasyonu için ilk defa 1959’da ilk defa Amerikan kanser ortak çalışma komitesi toplandı (güncel adı ile AJCC). Bu evrelemeye göre primer tümörü ‘T’, lokal bölgesel lenf nodlarını ‘N’, uzak metastazları ise ‘M’ temsil etmektedir. Bu komitenin yayınladığı son kanser evreleme el kitabı olan sekizinci baskı, 1 Ocak 2018’de dünya çapında kabul edildi (114). Bu kılavuzda son güncelleme ile meme kanser evrelemesinde, TNM sınıflaması hala ana evreleme sistemi olmakla birlikte tedaviyi ve takibi belirlemede ER, PR, HER2neu ekspresyonu varlığı, nükleer derece varlığı gibi prognostik faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekliliği belirtilmiştir. Güncel TNM sınıflaması sistemi tablo 1-3’te gösterilmiştir.

Primer tümörün T kategorisi, yani klinik anatomik evreleme kategorileri, Tis’ten T4’e kadar sıralanır ve tümörün patolojik anatomik evrelemesi ile aynıdır (71,72).

Tablo 1: Primer tümör (T)'ün tanımı (AJCC TNM Sınıflaması)

T : Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilememekte

T0: Primer tümör kanıtı yok.

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DKİS)*:** Duktal karsinoma in situ

Tis (Paget): Meme başının Paget hastalığı invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DKİS) ile ilişkili değildir. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankim karsinomları hastalığın boyut ve karakteristiklerine göre kategorize edilir ve eşlik eden PAGET hastalığı varsa ek olarak not edilmelidir. **T1:** Tümör ≤ 20 mm

T1mi: Tümör ≤ 1 mm

T1a: Tümör > 1 mm, fakat ≤ 5 mm

T1b: Tümör > 5 mm, fakat ≤ 10 mm

T1c: Tümör > 10 mm, fakat ≤ 20 mm

T2: Tümör > 20 mm, fakat ≤ 50 mm

T3: Tümör > 50 mm

T4: Tümörün çapından bağımsız toraks duvarı veya deri (ülserasyon veya noduler tutulum) invazyonu mevcut.

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

T4b: Meme derisinde inflamatuvar karsinomu karşılamayan, ödem (peau d'orange), ülserasyon ve/veya aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c: T4a ve T4b koşullarının her ikisini de karşılama

T4d: İnflamatuvar karsinom

***LKİS benign antite olup TNM AJCC 8. versiyonda evreleme sisteminden çıkarılmıştır.

AJCC sekizinci versiyondaki en büyük değişiklik, hastalığın yalnız anatomik boyutuna güvenmeksizin bireysel bazda klinik sonuçlar ile tedaviye yanıtı öngörmede prognostik biyobelirteçlerin klinik evrelemeye dahil edilmesidir. Tümörün histolojik derecesi, hormon reseptörü ve onkojenik gen ekspresyonu ile multigen panel tekrarlama skorları gibi faktörler güncel anatomik evrelemeye entegre edilerek hasta prognozunun daha iyi sınıflandırılmasını sağlayacak nihai bir prognostik evre elde edilir.

Tablo 2 : Bölgesel lenf bezleri (N) tanımı (AJCC TNM Sınıflaması)

Klinik evreleme (cN)

cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir (önceki operasyon gerekli.).

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

cN1: İpsilateral (hareketli) level 1,2 aksiller lenf nodlarına metastaz

cN1mi:** Mikrometastaz (0.2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden fazla, fakat <2 mm)

cN2:

cN2a: Fikse ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı

cN2b: İpsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı (aksiller lenf nodu tutulumu yok)

cN3:

cN3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarına metastaz

cN3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarına metastaz

cN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz

Patolojik evreleme

pNx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememektedir.

pN0:

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

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

pN1:

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

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

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

pN1c: pN1a+pN1b

pN2

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

N2b: Klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı

pN3

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

pN3b: cN2b olgularda pN1a veya pN1b kriterlerinin varlığı.

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı.

Tablo 3 : Metastaz (M) Tanımı (AJCC TNM Sınıflaması)

Uzak Metastaz (M)

M0: Klinik ya da radyolojik olarak uzak metastaz saptanmamıştır

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

cM1: Klinik ve radyolojik olarak saptanmış uzak metastaz ve/veya histolojik olarak saptanmış 0.2 mm'den büyük tümör hücre depozitleri.

pM1: Herhangi bir uzak organda histolojik olarak kanıtlı metastaz varlığı veya non-rejyonel lenf nodunda 0.2mm'den büyük metastaz varlığı.

Anatomik evre; T, N ve M kategorileriyle tanımlanan kanserin anatomik kapsamına dayanır. Bu evreleme sistemi, biyobelirteç analizi mevcut olmadığında kullanılmalıdır. Anatomik evreleme tablosu aşağıda belirtilmiştir (Tablo 4). Bu sınıflama meme kanseri için AJCC evreleme sistemi, invaziv karsinomlar, DKİS ve Paget hastalığı için geçerlidir ve memenin malign filloid tümörü, primer meme lenfoması ve meme sarkomları için geçerli değildir.

Tablo 4 : TNM Anatomik Evreleme

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Herhangi T	N3	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1	IV

Son baskıda önemli bir farklılık ; Scarff, Bloom ve Richardson'ın histolojik derecelendirme sistemi tarafından tanımlanmış olan tümör derecesinin meme kanseri

evrelemesinde kullanılmasıdır. Son versiyonda eklenen bu özellik, histolojik derece ile kabul edilebilir tümör diferansiyasyonunun paralel kabul edildiğinin göstergesidir (72).

Diğer bir önemli değişiklik de her tümörün ER, PR, cERB-B2 (eski adıyla HER2) reseptör varlığının olup olmadığının uygun testlerle tanınması gerekliliğidir. Bu değişiklik beraberinde ‘klinik prognostik evreleme’yi getirmiş olup hasta öyküsü, fizik muayene, görüntüleme çalışmaları ve biyopsilerden elde edilen bulguların harmanlanmasına dayanır. Bu yenilik hormon reseptör (ER, PR) pozitifliği durumunda hormonoterapi (Tamoksifen) ve cERB2 varlığında kötü prognozun öngörülmesi gibi avantajları beraberinde getirmektedir.

Bireysel tümör belirteçlerine ek olarak meme kanseri genom çalışmalarındaki son gelişmelerle, tümör hücrelerinin gösterdiği binlerce gen kombinasyonu ve bu genlerin ekspresyon oranlarına dayanan yeni bir prognostik tanımlama modellenmeye çalışılmaktadır. Meme kanserinin ana genomik alt tipleri arasında tanımlanan luminal A, luminal B, HER2 ile zenginleştirilmiş, bazal benzeri ve triple negatif (ER negatif, PR negatif, HER2 negatif) tümörler olup, bu sınıflamalar ışığında yapılan çalışmalarla çeşitli prognostik açılımlar yapılmaktadır.

Bu gelişmeler ışığında diğer bir heyecan uyandıran değişiklik de ‘Oncotype DX Meme Rekürrens Skoru (Genomic Health, Redwood City, Calif) testi’ adı verilen multigen rekürrens panelinin son versiyonda prognostik evrelemeye dahil edilmesidir (115). Bu sayede düşük rekürrens panel skorlu hastalarda prognostik evre bir alt evreye düşürülebilir, yani biyobelirteçlerin prognostik evreleme sistemine dahil edilmesi belirli hastalar için evre göçüne neden olur.

Son olarak tüm bu gelişmelerle ‘patolojik prognostik evreleme’ sistemi geliştirilmiştir. Bu evreleme tüm klinik bilgilere ek olarak biyomarkır, multigene ekspresyon verileri ile cerrahi dokudan elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Bu evreleme sistemi, neoadjuvant kemoterapi ya da radyoterapi görecektir hasta grubundan ziyade ilk olarak cerrahi operasyon planlanan hasta grubu için kullanılmalıdır.

2.6. Meme Kanseri Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

‘Amerikan Radyoloji Koleji (ACR)’ , ‘Avrupa Meme Radyoloji Derneği (EUSOBI)’ ve ‘Türk Radyoloji Derneği (TRD)’ gibi komitelerin kadın meme kanseri tarama önerileri tanımlanan risk faktörlerine dayanmaktadır (116). Ortalama riskli kadınlar için, tarama mamografisi ve/veya dijital tomosentez 40 yaşından itibaren önerilmektedir. US, yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda artan kanser tespiti için mamografiye ek yararlar sağlamakta olup tamamlayıcı niteliktedir. ACR, orta riskli (<15%) kadınlarda rutin meme MRG yapılmasının maliyet etkin olmadığını belirtmiş olsa da Kuhl ve arkadaşları tarafından, negatif meme muayenesi ve

mamografi bulguları mevcut orta riskli grupta, taramaya meme MRG eklenmesinin her 1000 görüntülemelerde 22.6 ek meme kanseri saptadığını rapor etmiştir (117).

2.6.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi

Kendi kendine meme muayenesi önceleri meme görüntüleme ve takibin önemli bir komponentiydi. Fakat Çin (118) ve Rusya'da (119) yapılan iki randomize kontrollü araştırma kendi kendine meme muayenesinin meme kanseri mortalitesi üzerine etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

2.6.2. Ultrasonografi ve Kontrastlı Ultrasonografi

Ultrasonografi, seçilmiş olgularda meme görüntüleme protokollerinin vazgeçilemez bir parçasıdır. Yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda mamografiye ek olarak ultrasonografi uygulanması kanser tespit oranını artırmaktadır. Ancak bu durum kısa aralıklı takip öneri oranlarını artırmış olup biyopsi gerekliliğini ve biyopsi kararında pozitif prediktif değerleri düşürmüştür (120,121).

Kontrastlı ultrasonografi (CEUS) son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem kötü huylu meme lezyonlarında patolojik prognostik faktörler sağlama potansiyeline sahip olup hasta yönetiminde yardımcıdır. Antekubital venden kontrast madde verildikten hemen sonra aksiller ve meme parankimine yönelik gri skala ultrasonografi incelemesi şeklinde gerçekleştirilen bu yöntemde tümör anjiogenezi ortaya koyulmuş olur. Meme kanseri alanında diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla invaziv olmayan ve ucuz bir yöntem olması meme kanseri prognozunu belirlemede ve takibinde klinik uygulamalarda daha çok yerini alacaktır (122).

2.6.3. Mamografi, Dijital Tomosentez ve Kontrastlı Mamografi

Mamografi, meme kanseri mortalitesini azalttığı kanıtlanan tek görüntüleme türüdür (116,123). Mortalite azaltmaya ek olarak, erken teşhis ve daha az invaziv tedavi seçeneklerine izin verir (116). Mamografinin kanser tarama hassasiyeti meme dansitesine bağlı olup tip C ve D memelerde meme kanseri tanı hassasiyeti azalmaktadır. Kadınlarda 40-74 yaş arası yapılan mamografi taramalarının mortalitede önemli bir düşüş sağladığı görülmektedir. Toplumsal mamografi taramasına başlama yaşı ve tarama sıklığı konusunda dünyada net bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Farklı tarama aralıklarının faydalarına karşı riskleri karşılaştıran birebir çalışma yoktur (123). Randomize çalışmalar ve meta-analizlerin sonuçlarına dayalı olarak ACR 40 yaşında başlayan yıllık taramayı önermektedir. Mamografi taraması için belirlenmiş bir üst yaş sınırı yoktur, ancak tarama önerileri yaşam beklentisi ve komorbid koşullar hesaba katılarak belirlenmelidir. Dijital Bilgisayarlı Tomosentez (DBT), düzlemsel görüntülere ek olarak, üst üste

binen ince kesitsel görüntülerle normal dokunun lezyonu maskeleyerek, parankim distorsiyon bilgisine de olanak veren yapılandırılmış görüntülerin oluşturulmasını sağlar (116). Ayrıca tek başına 2-D mamografiye kıyasla DBT kullanımıyla kanser tespit oranının arttığı doğrulanmıştır. Bu avantajların özellikle 50 yaş altı, yoğun meme parankimine sahip kadınlarda, ele gelen meme kitlesi bilinen kadınlarda, spiküle kitleler ve asimetri içeren lezyon tiplerinde belirgin olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (124–129). DBT neredeyse her zaman dijital mamografiyi de içeren bir muayenenin parçası olarak yapılabilir fakat DBT görüntülerine ek olarak standart 2 boyutlu görüntüler elde edilirse doz artırılır. Muayenenin dijital mamografi kısmı, 2D mamografi veya DBT verilerinden sentezlenmiş görüntü şeklinde olabilir. Mevcut veriler, bu sentetik görüntülerin standart tam alan dijital görüntüler kadar iyi performans gösterdiğini göstermektedir (128).

Kontrastlı mamografi; son yıllarda US ve MRG'ye bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Aynı anda hem mamografi bilgisi hem de kontrastlanma özelliği verilerinin elde edilebilmesi büyük avantajdır. Kontrastlı mamografi incelemesi; MRG'ye kıyasla daha kısa inceleme süresi ve lezyonları tespit etmede hassasiyet oranlarına sahip olup ayrıca MRG'dan daha ucuz olması gibi avantajları nedeni günlük kullanımda tercih edilebilirliğini artırmıştır (130–132). Ülkemizde ise sağlık uygulama tebliği (SUT) ödemelerinin tanımlanmaması nedeniyle rutin kullanıma henüz girmemiştir.

2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme MRG mevcut klinik görüntüleme modaliteleri arasında meme kanserinin saptanması için en yüksek duyarlılığa sahip modalite olup meme görüntüleme uygulaması için vazgeçilmezdir. Mamografi ve US'de saptanan malignite kuşkulu lezyonların preoperatif evrelemesi, hastalık yayılımının belirlenmesi, ipsilateral ve kontralateral memede ek tümör odaklarının saptanmasında, meme koruyucu cerrahi aday olgularda cerrahi tipini belirlemede ve neoadjuvant kemoterapi uygulanan olgularda tedaviye cevabı değerlendirmede MRG diğer görüntüleme yöntemlerinden öne çıkmaktadır (133). Preoperatif meme MRG değerlendirmeleri özellikle meme koruyucu cerrahi prosedürü uygulanacak olgularda yeniden cerrahi oranlarını önemli ölçüde düşürmüştür (134). Ayrıca meme MRG'nin diğer bir endikasyonu de primeri bilinmeyen karsinom metastazı (lenfatik) varlığında primer tümörü bulmaya yönelik görüntülemedir. Çünkü meme MRG okült kanserleri %60 oranında gösterir.

Aksiller patolojik lenf bezi varlığında aynı taraf memede primer kanser tespit edilmediğinde radyoterapi uygulanması mastektomi kadar güvenli hastalıksız sağkalım sonuçları verir, bu sebeple meme MRG incelemesi bu hasta grubunda gereksiz mastektomileri önler (135). Diğer bir önemli meme MRG endikasyonu ise “problem çözücü yöntem olarak

meme MRG” dir. US ve mamografi ile açıklanamayan asimetrik doku varlığında, açıklanamayan meme başı akıntılarında problem çözücü yöntem olarak meme MRG kullanılır.

2.6.4.1.Meme MRG Görüntüleme Tekniği, Protokolleri, Değerlendirmesi

Meme MR görüntülemeye yeterli rezolüsyonda görüntü elde etmek için en az 1,5 Tesla (T) alan kuvveti kullanmak gereklidir. Tanısal görüntüler elde etmek için özel meme koillerinin kullanılması zorunludur. Hasta meme koillerinin girintilerinde serbest kalacak şekilde yüzüstü pozisyonda yatırılır. Bu yöntem meme dokusunun basınç uygulanmadan serbest bırakılarak parankim anormalliklerinin tespitini kolaylaştırır ve solunumun neden olduğu hareket artefaktlarını önler.

Bir meme koili en az dört kanallı olmalıdır fakat güncel tasarımlarda 16 veya daha fazla kanallı koiller ve bazen de koltuk altı bölgesi için özel kanallar bulunur. Daha fazla kanala sahip koiller ile daha yüksek bir sinyal-gürültü oranı (SNR) elde edildiği kabul edilebilir (133).

Ayrıca yeni nesil meme koilleri girişimsel prosedürlere uygun hale getirilmiş olup MRG eşliğinde biyopsiye olanak sağlamaktadır.

Kardiyak ve solunum hareketlerine bağlı meme görüntüleme sırasında faz kodlama yönünde oluşabilecek artefaktları azaltmak için faz kodlama sagittal ve koronal görüntülerde süperiordan inferiora, aksiyel görüntülerde soldan sağa seçilmelidir. Morfolojik değerlendirme için, T1 ağırlıklı aksiyel görüntülerin kesit kalınlığı 2,5 mm'den az, düzlem içi piksel boyutu 1×1 mm den daha düşük olmalıdır.

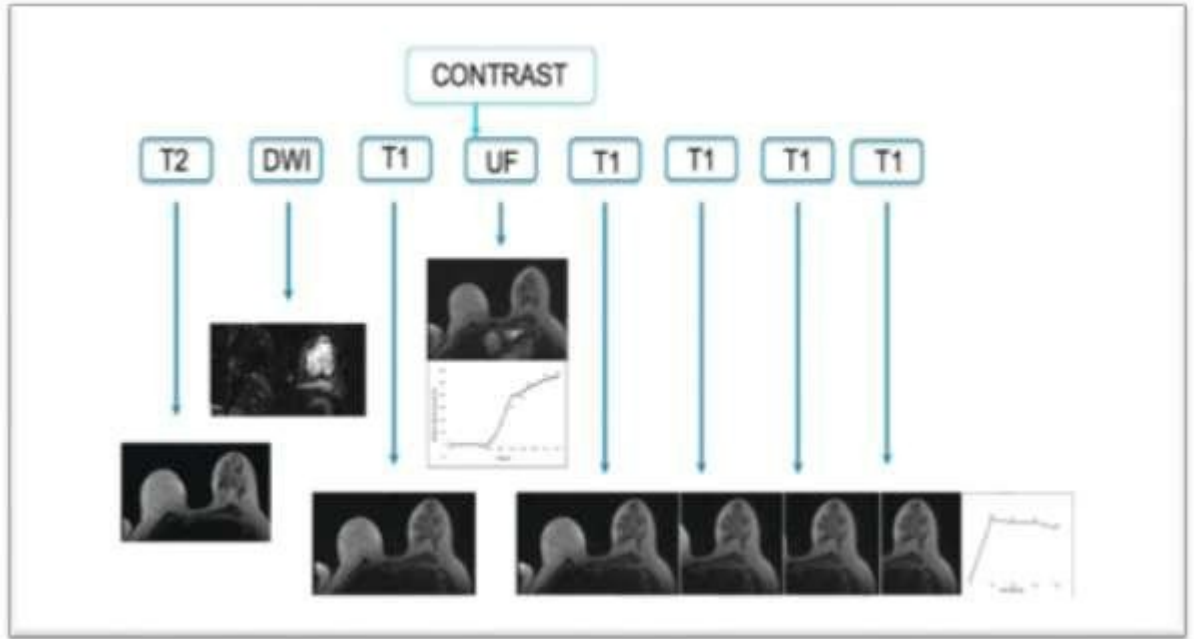
Meme MRG'nin temeli ve vazgeçilmezi T1 ağırlıklı (T1A) kontrastlı görüntülemedir, ancak lezyon karakterizasyonunu iyileştirmek için difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve kontrastsız yağ baskılı ya da yağ baskısız T1A görüntüler, T2 ağırlıklı (T2A) görüntülemenin rutin olarak yapıldığı multiparametrik inceleme yapılıır. T2 ağırlıklı görüntüleme kistlerin kolay görüntülenmesini, lezyon morfolojisinin daha iyi tanımlanmasını sağlar. Ayrıca T2A görüntüleme meme parankiminde perifokal veya prepektoral ödemin gösterilmesini sağlar. Çeşitli çalışmalar, T2A görüntülemenin tüm bu avantajları sayesinde benign ve malign lezyonların farklılaşması için MRG özgülüğünü arttırdığını bildirmiştir (136–138).

Dinamik kontrastlı inceleme, intravenöz yoldan 0.1 mmol/kg kontrast madde, tercihen 2ml/sn hızında, otomatik enjektör kullanılarak uygulanır. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben yaklaşık 20 mL'lik bir bolus salınle damar lümeni yıkanmalıdır. Kontrast madde verilmesinden itibaren 60-90 sn sürelerle 5 ila 7 dakikaya kadar devam eden seri T1A görüntüler elde olunur. Kontrastlanma paterni, zaman sinyal yoğunluk eğrileri şeklinde yansıtılır; plato çizen veya artan dinamik eğri en sık benign lezyonlarda görülürken, malign lezyonlarda erken kontrastlanma ve yıkanma yaygındır (139). Zaman-sinyal yoğunluğu eğrilerinin ROI tabanlı ölçümü, bir lezyonun

tamamına yakınıni içeren kontrastlanma dağılımını gösteren renkli harita katmanlarını oluşturan, çizim ROI'lerinin yerini alan ve zaman-sinyal yoğunluğu eğrileri üreten yazılım programları da geliştirilmiştir.

Maligniteler artan hücre yoğunluğu nedeniyle azalmış su difüzyonu gösterir ve bu dokudaki hücre yoğunluğundan etkilenen dokudaki su moleküllerinin rastgele hareketini ölçen diffüzyon görüntülemesi (DAG) ile ölçülür. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, özünde T2 ağırlıklı eko-planar görüntüleme dizisine hareket duyarlılaştırıcı gradyanlar (b faktörleri) uygulanarak gerçekleştirilir (140,141).

Tablo 5: Standart MRG protokolü.

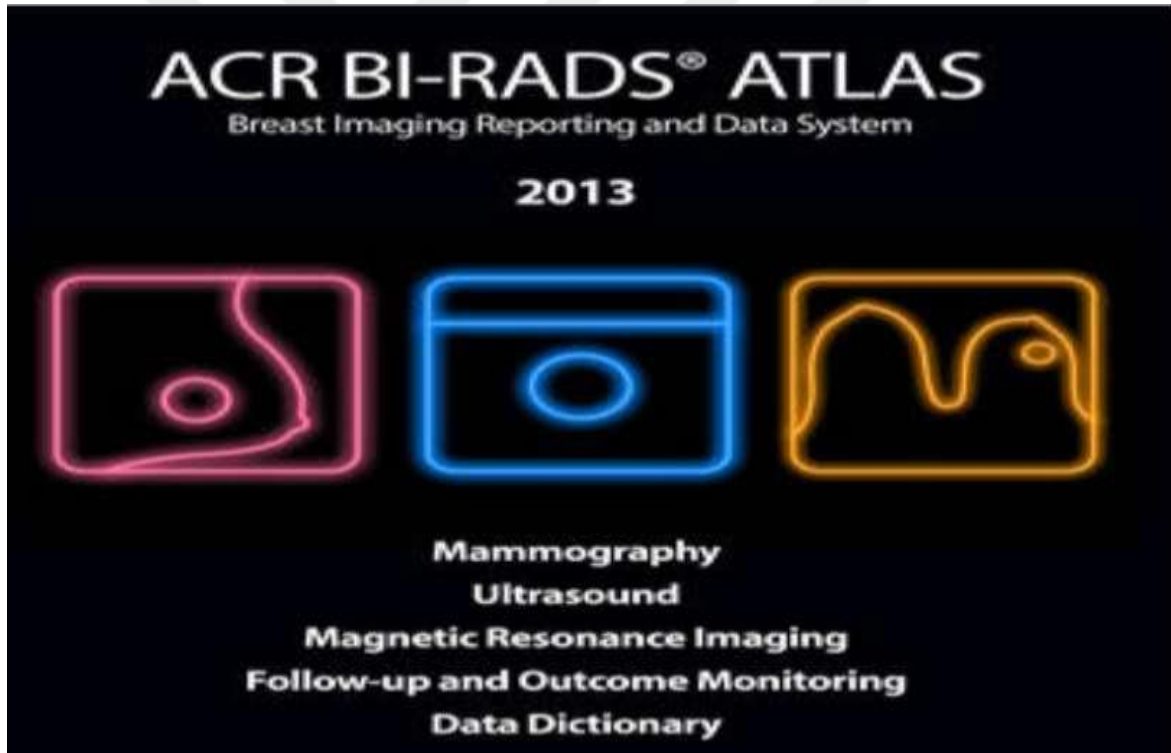


(Breast MRI: State of Art, 10.1148/radiol.2019182947)

Meme MRG raporlaması, ACR tarafından Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) ile standartlaştırılmıştır(150). Kılavuzda son güncelleme 2013 yılında yapılmış olup halen günlük sınıflamada BI-RADS 5. versiyon baz alınmaktadır (Şekil 6).

Bu kılavuz tanımlanan morfolojik ve kinetik özelliklerin analizine dayanarak, radyolog 0'dan 6'ya kadar bir değerlendirme/BI-RADS puanı verilmesini sağlar. BI-RADS sözlüğü, bireysel özelliklerin/ risk faktörlerin oluşturduğu “malignite olasılığı” hakkında ise bilgi sağlamaz. Sınıflandırmaya yardımcı olmak ve ortak dil kullanımı için geliştirilmiş bu kılavuzda belirtilen özellikler bir karar ağacı oluşturmayı, o da standardize rapor oluşturmaya olanak verir. Bu sayede daha tecrübesiz değerlendiricilerin de başarı oranını artırır. Aşağıdaki tabloda güncel BI-RADS versiyonun MRG sınıflaması gösterilmiştir (Tablo 6).

Şekil 6 : BI-RADS 5. Versiyon



Tablo 6 : BI-RADS 5. Versiyon MRG Tablosu

MAGNETIC RESONANCE IMAGING			
Amount of fibroglandular tissue (FGT)	a. Almost entirely fat b. Scattered fibroglandular tissue c. Heterogeneous fibroglandular tissue d. Extreme fibroglandular tissue		Associated features
Background parenchymal enhancement (BPE)	Level	Minimal Mild Moderate Marked	Nipple retraction Nipple invasion Skin retraction Skin thickening Skin invasion Direct invasion Inflammatory cancer Axillary adenopathy Pectoralis muscle invasion Chest wall invasion Architectural distortion
	Symmetric or asymmetric	Symmetric Asymmetric	
Focus			Fat containing lesions
Masses	Shape	Oval Round Irregular	Lymph nodes Normal Abnormal Fat necrosis Hamartoma Postoperative seroma/hematoma with fat
	Margin	Circumscribed Not circumscribed - Irregular - Spiculated	Location of lesion Location Depth
	Internal enhancement characteristics	Homogeneous Heterogeneous Rim enhancement Dark internal septations	Kinetic curve assessment Signal intensity (SI)/time curve description Initial phase Slow Medium Fast Delayed phase Persistent Plateau Washout
Non-mass enhancement (NME)	Distribution	Focal Linear Segmental Regional Multiple regions Diffuse	Implants Implant material and lumen type Saline Silicone - Intact - Ruptured Other implant material Lumen type - Single - Double - Other
	Internal enhancement patterns	Homogeneous Heterogeneous Clumped Clustered ring	Implant location Retroglandular Retropectoral Abnormal implant contour Focal bulge Intracapsular silicone findings Radial folds Subcapsular line Keyhole sign (teardrop, noose) Linguine sign Extracapsular silicone Breast Lymph nodes Water droplets Peri-implant fluid
Intramammary lymph node			
Skin lesion			
Non-enhancing findings	Ductal precontrast high signal on T1W Cyst Postoperative collections (hematoma/seroma) Post-therapy skin thickening and trabecular thickening Non-enhancing mass Architectural distortion Signal void from foreign bodies, clips, etc.		

2.6.4.2. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Meme Görüntüleme

Meme kanserinde görüntüleme, hastalığın boyutunu ve tümör yükünü belirlemede önemli rol oynar. Çok sayıda çalışma, yeni meme kanseri tanısı alan hastalarda hastalığın gerçek boyutunu belirlemede standart mamografi veya ultrason görüntülemeye kıyasla daha fazla duyarlılığı nedeniyle MR görüntülemenin meme koruması için uygun adayları seçmeye yardımcı olma ve cerrahi planlamayı iyileştirme, tam hastalık rezeksiyonu olasılığını artırma potansiyeli olduğunu göstermiştir (142,143).

Meme MR görüntüleme ile hastalığın daha doğru lokal evrelendirilmesi, preoperatif tedavi yönetimini, dolayısıyla cerrahi ve total tedavi sonucunu iyileştirir. MR görüntüleme, yeni teşhis edilmiş meme kanseri olan kadınların yaklaşık %16'sında mamografi ve klinik muayene için gizli olan ek hastalık bölgelerini tespit eder. Bu doğru tespit oranının artmasının doğrudan bir sonucu olarak daha yüksek tümör negatif cerrahi sınır oranlarına ulaşılabilir (143,144).

Tedaviye yanıt değerlendirme rezidüel tümör boyutunu değerlendirmede dinamik meme MRG, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla biyopsi ve fibrozis ilişkili parankimal değişiklikleri ayırmadaki başarısı nedeni tercih edilen yöntemdir.

Tedaviye yanıtı değerlendirmede tümör uzun çapı, tümör hacmi ve kontrastlanma kinetiğindeki değişiklikler araştırılmış olup, fonksiyonel yöntemler, DAG yöntemleri ve moleküler görüntüleme yöntemleri üzerindeki araştırmalar da sürmektedir.

Kanser tedavisine yanıtı değerlendirme kriterleri ilk kez 1981'de yılında DSÖ tarafından yayınlanmış olup bunu 2000 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (The European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute, NCI) tarafından geliştirilen solid tümörler için standardize edilmiş cevap değerlendirme kriterleri RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1,0) takip etmiştir. Son olarak RECIST kriterleri Ocak 2009'da RECIST 1,1 olarak revize edilmiştir (Tablo 7). Buna göre tedavi öncesi incelemede belirlenen hedef lezyon en uzun boyutunda tedavi sonrasındaki değişim ele alınarak NAKT'ye radyolojik yanıt durumu tanımlanır.

Tablo 7 : RECİST 1,1 kriterleri

TAM YANIT	Tüm hedef lezyonların ortadan kalkması
PARSİYEL YANIT	Tümörün en uzun çapındaki %30 ve üzerinde küçülme
PROGRESİF HASTALIK	Tümörün en uzun çapında %20 ve üzerindeki artış – tümör çapında 5 mm'lik artış / yeni lezyon ortaya çıkması
STABİL HASTALIK	Tümör çapında %20'den az artış veya %30'dan az küçülme

2.6.4.3.Dinamik Meme MRG'da Meme Parankim Kontrastlanması, Etkileyen Faktörler, Değerlendirme Yöntemleri

Normal fibroglandüler doku kontrastlanması, radyolog tarafından postkontrast erken faz T1A çıkarmalı görüntülerle değerlendirilir ve “minimal, hafif, orta veya belirgin” olmak üzere, BI-RADS atlasına göre 4 farklı nitel sınıflama yapılır(138). MPK'nin kantitatif ölçümü ise daha

az öznel olup daha kolay tekrarlanabilme avantajı sağlamaktadır. MPK'yi nicel olarak değerlendirmek için literatürde tanımlanan çeşitli yaklaşımlar varken, merkezler arası görüntüleme protokollerindeki çeşitlilik nedeniyle MPK'yi ölçmek için henüz standart bir yöntem kullanılmamaktadır (145).

Meme parankim kontrastlanmasının, zemin içerisinde bazı kitlesel olmayan kontrastlanma gösteren malign lezyonları ve DKİS lezyonlarını gizlediğini bu nedenle dinamik MR başarısını düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (146,147).

Kontrast enjeksiyonundan sonra MPK zamanla artar ve kontrast sonrası geç serilerde (5.- 6. Dk) pik seviyesine ulaşır. Bu nedenle malign kriterler gösteren lezyonların - internal erken ve hızlı kontrastlanma özelliğinden yararlanmak için- dinamik serinin erken evresinde (kontrast sonrası 1. - 2. Dk) değerlendirilmesi önerilir (133).

MPK düzeylerinin cinsiyet hormonlarından etkilendiği bilinmekte olup premenopozal kadınlarda adet döngüsü boyunca değişkenlik gösterdiği tanımlanmıştır. Tipik olarak en düşük MPK düzeylerinin adet döngüsünün ikinci haftasında görüldüğü bilinmektedir (148,149).

Ayrıca bilateral salpingoofektomi uygulanan BRCA 1 veya 2 mutasyon taşıyıcılarında yapılan bir çalışma, bilateral salpingoofektomi uygulanmayan kadınlara göre sonraki MRG'lerde fibroglandüler doku hacminde MPK'dan daha fazla azalma sergilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca postmenopozal dönemdeki kadınların, premenopozal döneme kıyasla daha düşük MPK seviyeleri sergilediği gösterilmiştir (150,151).

Bunlar dışında meme kanseri nedeni aromataz inhibitörlerin ve selektif östrojen reseptör modulatorleri ile tedavi edilen olgularda antiöstrojenik etkiyle ilişkili azalmış MPK oranları bildirilmiştir (152).

Son zamanlarda kontralateral profilaktik mastektomi geçiren meme kanseri tanısı yeni konmuş 80 kadında yapılmış bir çalışma sonuçları, patolojik incelemede daha yüksek mikrovasküler yoğunluk, endotelyal CD34 değerleri ve vasküler endotelyal büyüme faktörü varlığını ortaya koymuş olup, preoperatif görüntüleme kontralateral memede daha yoğun fibroglandüler doku, daha yüksek kalitatif MPK seviyelerini göstermiştir (153).

2.7.Erken Evre Meme Kanseri Tedavi Algoritması, Neoadjuvan Tedavi Uygulamaları

Günümüzde meme kanseri tedavisinde, hastalığın biyolojisinin anlaşılması, alt tipler arasındaki prognostik faktörlerin farklılığının tanımlanması gibi yenilikler temeline dayanarak, büyük gelişmeler kaydedilmiştir(154).

Tüm bu gelişmelerin ışığında neoadjuvan tedavi, erken dönem meme kanseri için giderek daha fazla tercih edilen tedavi seçeneklerinden biri olmuştur. Neoadjuvan yönetim, genel yanıtın



prediktif ve prognostik faktörlerini belirlemek veya bireysel tümör biyolojisi hakkındaki bilgileri artırmak gibi bazı benzersiz sonuçları getirir. Yardımcı tedaviye eşdeğer etkiye sahip bu tedavi yöntemi ile meme koruyucu cerrahiyi arttırmak, tümör yanıtını değerlendirmek, patolojik yanıtı göre prognoz oluşturup yetersiz yanıt durumunda hastalar için "ikinci bir fırsat" gibi olanaklar sağlanmaktadır. Ayrıca aksiller tutulum varlığında tedavi sonrası sentinel lenf düğümü biyopsisiyle saptanan metastaz oranları azalmıştır (155).

Neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıtı ulaşmak, özellikle HER2 pozitif ve TN meme kanseri tipleriyle ve uzun vadeli klinik yarar ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak neoadjuvan tedavi süreci, hastalığın biyobelirteçleri ve prognostik faktörlerin varlığının tanımlanması için de güçlü bir ortam sağlamaktadır.

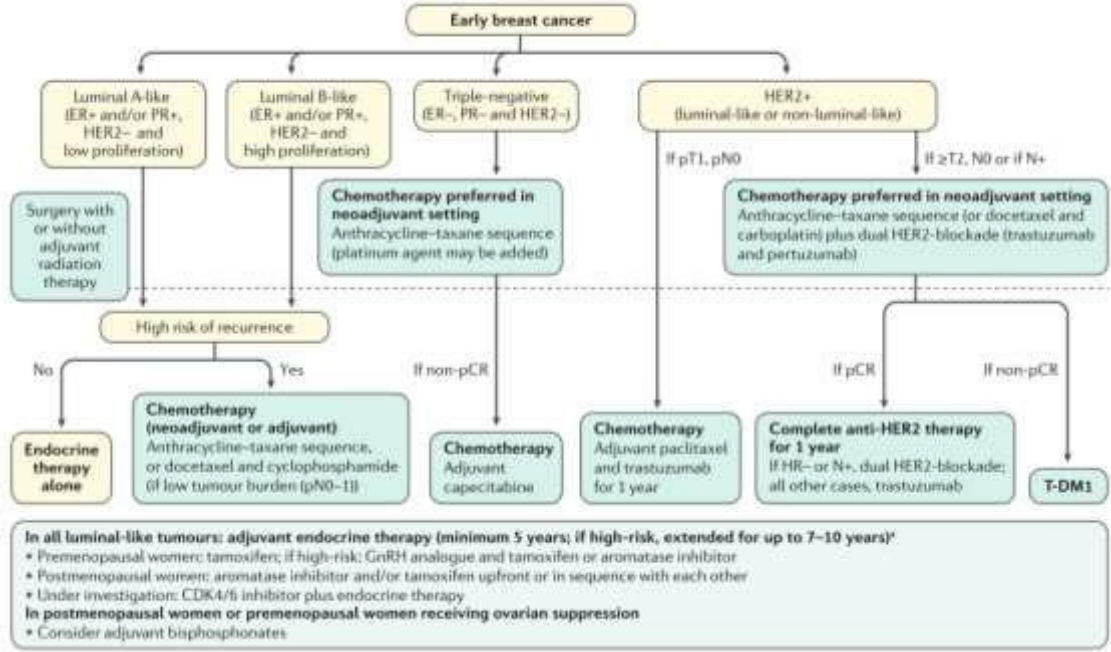
Ayrıca radikal cerrahiden kaçınarak hastanede kalış süresi dolayısıyla hastane enfeksiyon riskini ve maliyetini azaltmak da diğer bir fayda sağladığı noktadır. Kanser hücrelerinin tedaviye duyarlılığının in vivo testine izin vererek tedavi etkinliğinin objektif olarak değerlendirilebilir ve tedaviye yanıt alınamayan durumlarda tedavinin değiştirilmesine imkan sağlar. Böylece adjuvan tedavi döneminde de etkisiz tedaviden kaynaklanan yan etkiler önlenabilir.

AJCC'nin 8. Versiyonu ile birlikte evrelemeye dahil edilen prognostik belirteçler NAKT aday olabilecek hasta grubu oranını artırmıştır. Bu nedenle meme kanserinin en iyi yönetimi, hastalığa çok disiplinli bir yaklaşımı gerektirmektedir. Neoadjuvan tedavi için hasta bazında tümör boyutu, moleküler özellikler, lenf nodu tutulum varlığı, hasta performans durumu ve eşlik eden komorbiditeler gibi çoklu faktörlerin multidisipliner komite tarafından göz önünde bulundurularak, hastaya tedavi yönetiminin avantajları ve dezavantajları sunularak ortak karar verilmesi en doğru yaklaşım olacaktır (156).

Son veriler ışığında erken dönem meme kanserinin yönetiminde çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Bireysel teşhis veya tedavi seçeneklerinin mevcudiyeti, sağlık uygulama tebliği (SUT) ödemesi ülkelere göre farklılık gösterebilir. Aşağıdaki tabloda ana hatlarıyla erken dönem meme kanseri yönetimi gösterilmiştir (Tablo 8). Genel yaklaşımda TN ve HER2 + erken meme kaserinde NAKT alt tipe özgü standarttır ve NAKT'yi cerrahi takip eder. Tam yanıt (pCR) elde edilememesi durumunda adjuvan kemoterapi eklenir. Ayrıca ER ve/veya PR pozitif hastalarda NAKT'ye ek olarak endokrin tedavisi önerilmektedir (5).

Ayrıca erken dönem kanserlerde eğer imkan varsa prognostik önem arzeden immunohistokimyasal (Oncotype Dx, MammaPrint gibi) markır panelleri tedavi kararı öncesi yapılmalıdır, buna göre düşük riskli olarak sınıflandırılan 0-3 adet aksiller LN pozitifliği bulunan olgularda NAKT atlanabilir. Fakat yüksek riskli olgulara NAKT eklenmesinin prognostik önemi vardır (5) .

Tablo 8: Erken Dönem Meme Kanserinin Tedavi Yönetimi Algoritması.



Kaynak : 10.1038/s41572-019-0111-2

3. GEREÇ VE YÖNTEM

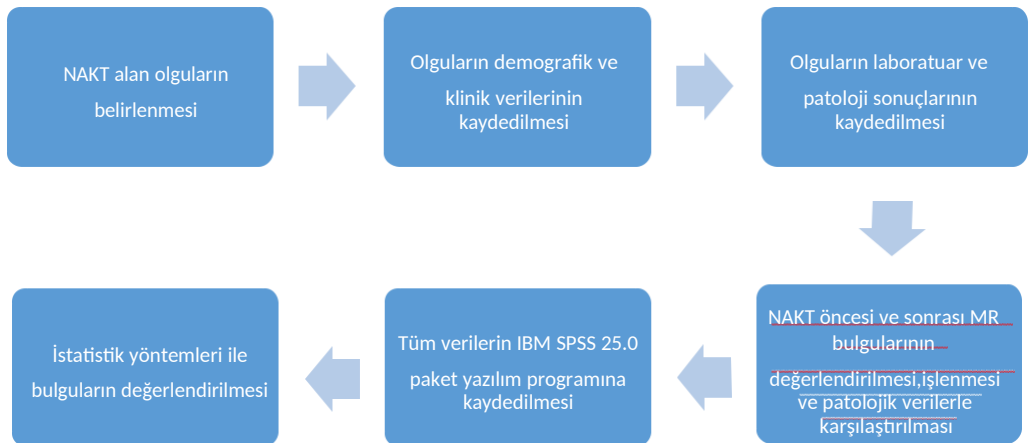
Üniversitemiz Etik Kurulunun 10.06.2020 tarihinde yapmış olduğu toplantıda 20-6T/38 sayılı karar ile onay alınmasını takiben Ocak 2011-Şubat 2020 tarihleri arasında lokal ileri meme kanseri tanısı alan ve/veya neoadjuvan kemoterapi adayı olarak kabul edilen, NAKT öncesi ve sonrasında tedavi takibi için MRG incelemesi yapılması amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmiş 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastane PACS sisteminde arşivlenmiş olan radyoloji görüntüleri retrospektif olarak gözden geçirilmiş olup, kesitsel ve arşiv tarama türünde bir araştırma yapılmıştır. Araştırma tek merkezli olup Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir kurumdan hizmet alımı, destek veya işbirliği yapılmamıştır.

3.1.Çalışma Grubu

Çalışmaya dahil edilen 90 olgudan 3'ünde bilateral meme kanseri saptanması nedeniyle, her iki meme lezyonu ayrı birer lezyon olarak kabul edilmiş olup sonuç olarak çalışmada 90 hasta 93 lezyon çalışma grubunu oluşturmuştur.

Retrospektif olarak hastaların NAKT öncesi ve NAKT sonrası elde olunan, PACS sisteminde arşivlenmiş olan meme MRG görüntüleri incelendi. Lezyonların meme MRG özellikleri, olguların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen meme parankim tipi ve parankim kontrastlanma paternleri belirlendi, hastaların demografik bilgileri, geçirdiği cerrahi tipi, kalın iğne biyopsisi ve cerrahi materyalin patolojik inceleme verilerine hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS)'den ulaşıldı. Çalışma izlem şeması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3).

Şekil 7 : Çalışma İşlem Şeması



Arşiv tarama sürecinde hastaların çalışmadan çıkarılma kriterleri şunlardır;

- 18 yaşından küçük olgular
- İlk meme MR görüntülemesi, ilk kemoterapi kürü alındıktan sonra yapılan olgular
- İlk görüntüleme öncesinde veya sırasında karşı memeye girişim, operasyon ve RT uygulanan olgular ile sistemik KT öyküsü mevcut olgular
- Meme protezi mevcut olgular
- Erkek olgular

Tüm hastaların yaş, menopoz durumu (premenopozal/postmenopozal), hormonoterapi öyküsü (var/yok), aile öyküsü (50 yaşından önce meme kanseri tanısı alan 1.-2.derece yakını varlığı), doğum öyküsü (var/yok) , geçirilen cerrahi tipi (parsiyel mastektomi/total mastektomi) verilerine hasta bilgi yönetim istemi (HBYS)'nden ulaşıldı.

3.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği ve Planlaması:

Kontrastlı MRG tetkikleri pron pozisyonunda, memeye kompresyon uygulanmadan, yalnızca hareket artefaktını önlemek amacıyla yastıkçıklar ile desteklenerek, 1.5 Tesla (Magnetom symphony, SIEMENS) cihazlarda özel yüzeyel meme koili (4 kanallı ve 8 kanallı) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tüm incelemelerde iv yoldan kontrast madde olarak 0,1 mmol/kg Gadovist (gadobutrol, BAYER) veya 0,2 mmol/kg Dotarem (gadoterik asit,Guerbet) kullanılmıştır. Kontrast madde 2.5-3ml/sn hız ile verilmiş olup takiben 60 sn arayla 6 adet postkontrast dinamik aksiyel görüntüleme yapılmıştır. Kontrast enjeksiyonu bittikten sonra 20 ml iv bolus şeklinde salin infüzyonu uygulanmıştır.

Tüm olgularda Spin eko (SE) T2 ağırlıklı yağ baskılamalı (Tirm), gradient eko T1 (flash) ağırlıklı yağ baskılamasız aksiyel kesitler, ardından dinamik kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı sekansta seri görüntüler elde olundu. Bu görüntülemeler için iki ayrı 1.5 Tesla MR cihazında kullanılan parametreler şöyledir: Magnetom symphony (SIEMENS) MR cihazında; kontrast enjeksiyonu öncesi yağ baskısız T1 ağırlıklı sekanslar için “TE: 1.65 msn , TR: 4.38 msn, kesit kalınlığı 2 mm; FOV 280 mm”; yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslar için “TR: 4700 msn, TE: 70 msn, kesit kalınlığı 3 mm, FOV 280 mm” olarak; Magnetom Amira (SIEMENS) MR cihazında yağ baskısız T1 ağırlıklı sekanslar için “TE: 2.39 msn , TR: 6.49 msn, kesit kalınlığı 1,4 mm; FOV 360 mm”, yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslar için “TR: 4390 msn, TE: 63 msn, kesit kalınlığı 4 mm, FOV 340 mm ” olarak uygulanan görüntüler elde edildi. Dinamik seriler için iv yoldan kontrast madde verildikten sonra Magnetom symphony (SIEMENS) MR cihazı için

“Flip Angle: 10, FOV: 280 mm kesit kalınlığı: 2 mm”, Magnetom Amira (SIEMENS) MR cihazında ise “Flip Angle: 20, Phase FOV: %100, FOV: 360 mm kesit kalınlığı: 1,4 mm” olarak seçilmiştir. Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslar için prekontrast görüntüyü takiben postkontrast aralıksız her kesit için toplam 6 görüntü alındı. İncelemeler sonrası alınan konvansiyonel sekanslarda dinamik görüntüler üzerinden MRG cihazının konsolunda yer alan özel bir yazılım aracılığı ile subtraksiyon (çıkartma) programı kullanılarak, kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrastlı görüntülerden çıkarıldı. Böylece kontrastlanma profilinin ortaya konmasına yardımcı çıkarmalı seriler elde edildi.

Çalışmamızda meme MRG incelemelerinde DAG imajlar değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Klinik ve radyolojik özelliklerine göre NAKT adayı olarak belirlenen olgulara tedavi başlamadan önce ve tedavi bitiminde dinamik MRG incelemesi yapıldı. Son kemoterapi kürü ile ikinci dinamik meme MRG incelemesi arasında ve cerrahi operasyon ile ikinci dinamik meme MRG incelemeleri arasında en az 1, en fazla 4 hafta vardı.

NAKT protokolü, 4 kür adriamisin-siklofosfamid ve 12 hf paklitaksel kombinasyonunu içeriyordu. HER2 pozitif (HER2 +) hastalara trastuzumab tedavisi uygulandı.

3.3. Patolojik Değerlendirme:

Tüm lezyonların NAKT öncesi kalın iğne biyopsi materyallerinden elde edilen patoloji verileri kaydedildi. Her lezyon için ER, PR ve cERB-B2 reseptör tayini, Ki-67 indeksi immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş idi. Tümörlerin immünohistokimyasal (İHK) analizinde, % 1 den fazla boyanmış tümör hücresi çekirdeğinin gösterilmesi durumunda ER ve PR pozitif olarak sınıflandırıldı. HER2 durumu biyopsi yapılan dokunun İHK ve/veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi ile belirlendi. İmmünohistokimyasal analizde 3(+)’lik pozitif, 0 ile 1(+)’lik ise negatif kabul edildi. Sonuç 2(+) olarak elde edilirse patolojik spesmen FISH yöntemi ile HER2 gen amplifikasyonu için değerlendirildi.

Hastalar reseptör alt gruplarına göre Luminal A (ER+, PR +/- ve HER2- veya ER+, PR +/- ve HER2+ ve Ki-67≤%14), Luminal B (ER+, PR +/- ve HER2+, Ki-67>%14), HER2+ (ER-, PR +/- ve HER2+) ve tüm reseptörlerin negatif olduğu TN (ER-, PR - ve HER2-) alt gruplarına ayrıldı. Ayrıca biyopsi materyallerinden hesaplanan tümörün Modifiye Bloom Richardson Derecesi (MBR), nükleer derecesi kaydedildi.

Kemoterapi sonrasında cerrahi uygulanan olguların mastektomi materyallerine ait patoloji raporlarından rezidü invaziv/mikroinvaziv tümör dokusu varlığı (var/yok), ‘karsinoma in situ’ varlığı (var/yok) değerlendirildi. NAKT’ye patolojik yanıtta invaziv/mikroinvaziv odak yokluğunda, ‘karsinoma in situ’ varlığı rezidü olarak kabul edilmedi.

Bunun dışında yalnızca biyopsi ve mastektomi materyallerine ait preparatlar 10 yıl tecrübeli meme patoloğu tarafından, aksiller lenf bezi tutulumu statüsü dahil edilmeden yalnız meme dokusu için yeniden değerlendirildi ve buna göre NAKT'ye patoloji cevabı 'tam patolojik yanıt (pCR-invaziv hastalık yok)' veya 'tam olmayan patolojik yanıt (non-pCR-invaziv hastalık var)' olarak gruplandırıldı.

Biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile invaziv duktal, invaziv lobuler karsinom ve diğerleri olarak üç alt gruba ayrıldı.

3.4.Meme MRG Değerlendirme

3.4.1. Meme MRG'de Kalitatif (Görsel) Veri Analizi

Meme MR değerlendirmesi sırasıyla 4 yıl ve 14 yıl meme MRG raporlama tecrübesine sahip 2 radyolog tarafından yapılmış olup anlaşmazlık durumunda fikir birliği sağlanarak rapor edilmiştir. Okuyucular MR imajlarını BI-RADS atlasının 5. baskısını esas alarak değerlendirmiş olup her tetkik için DAG imajlar hariç tüm sekanslara erişim sağlanmıştır.

Radyologlar tüm lezyonların malign patolojik inceleme sonuçlarına sahip olup NAKT uygulanacak hasta grubuna dahil oldukları bilgisine sahiplerdi. Fakat radyologlar nihai patoloji sonuçlarından ve kantitatif radyolojik değerlendirme sonuçlarından haberdar değillerdi.

Radyologlar NAKT öncesi ve NAKT sonrası MR görüntülerinde öncelikle prekontrast T1A imajları kullanarak meme parankiminin fibroglandüler doku yoğunluğuna göre tipini (A: Yağdan zengin meme parankim paterni, B:Dağınık fibroglandüler doku içeren meme parankim paterni, C: heterojen yoğun meme paterni, D: fibroglandüler dokudan zengin meme paterni) belirlediler. Ardından intravenöz (iv) kontrast madde enjeksiyonunu takiben dakika başı alınmış (1.dk - 6.dk) aksiyel T1A sekanslarda, dinamik görüntüler üzerinden MRG cihazının konsolunda yer alan özel bir yazılım aracılığı ile subtraksiyon (çıkartma) programı kullanılarak oluşturulmuş, kontrastlanma profilini gösteren çıkarmalı serilerden yararlanarak poskontrast 2.dk görüntüler ile meme parankiminin bazal kontrastlanma paternini (minimum, hafif, orta, belirgin) tanımladılar. Bunun yanında, tümör tipi kitlesel-kitlesel olmayan-mikst tip olarak değerlendirildi. Ayrıca tümörün tedavi öncesi incelemede en uzun boyutu ölçülmüş olup takip incelemede -rezidü tümör varlığı durumunda- yine en uzun boyut gözlemciler tarafından manuel olarak ölçülüp kaydedildi. En uzun boyut erken dönemde (2. dk) kontrastlanmayan dokunun araya giren alanları da dahil olmak üzere, patolojik kontrastlanma kabul edilen alanın en büyük boyutu olarak ölçüldü. Sonraki tüm MR görüntüleme incelemeleri için aynı ölçüm yöntemi kullanıldı.

NAKT sonrası meme MR incelemede erken dönemde (2. dk), arka parankim kontrastlanmasından çıplak gözle ayrılabilen kontrast tutan lezyon bulunmaması, tam yanıt olarak değerlendirilmiştir.

En uzun boyuttaki değişiklik, tümörün tek bir boyutundaki en büyük değişiklik olarak kabul edildi. Buna göre klinik yanıt kategorileri RECIST 1.1. kriterlerine uygun olarak, şu şekilde tanımlandı;

➤ **Tam yanıt:** Tüm lezyonların kaybolması;

- ▲ Kısmi yanıt: Primer tümörün en uzun çapında en az % 30 azalma;
- ▲ Stabil hastalık: Kısmi yanıt veya ilerleyici hastalık kriterine uymayan değişiklikler;
- ▲ Progresif hastalık : Pirincil tümörün en uzun çapında en az % 20'lik bir artış.

Son olarak her iki meme MRG tetkiki birlikte değerlendirilerek NAKT'ye radyolojik yanıt tam yanıt (rCR) ve diğerleri ise tam olmayan yanıt (non-rCR) olarak gruplanarak not edildi.

Aksiller değerlendirmede MRG bulgularının düşük güvenilir olduğunu gösteren geniş kapsamlı çeşitli klinik çalışmalar (157–159) mevcut olup çalışmamızda meme parankimindeki tümöral rezidü varlığı açısından MRG doğruluğunu ölçmek esas alınmıştır. Bu nedenle nihai yanıt patolojik ve radyolojik değerlendirmede aksiller durum göz önünde bulundurulmadı.

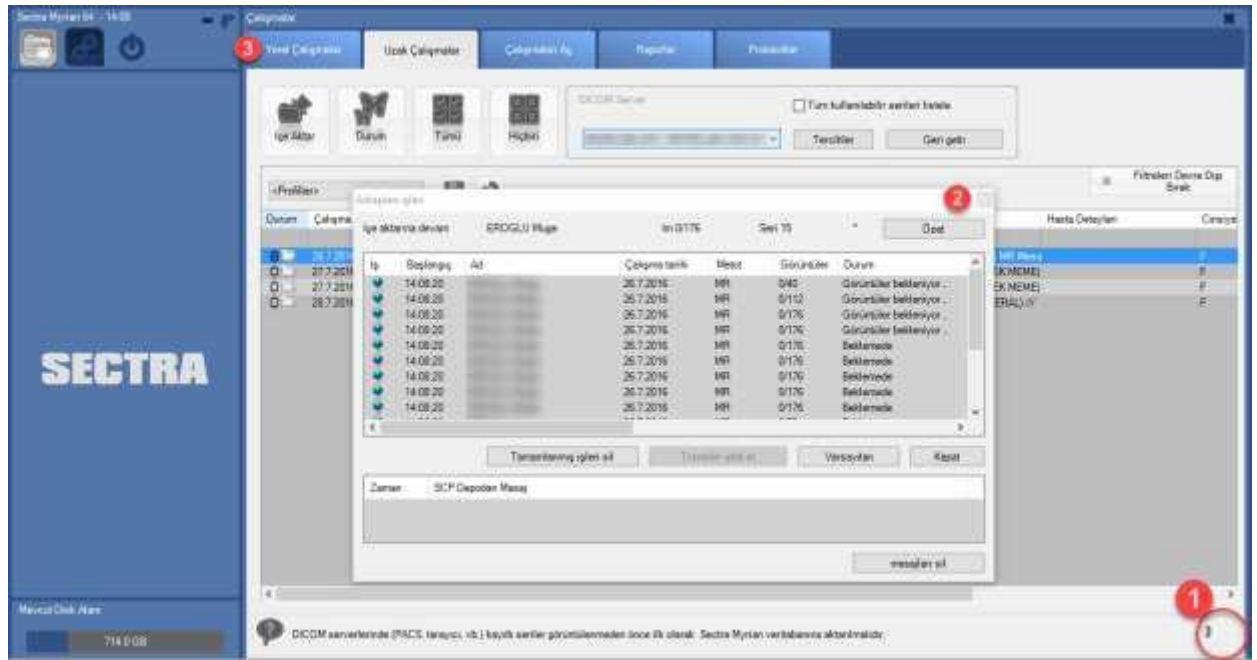
NAKT'den sonra meme MRG analizi (rCR ve non-rCR) ve patolojik yanıt (altın standart) verileriyle karşılaştırıldı. Tedavi sonunda pCR'ye ulaşan hastaları belirlemede dinamik meme MRG doğruluğunu değerlendirmede rCR olguları "pozitif" sonuç olarak kabul edildi. Bu nedenle, gerçek pozitif MRG olguları pCR'yi başarıyla tespit ederken, gerçek negatif olgular ise rezidüel invazif meme karsinomunu başarıyla tespit etti. Yanlış pozitif vakalar MRG ile rCR olarak sınıflandırılan olgular olup patolojik analize göre rezidü invaziv meme karsinomu (non rCR) içeriyordu. Yanlış negatif olgular MRG ile non-rCR ve patolojik analize göre pCR olarak sınıflandırılmış olan olgulardı. Duyarlılık, gerçek pozitif vakaların tüm pCR vakalarına oranı ile ; özgünlük, gerçek negatif vakaların pCR olmayan vakalara oranı ile hesaplandı. Ayrıca MRG doğruluğu, pozitif ve negatif prediktif değerler de hesaplandı.

Radyolojik patolojik uyumsuzluk gözlenen olgularda (yanlış pozitif+yanlış negatif) lezyonların kontrastlanma, şekil özellikleri ve meme parankim kontrastlanma parametreleri değerlendirildi.

3.4.2. Meme MRG'de Kantitatif Veri Analizi

Çalışma grubuna ait tüm dinamik meme MR görüntüleri, gözlemcilerden biri (4 yıllık deneyimli) tarafından görüntü arşivleme ve iletişim sistemi (PACS)'den hacim ve sinyal intenste (SI) ölçümleri için 2. bir iş istasyonuna (Myrian® Intrasure, Montpellier, Fransa) aktarılarak kantitatif analiz gerçekleştirildi (Şekil 8).

Şekil 8 : Çalışmamızda kullanılan PACS sisteminden Myrian® Intrasure yazılımına MRG verilerinin aktarım şeması.

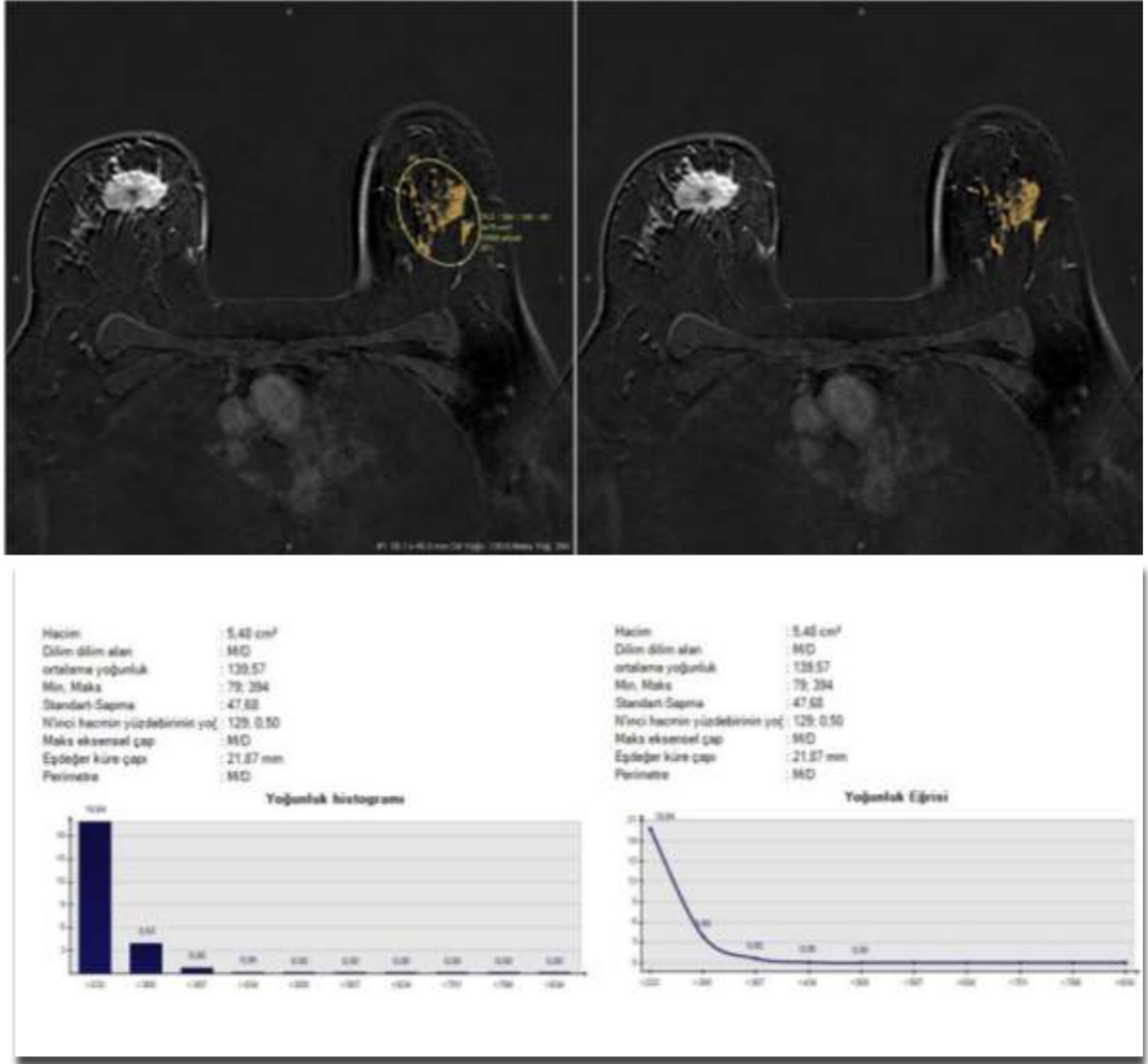


Myrian® Intrasure yazılımı ile MPK nicel değerlendirmesi için daha önce yayınlanmış bir yöntem kullanıldı (160). Erken postkontrast (2. dk) substrakte imajlarda sinyal yoğunlukları (SI) arasındaki farkı ($SI_{post} - SI_{pre}$), prekontrast imajdaki sinyal yoğunluğuna (SI_{pre}) oranlayarak Rvoxel belirledik:

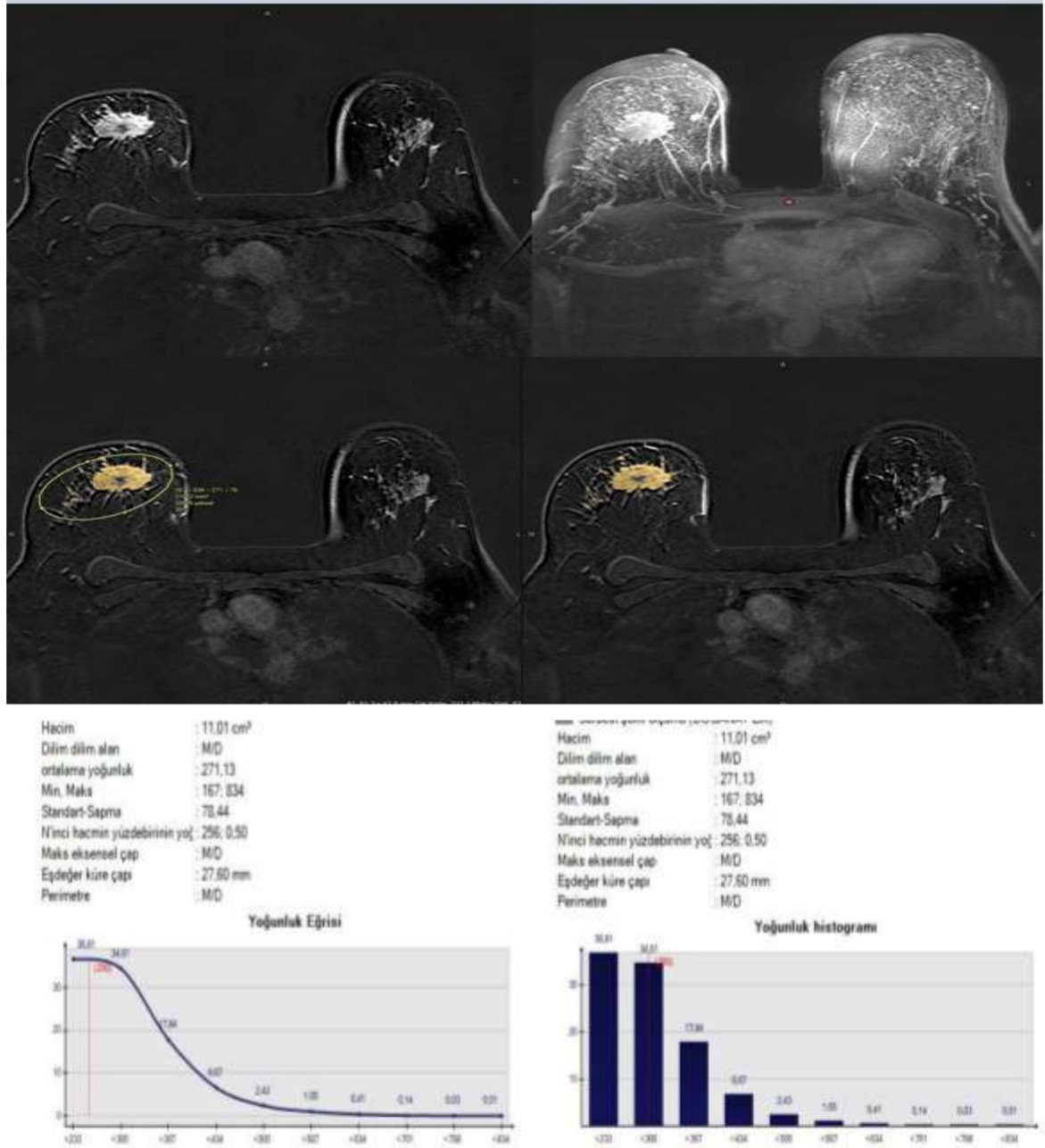
Bu denkleme göre 2. dakika görüntüleri $2 - 0$ olarak hesaplandı.

Daha sonra, hem primer kitle olan memede kitlenin olduğu bölgede , hem de karşı hastalısız memede kitleye karşılık gelen bölgede el ile çizilen ROI dahilindeki kitle ve parankime ait kontrastlanan hacmi belirledik. Bu hacim verisi yine daha önceki çalışmalarda kullanılan %20 eşik değeri kullanılarak bu değer ve üzerinde kontrastlanma gösteren voxel toplamları ile hesaplandı. Bu yöntemle kontrastlanan kitle hacmi ve karşı memede eşik değeri üzerinde kontrastlanan meme parankim değerlerinin hacim içi Rvoxel sinyal değerlendirilmeleri ve bu hacmi oluşturan voksellerin ortalama, minimum, median ve maksimum sinyal yoğunluğu değerleri yazılım tarafından otomatik olarak ölçüldü (Şekil 9,10).

Şekil 9 : MPK'nin ROI ile işaretlenerek kontrastlanan parankim hacim verisinden hesaplanan değerlerin dağılımın gösteren histogram eğrileri.



Şekil 10 : Kitlenin ROI ile işaretlenerek kontrastlanan parankim hacim verisinden hesaplanan değerlerin dağılımını gösteren histogram eğrileri.



3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada NAKT sonrası rCR'yi tespit etmede MRG'nin doğruluğunu değerlendirmek için kullanılan doğruluk, duyarlılık ve özgüllük gibi temel istatistiksel göstergeler hesaplandı. Ayrıca MRG'nin etkinliğini belirlemek için pozitif öngörü (PPV) ve negatif öngörü (NPV) değerleri hesaplandı.

Birden çok faktörün eş zamanlı etkilerini incelemek için çok değişkenli lojistik regresyon kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılığı olarak kabul edildi.

Çalışmada nümerik veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile, kategorik veriler ise frekans ve oran değerleri kullanılarak IBM SPSS Statistics 25.0

(IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla özetlenmiştir. Bu analizlerde de anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Nicel değişkenlerde normallik varsayımı karşılaştırma yapılacak gruplarda ve zaman noktalarında ayrı ayrı olasılık grafikleri ile görsel olarak, Kolmogorov-Smirnov testi ile analitik olarak incelenmiştir. Buna göre nicel değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri Wilcoxon İşaret testi ile incelenmiştir. Bu değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması ise parametrik olmayan yöntem Brunner-Langer model (F1-LD-F1 dizayn) ile, R 3.5.2 yazılımı (R software, version 3.5.2, package: nparLD, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://r-project.org>) yardımıyla analiz edilmiştir.

Nitel değişkenlerin birbiriyle ilişkisi Pearson Ki-kare testi veya Fisher'in tam olasılık testleri ile incelenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastalar ve Tümör Karakteristikleri

Çalışmamıza meme kanseri nedenli neoadjuvan kemoterapi almış 90 olgu dahil edilmiş olup 3 olguda bilateral invaziv meme kanseri mevcut idi. Toplam 90 hastaya ait 93 invaziv malign lezyon çalışma grubunu oluşturmuş olup, kantitatif meme parankim değerlendirmeleri ise tek taraflı meme kanseri olan 87 hastanın verileriyle yapılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan 90 kadının yaş ortalaması 46.03 ± 9.585 olup 24-66 yaş arasında değiştirmektedir. Bu olguların %57.8 (n=58)'i 50 yaş altı, % 42.2 (n=32)'si ise 50 yaş ve üzeridir. Olguların 57 (%63.3)'si premenopozal dönemde iken, 33(%36.7)'ü ise postmenopozal dönemde idi ve 69 (%76.7)'unda doğum öyküsü mevcut idi. HRT öyküsü mevcut hasta sayısı 2 (%2.2) idi. NAKT sonrası olguların 58 (% 64.4)'ine total mastektomi , 32 (%35.6)'sine parsiyel mastektomi uygulandı. Hastaların demografik verileri tabloda belirtilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9 : Hasta Özellikleri

Demografik özellikler	Çalışma grubu (n=90; %)
Yaş (yıl ÷ std. sapma)	46.03 ±9.585 (min: 24; max:66)
Yaş grubu	
■ <50	58 (57.8 %)
■ ≥50	32 (42.2 %)
Menopozal Statü	
■ Premenopozal	57 (63.3 %)
■ Postmenopozal	33 (36.7 %)
HRT Öyküsü	
• Var	2 (2.2 %)
• Yok	88 (97.8 %)
Aile Öyküsü	
• Var	19 (21.1 %))
• Yok	71 (77.9 %)
Doğum Öyküsü	
• Var	69 (76.7 %)
• Yok	21 (23.3 %)
Cerrahi Tipi	
• Total Mastektomi	58 (64.4 %)
• Parsiyel Mastektomi	32 (35.6 %)

HRT: Hormon Replasman Tedavisi; std: standart sapma.

Çalışma grubunu oluşturan lezyonların NAKT öncesi histolojik-moleküler-nükleer özellikleri ile MRG bulguları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 10). Çalışmaya dahil edilen toplam 93 invaziv malign lezyonun tedavi öncesi manuel olarak ölçülen ortalama boyutu 3.97 ± 1.71 cm'dir. Lezyonların 67'si (% 71.04) kitlesel, 15'i (% 16.1) kitlesel olmayan (=nonkitlesel), 11'i (% 11.8) ise kitlesel+nonkitlesel kontrastlanma özelliği göstermekteydi. Lezyonların 77'si (%82.8) İDK, 3 (%3.2) tanesi İLK ve 13 (%14.0) tanesi ise diğer invaziv karsinom (3 mikropapiller tip , 2 apokrin tip, 8 mikst tip) tipindeydi. Moleküler özelliklerine göre lezyonlardan 37'si (%39.8), "Luminal A", 28'i (%30.1) "Luminal B", 14'ü (%15.1) "HER2'den zengin tip" ve 14'ü (% 15.1) ise "Triple Negatif Tip" olarak sınıflandırıldı. Ki- 67 değerleri ortalama±standart sapma olarak hesaplanmış olup 40.3 ± 23.0 idi. Histolojik derece (MBR skoru) olguların %43 (n=40)'ünde "3" bulunmuşken, %52.7 (n=49)'unda "2" ve %4.3 (n=4)'ünde ise "1" bulunmuştur. Lezyonların nükleer derecesi ise, %43 (n=40)'ünde "3" bulunmuşken, %55.9 (n=52)'unda "2" ve %1.1 (n=1)'inde ise "1" bulunmuştur.

Tablo 10 : NAKT Öncesi Tümör Karakteristikleri

Lezyon özellikleri	Çalışma grubu (n=93; %)
Tedavi öncesi ort. tümör boyutu (cm ± std. deviation)	3.97 ± 1.71
Tümör çapı grubu < 5 cm ≥ 5 cm	69(74.2 %) 24(25.8 %)
Tümör tipi - Kitlesel - Nonkitlesel - Mikst	67 (72.04 %) 15 (16.1 %) 11 (11.8 %)
Histolojik Grade (MBR) 1 2 3	4 (4.3 %) 49 (52.7 %) 40 (43.0 %)
Nükleer Grade 1 2 3	1 (1.1 %) 52 (55.9 %) 40 (43.0 %)
Histolojik Tip - İDK - İLK - Diğer	77 (82.8 %) 3 (3.2 %) 13 (14.0 %)
Moleküler Tip - Luminal A - Luminal B - HER2'den zengin tip - Tripl negatif tip	37 (39.8 %) 28 (30.1 %) 14 (15.1 %) 14 (15.1 %)
Ki-67 değeri	40.3 ± 23.0 (min=3; max=95)

4.2. NAKT Sonrası PCR ve non-PCR Gruplarının Karşılaştırılması

NAKT tamamlandıktan sonra yapılan cerrahi sonrası, cerrahi spesmenlerin patolojik değerlendirilmesi sonucu ; 45 (48.4 %) lezyonda tam yanıt (pCR), 48 (51.6 %) lezyonda tam olmayan yanıt (non PCR) saptandı.

Tam yanıt alan (pCR) olgular ile tam yanıt almayan (non pCR) olgular arasında hasta yaşı, yaş grubu, menopozal statü, en uzun tümör boyutu (cm), tümör histolojik (İDK ve diğer) ve morfolojik tipi (kitlesel-kitlesel olmayan/mikst) ve HER2 amplifikasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

Ki-67 ortalama değeri, parankim kontrastanma sinyal değeri (SI) ve kitle ortalama sinyal değeri (SI) gibi nicel değişkenlerin tedavi öncesi median, minimum, maksimum değerleri tabloda (tablo 11) verilmiş olup pCR-non pCR grupları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Fakat tedavi öncesi biyopsi materyaline ait ki-67 değerlerinin tam yanıt göstermeyen lezyonlarda daha düşük olduğu görülmüştür.

Manuel olarak ölçülen en uzun tümör çapı değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermez iken kantitatif olarak ölçülen tedavi öncesi kitle hacim değerleri ise iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiş olup tam yanıt gösteren grup daha yüksek tedavi öncesi kitle hacim değerlerine sahip idi ($p: 0.021$).

Moleküler alt gruplar arasında tam yanıt gösterme oranları istatistiki olarak anlamlı farklı bulunmazken, Luminal A tip grupta tam yanıt gösterme eğilimi daha düşük , triple negatif grup ve HER2'den zengin tipte ise NAKT'ye tam yanıt gösterme eğilimi daha yüksek bulunmuştur.

Çalışma grubu içerisinde, histolojik grade (MBR) ve/veya nükleer grade skoru 3 olan lezyonların, daha düşük olan (1+2) lezyonlarla kıyaslandığında NAKT'ye daha az tam yanıt gösterdiği saptanmıştır ($p:0.005$; $p:0.018$). Yani histolojik ve nükleer derecenin NAKT'ye tam yanıt göstermede negatif korelasyonu söz konusudur.

Hormon reseptör pozitifliği mevcut grupta NAKT'ye tam yanıt oranları hormon reseptör negatif gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p: 0.014$).

Patolojik tam yanıt (pCR) ve patolojik tam olmayan yanıt (non pCR) gruplarında klinik ve patolojik parametreler ile istatistiki veriler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo11).

Tablo 11 : Patolojik tam yanıt (pCR) ve patolojik tam olmayan yanıt (non pCR) gruplarında klinik ve patolojik parametreler

Parametreler	Total (hasta sayısı (n) : 90) (lezyon sayısı (n') : 93)	pCR (hasta sayısı n = 43) pCR(lezyonu sayısı n': 45)	Non-pCR (hasta sayısı n = 47) Non-pCR (lezyon sayısı n': 48)	P değeri
Yaş (yıl)	46.03 ±9.585 (min: 24; max:66)	45.91 ±9.964 (min: 24; max:66)	46.15 ±9.332 (min: 27; max:63)	0.987
Yaş grubu ▪ < 50 ▪ ≥ 50	58 (52.2 %) 32 (47.8 %)	26 (26/58; 44.8 %) 17 (17/32; 53.1 %)	32 (32/58; 55.2 %) 15 (15/32; 46.9 %)	0.451
Tümör Tipi ▪ Kitlesel ▪ Kitlesel olmayan/Mikst tip	67 (72%) 26 (28%)	31 (31/67; 46.3 %) 14 (14/26; 53.8 %)	36 (36/67; 53.7 %) 12 (12/26; 46.2 %)	0.512
Menopozal Statü ▪ Premenopozal ▪ Postmenopozal	57 (63.3 %) 33 (36.7 %)	29 (29/57; 50.9 %) 14 (14/33; 42.4 %)	28 (28/57; 49.1 %) 19 (19/33; 57.6 %)	0.439
Tedavi öncesi tümör boyutu (cm ± std. deviation)	3.97 ± 1.71	3.88 ± 1.77	4.05 ± 1.66	0.559
Tedavi öncesi tümör hacmi (cm ³ ± std. Sapma)	24.67 ± 23.01	27.11 ± 26.68	22.39 ± 18.94	0.021*
MPK kantitatif ölçüm Değerleri (Ort SI; min-max)	81.42 (12.96-375.36)	92.01 (12.96 - 238.57)	75.44 (25.61 – 375.36)	0.201
Kitle Kantitatif Ölçüm Değerleri (Ort SI; min-max)	156.62 (49.83-364.93)	143.32 (74.27-364.93)	161.89 (49.83-274.90)	0.138
Histolojik tip ▪ İDK ▪ İLK+Diğer	77 (77/93; 82.75 %) 16 (16/93; 17.25 %)	37 (37/77; 48.1 %) 8 (8/16; 50.0 %)	40 (40/77; 51.9 %) 8 (8/16; 50.0 %)	0.887
Moleküler tip • Luminal A • Luminal B ▪ Triple Negatif ▪ HER 2'den zengin tip	37/93 (39.8 %) 28/93 (30.1 %) 14/93 (15.1 %) 14/93 (15.1 %)	11 (11/37; 29.7 %) 15 (15/28; 53.6 %) 9 (9/14; 64.3 %) 10 (10/14; 71.4 %)	26 (26/37; 70.3 %) 13 (13/28; 46.4 %) 5 (5/14; 35.7 %) 4 (4/14; 28.6 %)	0.2
HR Statüsü • ER/PR(+) • ER/PR(-)	65/93 (69.9 %) 28/93 (30.1 %)	26 (26/65; 40.0 %) 19(19/28; 67.9 %)	39 (39/65; 60.0 %) 9 (9/28; 32.1 %)	0.014*
Her 2 Amplifikasyonu ▪ HER2 (-) ▪ HER2 (+)	51 (54.8 %) 42 (45.2 %)	20 (20/51; 39.2 %) 25 (25/42; 59.5 %)	31 (31/51; 60.8 %) 17 (17/42; 40.5 %)	0.051
Nukleer Grade ▪ 1+2 ▪ 3	53 (57.0 %) 40 (43.0 %)	20 (20/53; 37.7 %) 25 (25/40; 62.5 %)	33 (33/53; 62.3 %) 15 (15/40; 37.5%)	0.018*
Histolojik Grade(MBR) ▪ 1+2 ▪ 3	53 (57.0 %) 40 (43.0 %)	19 (19/53; 35.8 %) 26 (26/40; 65.0 %)	34 (34/53; 64.2 %) 14 (14/40; 35.0 %)	0.005*
Ort. Ki-67 değerleri	40.3 ± 23.0	44.28±23.71	36.56 ±21.90	0.406

4.3. Tüm Çalışma Grubunda Patolojik ve Radyolojik Yanıtın Karşılaştırılması

NAKT'den sonra meme MRG analizi (rCR ve non rCR) ile patolojik yanıt (altın standart) verileri karşılaştırıldı. Tedavi sonunda pCR'ye ulaşan hastaları belirlemede dinamik meme MRG doğruluğunu değerlendirmede rCR olguları 'pozitif' sonuç olarak kabul edildi. Bu nedenle, 'gerçek pozitif' MRG olguları pCR'yi başarıyla tespit ederken, 'gerçek negatif' olgular ise rezidüel invazif meme karsinomunu başarıyla tespit etti. 'Yanlış pozitif' vakalar MRG ile rCR olarak sınıflandırılan, fakat patolojik analize göre rezidü invaziv meme karsinomu saptanan olguları içeriyordu. 'Yanlış negatif' olgular MRG ile non-rCR ve patolojik analize göre pCR olarak sınıflandırılmış olan olgulardı. MRG doğruluğu, gerçek pozitif ve gerçek negatif lezyon sayısının tüm lezyonların sayısına bölünmesi ile hesaplandı.

Duyarlılık, gerçek pozitif vakaların tüm pCR vakalarına oranı ile ; özgünlük, gerçek negatif vakaların pCR olmayan vakalara oranı ile hesaplandı. Pozitif prediktivite (PPV), rCR lezyon sayısının, hem rCR hem de pCR'si olan lezyon sayısına bölümü; negative prediktivite (NPV) ise, non-rCR lezyon sayısının non-rCR ve aynı zamanda non-pCR olan lezyon sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

Toplam 93 lezyonun 53 (56.9%)'ü MRG bulgularına göre tam yanıt (rCR) ve 40 (43.1%)'ı ise patolojik tam yanıt (pCR) olarak değerlendirildi. Radyolojik tam yanıt olarak değerlendirilen 53 lezyonun 16 (30.1%)'sı patolojik tam olmayan yanıt (non-pCR) değerlendirilmiş olup yanlış pozitif grubu, 37 (69.8%)'si ise patolojik tam yanıt (pCR) olarak değerlendirilerek gerçek pozitif grubu oluşturdu. Radyolojik tam olmayan yanıt (non-rCR) olarak değerlendirilen 40 (43.0%) lezyon vardı ve bu lezyonların 8 (20.0%)'i patolojik tam yanıt (pCR) olarak değerlendirilmiş olup yanlış negatif grubu oluşturmaktayken geriye kalan 32 (80.0%) lezyon ise gerçek negatif grubu oluşturdu. Bu verilerle rCR ve pCR grupları istatistiki olarak önemli ölçüde birbirleriyle ilişkilendirilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 12).

Moleküler alt gruplarda da rCR-pCR, non-rCR, non-pCR oranları incelenmiş olup Triple negatif ($p<0.001$), Luminal A ($p=0.003$), Luminal B ($p=0.042$) ve HER2 reseptör pozitif ($p=0.048$) alt gruplarında da rCR-pCR arasında anlamlı istatistiki korelasyon varlığı ortaya konmuştur (Tablo12).

Moleküler alt tiplere göre rCR oranları şöyleydi; Luminal A 16/37 (%43.2), Luminal B 19/28 (%66.8), Triple Negatif 9/14 (%64.2), HER2'den zengin tip 9/14 (%64.2), ER(+) olgularda 34/64 (%53.1), PR(+) olgularda 11/31 (%35.4), HER2(+) olgularda ise 28/42 (%66.6). Buna karşın pCR oranları ise şu şekilde bulundu; Luminal A 11/37(% 29.7), Luminal B 15/28 (% 53.5), Triple Negatif 9/14 (%64.2), HER2'den zengin tip 10/14 (%71.4), ER(+) olgularda 25/64(%39.06), PR(+) olgularda 8/31(% 25.8) , HER2(+) olgularda ise 25/42 (%59.5).

Tüm çalışma grubunda radyolojik değerlendirmenin patoloji verileriyle kıyaslandığında, sensitivite % 82.2, spesifite % 66.7, doğruluk % 74.2, pozitif (PPV) ve negatif prediktivite (NPV) değerleri sırasıyla % 69.8 ve % 80'dir.

Moleküler alt tiplere göre değerlendirme yapıldığında ise; triple negatif tip için 14 olguda pCR-rCR tahmini mükemmel derecede uyumlu bulunmuş olup, pozitif ve negatif prediktivite (NPV-PPV), doğruluk ve sensitivite-spesifite (Sn-Sp) değeri %100'dür. Bu da MRG'nin bu alt tip için pCR'yi tahmin etmek için değerli bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. TN gruptan sonra en yüksek sensitivite değerleri Luminal A (81.8%), Luminal B (88.7%) tümör grubu ile ER+ (84%) olgularda izlenmiştir. Ayrıca NPV değerleri %90.5 ile Luminal A tip ve %90.0 ile PR(+) grupta ve %86.6 ile HR+/HER2- grupta oldukça yüksek saptanmıştır. Luminal B grupta NPV değeri ise %79.8 ile oldukça yüksek bulunmuştur. Bunun dışında triple negatif tipten sonra en yüksek PPV değerleri Luminal B grubu tümör grubunda izlenmiştir (% 69.8).

Bu bulgular MRG'nin NAKT'ye patolojik yanıtı öngörmede TN gruptan başka Luminal tipte de oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir.

Çalışma grubunda HER2'den zengin tip'i oluşturan 14 olguda 5 non-pCR olgunun yalnızca 1'ini non-rCR olarak değerlendirmiş olup 4 olguda yanlış negatiflik söz konusudur, dolayısıyla NPV değeri düşük olup %20.0'dir. Bu grupta sensitivite %60, spesifite %25, doğruluk %50 ve PPV %66.7 ölçülmüş olup tüm çalışma grubuna ve diğer tümör alt tiplerine kıyasla oldukça düşük değerleri göstermektedir. Bu da MRG'nin HER2'den zengin tip için pCR'yi tahmin etmek için tek başına yeterli bir yöntem olmadığını düşündürmektedir.

Tablo 12: Tümör alt tiplerine alt tipinde duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktivite değerleri.

Moleküler Alt grup	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Doğruluk (%)	Pozitif Prediktivite (%)	Negatif Prediktivite (%)	p değeri
Tüm lezyonlar (n=93)	82.2 (37/45)	66.7 (32/48)	74.2 (69/93)	69.8 (37/53)	80.0 (32/40)	<0.001*
Luminal A	81.8 (9/11)	73.1 (19/26)	75.7 (28/37)	56.3 (9/16)	90.5 (19/21)	0.003*
Luminal B	88.7 (3/15)	53.8 (7/13)	71.4 (20/28)	68.4 (13/19)	77.8 (7/9)	0.042*
HR+/HER2-	66.7 (26/39)	84.6 (22/26)	73.8 (48/65)	62.8 (22/35)	86.6 (26/30)	<0.001*
HER2'den zengin	60.0 (6/10)	25.0 (1/4)	50.0 (7/14)	66.7 (6/9)	20.0 (1/5)	0.597
TN tip	100.0 (9/9)	100.0 (5/5)	100.0 (14/14)	100.0 (9/9)	100.0 (5/5)	<0.001*
ER pozitif	84.0 (21/25)	70.3 (26/37)	73.4 (47/64)	61.8 (21/34)	86.7 (26/30)	0.804
PR pozitif	75.0 (6/8)	78.3 (18/23)	77.4 (24/31)	54.5 (6/11)	90.0 (18/20)	0.615
HER2 (+)	76.0 (19/25)	47.0 (8/17)	64.3 (27/42)	67.8 (19/28)	57.1 (8/14)	0.048*

HER2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü; ER: Östrojen reseptörü; PR: Progesteron reseptörü.

P değerleri, her performans ölçümü için 5 moleküler alt tipin (duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluk) Ki-kare testi kullanılarak manyetik rezonans meme görüntüleme ile karşılaştırılmasıyla hesaplandı.

4.4. Radyopatolojik uyumsuz grupta hasta ve lezyon özelliklerinin analizi

Tüm çalışma grubunda yanıtı öngörmeye -‘yanlış pozitif+yanlış negatif’ grubun temsil ettiği- uyumsuzluk oranı 24/93 (%25.8) idi. HER2 amplifikasyonu ve moleküler alt tipe göre uyumlu ve uyumsuz grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu görülmektedir (p=0.048, p=0.026).

Tablo 13: Radyopatolojik uyumlu ve uyumsuz grupta hasta ve lezyon özellikleri.

	Uyumlu (n=67, n'=69)	Uyumsuz (n=23, n'=24)	P değeri
Yaş			0.109
• <50	40 (69.0%)	18 (31.0%)	
• ≥50	27 (84.4%)	5 (15.6%)	
Lezyon tipi			0.082
• Kitleli	53 (79.1%)	14 (20.9%)	
• Kitleli olmayan+mixt	16 (61.5%)	10 (38.5%)	
Lezyon boyutu			0.662
• < 5cm	52 (75.4%)	17 (24.6%)	
• ≥ 5cm	17 (70.8%)	7 (29.2%)	
Histolojik grade (MBR)			0.746
• 1+2	40 (75.5%)	13 (24.5%)	
• 3	29 (72.5%)	11 (27.5%)	
Nükleer grade			0.422
• 1+2	41 (77.4%)	12 (22.6%)	
• 3	28 (70.0%)	12 (30%)	
ER			0.804
• Negatif	22 (75.9%)	7 (24.1%)	
• Pozitif	47 (73.4%)	17 (26.6%)	
PR			0.615
• Negatif	45 (72.6%)	17 (27.4%)	
• Pozitif	24 (77.4%)	7 (22.6%)	
HER2 amplifikasyonu			0.048*
• Pozitif	42 (82.4%)	9 (17.6%)	
• Negatif	27 (64.3%)	15 (35.7%)	
Moleküler tip			0.026*
• Luminal A	28 (75.7%)	9 (24.3%)	
• Luminal B	20 (71.4%)	8 (28.6%)	
• HER2'den zengin tip	7 (50.0%)	7 (50.0%)	
• Triple Negatif	14 (100.0%)	0 (0.0%)	

NAKT'ye yanıtı değerlendirmede radyopatolojik uyumsuzluk saptanan (yanlış negatif+yanlış pozitif) 24 olgu ayrıntılı olarak incelendiğinde, “yanlış negatif” 8 vakadan 4'ü HER2'den zengin tipti. Ayrıca bu vakaların 5 tanesi İDK/İLK dışı diğer invaziv tümör grubuna dahil tümörlerdi. Bu gruptaki 8 olgunun 5'inde mastektomi materyallerinde invaziv tümör bulunmazken DKİS/LKİS komponenti bulundurmaktaydı. Parankim kontrastlanma ve yoğunluk kategorileri uyumsuz grupta homojen dağılım göstermekteydi. “Yanlış pozitif” gruba bakıldığında ise 3 olgu HER2'den zengin tip, 6 olgu Luminal B tip, geri kalan 7 olgu ise Luminal A tipti.

Tablo 14: NAKT'ye yanıt değerlendirilmesinde radyopatolojik uyumsuzluk izlenen 24 lezyonun ayrıntılı analizi

No	Patolojik Yanıt	Radyolojik Yanıt	Yaş	Moleküler tip	Histolojik tip	DKİS	MPK	Parankim Yoğunluğu
1	pCR	nonrCR	44	Luminal A	3	1	1	C
2	pCR	nonrCR	43	Luminal A	İDK	1	2	C
3	pCR	nonrCR	24	Luminal B	3	1	1	C
4	pCR	nonrCR	60	HER2'den Zengin	İDK	0	1	B
5	pCR	nonrCR	38	Luminal B	3	1	1	B
6	pCR	nonrCR	29	HER2'den Zengin	3	1	1	B
7	pCR	nonrCR	43	HER2'den Zengin	İDK	0	2	D
8	pCR	nonrCR	41	HER2'den Zengin	3	0	2	C
9	nonpCR	rCR	33	Luminal A	İDK	1	1	B
10	nonpCR	rCR	42	Luminal A	İDK	0	1	C
11	nonpCR	rCR	52	Luminal A	İDK	0	1	C
12	nonpCR	rCR	39	Luminal A	İDK	1	1	B
13	nonpCR	rCR	46	Luminal A	İDK	0	1	D
14	nonpCR	rCR	54	Luminal A	İDK	0	2	C
15	nonpCR	rCR	63	Luminal A	3	1	2	B
16	nonpCR	rCR	54	Luminal B	İDK	1	1	B
17	nonpCR	rCR	49	HER2'den Zengin	3	0	1	B
18	nonpCR	rCR	43	Luminal B	İDK	1	1	B
19	nonpCR	rCR	38	HER2'den Zengin	İDK	1	1	D
20	nonpCR	rCR	51	HER2'den Zengin	İDK	0	1	C
21	nonpCR	rCR	41	Luminal B	İDK	0	1	C
22	nonpCR	rCR	47	Luminal B	İDK	1	1	C
23	nonpCR	rCR	38	Luminal B	İDK	0	2	B
24	nonpCR	rCR	35	Luminal B	İDK	0	3	B

4.5.Parankim Kontrastlanma Değerleri ile Gruplar Arasındaki İlişki.

Tedavi öncesi parankimin kontrastlanmasının tedavi sonrası yapılan değerlendirmede konsensus sonuçlarına göre; 42 olguda MPK'da değişme izlenmezken, 3 olguda artış izlendi (minimalden hafife artış). Geri kalan 45 hastada ise tedavi öncesine göre parankim kontrastlanma skorları çeşitli derecelerde azaldı (30 kişide hafiften minime, 5 kişide ortadan minime, 2 kişide belirginden minime, 1 kişide ise belirginden hafif dereceye).

Tablo 15: Tedavi öncesi ve sonrası kalitatif parankim kontrastlama verileri.

	MPK			
	Minimal	Hafif	Orta	Belirgin
Pre-NAKT				
• Premenopozal	20 (34.5 %)	23 (39.7 %)	12 (20.7 %)	3 (5.2 %)
• Postmenopozal	11 (34.4 %)	20 (62.5 %)	1 (3.1 %)	0 (0.0 %)
Post-NAKT				
• Premenopozal	42 (72.4 %)	15 (25.9 %)	1 (1.7 %)	0 (0.0 %)
• Postmenopozal	23 (71.9 %)	9 (28.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)

Hasta olmayan karşı memedeki ortalama parankim kontrastlanmasının, semikantitatif olarak ölçülen sinyal yoğunluk değerlerinin(median, minimum, maksimum) tedavi öncesi ve sonrası değişimleri Wilcoxon İşaret testi ile incelenmiştir (p ; % 95 GA). Bu değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması ise parametrik olmayan yöntem Brunner-Langer model (F1-LD-F1 dizayn) ile, R 3.5.2 yazılımı (R software, version 3.5.2, package: nparLD, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) yardımıyla analiz edilmiştir.

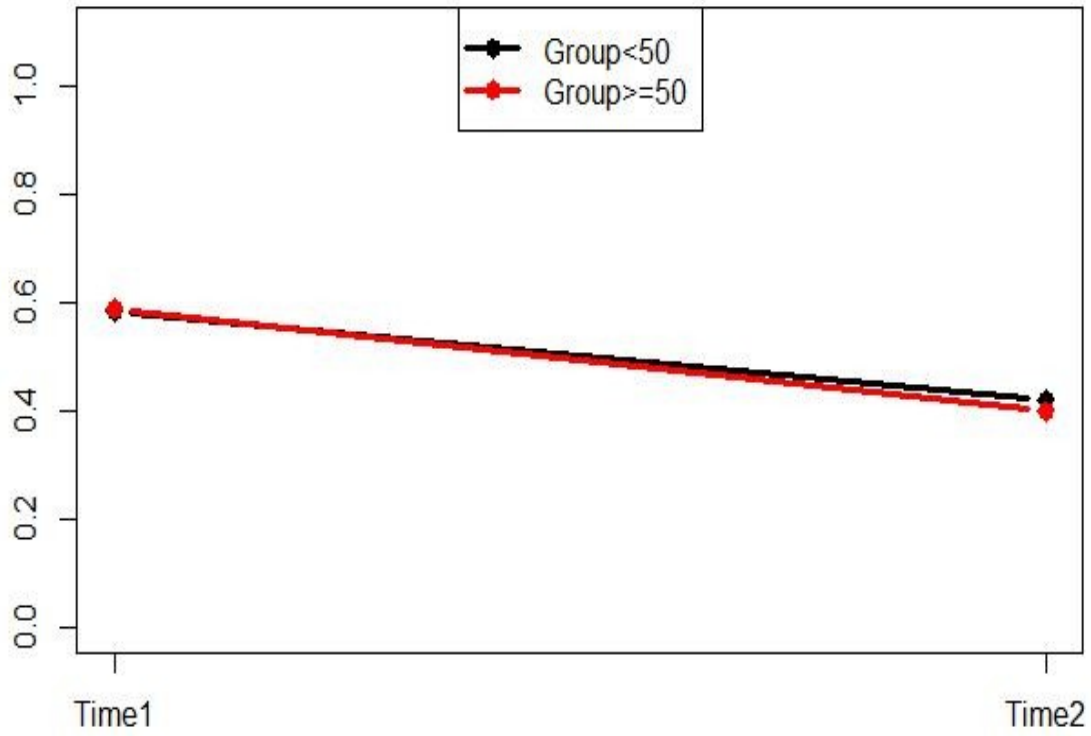
Yaş Gruplarında MPK Değerleri

Tablo 16: Yaş grubuna göre meme parankiminin kontrastlanma değerleri

MPK (SI) median (<i>min-max</i>)	< 50 yaş (n=56)	≥ 50 yaş (n=31)	p değeri (%95 GA)
Pre NAKT	81.46 (22.32-375.36)	72.91 (12.96-238.57)	0.578 (-20.10 - 26.25)
Post NAKT	60.29 (21.35- 248.48)	53.90 (22.32-166.30)	

Tedavi öncesi yaş gruplarına göre değerlendirmede tedavi öncesi ve sonrası karşı memedeki MPK median SI değerleri iki grup arasında anlamlı istatistiki farklılık göstermemekle birlikte genç yaş grubunda parankimal kontrastlanmanın daha yüksek değerlerde olduğu görülmüştür (p=0.578, p=0.548) (Tablo 16, Şekil 11). Her iki grupta tedavi sonrası MPK değerlerinde anlamlı istatistiksel azalma izlenmiş olup (p<0.001) azalma oranları arasında anlamlı farklılık yoktur.

Şekil 11: Yaş gruplarında bazal ve tedavi sonrası parankimal ortalama kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.



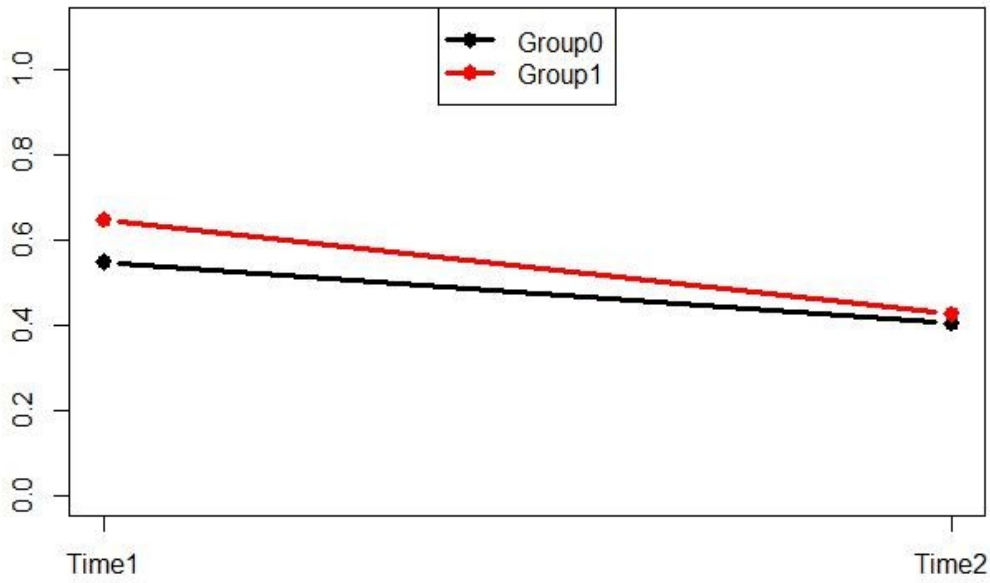
Premenopozal- Postmenopozal Dönemde MPK Değerleri

Premenopozal ve post menopozal olgularda gruplar arasında, tedavi öncesi ve sonrası, hasta olmayan karşı memedeki median MPK SI değerlerinde anlamlı istatistikî farklılık saptanmadı ($p=0.578$, $p=0.548$). Tedavi sonrasında her iki grupta benzer anlamlı istatistikî azalma izlenmekle birlikte MPK SI değişim oranları benzerlik göstermektedir(Tablo 17, Şekil 12).

Tablo 17: Menopoz durumuna göre meme parankiminin kontrastlanma değerleri

MPK (SI) median (<i>min-max</i>)	Premenopozal (n=55)	Postmenopozal (n=32)	p değeri (%95 GA)
Pre NAKT	75.93 (12.96-375.36)	87.37 (32.10-238.57)	0.578 (-20.10-26.25)
Post NAKT	59.29 (21.35-248.48)	58.22 (24.86-166.30)	

Şekil 12: Menopoz durumuna göre bazal ve tedavi sonrası parankimal ortalama kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.



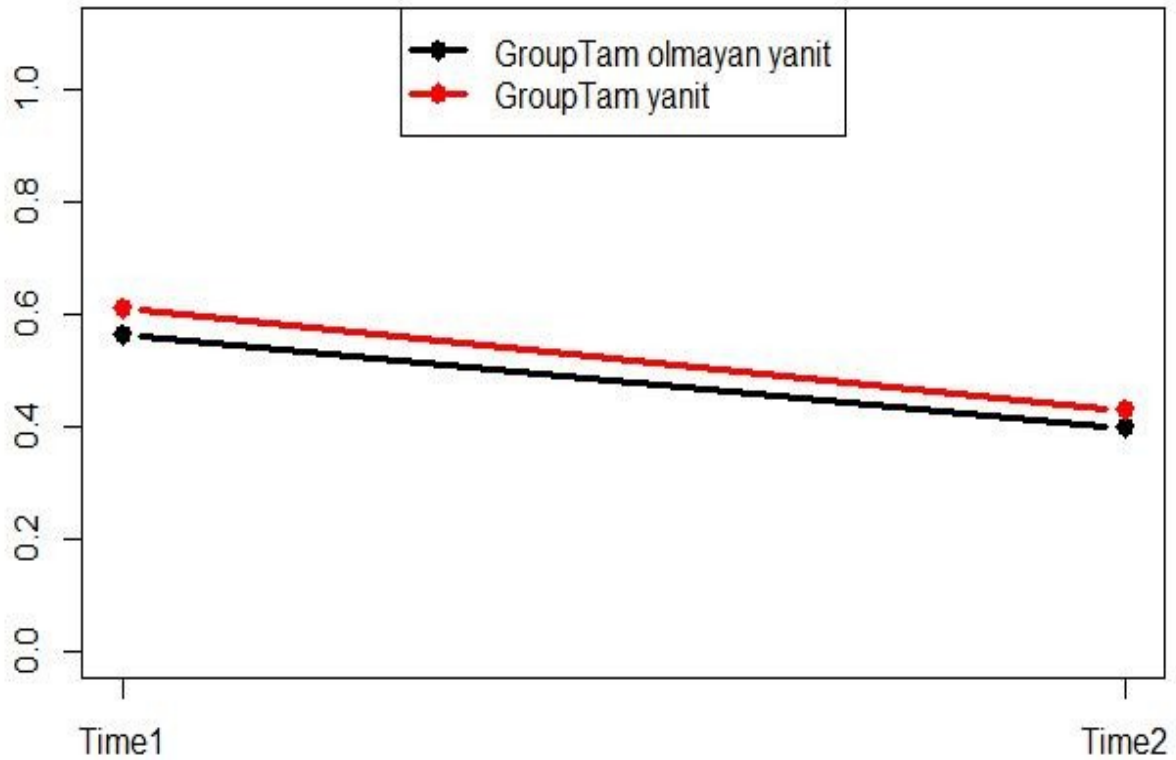
pCR ve Non-pCR Grupta MPK Değerleri

Tedavi öncesi ve sonrası pCR-nonpCR grupta hasta olmayan karşı memedeki median MPK değerlerinde pCR/non-pCR grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0.201$; $p=0.361$) (Tablo 18). pCR grupta tedavi öncesi ortalama parankim kontrastlanma değerleri tedavi sonrasında anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0.001$). Her iki grup arasında tedavi sonrası MPK azalma oranları ise birbirlerinden anlamlı ölçüde farklılık göstermedi ($p=0.406$). (Şekil 13)

Tablo 18: pCR-non pCR gruplarda meme parankiminin kontrastlanma değerleri

MPK (SI) median (<i>min-max</i>)	pCR (n=40)	non-pCR (n=47)	p değeri (%95 GA)
Pre NAKT	92.01 (12.96-238.57)	75.44 (25.61-375.36)	0.201(-12.67-31.69)
Post NAKT	59.09 (22.32-248.48)	59.24 (21.35-166.30)	

Şekil 13: pCR-non pCR gruplarda bazal ve tedavi sonrası parankimal kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.



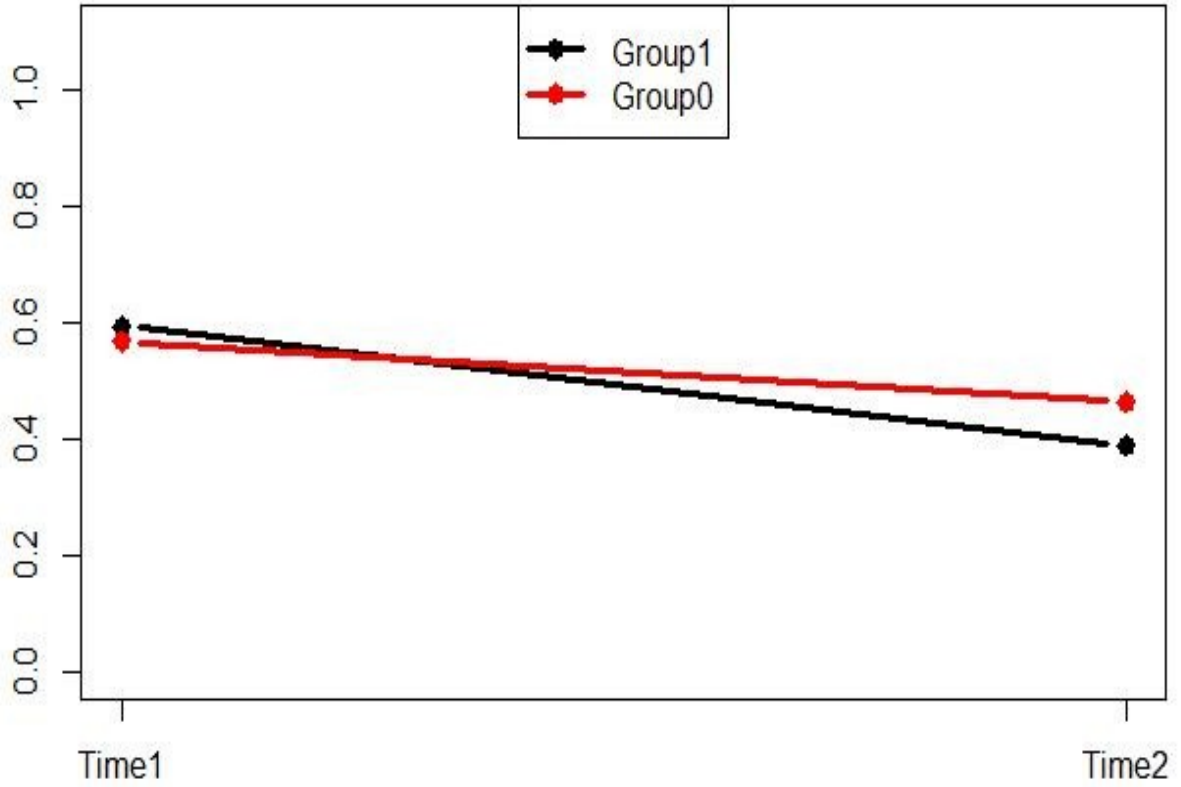
ER(+) ve ER(-) Grupta MPK Değerleri

Tedavi öncesi ER(+)grupta ER(-) gruba kıyasla hasta olmayan karşı memedeki median MPK değerleri daha yüksek izlenmekle birlikte (Tablo 19) iki grup arasında anlamlı istatistiki farklılık saptanmamıştır. ($p=0.642$) ER(+) grupta tedavi öncesindeki ortalama parankim kontrastlanma değerleri tedavi sonrasında ER(-) gruba göre belirgin azalmıştır ($p=0.027$). Ayrıca ER(-) olgulara göre istatistiki olarak daha yüksek oranda azalma saptanmıştır ($p<0.001$; Şekil 14). Bu durum ER(+) olgularda tedaviye ek olarak verilen antihormonal (tamoksifen) tedaviyle ilişkilidir.

Tablo 19: ER(+)/ER(-) gruplarda bazal ve tedavi sonrası parankimal kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.

Kantitatif MPK değişimi ; median (min-max)	ER- (n=27)	ER+ (n=60)	p değeri (%95 GA)
Pre NAKT	78.44 (12.96-152.24)	81.46 (22.32-375.36)	0.642 (-32.90 -14.94)
Post NAKT	62.74 (22.32-248.48)	55.13 (21.35-126.97)	

Şekil 14: ER(+)/ER(-) gruplarda bazal ve tedavi sonrası parankimal kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri.



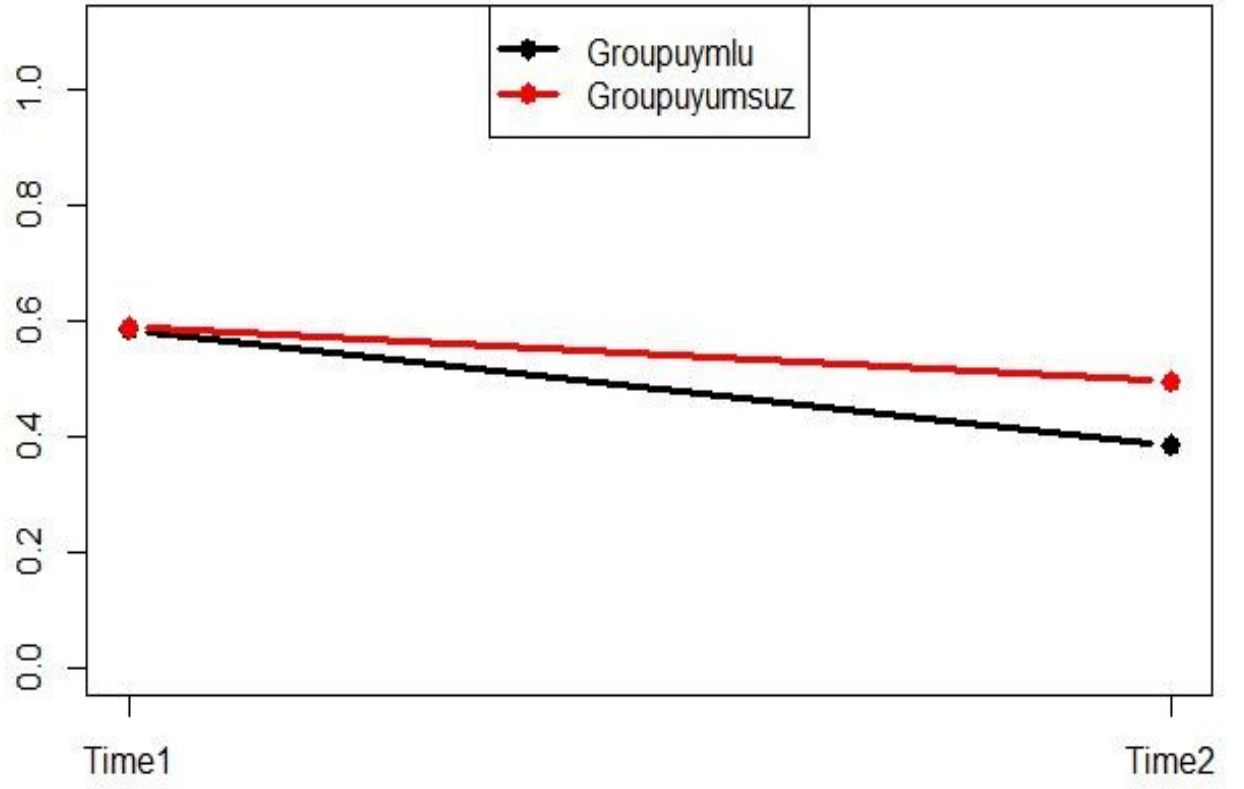
Uyumlu ve Uyumsuz Grupta MPK Değerleri

Radyopatolojik uyumsuzluk yaşanan grupta tedavi öncesi MPK SI ortalama değerleri daha yüksek olmakla birlikte istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.188$). Tedavi sonrası MPK değişim oranları gruplar arası farklı izlenmedi (Şekil 15). İki gruptaki ‘bazal’ ve ‘tedavi sonrası’ median parankimal kontrastlanma değerleri tablo 20’de verilmiş olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.360$).

Tablo 20: Uyumlu/Uyumsuz gruplarda ‘bazal’ ve ‘tedavi sonrası’ parankimal kontrastlanma değerleri.

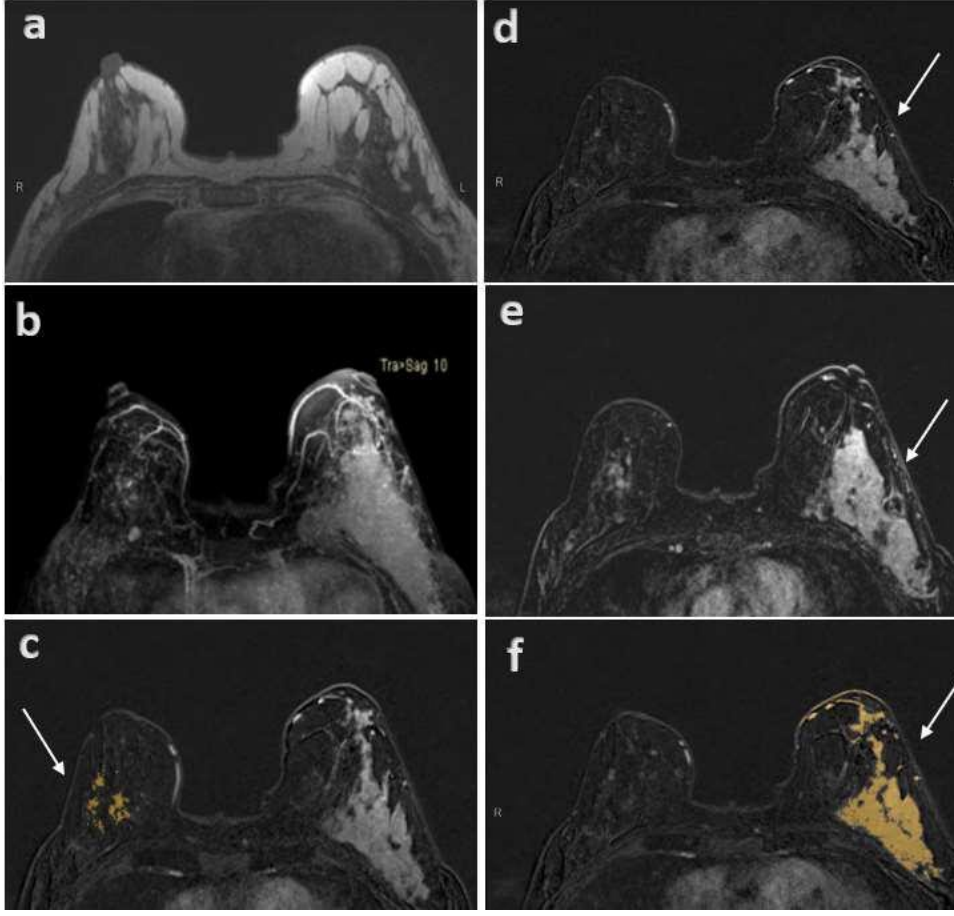
Kantitatif MPK değişimi ; median (<i>min-max</i>)	Uyumlu (n=65)	Uyumsuz (n=22)	p değeri (%95 GA)
Pre NAKT	78.44 (12.96-238.57)	82.91 (32.02-375.36)	0.360 (-34.69 -16.24)
Post NAKT	50.64 (22.32-248.48)	71.54 (21.35-112.58)	

Şekil 15: Uyumlu/Uyumsuz gruplarda ‘bazal’ ve ‘tedavi sonrası’ parankimal ortalama kontrastlanma değerlerinin (SI) değişim eğrileri



5. OLGU ÖRNEKLERİ

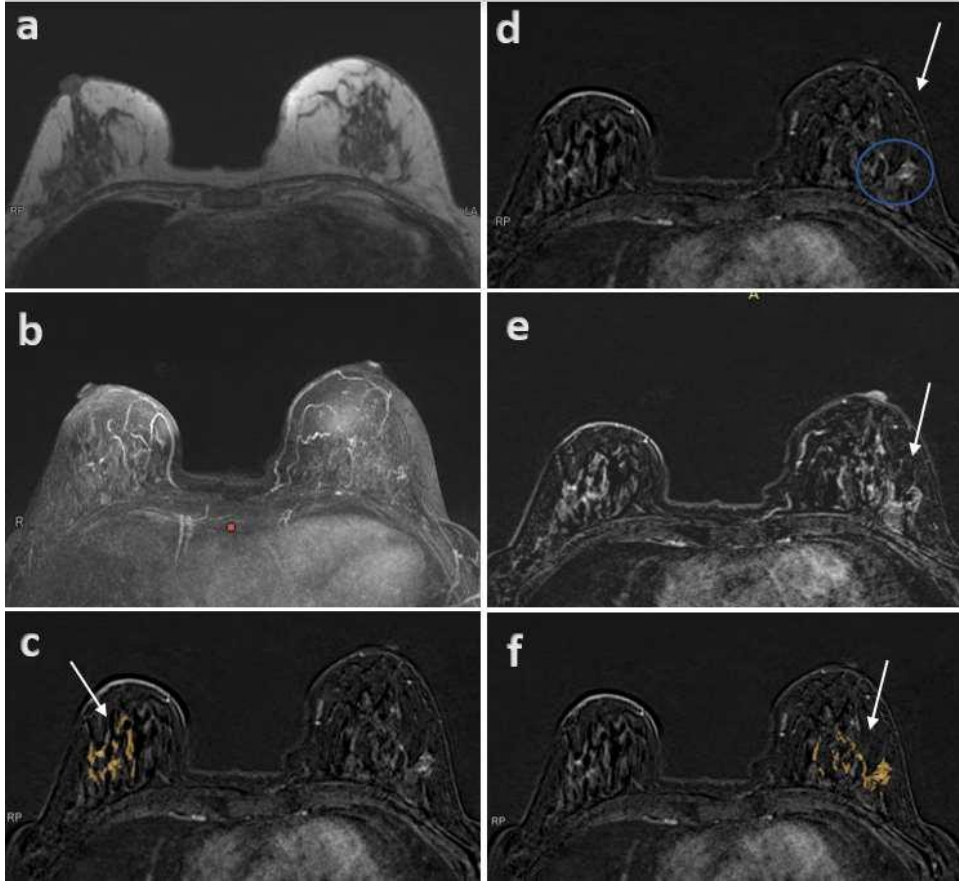
Resim 1: Olgu 1 , Tedavi Öncesi



Olgu 1 : 44 yaş kadın, Luminal A tip ; CerbB-2 : Negatif ; ER : %80 (3+) PR : Negatif; Ki-67 : %50 ;İnvaziv Mikropapiller Karsinom; MBR Derecesi: 2 ; Nükleer Derece: 2 (Resim 1)

a)T1A imajlarda tip C meme paterni izlenmektedir. b) MIP imajlarda sol meme dış kadranda kitlesel lezyonun yanısıra vaskülarizasyon artışı izlenmektedir. c)Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma gösterilmiştir. d,e) Sol meme dış kadranı dolduran mikst tipte kontrastlanma (kitlesel+nonkitlesel) gösteren lezyonun boyanma paterni erken-geç dinamik evrede (1.dk-5. dk) izlenmektedir. f) bu lezyonun bazal eşik değeri üzerinde çıkarak boyanma gösteren kantitatif ölçüm yapılan 3 boyutlu formu gösterilmiştir.

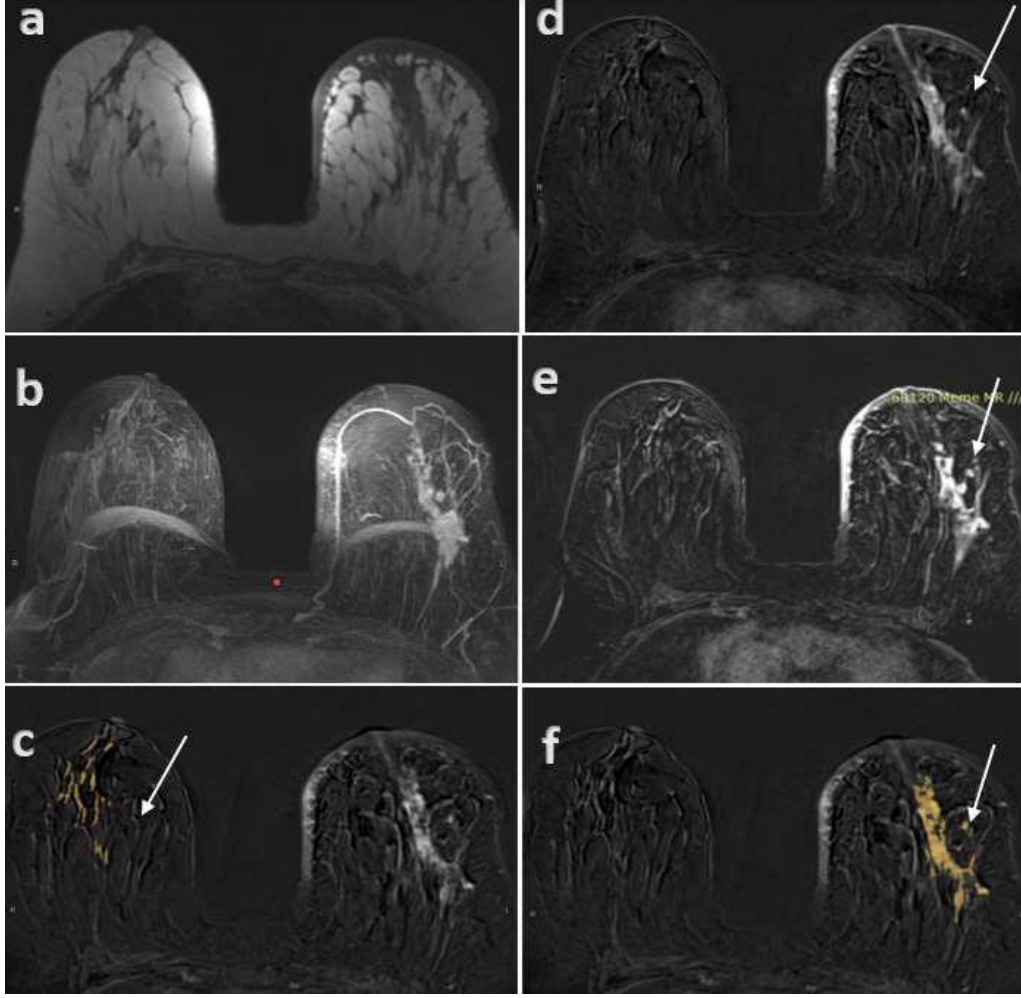
Resim 2: Olgu 1 , Tedavi Sonrası



Olgu 1: NAKT'ye yanıt tedavisinde 'YANLIŞ NEGATİF'lik örneği olguda tedavi sonrası Patolojik Tam Yanıt (pCR); Radyolojik Kısmi Yanıt (=Tam olmayan yanıt; non-rCR) (Resim 2)

a)T1A imajlarda meme parankim yoğunluğunda değişiklik izlenmediği görülmektedir. b) MIP imajlarda sol meme dış kadrındaki kitlesel lezyonun gerilediği izlenmektedir. c)Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanmada anlamlı değişiklik saptanmadı. d,e) Sol meme dış kadranı dolduran lezyonda belirgin boyutsal regresyon izlenmekle birlikte tümör yatağında erken ve geç dinamik görüntülerde milimetrik kontrastlanan odak saptanmıştır. f) Rezidü lehine değerlendirilen odağın bazal eşik değer üzerinde çıkarak boyanma gösteren kantitatif ölçüm yapılan tümör yatağı gösterilmiştir.

Resim 3: Olgu 2 , Tedavi Öncesi



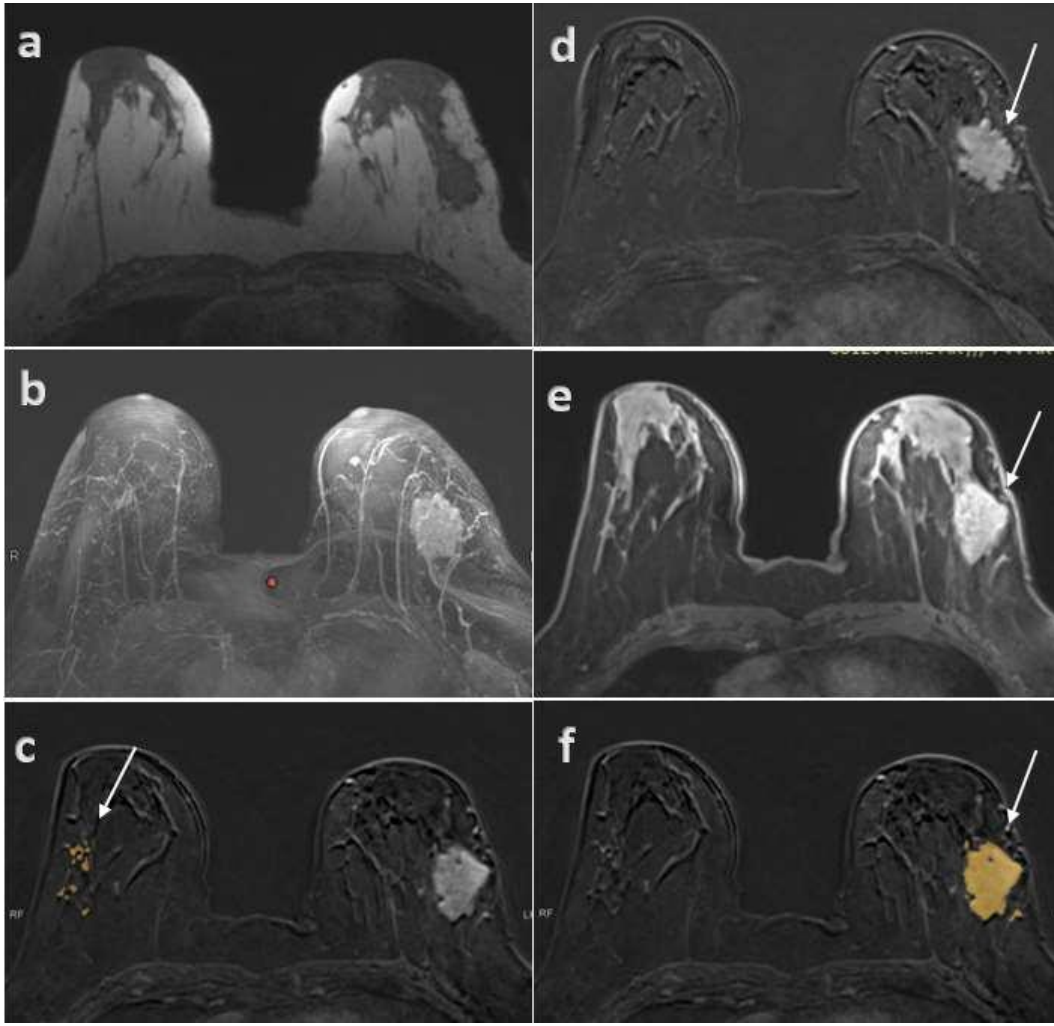
Olgu 2: 60 yaş kadın, HER2'den zengin tip; CerbB-2: %100 (3+) ER : Negatif Ki67 : %40 ; PR : Negatif; İnvaziv Duktal Karsinom; MBR Derecesi: 2 ; Nükleer Derece: 2 (Resim 3)

a) T1A imajlarda tip B meme paterni izlenmektedir. b) MIP imajlarda sol meme orta-dış kadranda nonkitlesel lezyonun yanısıra vaskülarizasyon artışı izlenmektedir. c) Sağ meme orta kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma gösterilmiştir. d,e) Sol memedeki nonkitlesel tipteki lezyonun boyanma paterni erken-geç dinamik evrede (1.dk-5. dk) izlenmektedir. f) bu lezyonun bazal eşik değer üzerinde çıkarak boyanma gösteren 3 boyutlu kantitatif ölçüm yapılan formu gösterilmiştir.

Figure 1 consists of six panels (a-f) showing breast MRI scans. Panels a and b show T1-weighted images with contrast enhancement. Panels c and d show T2-weighted images. Panels e and f show T2-weighted images with contrast enhancement. Arrows indicate areas of enhancement. Panel e includes a yellow arrow pointing to a lesion labeled '0.0120 Heme MR III'.

a) T1A imajlarda meme parankim yoğunluğunda değişiklik izlenmediği görülmektedir. **b)** MIP imajlarda sol meme orta-dış kadranda kitlesel lezyonun gerilediği izlenmektedir. **c)** Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanmada hafiften minimale doğru azalma göstermiştir. **d,e)** Sol memede tedavi primer tümörün bulunduğu tümör yatağında erken dönemde minimal ve geç dinamik görüntülerde daha belirgin izlenen patolojik kontrastlanma saptanmıştır. **f)** Rezidü lehine değerlendirilen odağın bazal eşik değeri üzerinde çıkarak boyanma gösteren kantitatif ölçüm yapılan tümör yatağı gösterilmiştir.

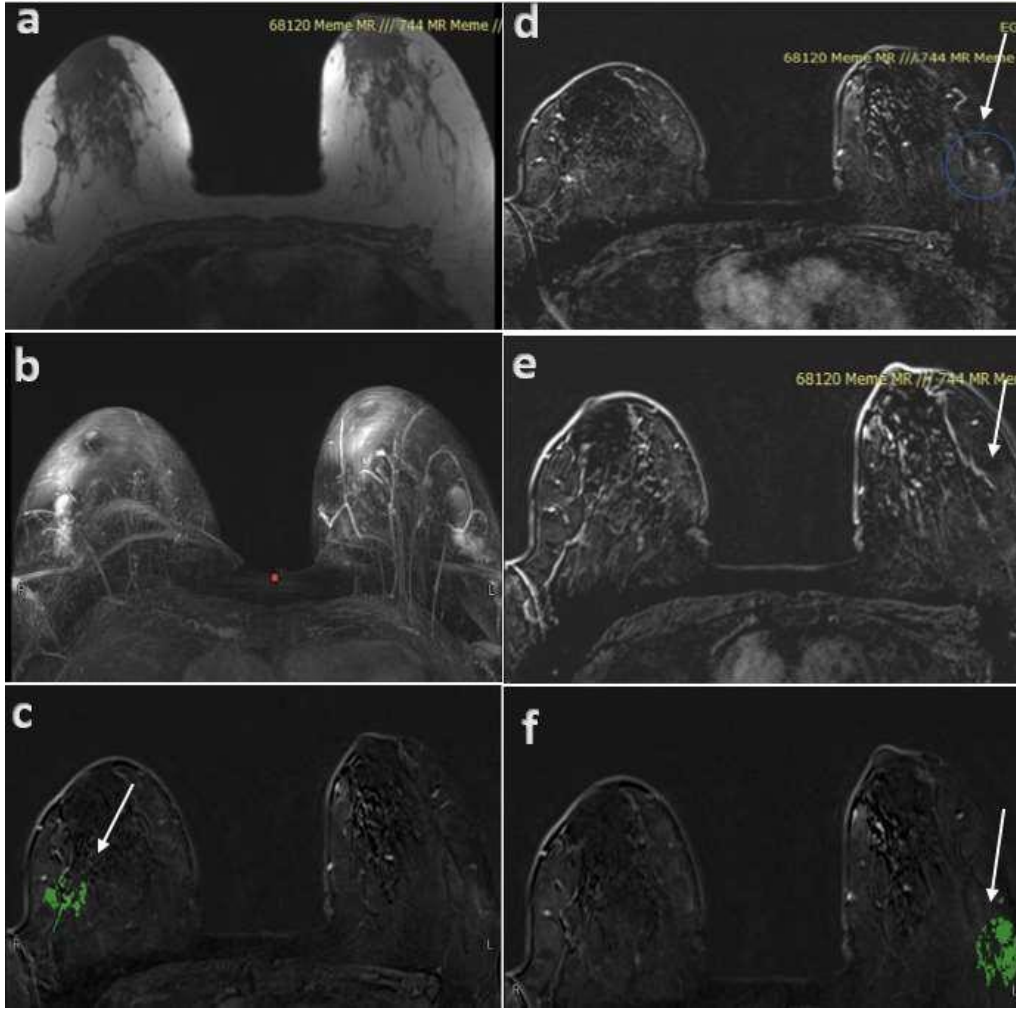
Resim 5: Olgu 3 , Tedavi Öncesi



Olgu 3: 54 yaş kadın, Luminal A tip; ER : %100 (3+) ; PR : %90 (3+) CerbB-2 : Negatif ; Ki-67 : %10 ; İnvaziv Duktal Karsinom; MBR Derecesi: 3 ; Nükleer Derece: 3 (Resim 5)

a) T1A imajlarda tip B meme paterni izlenmektedir. b) MIP imajlarda sol meme orta-dış kadranda nonkitlesel lezyonun yanısıra vaskülarizasyon artışı izlenmektedir. c) Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma gösterilmiştir. d,e) Sol memedeki kitlesel tipteki lezyonun boyanma paterni erken-geç dinamik evrede (1.dk-5. dk) izlenmektedir. f) bu lezyonun bazal eşik değeri üzerinde çıkarak boyanma gösteren 3 boyutlu kantitatif ölçüm yapılan formu gösterilmiştir.

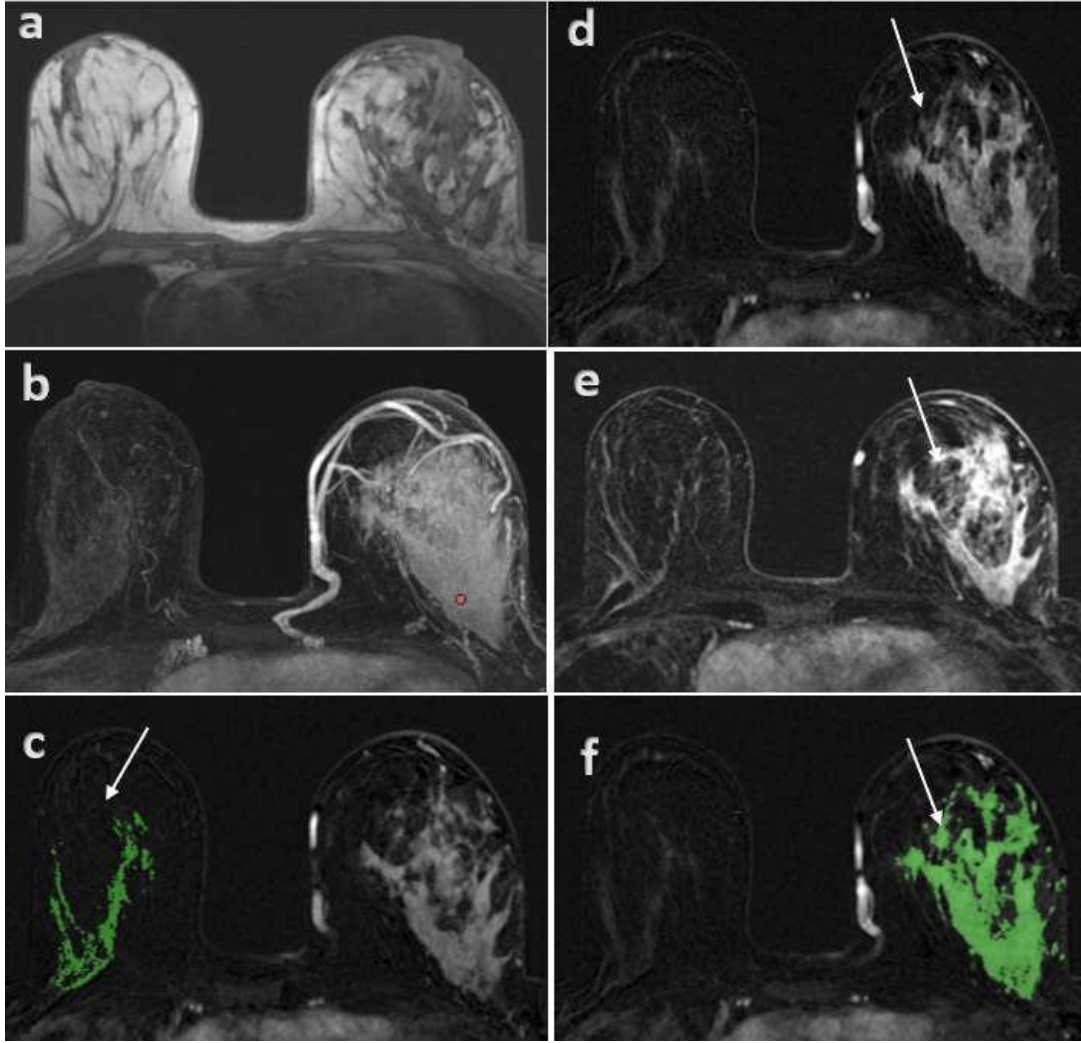
Resim 6: Olgu 3 , Tedavi Sonrası



Olgu 3: NAKT'ye yanıt tedavisinde 'YANLIŞ POZİTİF'lik örneği olguda tedavi sonrası Patolojik kısmı yanıt (=non-pCR); Radyolojik Tam Yanıt (=rCR) (Resim 6)

a) T1A imajlarda meme parankim yoğunluğunda değişiklik izlenmediği görülmektedir. b) MIP imajlarda sol meme dış kadranda kitlesel lezyonun gerilediği izlenmektedir. c) Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma hafif dereceli olup anlamlı farklılık göstermemiştir. d,e) Sol memede tedavi primer tümörün bulunduğu tümör yatağında erken dönemde minimal patolojik kontrastlanma saptanmıştır. f) Rezidü lehine değerlendirilen odağın bazal eşik değer üzerinde çıkarak boyanma gösteren kantitatif ölçüm yapılan tümör yatağı gösterilmiştir.

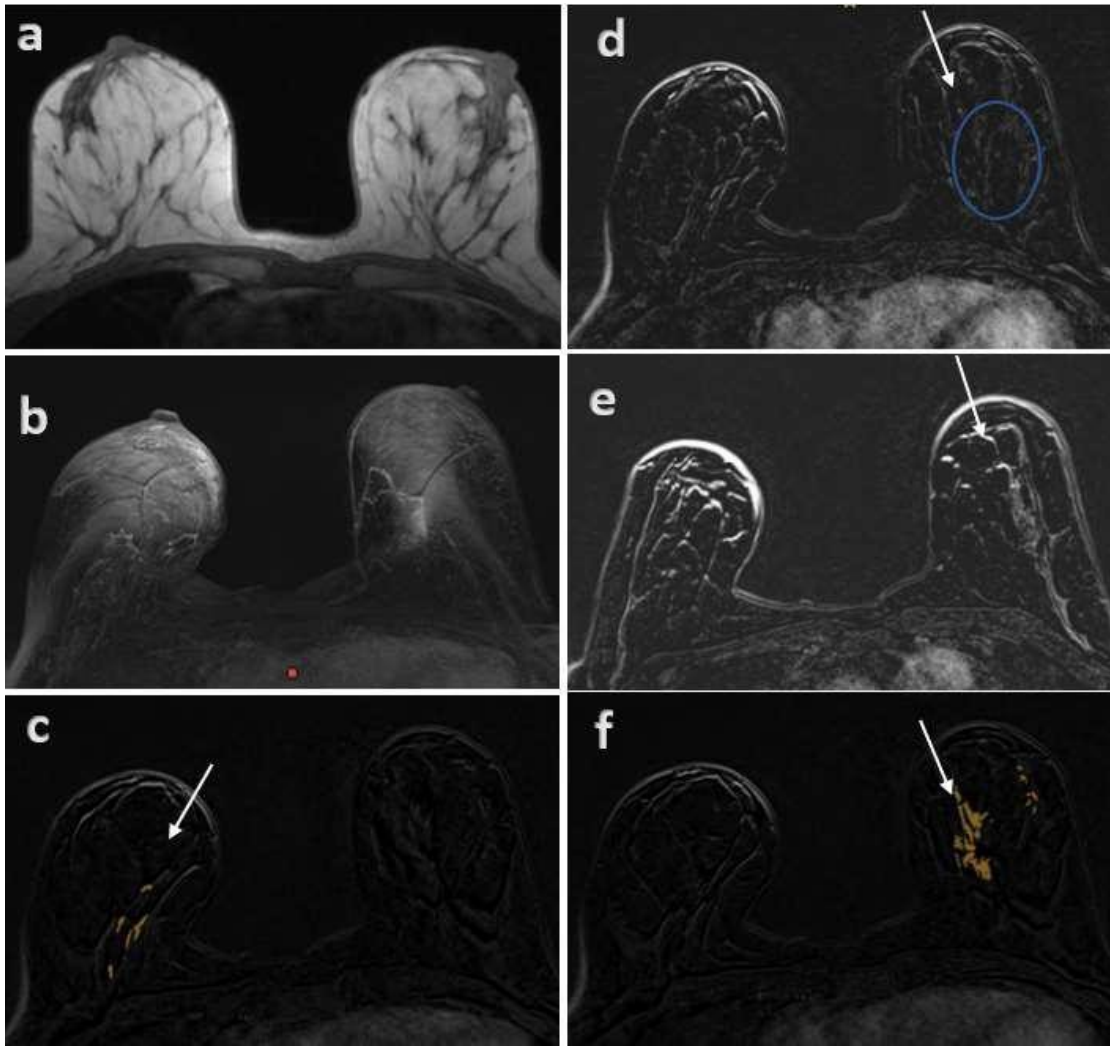
Resim 7: Olgu 4 , Tedavi Öncesi



Olgu 4: 48 yaş Kadın, HER2'den Zengin Tip ; CerbB-2 : %100 (3+) ER : (-); PR : (-) , Ki67 :%20; İnvaziv Duktal Karsinom ; MBR derecesi :3 , nükleer derece :3 (Resim 7)

a)T1A imajlarda tip B meme paterni izlenmektedir. b) MIP imajlarda sol meme orta-dış kadranda mikst (nonkitlesel+kitlesel) lezyonun yanısıra vaskülarizasyon artışı izlenmektedir. c) Sağ meme orta-dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda orta derecede parankimal kontrastlanma gösterilmiştir. d,e) Sol memedeki mikst (nonkitlesel+kitlesel) tipteki lezyonun boyanma paterni erken-geç dinamik evrede (1.dk-5. dk) izlenmektedir. f) Bu lezyonun bazal eşik değeri üzerinde çıkarak boyanma gösteren 3 boyutlu kantitatif ölçüm yapılan formu gösterilmiştir.

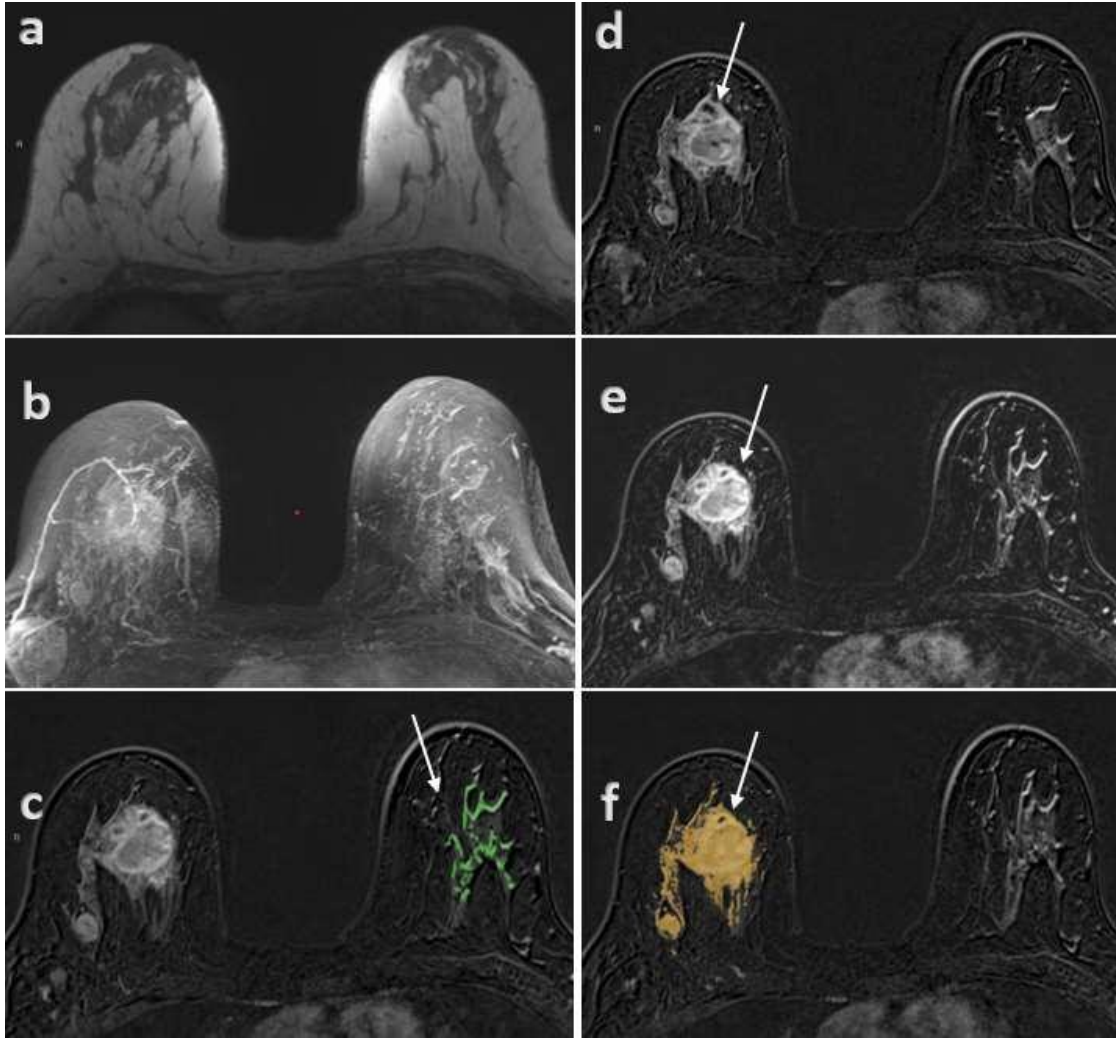
Resim 8: Olgu 4 , Tedavi Sonrası



Olgu 4: NAKT'ye yanıt tedavisinde 'GERÇEK POZİTİF'lik örneği olguda tedavi sonrası Patolojik tam yanıt (=pCR; Radyolojik Tam Yanıt (=rCR) (Resim 8)

a)T1A imajlarda meme parankim yoğunluğunda değişiklik izlenmemiştir. b) MIP imajlarda sol meme orta-dış kadranda kitlesel lezyonun kaybolduğu izlenmektedir. c) Sağ meme iç kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma minimal olup takipte belirgin azalmıştır. d,e) Sol memede tedavi primer tümörün bulunduğu tümör yatağında erken dönemde patolojik kontrastlanma saptanmazken geç dönemde tümör yatağı fibrozisi ile ilişkili minimal kontrastlanma saptanmamıştır. f) Tümör yatağının kantitatif ölçüm değerlendirmesi.

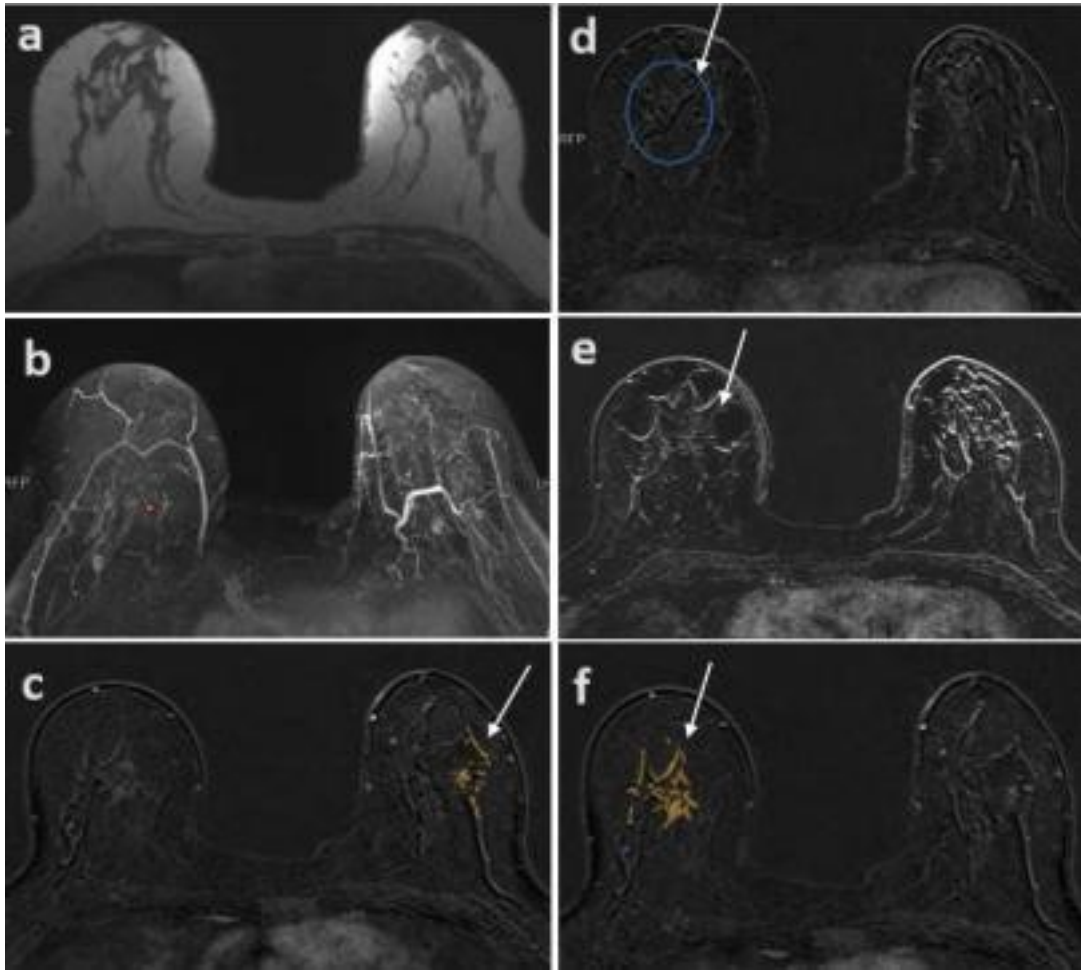
Resim 9: Olgu 5 , Tedavi Öncesi



Olgu 5: 44 yaş Kadın, Triple Negatif Tip (CerbB-2 : (-) , ER : (-); PR : (-), Ki-67: %80), İnvaziv Duktal Karsinom) MBR skoru:3 ; nükleer derece:3 (Resim 9)

a) T1A imajlarda tip C meme paterni izlenmektedir. b) MIP imajlarda sağ meme orta hatta kitlesel lezyonun yanısıra vaskülarizasyon artışı izlenmektedir. c) Sol meme orta hatta ROI ile işaretlenen alanda belirgin parankimal kontrastlanma gösterilmiştir. d,e) Sağ memedeki kitlesel tipteki lezyonun boyanma paterni erken-geç dinamik evrede (1.dk-5. dk) izlenmektedir. f) Bu lezyonun bazal eşik değeri üzerinde çıkarak boyanma gösteren 3 boyutlu kantitatif ölçüm yapılan formu gösterilmiştir.

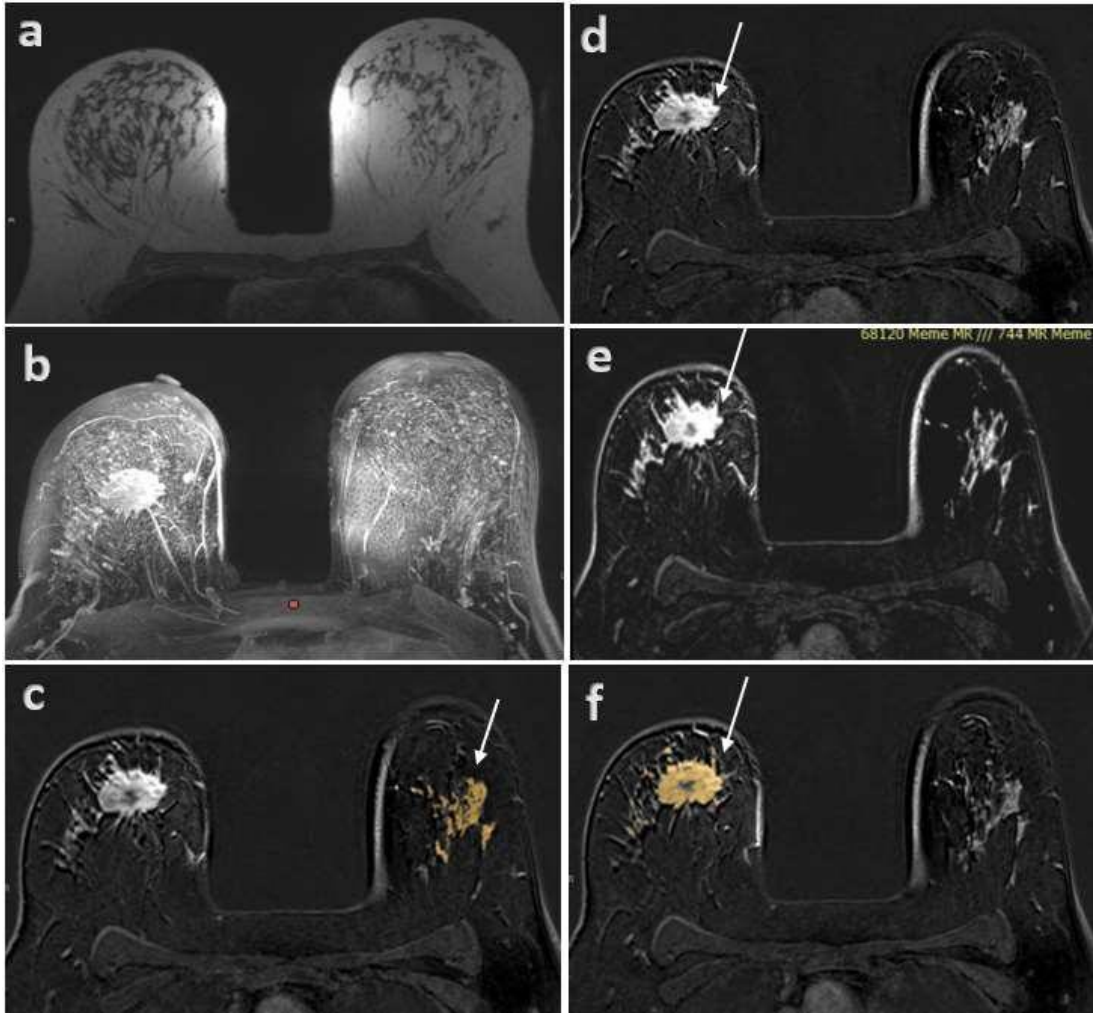
Resim 10: Olgu 5 , Tedavi Sonrası



Olgu 5: NAKT'ye yanıt tedavisinde 'GERÇEK POZİTİF'lik örneği olguda tedavi sonrası Patolojik tam yanıt (=pCR; Radyolojik Tam Yanıt (=rCR) (Resim 10)

a) T1A imajlarda meme parankim yoğunluğunda değişiklik azalma izlenmiştir (Tip C'den tip B'ye). b) MIP imajlarda sol meme dış kadranda kitlesel lezyon izlenmemektedir. c) Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma orta derecede olup takipte minimal azalmıştır. d,e) Sol memede tedavi primer tümörün bulunduğu tümör yatağında erken ve geç dönemde (1. Dk-5. Dk) patolojik kontrastlanma saptanmamıştır. f) Tümör yatağının kantitatif ölçüm değerlendirmesi.

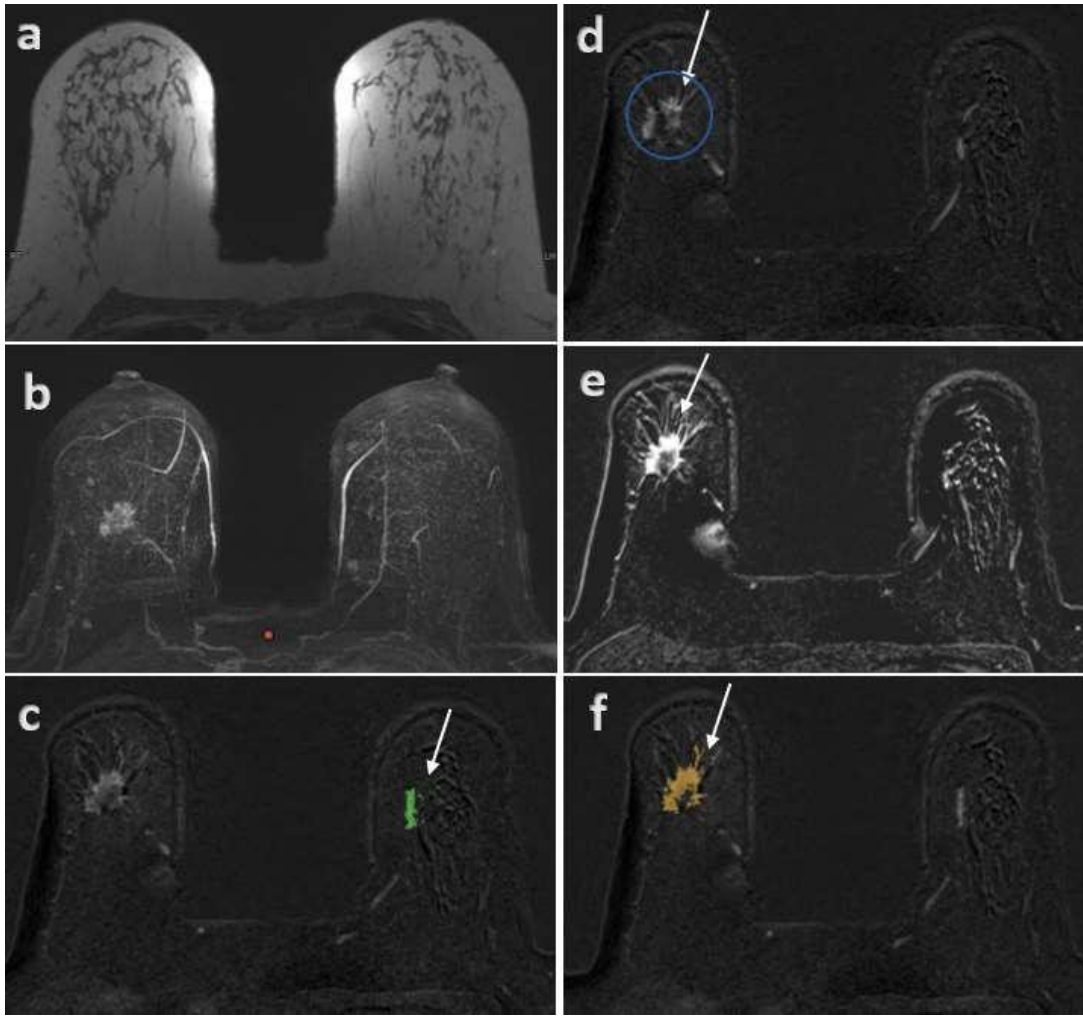
Resim 11: Olgu 6 , Tedavi Öncesi



Olgu 6: 39 yaş Kadın, Luminal A Tip, CerbB-2 : Negatif ; PR : %10 (2+) ER : %90 (3+) K67 : %10), İnvaziv Duktal Karsinom) ; MBR skoru:2 ; nükleer derece:2 (Resim 11)

a) T1A imajlarda tip B meme paterni izlenmektedir. b) MIP imajlarda sağ meme dış kadranda kitlesel lezyonun yanısıra vaskülarizasyon artışı izlenmektedir. c) Sol meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda orta derecede parankimal kontrastlanma gösterilmiştir. d,e) Sağ memedeki kitlesel tipteki lezyonun boyanma paterni erken-geç dinamik evrede (1.dk-5. dk) izlenmektedir. f) Bu lezyonun bazal eşik değeri üzerinde çıkarak boyanma gösteren 3 boyutlu kantitatif ölçüm yapılan formu gösterilmiştir.

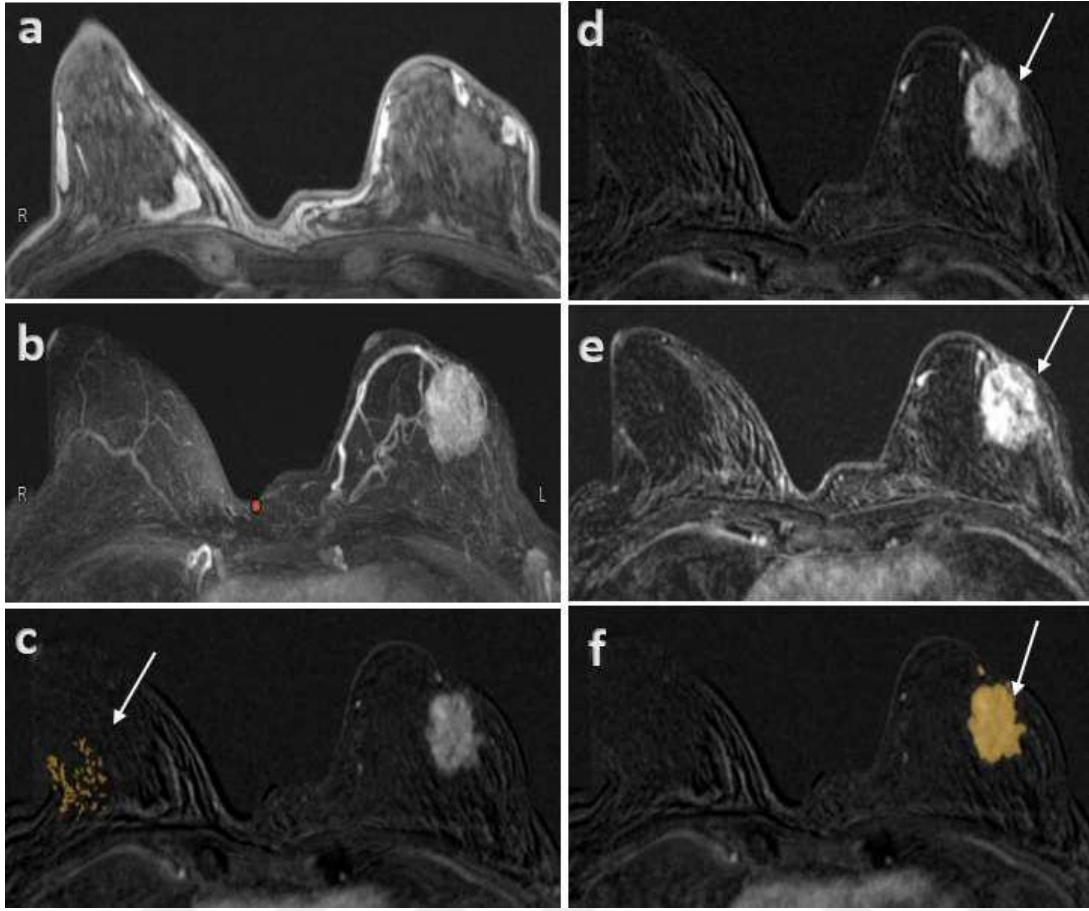
Resim 12: Olgu 6 , Tedavi Sonrası



Olgu 6: NAKT'ye yanıt tedavisinde 'GERÇEK NEGATİF'lik örneği olguda tedavi sonrası Patolojik kısmi yanıt (non pCR); Radyolojik Kısmi Yanıt (=non rCR) (Resim 12)

a)T1A imajlarda meme parankim yoğunluğunda değişiklik izlenmemiştir b) MIP imajlarda sağ memede orta hatta rezidü kitlesel lezyon izlenmektedir. c) Sol meme orta-iç kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma hafif derecede olup takipte minimal azalmıştır. d,e) Sol memede tedavi primer tümörün bulunduğu tümör yatağında erken ve geç dönemde (1. dk-5.dk) boyutsal regresyon (%20'den fazla) gösteren rezidü kitlesel lezyon görülmüştür. f) Tümör yatağının kantitatif ölçüm ile değerlendirmesi.

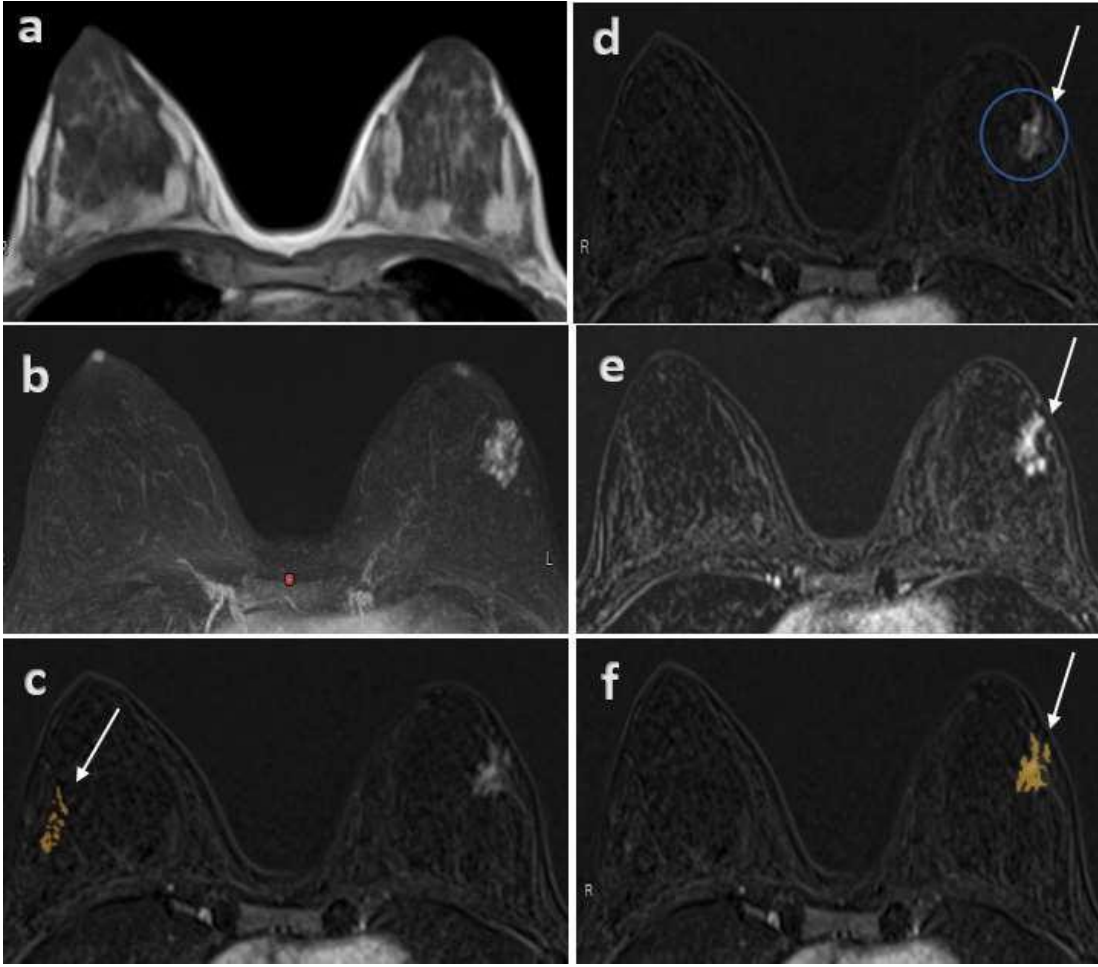
Resim 13: Olgu 7 , Tedavi Öncesi



Olgu 7: 35 yaş Kadın; Triple Negatif Tip, CerbB-2 : Negatif ; PR : Negatif ER : Negatif K67 : %30 , İnvaziv Duktal Karsinom; MBR skoru:2 ; Nükleer derece:2 (Resim 13)

a) T1A imajlarda tip B meme paterni izlenmektedir. b) MIP imajlarda sol meme dış kadrındaki kitlesel lezyonun yanısıra vaskülarizasyon artışı izlenmektedir. c) Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda hafif derecede parankimal kontrastlanma gösterilmiştir. d,e) Sol memedeki kitlesel tipteki lezyonun boyanma paterni erken-geç dinamik evrede (1.dk-5. dk) izlenmektedir. f) Bu lezyonun bazal eşik değer üzerinde çıkarak boyanma gösteren 3 boyutlu kantitatif ölçüm yapılan formu gösterilmiştir.

Resim 14: Olgu 7 , Tedavi Sonrası



Olgu 7: NAKT'ye yanıt tedavisinde 'GERÇEK NEGATİF'lik örneği olguda tedavi sonrası Patolojik kısmi yanıt (non pCR); Radyolojik Kısmi Yanıt (=non rCR) (Resim 14)

a)T1A imajlarda meme parankim yoğunluğunda değişiklik izlenmemiştir b) MIP imajlarda sol memede dış kadranda rezidü kitlesel lezyon izlenmektedir. c) Sağ meme dış kadranda ROI ile işaretlenen alanda parankimal kontrastlanma minimal olup takipte azalmıştır. d,e) Sol memede tedavi primer tümörün bulunduğu tümör yatağında erken ve geç dönemde (1. dk-5.dk) boyutsal regresyon (%20'den fazla) gösteren rezidü kitlesel lezyon görülmüştür. f) Tümör yatağının kantitatif ölçüm ile değerlendirmesi.

6. TARTIŞMA

Kişiselleştirilmiş tıp çağında kanser olgularında tanı ve tedavide biyobelirteçlerin hasta yönetiminde kullanılması kaçınılmaz olmuştur. Bu süreçle birlikte meme kanseri tedavisinde yeni bir çağın başladığı söylenebilir. AJCC tarafından 2017 yılında yayınlanan güncel kılavuz ile operabl kabul edilen tüm olgularda neoadjuvan kemoterapi açısından multidisipliner yaklaşımla karar verilmesi gerekliliği açıktır.

Meme kanseri tedavi yönetimindeki , biyobelirteçler ve prognostik faktörlerin tanımlanmasıyla artan neoadjuvan tedavi tecrübesi, buna yönelik çalışmaları beraberinde getirmiştir. Özellikle tedaviye yanıtın erken dönem ‘in vivo’ sonuçlarına olanak sağlaması tedavi yönetiminde tam yanıt ön görmede büyük potansiyel sağlamaktadır. Bu süreç NAKT’ye yanıtın değerlendirilmesinde görüntüleme özelliklerinin doğru tanımlanmasını gerektirmektedir.

NAKT’ye tam yanıt (pCR), meme kanseri yönetim sürecinde olumlu prognozun bir işaretidir. Bununla birlikte, pCR'nin tanımı hala tartışmalıdır ve bu da farklı çalışmalar arasında sonuçların birebir karşılaştırılmasında zorluk yaratmaktadır. Bu çalışmada patolojik tam yanıt, cerrahi materyalde invaziv, mikroinvaziv tümör odağı bulunmaması olarak tanımlanmış olup DKİS varlığı tam yanıt sonucunu etkilememiştir. Buna bağlı olarak çalışmaya dahil edilen tüm lezyonlarda pCR’ye ulaşma oranı %48.4 ile oldukça yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, rCR sonuçlarının pCR ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiği ($p<0.001$) saptanmış olup bu bulgu önceki literatür verileriyle uyumludur (161–165).

MRG’nin NAKT’ye yanıtı doğru tahmin etme oranı tüm çalışma grubunda %74.2 olup, PPV ve NPV değerleri sırasıyla %69.8 ve %80’dir. Lobbes ve ark. ile Yu ve ark.’nin MRG ile pCR’yi tahmin etmeye yönelik çalışmaları kapsayan sistemik literatür değerlendirmeleri mevcuttur (166,167). PPV ve NPV değer aralıkları Lobbes ve ark.’nin değerlendirmesinde; %47-73 ve %71-100 iken, Yu ark.’nin değerlendirilmesinde; %72.7-94.7 ve % 58-100 değer aralıklarında bulunmuş olup çalışmamızın değer aralıklarını kapsamaktadırlar.

Daha önceki bir çok çalışma NAKT’ye yanıtta dinamik meme MRG performansının moleküler alt gruplara göre değiştiğini göstermiştir (166–170). Bu çalışmada, tümör alt tiplerine de odaklanarak, NAKT sonrası meme kanserinin patolojik tam yanıt ve tam olmayan yanıt tahmin etmede için MRG'nin doğruluğunu araştırdık. Buna göre triple negatif (TN) tip için 14 olguda pCR-rCR tahmini mükemmel derecede uyumlu bulunmuş olup, pozitif ve negatif prediktivite (NPV-PPV) , doğruluk ve sensitivite-spesifite (Sn, Sp) değeri %100 dir. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla korelasyon göstermektedir (161–165,168,170–174). Bu da MRG'nin triple negatif alt tip için pCR'yi tahmin etmede değerli bir yöntem olduğunu güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Triple negatif gruptaki %100 saptanan doğruluk oranı, daha önce Chen ve ark. (171) tarafından

tanımlanan, östrojen reseptörü negatif olduğu tümör grubunda tümör kontrastlanmasının belirgin olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda doğruluk derecesi, dikkate alınan tümör alt tiplerine göre önemli ölçüde farklı bulundu. MRG doğruluğu hem PPV hem de NPV değerlerine bağlı olmakla birlikte, eğer amaç rCR durumunda invaziv tedavi kararı alabilmenin doğruluğunu ölçmekse NPV en önemli değişken haline gelmektedir. Yani, cerrahi rezeksiyonu veya diğer tedavi yöntemlerini güvenli bir şekilde devre dışı bırakabilmek için non-RCR'nin, non-pCR'yi tahmin edebilirliğinin yüksek olması gereklidir.

Çalışmamızda tüm olgularda NPV değeri %80 bulunmuştur. Alt gruplara göre ise NPV değerleri %20 (HER2'den zengin tip) ile %100 (TN tip) arasında değişmekte olup HER'den zengin tip dışında tüm gruplarda %50nin üzerindedir hatta HER2'den zengin tip ile HER2+ olgular dışında NPV değerleri %77.8 in üzerini göstermekte olup oldukça yüksek değerler olarak kabul edilebilir.

Çalışma grubunda HER2'den zengin tip'i oluşturan 14 olguda 5 non-pCR olgunun yalnızca 1'ini non-rCR olarak değerlendirmiş olup 4 olguda yanlış negatiflik söz konusudur, dolayısıyla NPV değeri düşük olup %20.0 dir. Bu grupta sensitivite %60, spesifite %25, doğruluk %50 ve PPV %66.7 ölçülmüş olup tüm çalışma grubuna ve diğer tümör alt tiplerine kıyasla oldukça düşük değerleri göstermektedir. Bu da MRG'nin HER2'den zengin tip için pCR ve non-pCR'yi tahmin etmek için tek başına yeterli bir yöntem olmadığını düşündürmektedir.

Luminal A ve PR(+) grupta yüksek NPV değerleri izlenirken PPV değerleri düşük izlendi. Yani bu tümör gruplarında MRG değerlendirmesi NAKT'ye tam yanıt olmayan grupta, kalıntı tümör varlığını göstermede oldukça başarılı bulunmuştur. Bu bulgu Zhang ve ark.'nın çalışmasıyla benzer bulunmuştur (175). Bununla birlikte rCR tahmini ise bu alt gruplarda yeterli güvenilirlikte değildir.

Moleküler alt tiplere göre TN gruptan sonra en yüksek sensitivite değerleri Luminal A (81.8%), Luminal B (88.7%) tümör grubu ile ER+ (84%) olgularda izlenmiştir. Ayrıca NPV değerleri %90.5 ile Luminal A tip ve %90.0 ile PR(+) grupta oldukça yüksek saptanmıştır. Luminal B grupta NPV değeri ise %79.8 ile oldukça yüksek bulunmuştur. Bu bulgular yine MRG'nin NAKT'ye patolojik tam olmayan yanıtı öngörmede TN gruptan başka Luminal tipte de oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir.

Özellikle az sayıda olgu sayısı içeren HER2(+), Luminal B ve Triple Negatif tümör grubunda kesin sonuçlara varmadan önce daha büyük olgu grupları gerekli olsa da , verilerimiz pCR için MRG ile tahminin genel doğruluğunun artırılabilirliğini önermektedir.

NAKT'ye yanıtı değerlendirmede radyopatolojik uyumsuzluk saptanan (yanlış negatif+yanlış pozitif) 24 olgu ayrıntılı olarak incelendiğinde, “yanlış negatif” 8 vakadan 4'ü

HER2'den zengin tiptir. Ayrıca bu vakaların 5 tanesi İDK/İLK dışı diğer invaziv tümör grubuna dahil tümörlerdir. Bu bulgu mikst tipte ve İDK/İLK dışı tümörlerde MRG ile yanlış negatiflik oranlarının %50'nin üzerinde olduğunu göstermekte olup bu olgularda daha geniş vaka sayılarıyla değerlendirme yapılmasının gerekliliği ile birlikte MRG değerlendirmenin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu gruptaki 8 olgunun 5'inde mastektomi materyallerinde DKİS/LKİS komponenti bulunmaktaydı. Bu da daha önceki çalışmalarda DKİS varlığının pCR olarak kabul edilmesinin MRG doğruluğunu azalttığı görüşünü desteklemektedir (174). “Yanlış pozitif” gruba bakıldığında ise 3 olgu HER2'den zengin tip, 6 olgu Luminal B tip, geri kalan 7 olgu ise Luminal A tiptir. Meme parankim kontrastlanma ve yoğunluk kategorileri her iki grupta homojen dağılım göstermekteydi.

Bu çalışma grubunda tümör alt gruplarına ‘kitlesel’ ile , ‘kitlesel olmayan + mikst’ tipte kontrastlanma gösterme özelliği moleküler alt tiplere göre değerlendirilmiştir (grafik). Buna göre en yüksek kitlesel kontrastlanma oranı triple negatif grupta bulunmuştur (%92.9). Bu bulgu Negrao ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerdir. Negrao ve arkadaşlarının (176) çalışmasında MRG doğruluğu ile anlamlı korelasyon gösteren kitlesel olmayan kontrastlanma parametresi bizim çalışmamızda pCR-non pCR grup arasında farklı saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda, tedavi öncesi MRG'de kitlesel kontrastlanma özelliği gösteren lezyonlarda, tedavi sonrası yapılan MRG ve patolojik yanıt değerlendirmeleri arasında %79.1 uyum izlenmiştir. Bu sonucun en yaygın kabul gören açıklaması, kitlesel kontrastlanma gösteren lezyonlar ile ortaya çıkan lokal ileri meme malignitelerinde tedaviden sonra tek odak şeklinde küçülen bir kitleye dönüşmesidir (170). Kitlesel olmayan veya mikst tipte kontrastlanma gösteren lezyonlarda ise uyum oranı %61.5 saptanmıştır.

Çalışma grubunda HR(-) (= non-Luminal) olgular HR(+) (=Luminal) olgulara göre daha yüksek pCR'a ulaşma oranı göstermiş olup ($p=0.014$) literatür ile benzerlik göstermektedir (174,175,177–179). Bununla beraber yüksek NPV oranları gösteren bu gruplar için de daha geniş hasta grupları ile çalışmalar yapılmalıdır.

Tüm lezyonlarda pCR ulaşma yüzdesi en yüksek gruplar % 71.35 ile HER2'den zengin tip ve % 64.3 ile TN tip tümör grubudur. Ayrıca HR(-) grupta pCR'ye ulaşma yüzdesi %67.9 olup istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.014$). Choi ve ark.'nın çalışması ile Gampenrieder ve ark.'nın çalışmasında da en yüksek pCR oranları TN ve HER2+/HR(-) grupta görülmüştür (174,180). Bunun dışında MBR ve nükleer derecesi 3 olan olgular daha düşük dereceye sahip olgulara göre daha yüksek pCR'a ulaşma eğilimi göstermişlerdir ($p=0.005$; $p=0.018$).

Çalışmamızda ayrıca radyopatolojik uyumsuzluk saptanan olgular radyopatolojik uyumlu olgularla kıyaslanmıştır. rCR-pCR oranlarının birbirleriyle anlamlı ölçüde benzer olduğunu görsek de daha az sayıda bulunan radyopatolojik uyumsuzluğu izlediğimiz 24 lezyonu rCR-pCR uyumunu yakaladığımız diğer 69 lezyon ile karşılaştırdık. Buna göre TN grup ve HER2 amplifikasyonu

gösteren olgularda radyopatolojik uyumun istatistiki olarak anlamlı ölçüde daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır ($p=0.026$; $p=0.048$).

Kontrastlı meme MRG’de arka parankim kontrastlanması ve fibroglanduler doku yoğunluğu, normal meme dokusunun kontrastlanması olarak kullanılmakta olup görüntülemenin bir biyobelirteci haline gelmiştir (181). Bu alanda eski çalışmalar primer tümörün kontrastlanma paterni ve tümörün parankimde yarattığı değişiklik üzerine yoğunlaşmıştır. Meme simetrik bir organ olup meme parankim kontrastlanması (MPK) ve fibroglanduler doku (FGD) yoğunluğu gibi özellikler organın kendi iç özelliği ve dolayısıyla kadının kişisel biyolojik özelliklerinin yansıması olarak kabul edilmektedir. Bundan dolayı son çalışmalar NAKT sürecinde, normal meme dokusunun tedaviye yanıtını değerlendirmede karşı meme parankimindeki kontrastlanma ve fibroglanduler doku değişimlerinin değerlendirilebileceğini, öne sürmüştür (181–183). Memedeki invaziv malign odağı çevreleyen normal parankim dokusundaki kontrastlanmanın tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır fakat bu ölçümün nereden yapıldığına göre değişim göstereceğinden, biz çalışmamızda kontralateral memede primer lezyona karşılık gelen bölgede el ile sınırlandırılan ROİ ölçümüne dayanan yarı otomatik bir yazılım ile ortalama ve median SI değerlerini ölçerek meme kanserinin NAC’ye patolojik yanıtı arasındaki ilişkiyi görmek istedik.

Çalışmamızda 90 olgudaki meme parankimi kontrastlanmasının görsel analizi ile 87 tek taraflı meme kanseri olan olguda ayrıca karşı memedeki kontrastlanmanın yarı otomatik ölçümleri ($n=87$) değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası pCR-nonpCR grupta hasta olmayan karşı memedeki median MPK değerlerinde pCR/non-pCR grupları arasında anlamlı istatistiki farklılık saptanmazken ($p=0.201$; $p=0.361$). Bununla birlikte pCR grupta karşı meme MPK değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu Chen ve ark. ile Jeong Oh ve ark.’nın bulgularıyla benzerdir (184,185). Çalışmadaki iki grupta da tedavi sonrası MPK değerlerinin düştüğü görülmektedir ve her iki gruptaki değişim oranları arasında radyolojik anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu Rella ve ark.’nın çalışmasıyla benzer bulunmuştur (181).

Çalışmamızda tedavi öncesi bazal MPK SI median ve ortalama değerleri; premenopozal ve postmenopozal grupta anlamlı farklılık göstermemiş olup ($p=0.578$) bunun sebebi ROİ’nin hasta olmayan karşı memenin tamamını içine alacak şekilde yerleştirilmemiş olması olabilir. Her iki grupta tedavi sonrası MPK değerlerinde anlamlı azalma saptanmış olup ($p<0.001$) değişim oranları istatistiki olarak benzerdir. Bu bulgu önce çalışmalarla benzerdir (184,186).

Tedavi öncesi yaş gruplarına göre değerlendirmede tedavi öncesi ve sonrası karşı memedeki MPK median SI değerleri iki grup arasında anlamlı istatistiki farklılık göstermemekle birlikte genç yaş grubunda parankimal kontrastlanmanın daha yüksek değerlerde olduğu

görülmüştür ($p=0.578$, $p=0.548$) (Tablo 16, Şekil). Her iki grupta tedavi sonrası anlamlı istatistiksel azalma izlenmiş olup ($p<0.001$) azalma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması bu kısıtlılıkların başında gelmektedir. Diğer bir kısıtlılığımız TN ve HER2'den zengin tümörler gibi bazı moleküler alt gruplarda olgu sayısının düşük olmasıdır. Ayrıca invaziv malign tümörlere sahip bu olgularda tedavi planlamasında gecikme yaşanmaması nedeniyle meme MRG zamanlaması premenopozal olgularda adet siklusuna göre düzenlenememiştir. Bu durum MPK değerlendirmesinde de etkili olmuştur. Ayrıca kitle ve MPK'nin kantitatif değerlendirmesinde de diğer bir kısıtlılık sebebi ise yarı otomatik ve ROI sınırlı ölçüm kullanılmasıdır.



7. SONUÇ

Sonuç olarak dinamik meme MRG, invaziv meme kanseri hastalarından oluşan kohortumuzda NAKT sonrası pCR'nin tahmininde iyi doğruluk gösterdi. pCR'yi tahmin etmede MRG'nin hassasiyeti, NPV, PPV ve doğruluğu, meme kanseri moleküler alt tipleri arasında önemli ölçüde farklılık göstermiş en yüksek NPV ve sensitivite değerleri TN, Luminal A ve HR+ grupta bulundu. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda HER2'den zengin tip ve tek başına HER2 reseptör pozitifliği durumunda MRG ile NAKT yanıtı öngörü değerleri önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir. Bu durum bu iki hasta grubunda daha dikkatli ve temkinli davranma gerekliliğini doğurmaktadır.

Ayrıca karşı sağlıklı meme parankim kontrastlanmasının kantitatif ölçüm değerleri tedaviye bağlı MPK'da azalmayı net bir şekilde göstermiş olup , pCR-non pCR gruplarında ayırım için yarı otomatik yöntemle yapılan bu çalışmada yeterli ayırım sağlayan bir belirteç olmadığını göstermiştir. Bu yönden , otomatik-yarı otomatik ölçüm tekniklerinin, daha geniş hasta gruplarında karşılaştırılması yarar sağlayacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Ara LIK, Genel T. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. 2018;1–174. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
3. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages. *World Heal Organ [Internet]*. 2018;2018. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&gro
4. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438–51.
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019.
6. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16–27.
7. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, clinical examination, and mammography for preoperative assessment of residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: ACRIN 6657 trial. *Am J Roentgenol [Internet]*. 2018 Jun 1 [cited 2020 Nov 26];210(6):1376–85. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.18323>
8. Abramson R, Arlinghaus, Weis, Li, Dula, Chekmenev, et al. Current and emerging quantitative magnetic resonance imaging methods for assessing and predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Targets Ther [Internet]*. 2012 Oct;4(4):139. Available from: <http://www.dovepress.com/current-and-emerging-quantitative-magnetic-resonance-imaging-methods-f-peer-reviewed-article-BCTT>
9. Incidence of female breast cancer per 100 000 - European Health Information Gateway [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_375-2350-incidence-of-female-breast-cancer-per-100-000/visualizations/#id=21550
10. SEER Cancer Statistics Review 1973-1996 - Previous Version - SEER Cancer Statistics [Internet]. [cited 2020 Jul 21]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/
11. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science [Internet]*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
12. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. *Am Cancer Soc*. 2019;
13. Cancer Tomorrow [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=2&populations=900&cancers=20&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=100000&print=0
14. Türkiye kanser istatistikleri 2016. 2019;
15. Ruffin MT, Gorenflo DW, Woodman B. Predictors of Screening for Breast, Cervical, Colorectal, and Prostatic Cancer Among Community-Based Primary Care Practices. *J Am Board Fam Med [Internet]*. 2000 Jan 1 [cited 2020 Sep 11];13(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10682879/>

16. Masi CM, Blackman DJ, Peek ME. Interventions to Enhance Breast Cancer Screening, Diagnosis, and Treatment among Racial and Ethnic Minority Women. *Med Care Res Rev* [Internet]. 2007 Oct 16 [cited 2020 Sep 11];64(5_suppl):195S-242S. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1077558707305410>
17. Duggan C, Coronado G, Martinez J, Byrd TL, Carosso E, Lopez C, et al. Cervical cancer screening and adherence to follow-up among Hispanic women study protocol: A randomized controlled trial to increase the uptake of cervical cancer screening in Hispanic women. *BMC Cancer* [Internet]. 2012 Dec 6 [cited 2020 Sep 11];12(1):170. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2407-12-170>
18. Sultana F, English DR, Simpson JA, Canfell K, Gertig DM, Saville M. High-grade cervical abnormalities and cervical cancer in women following a negative Pap smear with and without an endocervical component: A cohort study with 10 years of follow-up. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2020 Sep 12];135(5):1213–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.28756>
19. Dohan D, Schrag D. Using navigators to improve care of underserved patients. *Cancer* [Internet]. 2005 Aug 15 [cited 2020 Sep 12];104(4):848–55. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21214>
20. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar;67(2):100–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21392>
21. Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* [Internet]. 2008 Jan 31;122(10):2294–300. Available from: www.interscience.
22. Ren J-X, Gong Y, Ling H, Hu X, Shao Z-M. Racial/ethnic differences in the outcomes of patients with metastatic breast cancer: contributions of demographic, socioeconomic, tumor and metastatic characteristics. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Jan 6 [cited 2020 Sep 11];173(1):225–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293212/>
23. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2020 Sep 11];165(1):193–200. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-017-4325-2>
24. Godet I, M. Gilkes D. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther* [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 11];4(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5505673/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293212/)
25. J.D. F, O.I. O. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. 2007;
26. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651–72.
27. Taylor A, Brady AF, Frayling IM, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J Med Genet* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Sep 17];55(6):372–7. Available from: [/pmc/articles/PMC5992364/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293212/)
28. Fan G, Zhang K, Ding J, Li J. Prognostic value of EGFR and KRAS in circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(20):33922–32.
29. Klifa C, Suzuki S, Aliu S, Singer L, Wilmes L, Newitt D, et al. Quantification of background enhancement in breast magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Jul 6];33(5):1229–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.22545>

30. Sindi R, Sá Dos Reis C, Bennett C, Stevenson G, Sun Z. Quantitative Measurements of Breast Density Using Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2019 May 24 [cited 2020 Jul 8];8(5):745. Available from: [/pmc/articles/PMC6571752/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33411111/)
31. Tagliafico A, Bignotti B, Tagliafico G, Tosto S, Signori A, Calabrese M. Quantitative evaluation of background parenchymal enhancement (BPE) on breast MRI. A feasibility study with a semi-automatic and automatic software compared to observer-based scores. *Br J Radiol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Jun 22];88(1056):20150417. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20150417>
32. Grimm LJ, Saha A, Ghate S V., Kim C, Soo MS, Yoon SC, et al. Relationship between Background Parenchymal Enhancement on High-risk Screening MRI and Future Breast Cancer Risk. *Acad Radiol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Jun 23];26(1):69–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633218301260>
33. Mema E, Schnabel F, Chun J, Kaplowitz E, Price A, Goodgal J, et al. The relationship of breast density in mammography and magnetic resonance imaging in women with triple negative breast cancer. *Eur J Radiol*. 2020 Mar 1;124.
34. Lewin AA, Mercado CL. Atypical ductal hyperplasia and lobular neoplasia: Update and easing of guidelines. *Am J Roentgenol*. 2020;214(2):265–75.
35. Wallace D, Hunter J, Papenfuss M, De Zapien JG, Denman C, Giuliano AR. Pap Smear Screening Among Women ≥ 40 years Residing at the United States–Mexico Border. *Health Care Women Int* [Internet]. 2007 Sep 27 [cited 2020 Sep 11];28(9):799–816. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07399330701563111>
36. Pérez A, Reininger BM, Aguirre Flores MI, Sanderson M, Roberts RE. Physical activity and overweight among adolescents on the Texas-Mexico border. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2006 Apr;19(4):244–52. Available from: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
37. Usher-Smith JA, Walter FM, Emery JD, Win AK, Griffin SJ. Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cancer Prev Res* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Sep 11];9(1):13–26. Available from: <http://cancerprevres.aacrjournals.org/>
38. Veach E, Xique I, Johnson J, Lyle J, Almodovar I, Sellers KF, et al. Race Matters: Analyzing the Relationship between Colorectal Cancer Mortality Rates and Various Factors within Respective Racial Groups. *Front Public Heal* [Internet]. 2014 Nov 11 [cited 2020 Sep 11];2(NOV):239. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2014.00239/abstract>
39. Ji L-W, Jing C-X, Zhuang S-L, Pan W-C, Hu X-P. Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2020 Sep 12];98(36):e15719. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738995/>
40. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2020 Sep 15];377(23):2228–39. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoA1700732>
41. Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 Sep 12];137:123–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842818302208>
42. Beaber EF, Malone KE, Tang M-TC, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, et al. Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk Overall and by Molecular Subtype Among Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2020 Sep 17];23(5):755–64. Available from: [/pmc/articles/PMC4032363/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711111/)
43. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* [Internet].

- 2019 Sep 28 [cited 2020 Sep 12];394(10204):1159–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361931709X>
44. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *Lancet* [Internet]. 2019 Sep 28 [cited 2020 Sep 12];394(10204):1139. Available from: <http://ees.elsevier.com/thelancet/www.thelancet.com>
 45. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):881–93.
 46. Furrer D, Jacob S, Michaud A, Provencher L, Lemieux J, Diorio C. Association of Tobacco Use, Alcohol Consumption and HER2 Polymorphisms With Response to Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Sep 12];18(4):e687–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.11.012>
 47. Buckland G, Travier N, Arribas L, del Barco S, Pernas S, Zamora E, et al. Changes in dietary intake, plasma carotenoids and erythrocyte membrane fatty acids in breast cancer survivors after a lifestyle intervention: results from a single-arm trial. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2019 Aug 21 [cited 2020 Sep 13];32(4):468–79. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jhn.12621>
 48. de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Sep 17];174:284–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076017302789>
 49. Chen P, Li M, Gu X, Liu Y, Li X, Li C, et al. Higher Blood 25(OH)D Level May Reduce the Breast Cancer Risk: Evidence from a Chinese Population Based Case-Control Study and Meta-Analysis of the Observational Studies. Miao X-P, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 30 [cited 2020 Sep 17];8(1):e49312. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0049312>
 50. Trummer C, Pandis M, Verheyen N, Grüber M, Gaksch M, Obermayer-Pietsch B, et al. Beneficial Effects of UV-Radiation: Vitamin D and beyond. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2020 Sep 17];13(10):1028. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/13/10/1028>
 51. Escribà-Agüir V, Rodríguez-Gómez M, Ruiz-Pérez I. Effectiveness of patient-targeted interventions to promote cancer screening among ethnic minorities: A systematic review [Internet]. Vol. 44, *Cancer Epidemiology*. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2020 Sep 13]. p. 22–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782116300959>
 52. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2020 Sep 17];406(6797):747–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/35021093>
 53. Nascimento RG do, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 22];30:20200024. Available from: https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2020/09/MAS_2020024_AOP.pdf
 54. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography* [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 17];35(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.14366/usg.16030>
 55. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Sep 17];24:S26–35. Available from: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(15\)00146-0/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(15)00146-0/fulltext)
 56. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jun

- 14];27(1):95–120. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055320717300807>
57. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2012 Oct 23 [cited 2020 Sep 17];490(7418):61–70. Available from: http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms
 58. Lukong KE. Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clin* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Sep 22];7:64–77. Available from: </pmc/articles/PMC5300293/?report=abstract>
 59. Ng CKY, Schultheis AM, Bidard FC, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast cancer genomics from microarrays to massively parallel sequencing: Paradigms and new insights [Internet]. Vol. 107, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 2015 [cited 2020 Sep 17]. p. 15. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/5/djv015/890303>
 60. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Sep 17];13(3):325–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.004>
 61. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2020 Sep 22];220(2):263–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.2648>
 62. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jan 10 [cited 2020 Sep 22];31(2):203–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233704/>
 63. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009 May 20 [cited 2020 Sep 22];101(10):736–50. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/101/10/736/969993>
 64. Chen R, Ye Y, Yang C, Peng Y, Zong B, Qu F, et al. Assessment of the predictive role of pretreatment Ki-67 and Ki-67 changes in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy according to the molecular classification: a retrospective study of 1010 patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Jul 26 [cited 2020 Sep 22];170(1):35–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4730-1>
 65. Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A, Nikolettos K, Dimitroulis D, Diamantis E, et al. Molecular classification and future therapeutic challenges of triple-negative breast cancer [Internet]. Vol. 34, *In Vivo*. International Institute of Anticancer Research; 2020 [cited 2020 Sep 22]. p. 1715–27. Available from: <http://iv.iiarjournals.org/content/34/4/1715.full>
 66. Shen W-W, Bièche I, Fuhrmann L, Vacher S, Vincent-Salomon A, Torino S, et al. EHD2 is a Predictive Biomarker of Chemotherapy Efficacy in Triple Negative Breast Carcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 14 [cited 2020 Sep 22];10(1):7998. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409676/>
 67. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2020 Sep 22];29(25):3366–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768458/>
 68. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, et al. Estrogen Receptor (ER) mRNA and ER-Related Gene Expression in Breast Cancers That Are 1% to 10% ER-Positive by Immunohistochemistry. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Sep 22];30(7):729–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291085/>
 69. COHEN S, MOUNT B, TOMAS J, MOUNT L. Existential well-being is an important

- determinant of quality of life: Evidence from the McGill quality of life questionnaire. *Cancer* [Internet]. 1996 [cited 2020 Sep 24];77(3):576–86. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/10970142>
70. Salvatorelli L, Puzzo L, Vecchio GM, Caltabiano R, Virzi V, Magro G. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: An Update with Emphasis on Radiological and Morphological Features as Predictive Prognostic Factors. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Mar 6 [cited 2020 Sep 24];12(3):609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155777/>
 71. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al eds; *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. In: Definitions [Internet]. Qeios; 2020. Available from: <https://www.qeios.com/read/definition/28609>
 72. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. *Radiographics* [Internet]. 2018 Nov;38(7):1921–33. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2018180056>
 73. 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 2020 Sep 24];102(3):170–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071685/>
 74. Solin LJ. Selecting individualized treatment for patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The search continues [Internet]. Vol. 30, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2012 [cited 2020 Sep 24]. p. 577–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.6929>
 75. Luo J, Johnston BS, Kitsch AE, Hippe DS, Korde LA, Javid S, et al. Ductal Carcinoma in Situ: Quantitative Preoperative Breast MR Imaging Features Associated with Recurrence after Treatment. *Radiology* [Internet]. 2017 Dec;285(3):788–97. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017170587>
 76. Kim JY, Kang HJ, Shin JK, Lee NK, Song YS, Nam KJ, et al. Biologic Profiles of Invasive Breast Cancers Detected Only With Digital Breast Tomosynthesis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Sep 25];209(6):1411–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834445/>
 77. Lee SH, Jang MJ, Kim SM, Yun B La, Rim J, Chang JM, et al. Factors Affecting Breast Cancer Detectability on Digital Breast Tomosynthesis and Two-Dimensional Digital Mammography in Patients with Dense Breasts. *Korean J Radiol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Sep 25];20(1):58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/315062/>
 78. Durkan B, Bresee C, Bose S, Phillips EH, Dang CM. Paget's disease of the nipple with parenchymal ductal carcinoma in situ is associated with worse prognosis than paget's disease alone. In: *American Surgeon* [Internet]. Am Surg; 2013 [cited 2020 Nov 19]. p. 1009–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160789/>
 79. Chen S, Chen H, Yi Y, Jiang X, Lei H, Luo X, et al. Comparative study of breast cancer with or without concomitant Paget disease: An analysis of the SEER database. *Cancer Med* [Internet]. 2019 Jul 28 [cited 2020 Nov 19];8(8):4043–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.2242>
 80. Esserman LJ, Kumar AS, Herrera AF, Leung J, Au A, Chen YY, et al. Magnetic resonance imaging captures the biology of ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2020 Sep 25];24(28):4603–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1680092/>
 81. Iima M, Yano K, Kataoka M, Umehana M, Murata K, Kanao S, et al. Quantitative non-gaussian diffusion and intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: Differentiation of malignant and benign breast lesions. *Invest Radiol* [Internet]. 2015 Apr 20 [cited 2020 Sep 25];50(4):205–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25260092/>

82. Londero V, Zuiani C, Linda A, Girometti R, Bazzocchi M, Sardanelli F. High-risk breast lesions at imaging-guided needle biopsy: Usefulness of MRI for treatment decision. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2012 Aug 23 [cited 2020 Sep 25];199(2):W240–50. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.11.7869>
83. Bahl M, Barzilay R, Yedidia AB, Locascio NJ, Yu L, Lehman CD. High-Risk Breast Lesions: A Machine Learning Model to Predict Pathologic Upgrade and Reduce Unnecessary Surgical Excision. *Radiology* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Sep 25];286(3):810–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017170549>
84. Christou A, Koutoulidis V, Koulocheri D, Panourgias E, Nonni A, Zografos CG, et al. Role of one-pass breast lesion excision system in complete excision of high-risk breast lesions with atypia expressed as clusters of microcalcifications. *Eur Radiol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Sep 25];29(6):3149–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5925-x>
85. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2020 Sep 25];11(6):382–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1075-122X.2005.00121.x>
86. Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer* [Internet]. 1970 [cited 2020 Nov 20];26(3):680–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4318756/>
87. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: Mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* [Internet]. 2011 Dec 8 [cited 2020 Nov 20];31(7):1973–88. Available from: www.rsna.org/rsnarights.
88. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: Clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol*. 2006 Nov 1;60(2):256–63.
89. Sripathi S, Ayachit A, Kadavigere R, Kumar S, Eleti A, Sraj A. Spectrum of Imaging Findings in Paget's Disease of the Breast—A Pictorial Review [Internet]. Vol. 6, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2015 [cited 2020 Nov 20]. p. 419–29. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1007/s13244-015-0415-z>
90. Ikeda M, Debra MKK. *Breast Imaging, Requisites* [Internet]. Elsevier. 2010. 1689–1699 p. Available from: <http://arxiv.org/abs/1011.1669>
91. Kim MY, Choi N. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: A comparison with other breast cancer subtypes. *Acta radiol* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2020 Sep 27];54(8):889–94. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185113488580>
92. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Verslegers I, Biltjes I, Leyman P, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2004 Mar 13 [cited 2020 Sep 27];14(7):1209–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-004-2275-7>
93. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2005 Oct 31 [cited 2020 Sep 27];93(9):1046–52. Available from: www.bjcancer.com
94. Evans N, Lyons K. The use of ultrasound in the diagnosis of invasive lobular carcinoma of the breast less than 10 mm in size. *Clin Radiol* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2020 Sep 27];55(4):261–3. Available from: <http://www.clinicalradiologyonline.net/article/S000992609990291X/fulltext>
95. Skaane P, SkjØrten F. Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. *Acta radiol* [Internet]. 1999 Jul 30 [cited 2020 Sep 27];40(4):369–75. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/02841859909177749>
96. Kestelman FP, Gomes CFA, Fontes FB, Marchiori E. Imaging findings of papillary breast

- lesions: A pictorial review [Internet]. Vol. 69, Clinical Radiology. W.B. Saunders Ltd; 2014 [cited 2020 Nov 19]. p. 436–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24457016/>
97. Jagmohan P, Pool FJ, Putti TC, Wong J. Papillary lesions of the breast: Imaging findings and diagnostic challenges. *Diagnostic Interv Radiol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Nov 19];19(6):471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996839/>
 98. Rangheard A, Audet P, Toole DO, Vullierme M, Valla D, Belghiti J, et al. Original Report. 2002 [cited 2020 Nov 19];(September):759–62. Available from: www.ajronline.org
 99. Didonato R, Shapiro N, Koenigsberg T, D'Alfonso T, Jaffer S, Fineberg S. Invasive mucinous carcinoma of the breast and response patterns after neoadjuvant chemotherapy (NAC). *Histopathology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Nov 19];72(6):965–73. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.13451>
 100. Jeong SJ, Lim HS, Lee JS, Park MH, Yoon JH, Park JG, et al. Medullary carcinoma of the breast: MRI findings. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Nov 19];198(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22528930/>
 101. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology* [Internet]. 1989 Jan 1 [cited 2020 Nov 19];170(1):79–82. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.170.1.2642350>
 102. Patterson SK, Tworek JA, Roubidoux MA, Helvie MA, Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: Mammographic appearance with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1997 [cited 2020 Nov 19];169(3):709–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9275883/>
 103. Tominaga J, Hama H, Kimura N, Takahashi S. MR imaging of medullary carcinoma of the breast. *Eur J Radiol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Nov 19];70(3):525–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353587/>
 104. Abdul Rashid SN, Rahmat K, Jayaprasagam KJ, Alli K, Moosa F. Medullary carcinoma of the breast: Role of contrastenhanced MRI in the diagnosis of multiple breast lesions. *Biomed Imaging Interv J*. 2009;5(4).
 105. Sheppard DG, Whitman GJ, Fornage BD, Stelling CB, Huynh PT, Sahin AA. Tubular Carcinoma of the Breast. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2000 Jan 23 [cited 2020 Nov 19];174(1):253–7. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.174.1.1740253>
 106. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Tubular carcinoma of the breast: Mammographic, sonographic, clinical and pathologic findings. *Eur J Radiol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2020 Nov 19];61(1):158–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16987629/>
 107. Papalouka V, Gilbert FJ. Inflammatory breast cancer-importance of breast imaging. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2018;44(8):1135–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.008>
 108. Amin MB. AJCC Cancer Staging System, 8th Edition. Am Jt Committee Cancer. 2017;
 109. Alunni J-P. Imaging inflammatory breast cancer. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2012 Feb;93(2):95–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211568411000180>
 110. van Uden DJP, de Wilt JHW, Meeuwis C, Blanken-Peters CFJM, Mann RM. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Inflammatory Breast Cancer Prior to and After Neoadjuvant Treatment. *Breast Care* [Internet]. 2017;12(4):224–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/475745>
 111. Yang WT, Hennessy B, Broglio K, Mills C, Sneige N, Davis WG, et al. Imaging differences in metaplastic and invasive ductal carcinomas of the breast. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Dec 23 [cited 2020 Nov 20];189(6):1288–93. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.07.2056>

112. Donato H, Candelária I, Oliveira P, Gonçalo M, Caseiro-Alves F. Imaging Findings of Metaplastic Carcinoma of the Breast with Pathologic Correlation. *J Belgian Soc Radiol* [Internet]. 2018 Apr 27 [cited 2020 Nov 20];102(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6032488/?report=abstract](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016161444)
113. Bian T, Lin Q, Wu Z, Cui C, Qi C, Li L, et al. Metaplastic carcinoma of the breast: Imaging and pathological features. *Oncol Lett* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2020 Nov 20];12(5):3975–80. Available from: [/pmc/articles/PMC5104216/?report=abstract](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016161444)
114. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2020 Nov 21]. p. 589–636. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/Breast-Cancer-Staging.aspx>
115. Xin L, Liu Y-H, Martin TA, Jiang WG. The Era of Multigene Panels Comes? The Clinical Utility of Oncotype DX and MammaPrint. *World J Oncol*. 2017;
116. Mainiero MB, Moy L, Baron P, Didwania AD, DiFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. 2017 Nov 1;14(11):S383–90.
117. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology* [Internet]. 2017 May;283(2):361–70. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016161444>
118. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2002 Oct 2 [cited 2020 Nov 22];94(19):1445–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359854>
119. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, Mikhailov EA. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. *Eur J Cancer* [Internet]. 1993 Oct 2 [cited 2020 Nov 22];29A(14):2039–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8280499/>
120. Parris T, Wakefield D, Frimmer H. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of connecticut bill 458. *Breast J*. 2013;
121. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: Initial experience with Connecticut public act 09-41. *Radiology*. 2012;
122. VRAKA I, PANOURGIAS E, SIFAKIS E, KOUREAS A, GALANIS P, DELLAPORTAS D, et al. Correlation Between Contrast-enhanced Ultrasound Characteristics (Qualitative and Quantitative) and Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. In *Vivo (Brooklyn)* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 22];32(4):945. Available from: [/pmc/articles/PMC6117754/?report=abstract](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016161444)
123. Jordan V, Khan M, Prill D. Breast Cancer Screening: Why Can’t Everyone Agree? *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2019;46(1):97–115. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.10.010>
124. Wahab RA, Lee SJ, Zhang B, Sobel L, Mahoney MC. A comparison of full-field digital mammograms versus 2D synthesized mammograms for detection of microcalcifications on screening. *Eur J Radiol*. 2018;
125. Alsheik NH, Dabbous F, Pohlman SK, Troeger KM, Gliklich RE, Donadio GM, et al. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. *Acad Radiol*. 2019;
126. Mun HS, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Ruppel PL, Oh HY, et al. Assessment of extent of breast cancer: Comparison between digital breast tomosynthesis and full-field digital

- mammography. *Clin Radiol*. 2013;
127. Dang PA, Freer PE, Humphrey KL, Halpern EF, Rafferty EA. Addition of tomosynthesis to conventional digital mammography: Effect on image interpretation time of screening examinations. *Radiology*. 2014;
128. Zuley ML, Guo B, Catullo VJ, Chough DM, Kelly AE, Lu AH, et al. Comparison of Two-dimensional synthesized Mammograms versus Original Digital Mammograms alone and in combination with Tomosynthesis images. *Radiology*. 2014;
129. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology*. 2013;
130. Kim G, Phillips J, Cole E, Brook A, Mehta T, Slanetz P, et al. Comparison of Contrast-Enhanced Mammography With Conventional Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Pilot Study. *J Am Coll Radiol*. 2019 Oct 1;16(10):1456–63.
131. Ghaderi KF, Phillips J, Perry H, Lotfi P, Mehta TS. Contrast-enhanced mammography: Current applications and future directions. *Radiographics* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Nov 22];39(7):1907–20. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2019190079>
132. Sumkin JH, Berg WA, Carter GJ, Bandos AI, Chough DM, Ganott MA, et al. Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-enhanced Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiology* [Internet]. 2019 Dec;293(3):531–40. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2019190887>
133. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2020 Sep 17];292(3):520–36. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2019182947>
134. Lobbes MBI, Vriens IJH, van Bommel ACM, Nieuwenhuijzen GAP, Smidt ML, Boersma LJ, et al. Breast MRI increases the number of mastectomies for ductal cancers, but decreases them for lobular cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;
135. McCartan DP, Zabor EC, Morrow M, Van Zee KJ, El-Tamer MB. Oncologic Outcomes After Treatment for MRI Occult Breast Cancer (pT0N+). *Ann Surg Oncol*. 2017;
136. Ballesio L, Savelli S, Angeletti M, Porfiri LM, D'Ambrosio I, Maggi C, et al. Breast MRI: Are T2 IR sequences useful in the evaluation of breast lesions? *Eur J Radiol*. 2009;
137. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Can T2-weighted 3-T breast MRI predict clinically occult inflammatory breast cancer before pathological examination? A single-center experience. *Breast Cancer*. 2014;
138. Bi-rads ACR, Mri B. ACR BI-RADS Atlas Fifth Edition. *Am Coll Radiol*. 2013;14(3):308–21.
139. Partridge SC, Stone KM, Strigel RM, DeMartini WB, Peacock S, Lehman CD. Breast DCE-MRI: Influence of Postcontrast timing on automated lesion kinetics assessments and discrimination of benign and malignant lesions. *Acad Radiol*. 2014;
140. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Protocol Optimization, Interpretation, and Clinical Applications. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2013.
141. Le Bihan D, Iima M. Diffusion magnetic resonance imaging: What water tells us about biological tissues. *PLoS Biol*. 2015;
142. Raghavendra AS, Tripathy D. How Does MR Imaging Help Care for the Breast Cancer Patient? Perspective of a Medical Oncologist. Vol. 26, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 289–93.
143. Ray KM, Hayward JH, Joe BN. Role of MR Imaging for the Locoregional Staging of Breast Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2018 May;26(2):191–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29622125>
144. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: Systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*.

- 2008;
145. Liao GJ, Henze Bancroft LC, Strigel RM, Chitalia RD, Kontos D, Moy L, et al. Background parenchymal enhancement on breast MRI: A comprehensive review. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2020 Jan 19 [cited 2020 Jun 20];51(1):43–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmri.26762>
 146. Baek SH, Choi WJ, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Chae EY. Comparison of mammography, ultrasound, and MRI in size assessment of ductal carcinoma in situ with histopathologic correlation. *Acta radiol*. 2017;
 147. Baek JE, Kim SH, Lee AW. Background parenchymal enhancement in breast MRIs of breast cancer patients: Impact on tumor size estimation. *Eur J Radiol*. 2014;
 148. Jung Y, Jeong SK, Kang DK, Moon Y, Kim TH. Quantitative analysis of background parenchymal enhancement in whole breast on MRI: Influence of menstrual cycle and comparison with a qualitative analysis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018 Jun;103:84–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X18301359>
 149. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;
 150. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: Perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J*. 2005;
 151. King V, Gu Y, Kaplan JB, Brooks JD, Pike MC, Morris EA. Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI. *Eur Radiol*. 2012;
 152. Schrading S, Schild H, Kühr M, Kuhl C. Effects of tamoxifen and aromatase inhibitors on breast tissue enhancement in dynamic contrast-enhanced breast MR imaging: A longitudinal intraindividual cohort study. *Radiology*. 2014;
 153. Sung JS, Corben AD, Brooks JD, Edelweiss M, Keating DM, Lin C, et al. Histopathologic characteristics of background parenchymal enhancement (BPE) on breast MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;
 154. Ruddy KJ, Ganz PA. Treatment of Nonmetastatic Breast Cancer [Internet]. Vol. 321, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 1716. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2019.3927>
 155. Diaz-Botero S, Espinosa-Bravo M, Gonçalves VR, Esgueva-Colmenarejo A, Peg V, Perez J, et al. Different Prognostic Implications of Residual Disease After Neoadjuvant Treatment: Impact of Ki 67 and Site of Response. *Ann Surg Oncol*. 2016;
 156. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O, et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *Oncologist*. 2019;24(5):603–11.
 157. Fleming CA, McCarthy K, Ryan C, McCarthy A, O'Reilly S, O'Mahony D, et al. Evaluation of Discordance in Primary Tumor and Lymph Node Response After Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Dec 23];18(2):e255–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820917306791>
 158. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;
 159. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;
 160. Wu S, Zuley ML, Berg WA, Kurland BF, Jankowitz RC, Sumkin JH, et al. DCE-MRI background parenchymal enhancement quantified from an early versus delayed post-contrast sequence: Association with breast cancer presence. *Sci Rep* [Internet]. 2017

- [cited 2020 Jul 5];7(1). Available from: www.nature.com/scientificreports/
161. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: A meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2010;
 162. McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, Young J, Soran A, Zuley M, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Does tumor biology affect accuracy? In: *Annals of Surgical Oncology*. 2011.
 163. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJT, Oldenburg HSA, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2010;
 164. Hayashi Y, Takei H, Nozu S, Tochigi Y, Ichikawa A, Kobayashi N, et al. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2012 [cited 2020 Dec 21];5(1):83–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23255899/>
 165. Zhang X, Wang D, Liu Z, Wang Z, Li Q, Xu H, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Dec 21];10(1):197–210. Available from: <http://qims.amegroups.com/article/view/33611/27330>
 166. Yu N, Leung VWY, Meterissian S. MRI Performance in Detecting pCR After Neoadjuvant Chemotherapy by Molecular Subtype of Breast Cancer [Internet]. Vol. 43, *World Journal of Surgery*. Springer New York LLC; 2019 [cited 2020 Dec 21]. p. 2254–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101952/>
 167. Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VCG, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A systematic review. *Insights into Imaging*. 2013.
 168. Santamaría G, Bargalló X, Ganau S, Alonso I, Muñoz M, Mollà M, et al. Multiparametric MR imaging to assess response following neoadjuvant systemic treatment in various breast cancer subtypes: Comparison between different definitions of pathologic complete response. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019;117(June):132–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.06.009>
 169. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A, Zabor EC, Barrio A V., Gemignani ML, et al. MRI and Prediction of Pathologic Complete Response in the Breast and Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Dec 21];225(6):740–6. Available from: [/pmc/articles/PMC5705460/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29546070/)
 170. Price ER, Wong J, Mukhtar R, Hylton N, Esserman LJ. How to use magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *World J Clin Cases* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 13];3(7):607. Available from: [/pmc/articles/PMC4517335/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2617335/)
 171. Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Carpenter PM, McLaren CE, Chen WP, et al. Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Feb;109(2):158–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23470>
 172. Fukuda T, Horii R, Gomi N, Miyagi Y, Takahashi S, Ito Y, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: association with breast cancer subtype. *Springerplus*. 2016 Dec 1;5(1):1–9.
 173. Kaise H, Shimizu F, Akazawa K, Hasegawa Y, Horiguchi J, Miura D, et al. Prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by imaging.

- J Surg Res [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Dec 21];225:175–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605029/>
174. Choi WJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Chae EY, Yoon GY. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Factors of radiologic-pathologic discordance. *Eur J Radiol*. 2019 Sep 1;118:114–21.
 175. Zhang X, Wang D, Liu Z, Wang Z, Li Q, Xu H, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Dec 21];10(1):197–210. Available from: <http://qims.amegroups.com/article/view/33611/27330>
 176. Negrão EMS, Souza JA, Marques EF, Bitencourt AGV. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2019 Nov 1;120:108701.
 177. Choi WJ, Kim WK, Shin HJ, Cha JH, Chae EY, Kim HH. Evaluation of the Tumor Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Correlation Between Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging and Pathologic Tumor Cellularity. *Clin Breast Cancer*. 2018 Feb 1;18(1):e115–21.
 178. Adrada BE, Huo L, Lane DL, Arribas EM, Resetkova E, Yang W. Histopathologic Correlation of Residual Mammographic Microcalcifications After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;
 179. Dave R V., Millican-Slater R, Dodwell D, Horgan K, Sharma N. Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jan 20];104(9):1177–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.10544>
 180. Gampenrieder SP, Peer A, Weismann C, Meissnitzer M, Rinnerthaler G, Webhofer J, et al. Radiologic complete response (rCR) in contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) after neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer predicts recurrence-free survival but not pathologic complete response (pCR). *Breast Cancer Res* [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2021 Jan 14];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704493/>
 181. Rella R, Bufi E, Belli P, Petta F, Serra T, Masiello V, et al. Association between background parenchymal enhancement and tumor response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Interv Imaging*. 2020 Oct 1;101(10):649–55.
 182. You C, Peng W, Zhi W, He M, Liu G, Xie L, et al. Association Between Background Parenchymal Enhancement and Pathologic Complete Remission Throughout the Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Transl Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Jun 22];10(5):786–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936523317302553>
 183. Moliere S, Oddou I, Noblet V, Veillon F, Mathelin C. Quantitative background parenchymal enhancement to predict recurrence after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
 184. Chen JH, Yu HJ, Hsu C, Mehta RS, Carpenter PM, Su MY. Background parenchymal enhancement of the contralateral normal breast: Association with tumor response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jul 5];8(3):204–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2015.04.001>
 185. Oh SJ, Chae EY, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ, Kim HH. Relationship between background parenchymal enhancement on breast MRI and pathological tumor response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol* [Internet]. 2018 Jun 5 [cited 2020 Nov 28];91(1088):20170550. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20170550>
 186. Preibsch H, Wanner L, Bahrs SD, Wietek BM, Siegmann-Luz KC, Oberlecher E, et al.

Background parenchymal enhancement in breast MRI before and after
neoadjuvant chemotherapy: correlation with tumour response. Eur Radiol. 2016;



EKLER

ONAM FORMU



**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ**
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. - Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: [REDACTED]

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtı Değerlendirmede Dinamik Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametrelerinin Doğruluk Analizi.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Arş. Gör. Dr. SEVDA MEVLÜTOĞLU, Uzm. Dr. ÖZGE ASLAN, Prof. Dr. OSMAN ZEKİOĞLU
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-
	BİLGİLENDİRME FORMU	-
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 20-6T/38	Tarih: 10.06.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN Üye	Çocuk Ruh Sağlığı	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Güzide AKSU Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi		Sayfa 1/2
---	-------------	----------------------------------	--	--------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Kat, Erzincan Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtı Değerlendirmede Dinamik Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametrelerinin Doğruluk Analizi.
-----------------------	--

KARAR BİLGİLERİ		Karar No: 20-6t/38				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Onsüyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜRYENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Recai MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Tahir ATIK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D. Çocuk Genetik BD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Tolga AKŞİT Üye	Antrenörük Eğitimi - Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR

- * Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma



Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANTRACIOĞLU	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
---	------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

TEZ ORJİNALLİK RAPORU

MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE YANITI DEĞERLENDİRMEDE DİNAMİK MEME MRG PARAMETRELERİNİN DOĞRULUK ANALİZİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 6	% 5	% 3	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Woo Jung Choi, Hak Hee Kim, Joo Hee Cha, Hee Jung Shin, Eun Young Chae, Ga Young Yoon. "Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Factors of radiologic-pathologic discordance", European Journal of Radiology, 2019	<% 1

7	www.tevak.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.e-crt.org İnternet Kaynağı	<% 1
9	springerplus.springeropen.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	worldwidescience.org İnternet Kaynağı	<% 1
12	ar.iiarjournals.org İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
17	slideplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1

- 18 www.kanservakfi.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 19 Xinfeng Zhang, Dandan Wang, Zhuangkai Liu, Zheng Wang, Qiang Li, Hong Xu, Bin Zhang, Ting Liu, Feng Jin. "The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer", Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2020 <% 1
Yayın
- 20 ÇELİKİYAY, Fatih, ÖNER, Yusuf, TALİ, Turgut, ROUX, PH Le, DEVECİ, Şule and YÜKSEKKAYA, Ruken. "Vertebral Metastaz, Dejenerasyon ve Spondilodiskitlerin Ayırıcı Tanısında Non-CPMG SS-FSE Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntülemenin Katkısının Değerlendirilmesi", Fırat Üniversitesi, 2014. <% 1
Yayın
- 21 tr.ovalengineering.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 22 web.archive.org <% 1
İnternet Kaynağı
- 23 Submitted to Okan Üniversitesi <% 1
Öğrenci Ödevi

24	KOÇAK, S., ÇELİK, L., ÖZBAŞ, S., SAKA, DİZDAY S., TÜKÜN, A. and YALÇIN, B.. "Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu", TUBITAK, 2011. Yayın	<%1
25	ATALAY, Can, KARAMAN, Niyazi, YILMAZ, Kerim Bora and ALTINOK, Mehmet. "Neoadjuvan kemoterapi alan kanserli hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi", Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Derneği, 2007. Yayın	<%1
26	Zuzana Kos, Torsten O Nielsen. "Developing a new generation of breast cancer clinical gene expression tests", Breast Cancer Research, 2014 Yayın	<%1
27	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<%1
28	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1
29	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
30	www.medikaynak.com İnternet Kaynağı	<%1

31	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
32	PARLAK, Eda, GÜRSES, Cemil, YILDIRIM, Mustafa, ALİKANOĞLU, Arsenal Sezgin, ÖZAN, Ebru, KARGI, Ayşegül and KÖROĞLU, Mert. "Is Interpretation Differences of Radiologists an Important Issue in Breast Imaging Reporting and Data System?", Derman Tıbbi Yayıncılık, 2013. Yayın	<%1
33	KEBUDİ, Abut and DEVECİ, Uğur. "İltihabi meme kanseri", Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Derneği, 2012. Yayın	<%1
34	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
35	GÜLLÜOĞLU, Bahadır M.. "Selim proliferatif meme lezyonlarına yaklaşım", Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Derneği, 2009. Yayın	<%1
36	Ahn, Hyo Jung, Soo Jin Jung, Tae Hyun Kim, Min Kyung Oh, and Hye-Kyoung Yoon. "Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St. Gallen Consensus 2013", Journal of Breast Cancer, 2015. Yayın	<%1

37	tgr.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	Ceylan, Deniz, Sinem Yesilyurt, Berna Akdede, Zeliha Sayin, and Koksai Alptekin. "The associations of the antipsychotic polypharmacy in schizophrenia treatment with the symptoms, side effects and the quality of life", Anatolian Journal of Psychiatry, 2016. Yayın	<% 1
39	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	ÜREYEN, Orhan, İLHAN, Enver, DADALI, Emrah and GÖKÇELLİ, Uğur. "Kırk yaş ve altı ile yetmiş yaş ve üstü meme kanserli olguların değerlendirilmesi", İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi, 2016. Yayın	<% 1
41	AKSOY, Direnç Özlem, KILIÇOĞLU, Zeynep Gamze, YILMAZ, Gökalp, KADIOĞLU, Ercüment, TELLİ, Seçil and ŞİMŞEK, Mehmet Masum. "Dinamik kontrastlı manyetik rezonans incelemede morfolojik ve kinetik parametrelerin meme lezyonlarının iyi ve kötü huylu ayırımına katkısı", Dicle Üniversitesi, 2013. Yayın	<% 1
42	ultrasondopplerfiyat.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1

43	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
44	sagens.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	buleria.unileon.es İnternet Kaynağı	<% 1
46	ELİYATKIN, Nuket, YALÇIN, Evrim, ZENGEL, Baha, AKTAŞ, Safiye and VARDAR, Enver. "Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way", AVES, 2015. Yayın	<% 1
47	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
48	EROĞLU, Aydan and ÇİÇEK, Egemen. "Meme kanserinde moleküler alt tiplere göre cerrahi tedavi yaklaşımları", Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı, 2014. Yayın	<% 1
49	ALTAY, Canan and BALCI, Pınar. "Meme MR Görüntülemeye Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve MR Spektroskopinin Etkinliği", Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Derneği, 2014. Yayın	<% 1

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgilerin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir. Adı soyadı: Sevda Mevlütoğlu

Doğum tarihi:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD

E-posta adresi:

Telefon:

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2014

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: -

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD (Nisan 2016- halen, Arş. Gör. Dr)

Zonguldak Çaycuma Toplum Sağlığı Merkezi (Eylül2015-Mart 2016, Pratisyen Dr.)

Bursa Orhangazi Devlet Hastanesi (Eylül2014-Aralık 2014, Pratisyen Dr.)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2014, İtern Dr)

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeni tarihliye doğru sıralanmalıdır.

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: ...

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Adı soyadı: Sevda Mevlütoğlu

Tarih (gün/ay/yıl olarak):

İmza:

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtı Değerlendirmede Dinamik Meme Manyetik Rezonans(MR) Görüntüleme Parametrelerinin Doğruluk Analizi
Bu çalışmanın amacı ne? Operasyon öncesi kemoterapi alan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede meme MR'ın etkinliğini göstermek
Size nasıl bir uygulama yapılacak? Tedavi bilgileriniz ve görüntüleriniz hastane arşivimizden geriye yönelik taranacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Tedavi süreci, tedaviye yanıt süreci gibi içeriği olan bir çalışma değildir.
Ne kadar zamanınızı alacak? Bu formu doldurma süresi kadar zamanınızı alacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Yaklaşık 90-100 arası.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Alınan ve patoloji laboratuvarında değerlendirilmiş olan patoloji örneklerine ait verileri gösteren patoloji sonuç raporlarınıza ulaşılacak, meme MR görüntüleme bulguları geriye yönelik yeniden değerlendirilecektir. Çalışmanın tüm aşamaları Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sınırlarında yürütülecektir.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Çalışma dahilinde sizle ileriye yönelik herhangi görüşme, tetkik veya yeni bir laboratuvar çalışması yapılmayacaktır.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Meme kanseri tanı kapsamında mevcut bilimsel verilerin genişletilmesine verdiğiniz katkıyla tıbbın gelişimine katkıda bulunmuş olacaksınız.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Araştırmacıların araştırmayı bırakması.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Hayır. Mevcut tıbbi bilgileriniz geriye yönelik, gizlilik ilkesi dahilinde çalışmaya bilimsel veri olarak girilecektir.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Çalışmaya dahil edilmeyeceksiniz.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Size çalışma dahilinde herhangi bir ek yöntem, tetkik uygulanmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Hayır
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

- 1- **Adı, soyadı:** Sevdâ Mevlütoğlu
- 2- **Ulaşılabilir telefon numarası:**
- 3- **Görev yeri:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji AD

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI	
ADI & SOYADI			
ADRESİ			
TELEFONU			
TARİH			

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasi		İMZASI	
ADI & SOYADI			
ADRESİ			
TELEFONU			
TARİH			

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI	
ADI & SOYADI			
ADRESİ			
TELEFONU			
TARİH			