



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ GÖREN MEME KANSERİ
OLGULARINDA MOLEKÜLER ALT TIPLER, HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLER VE AKSİLLA DURUMUNA GÖRE
RADYOLOJİK YANIT DEĞERLENDİRME

Dr. Ceren Karabiber Deveci



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

NEOAJUVAN KEMOTERAPİ GÖREN MEME KANSERİ
OLGULARINDA MOLEKÜLER ALT TIPLER, HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLER VE AKSİLLA DURUMUNA GÖRE
RADYOLOJİK YANIT DEĞERLENDİRME

Dr. Ceren Karabiber Deveci

Eğitim Sorumlusu ve Başasistan
Uz. Dr. Sibel Aydın Aksu
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL/2022

ÖZET

AMAÇ

Dinamik Kontrastlı Meme Manyetik Rezonans Görüntülemenin (mMRG) neoadjuvan kemoterapiye (NAK) yanıt değerlendirmedeki etkinliğini; tümörün farklı moleküler alt tiplerinin, aksilla durumunun, histopatolojik özelliklerinin ve tümör mikroçevresi bileşenlerinin radyoloji-patoloji yanıt korelasyonuna etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2018 ve Aralık 2021 tarihleri arasında lokal ileri meme kanseri tanısı ile NAK alan, radyolojik ve patolojik değerlendirmeleri, cerrahi operasyonu ve takipleri hastanemizde yapılmış olgular dahil edilmiştir. Olguların sistemde kayıtlı Ultrasonografi ve Dinamik Kontrastlı MR görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Ultrasonografide; NAK öncesi ve sonrası tümör boyutu ölçümleri, şekil özellikleri; MRG’de; NAK öncesinde primer tümörün ve sonrasında rezidü tümörün en uzun oblik çapları, tümörlerin kontrastlanma kinetiği, peritümöral ödem varlığı, tümörde ölçülebilen en düşük ADC değeri retrospektif değerlendirilerek kaydedilmiştir. Görüntüleme sonucunda radyolojik yanıt RECIST 1.1 kriterlerine göre değerlendirilerek not edilmiştir. Ayrıca hastaların NAK öncesi yapılmış kor biyopsilerinde tümörlerin histopatolojik özellikleri, moleküler alt tipleri, peritümöral lenfositik infiltrasyon oranları, aksiller lenf nodu durumu ve NAK sonrası operasyon spesimenlerinden ise rezidü tümörün maksimum çapları, meme ve aksillanın AJCC y sınıflandırmasına göre pCR ve nonpCR olarak yanıtları kaydedilmiştir. Kategorik değişkenler için; Pearson ki-kare testi, Fisher’in kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasında bağımsız gruplarda T-Testi ya da Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasında Spearman korelasyon katsayısına ve anlamlılığına bakıldı ve en uygun kesim noktası için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı.

BULGULAR

NAK sonrasında; çalışmaya dahil edilen olguların %40'ı radyolojik tam yanıt, %36,8'i patolojik tam yanıtıdır. Dinamik Kontrastlı mMRG, pCR öngörüsü değerlendirildiğinde; PPD %74, NPD %89, duyarlılık %83, seçicilik %83 ve doğruluk düzeyi %83 olarak bulunmuştur. HER2 pozitif grupta MRG'nin PPD'si %93 ile diğer gruplara göre daha yüksektir. NAK sonrası MRG'de ve patoloji spesimeninde ölçülen tümör boyutu arasında Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı analizi ile pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{spearman}=0,63$; $p<0,001$). Moleküler alt tiplerin, aksiller lenf nodu durumunun, Ki-67 indeksinin ve peritümöral lenfositik infiltrasyonun Radyoloji-Patoloji korelasyonu üzerine anlamlı düzeyde etkisi bulunmamıştır. Tümörlerin NAK öncesi ADC değerleri moleküler alt tipler arasında anlamlı farklılık göstermekte olup HER2 pozitif grupta daha yüksektir($p=0,046$). NAK sonrasında tüm olguların ADC değerlerinde anlamlı düzeyde artış izlenmiştir ($p<0,001$). Artan TIL yüzdelerinin pCR ile pozitif yönde anlamlı bir ilişkisi vardır ($p=0,009$).

SONUÇ

Dinamik Kontrastlı mMRG, NAK sonrası patolojik yanıt değerlendirmede ve rezidü tümör boyutu tahmininde oldukça etkin bir görüntüleme metodudur.

ANAHTAR KELİMELER

Manyetik Rezonans Görüntüleme, Meme kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, Patolojik Yanıt

ABSTRACT

PURPOSE

In our study, we aimed to determine the efficacy of Dynamic Contrast Enhanced Breast Magnetic Resonance Imaging (bMRI) in evaluating response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) and the influence of different molecular subtypes, axillary lymph node status, histopathological features and tumor microenvironment on radiology-pathology concordance.

MATERIALS AND METHODS

The patients who were diagnosed with locally advanced breast cancer between October 2018 and December 2021, who received NAC, and whose pathological, radiological and surgical follow-ups were performed in our hospital were included in the study. Tumor size measurements and shape features before and after NAC were obtained from the sonography reports and recorded images of the patients. During retrospective MRI evaluations, the longest oblique diameter of the primary tumor and the residual tumor, the enhancement kinetics of the tumors, the presence of peritumoral edema and the lowest ADC value in the tumor were also recorded. The radiological response was determined according to the RECIST 1.1 criteria. Histopathological features of tumors, molecular subtypes, peritumoral lymphocytic infiltration rates, axillary lymph node status from core biopsy specimens before NAC and the maximum diameter of the residual tumor, the responses of the breast and axilla as pCR and nonpCR according to the AJCC y classification from the postoperative specimens were recorded. Pearson chi-square test, Fisher's exact test, and Fisher-Freeman-Halton test were used for categorical variables. For continuous variables, independent groups t-test or Mann-Whitney U test were used between two groups. The Spearman correlation coefficient and significance between the two continuous variables were checked, and receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed for the most appropriate cutoff point.

RESULTS

MRI analysis showed 40% of the cases included in the study had a complete radiological response and 36,8% had a pathological complete response after NAC. The

accuracy of MRI 83% in diagnosing pCR with 74% PPV, 89% NPV, 83% sensitivity and 83% specificity. The PPV of MRI was 93% in the HER2 overexpressed group which was higher than the other molecular subtypes. A moderately significant positive correlation was found between the tumor size measured in MRI after NAC and pathology specimen by Spearman rank correlation coefficient analysis ($r_{\text{spearman}}=0,63$; $p<0,001$). No significant effects of molecular subtypes, axillary lymph node status, ki-67 index, and peritumoral lymphocytic infiltration were found on radiology-pathology concordance. The pre-NAC ADC values of the tumors differed significantly between molecular subtypes and were higher in the HER2 overexpressed group ($p=0,046$). A significant increase in ADC values was observed in all cases after NAC ($p<0,001$). Increased TIL levels are positively and significantly correlated with pCR ($p=0,009$).

CONCLUSION

Dynamic Contrast Enhanced bMRI is a highly effective imaging method in the evaluation of pathological response and estimation of residual tumor size.

KEYWORDS

Breast cancer, Magnetic Resonance Imaging, Neoadjuvant Chemotherapy, Pathological Response

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ilk günden itibaren iyi bir radyolog, iyi bir hekim ve iyi bir insan olmamız için çabalayan, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, becerilerimizi geliştirmemiz için bizi teşvik eden ve buna fırsatlar sağlayan başasistanımız Dr. Sibel Aydın Aksu'ya,

Meme radyolojisi rotasyonum ve tezim süresince bilgilerini ve tecrübelerini hiçbir zaman paylaşmaktan çekinmeyen, hekimliğiyle, öğretmenliğiyle ve anneliğiyle her zaman örnek alacağım Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik'e ve tezimin gelişim sürecinde büyük katkısı bulunan, doğru soruları sormamı sağlayan Prof. Dr. Fügen Vardar Aker'e,

Beraber çalıştığımız sürede akademik ve klinik bilgileri ile gelişimime katkı sağlayan Doç. Dr. Levent Soydan, Dr. Abdullah Ramazan, Dr. Okan Akıncı, Dr. Ayşe Özlem Balık, Doç. Dr. Murat Baykara, eski eğitim sorumlumuz Dr. Bülent Öner ve diğer tüm uzman doktorlarımıza,

Dış rotasyonlar sırasında beraber çalışma imkanı bulduğum, engin bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Sinan Şahin, Prof. Dr. Osman Kızılkılıç ve Dr. Sevinç Kalın'a,

Her zaman kıymetli çömezleri olarak kalacağımız rahmetli Dr. Mustafa Sarıtaş'a,

Asistanlığımız boyunca birbirine destek olabilen, beraber dik durmayı öğrendiğimiz, her biriyle ayrı ayrı gurur duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Turgay Öner, Dr. Kamil Canpolat, Dr. Murat Özoğul, Dr. Reyhan Yıldız, Dr. Kübra Ataman Efe, Dr. Eşref Başaran, Dr. Ceyda Ören ve Dr. Şahika Alemdağ'a,

Floroskopi teknisyenimiz Zekeriya Ay, Mamografi teknisyenimiz Kübra Keskin ve MR teknisyenimiz Can Demiç'e,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, iş hayatımızı kolaylaştıran sekreter arkadaşlarımız Yeliz Yılmaz, Sündüs Aksu, Zeynep Topçu, Elif Çalık, Nursemin Gül, Sema Demir, Mine Hocaoğlu, diğer tüm sekreter ve personel arkadaşlarımıza,

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca yanımda olan, bir an olsun desteklerini esirgemeyen biricik annem Gülsüm Karabiber ve biricik babam Kenan Karabiber'e,

Bir insanın başına gelebilecek en iyi kardeş, ailemizin neşe kaynağı, canım kız kardeşim Dr. Seren Karabiber ve müstakbel eşi Op. Dr. Tolga Çiçek'e,

Asistanlığımın yarı yolundayken rastladığım ve o günden beri hayatımda varlığını ve desteğini eksik etmeyen değerli dostum Dr. Müge Özgül'e,

Tüm desteğiyle hep yanımda olan ve hep daha ileriye gitmem için motive eden hayat arkadaşım değerli eşim Op. Dr. Ömer Faruk Deveci'ye,

Ve varlığına her gün şükrettiğim biricik kızım Azra ve sabırsızlıkla beklediğim canım oğluma

Teşekkür ederim.

Dr. Ceren Karabiber Deveci

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Memenin Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Memenin Histolojisi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.3. Memenin Genel Anatomisi.....	5
2.1.4. Aksilla.....	8
2.2. MEME KANSERİ.....	10
2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	10
2.2.2. Meme Kanserinde Patofizyoloji.....	11
2.2.3. Meme Kanserinde Evreleme ve Prognostik Faktörler.....	17
2.2.4. Meme Kanserinde Tedavi.....	19
2.3. MEME KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	22
2.3.1. Ultrasonografi (US).....	22
2.3.2. Dijital Mamografi.....	23
2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	25
2.4. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	27
2.5. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI PATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	29
2.5.1. Peritümöral Mikroçevre (TME).....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. ÖRNEKLEM BELİRLENMESİ.....	31
3.2. MEME MR GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ.....	32
3.3. NAK PROTOKOLÜ.....	33
3.4. GÖRÜNTÜ VE VERİ ANALİZİ.....	33
3.5. HİSTOPATOLOJİ VE İMMÜNOHİSTOKİMYA.....	34
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	35

3.6.1.	Güç Analizi	35
3.6.2.	İstatistiksel İncelemeler.....	35
4.	BULGULAR.....	37
4.1.	TANIMLAYICI İSTATİSTİK.....	37
4.1.1.	Olguların Patolojik özellikleri açısından tanımlayıcı bulgular	37
4.1.2.	Olguların Radyolojik özellikleri açısından tanımlayıcı bulgular	38
4.2.	İSTATİKSEL İLİŞKİLERİN ANALİZİ.....	44
5.	TARTIŞMA	54
6.	SONUÇ	63
7.	OLGU ÖRNEKLERİ.....	64
7.1.	OLGU 1.....	64
7.2.	OLGU 2.....	66
7.3.	OLGU 3.....	68
7.4.	OLGU 4.....	70
8.	KAYNAKÇA.....	72

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: Amerikan Radyoloji Derneği
ADC	: Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALH	: Atipik Lobüler Hiperplazi
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	: Breast Cancer Susceptibility Protein (Meme Kanseri Yatkınlık Proteini)
DCIS	: Duktal Karsinoma in Situ
DWI	: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EAA	: Eğri Altında Kalan Alan
ER	: Östrojen Reseptörü
HER2	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
IDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
IDK-NST/NOS	: İnvaziv Duktal Karsinom – No Special Type/Not Otherwise Specified
ILK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
LCIS	: Lobüler Karsinoma in Situ
LN	: Lobüler Neoplazi
MMG	: Mamografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
NEX	: MRG’de bir voksele düşen eko sayısı (Number of Excitation)
nonpCR	: Patolojik Tam Yanıt olmayan
nonrCR	: Radyolojik Tam Yanıt olmayan
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PET – BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi
pCR	: Patolojik Tam yanıt
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PR	: Progesteron Reseptörü
RCB	: Residual Cancer Burden

rCR	: Radyolojik Tam Yanıt
RECIST	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
ρ (Rho)	: Spearman Rank Korelasyon katsayısı
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROI	: İlgilenilen alan (Region of interest)
rPD	: Radyolojik İlerleyici Hastalık
rPR	: Radyolojik Kısmi Yanıt
rSD	: Radyolojik Stabil Hastalık
RT	: Radyoterapi
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
TDLU	: Terminal duktal lobüler ünite
TIC	: Zaman Sinyal İntensite Eğrisi
TIL	: Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz Evreleme Sistemi
US	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
x²	: Ki-Kare katsayısı

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1 Meme lobu	5
Şekil 2 Memenin gros anatomisi.....	6
Şekil 3: Moleküler Alt Tiplere Göre NAK Öncesi ADC Değerleri.....	41
Şekil 4: Moleküler Alt Tiplere Göre TIL Yüzdelerinin Dağılımı.....	44
Şekil 5: Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrasında ADC Değerleri.....	47
Şekil 6: NAK Sonrası Tümör Boyutu MRG ve Patoloji Korelasyonu	49
Şekil 7: NAK Sonrası Tümör Boyutu US ve Patoloji Korelasyonu	49
Şekil 8: MRG için Tümör Boyutundaki Değişim Yüzdesinin pCR ve nonpCR Ayrımında Kullanımı için ROC Eğrisi Analizi.....	51
Şekil 9: US için Tümör Boyutundaki Değişim Yüzdesinin pCR ve nonpCR Ayrımında Kullanımı için ROC Eğrisi Analizi.....	51
Resim 1: Olgu 1'in Radyolojik Görüntülemesi	65
Resim 2: Olgu 2'nin Radyolojik Görüntülemesi	67
Resim 3: Olgu 3'ün Radyolojik Görüntülemesi	69
Resim 4: Olgu 4'ün Radyolojik Görüntülemesi	71

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Meme Kanserlerinde Histolojik Derecelendirme Sistemi (Modifiye Scarf-Bloom-Richardson).....	12
Tablo 2: AJCC Meme Kanseri Anatomik – Klinik Evreleme	18
Tablo 3 ACR-BIRADS ATLAS Beşinci Versiyon Mamografi Görüntüleme Referans Tablosu	24
Tablo 4 Olguların radyolojik tanımlayıcı istatistiksel özellikleri	39
Tablo 5: NAK Öncesinde Moleküler Alt Tiplere Göre Radyolojik Özellikler.....	40
Tablo 6: Olguların Postoperatif Tanımlayıcı İstatistiksel Özellikleri.....	42
Tablo 7: TIL Gruplarına Göre Tümörlerin Radyolojik ve Patolojik Özellikleri	43
Tablo 8: Moleküler Alt Tiplere Göre MRG'nin pCR öngörüsünde Duyarlılık, Seçicilik, PPD, NPD ve Doğruluk Etkinliği	45
Tablo 9: USG'nin pCR öngörüsünde Duyarlılık, Seçicilik, PPD, NPD ve Doğruluk Etkinliği.....	45
Tablo 10: Olguların Radyolojik ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Radyoloji-Patoloji Uyumuna Etkisi.....	46
Tablo 11: Moleküler Alt Tiplere Göre MRG'nin Rezidüel Tümör Boyutu Tahmini	48
Tablo 12: pCR ve nonpCR Ayrımında USG ve MRG için Tümör Maksimum Çapındaki Değişim Yüzdeleri	50
Tablo 13: Olguların Patolojik Yanıt Durumunu Etkileyen Klinikopatolojik Özellikler	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri batılı toplumlarda daha belirgin olmak üzere kadınlarda en sık görülen kanser olup kanser ölümlerinin akciğer kanserinden sonra ikinci en sık sebebidir (1,2). Tüm dünyada daha sık görülmekte, görülme sıklığı ve ölüm oranı ileri yaşla beraber artmaktadır. Hastalığın evresi, moleküler yapısı ve genomik alt yapısı hastalıkla ilişkili sağkalımı etkilemektedir (3).

Meme kanserinde 40-45 yaş üstünde yıllık tarama önerilmekte ve bu tarama Mamografi ile gerçekleştirilmektedir. Yüksek riskli popülasyonda ise Mamografi ve MRG ile tarama 30'lu yaşlardan itibaren yapılabilir (3). Ailede meme kanseri öyküsü, 10-30 yaşları arasında göğüs duvarına Radyoterapi öyküsü, 1. derece aile yakınında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu bulunması, bilinen Li-Fraumeni ve Cowden Sendrom varlığı yüksek risk oluşturmaktadır (2). Ayrıca teknik ilerlemeler Ultrasonografinin meme görüntülemesindeki yerini giderek artırmıştır. Diğer görüntüleme teknikleriyle birleştirilerek yüksek riskli popülasyonlarda taramaya yardımcı modalite olarak da kullanılmaktadır (4).

Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi (mMRG) meme kanseri tanısında duyarlılığı en yüksek ve negatif öngörü değeri en yüksek radyolojik görüntüleme yöntemidir (5). Kontrastlı mMRG ise meme kanserinde yüksek riskli hasta gruplarında taramada, yeni tanı almış meme kanserli hastalarda cerrahi planlamasında, Ultrasonografide veya Mamografide aynı veya karşı memede saptanamayan senkron kanserlerin saptanmasında kullanılan ve kullanım sıklığı giderek artan bir görüntüleme modalitesidir. Bunlara ek olarak mMRG meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye yanıt değerlendirmede ve kemoterapi sonrası rezidüel hastalığı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (6).

Günümüzde cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi (NAK) lokal ileri meme kanserinde standart tedavi yöntemi ve erken evre meme kanserinde bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Operasyon sonrası verilen adjuvan tedavi ise uzak metastaz ve nüks riskini okült mikrometastazları tedavi ederek azaltmaktadır. NAK'ın öncelikli amacı tümör evresini düşürerek memeyi daha çok koruyan cerrahiye olanak sağlamaktır (7). Çeşitli çalışmalarda NAK sonrasında patolojik tam yanıt gösteren (pCR) olgularda rezidü tümörü bulunan olgulara göre daha yüksek sağ kalım oranları bulunmuştur. Ayrıca aksiller lenf nodlarının evresinde belirgin gerileme sağlayarak aksiller diseksiyon

yerine daha az invaziv sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasına olanak sağlamaktadır. Öte yandan NAK çalışmalarındaki pCR oranları özellikle antiHER2 tedavi ajanlarının da kullanımı ile, tedavi dozajı ve süresi ile, tümörle ilişkili histopatolojik faktörlerle, tümörün moleküler alt tipiyle ve hatta tümör mikroçevresiyle ilişkili olarak farklılık göstermektedir (8).

mMRG NAK'a yanıt değerlendirmede en etkili görüntüleme yöntemidir (9). NAK sonrası patolojik yanıtın doğru değerlendirilmesi daha az invaziv ve koruyucu bir cerrahi imkânı sağlamaktadır. Böylelikle daha iyi kozmetik sonuçlar ve lenfödem gibi postoperatif komplikasyonlarda azalma görülebilmektedir. Günümüzde patolojik yanıt ancak cerrahi spesimenden değerlendirilebilmektedir. NAK sonrası rezidü tümör boyutunu ve özellikle pCR'ı değerlendirmek zaman kazandıracığı gibi NAK sonrası cerrahi yapılmasının da önüne geçebilir (10).

Ultrasonografi ve Mamografi gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri NAK sonrası yanıt değerlendirmedeki etkinlikleri kısıtlılık göstermektedir (11). MRG diğer görüntüleme tekniklerinden farklı olarak, rezidü tümörün boyutu dışında tümörün dağılım paterni, dağılımı, kontrastlanma kinetiği gibi ek parametrelerle hastalıkla ilgili daha çok bilgi sağlamaktadır (10). Ayrıca difüzyon ağırlıklı MRG yöntemleri ile tümör hücreliliğindeki değişim değerlendirilebilmekte ve patolojik yanıt ile ilgili veri sağlamaktadır (12).

Çalışmamızın amacı radyolojik görüntüleme yöntemlerinden özellikle MRG'nin patolojik yanıtı değerlendirmedeki etkinliğini ortaya koymak ve patolojik tam yanıt ile ilişkili bulunan klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların radyolojik yöntemlerin pCR öngörüsüne etkisini kanıtlamaktır.

Çalışmamızda tümörlerin histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre radyolojik fenotipleri, NAK öncesi ve sonrasında radyolojik bulgulardaki değişim, patolojik tam yanıtta etkisi bulunan parametreler ve tümör mikroçevresi üyesi peritümöral lenfositlerin patolojik yanıtta ve radyolojik görüntülemeye etkisi de ayrıca değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Memenin Embriyolojisi

Meme; cilt, ciltaltı doku, meme parankimi (duktus ve lobüller), destekleyici stroma ve yağ dokusundan oluşan modifiye sebace egzokrin bir glanddır. Kompleks ligaman, arter, ven ve lenfatik ağ içermektedir (13).

Meme dokusu 5 haftalık fetüsün cildindeki ektodermin ön karın duvarında aksilladan uyluk proksimal medialine uzanan bir hat boyunca kalınlaşıp cilt altına doğru büyümesi ile oluşur. Bu hat süt çizgisi veya meme kabartısı olarak da adlandırılır. Göğüs duvarında meme başının bulunduğu lokalizasyonu dışındaki meme dokuları bu gelişim sürecinde kaybolur. Cilt altındaki mezoderm içerisine yaklaşık 15-20 adet epitelial şerit, ileride laktiferöz duktus olacak şekilde kolonlar olarak uzanır. Epitel kolonları etrafındaki mezenkim memenin yağ ve destekleyici bağ dokusunu oluşturur. Fetal hayatın son 8 haftasında solid duktuslar kanalize olurken, glandların başlangıç yerinde bir çukurlaşma oluşur bu laktifer tübüllerin açıldığı meme çukurlarıdır. Doğum zamanında bu çukurlar dışarıya dönerek mutlak meme başını oluşturur. Bunun başarısız olduğu durumlarda meme başının inversiyonu görülür (14).

2.1.2. Memenin Histolojisi ve Fizyolojisi

Memede 2 tip epitel hücre, 2 tip stromal hücre ve 2 ana yapı bulunmaktadır. Epitel hücre, lüminal ve myoepitelial hücreler; stroma, interlobüler ve intralobüler stroma; 2 ana yapı ise geniş duktuslar ve terminal duktal lobüler üniteler (TDLU)'dur.

Meme başı pigmente yassı epitel ile döşelidir. Areolada ise pilosebace üniteler bulunmaktadır. Periferi dışında kıl folikülü içermemektedir. Areolada çok sayıda duyu sinir sonlanması mevcuttur.

Lüminal hücreler duktus ve asinusler en iç tabakasını oluşturur. TDLU içerisinde süt üretimi yapabilirlerken; geniş duktuslarda laktiferöz değişikliğe gitmezler. ER ve PR ekspresyonu gösterebilirler. Meme kanserlerinin çoğunda prekürsör hücreler olarak kabul edilirler.

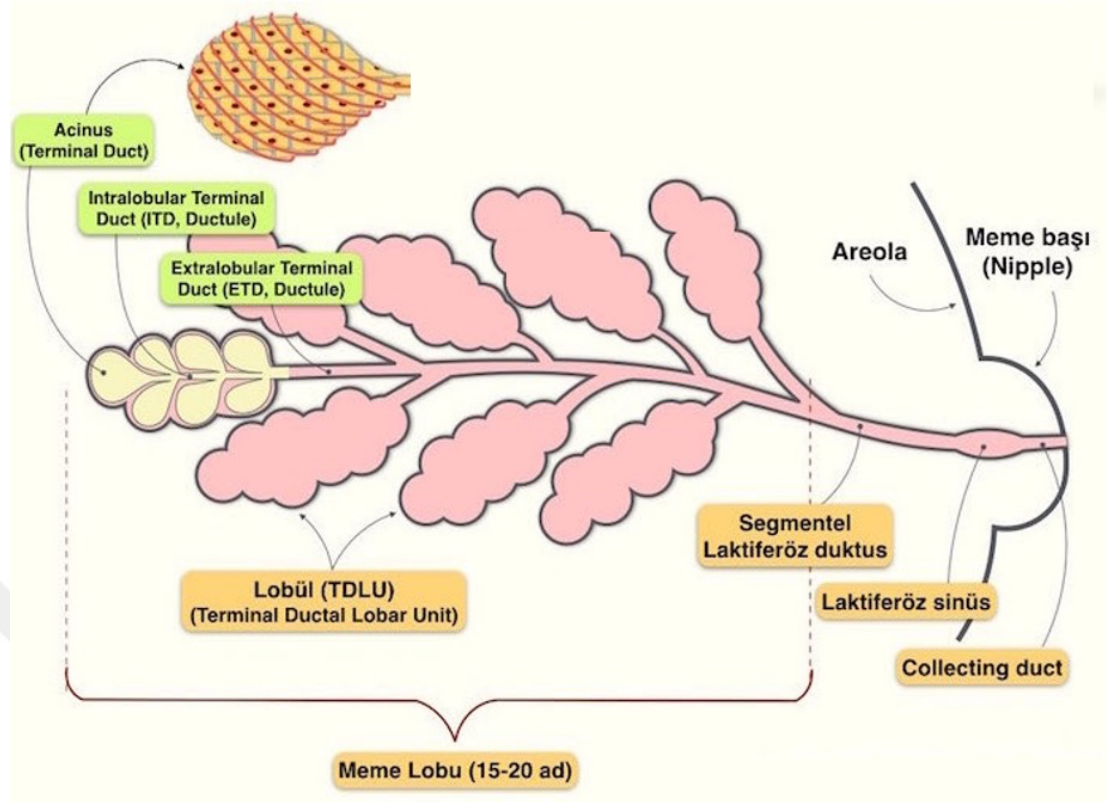
Myoepitelial hücreler ise lüminal hücreler ve bazal membran arasında en dış tabakayı oluştururlar. Matriks üretiminde, angiogenezin inhibisyonunda, süt ejeksiyonunda görev alırlar. Kontraktıl proteinler içerirler. Bazı hormon reseptör negatif kar-sinom prekürsörü olabilirler (Bazal benzeri kanserler).

Stroma ise yaşa, menstrüel siklusa, emzirmeye, gebeliğe göre değişkenlik gös-terebilir. Fibröz bağ doku ve yağ dokudan oluşmaktadır. Duktal/fibröz dokunun yağ dokuya oranı kişiler arasında ve zamana bağlı değişkenlik gösterebilir. Bu durum mammografik dansitenin de zaman içerisinde değişmesine neden olmaktadır. Interlo-büler stroma meme volümünün büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Fibroblast, myo-fibroblast, adiposit, lenfatik ve vaskülerler içermektedir. Hormonal değişikliklerin bu dokuya etkisi net olarak bilinmemektedir. Intralobüler stroma ise TDLU' yu çevreyen ve destekleyen dokudur. Aralarda lenfosit ve plazma hücreleri de içerir. Fibroadenom ve filloid tümörler buradan köken alırlar (15).

Puberte sırasında, menstrüel siklusun başında ve östrojen ve progesteron hor-monlarının seviyesindeki değişikliklerden dolayı meme gelişimi inkomplet olmakla beraber gebelik sırasında meme dokusu olgun ve tam kapasiteli halini alır. İnkomplet meme dokusu çoğunlukla yağ dokusundan, ayrıca fibroglandüler parankimden ve bağ dokudan oluşur. Yaklaşık 15-20 adet lob adı verilen üniteler meydana gelir. Her bir lob 20-40 lobülde ve her lobül 10-100 arasında değişen birkaç milimetre boyutundaki alveol adı verilen boşluklardan meydana gelir. Lobüller dallanmış tübüloalveolar glandlardan oluşur. Loblar arasındaki boşluk yağ dokusu tarafından doldurulur. Kü-boid epitel anne sütü için gerekli protein ve lipid üretimini sağlarken, miyoepitel hü-creleri epitel hücrelerinin kontraksiyonunu sağlar (16).

Meme lobları laktiferöz duktuslara ve laktifer duktuslar de meme başına gel-medeyen daha geniş bir sinüs oluşturup meme başına açılır. Ana duktuslar çift kat kübo-idal epitelden oluşurken, minör duktuslar tek katlı küboidal epitelden oluşur. Laktifer sinüsler ise çok katlı yassı epitelden oluşur. Laktifer sinüs nipple-areolar komplekse açılır. Areola altında düz kas lifleri bağ dokusunu sirküler tarzda sarar ve bu lifler lak-tifer sinüslere paralel seyirli olup, uygun stimülüse sekonder meme başı ereksiyonu sağlar. Ayrıca areolada Montgomery tüberküleri denen ter, sebace ve aksesuar gland-lar bulunur. Bu glandlardan yağ salgılanır (16).

Meme başından yaklaşık 4 ile 18 ana duktus çıkar. Duktal ağ karmaşık bir yapı olmakla beraber simetrik ya da tam radyal paternde dağılım göstermemektedir (13).

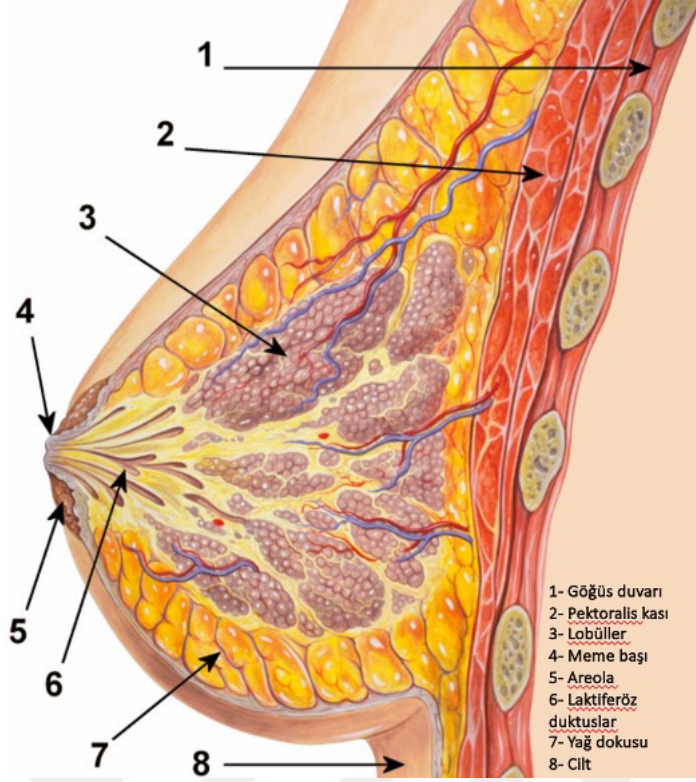


Şekil 1 Meme lobu

2.1.3. Memenin Genel Anatomisi

Meme üst iç, üst dış, alt iç ve alt dış olmak üzere 4 kadrana bölünmüştür. Meme hacminin büyük bir kısmı üst dış kadranda yer alır. Kişilerde meme büyüklüğü, şekli ve yoğunluğu çok değişkenlik göstermektedir. Kişiler arası volüm farklılığının sebebi epitelial kısımdan çok yağ dokusu belirlemektir.

Olgun meme dokusu kadın ve erkekte anterior torasik duvarda superiorda 2. Kot, inferiorda 6. Kot, medialde sternum ve lateralde midaksiller çizgi ile sınırlanmıştır. En alt meme dokusu pektoralis major kasının pektoralis fasyası, serratus anterior kası, eksternal oblik kasın ve rektus kılıfının üst kısmının üzerinde yerleşmiştir. Meme dokuları yaklaşık 10-12 cm çapa ulaşan konik şekilli yapılardır (13,16).



Şekil 2 Memenin gros anatomisi

Meme dokusunun üçte ikisi pektoralis majus kasının üzerinde yer alırken, kalan kısmı serratus anterior ve eksternal oblik kasının üzerindedir. Ayrıca meme dokusu Spence'in aksiller kuyruğu olarak aksillaya da uzanır.

Memenin 2 fasyası vardır. Yüzeysel fasya dermisin altında, derin fasya pektoralis majus kasının anteriorunda yer alır. Meme dokusu yüzeysel fasyanın altın olup cilde asıcı Cooper ligamentleri ile bağlanır. Pektoralis majus kasının fasyasından retromammarian bursa ile ayrılır. Retromammarian bursa veya boşluk gevşek areolar doku ve Cooper ligamanlarını içerecek memenin torasik duvar üzerinde rahat hareketini sağlar. Cooper ligamanları bağ dokunun fibröz bantları olup dermise dikey olarak tutunur. Bu asıcı bağların meme tümörlerine sekonder kontraksiyonu sonucunda ciltte dimpling meydana gelir. Epitelyal parankim kısmı %10-15'ini oluştururken, kalan kısmını stromal elemanlar oluşturur (17).

2.1.3.1. Memenin Arteryel, Venöz ve Lenfatik Dolaşımı

Memenin arteryel dolaşımı internal torasik arterden, interkostal arterlerden, lateral torasik arterden sağlanır. Yüzeysel olarak internal ve lateral torasik arter meme parankiminde derine doğru dallanım gösterir. Derin dokuda ise interkostal arterlerin

dalları pektoralis ve serratus kası boyunca meme dokusuna doğru perforan dallar gönderir. İnternal torasik arter memenin arteriyel beslenmesinde dominant sistem olup genellikle memenin medialini ve santralini besler. Lateral torasik arter ise superolateral meme dokusunu besler. Subklavian ve aksiller arterlerin dalları, torakoakromial arter, subskapular arter ve torakodorsal arterler meme parankiminin üst kısmının beslenmesine destek olmaktadır. İnternal torasik arterin devamı niteliğinde olan m. müskülofrenik arter ise meme dokusunun alt kısmının beslenmesine değişik oranlarda katkı sağlayabilir.

Memenin venöz sistemi derin meme dokusunda arteriyel sisteme eşlik eder. Yüzeysel meme dokusunda ise venöz anatomi değişken olup genellikle arteriyel sisteme eşlik etmemektedir. Meme venleri valv içermezler ve sıklıkla intramammar venöz anastomozlar görülür. Yüzeysel venler memenin hem periferini hem de memenin santralini drene ederlerken bazen karşı memenin venöz sistemi ile bağlantılı olabilirler. Haller pleksusu; yüzeysel venlerin oluşturduğu periareolar sirküler bir venöz ağıdır. Venöz drenaj bu pleksusta medialde internal torasik vene ve lateralde lateral torasik vene sağlanır.

Memenin lenfatik drenajı venöz sisteme eşlik eder. Lenfatik sistem mammarian duktuslardan ve interlobüler bağ dokudan köken alır. Derin lenfatik kanallar yüzeysel kutanöz pleksus ile meme başı etrafında subareolar pleksusta birleşirler. Drenaj, subareolar pleksustan aksiller lenf nodlarına sağlanır. Reniform şekilli aksiller lenf nodları sıklıkla mammografide saptanırlar (13).

2.1.3.2. Memenin Duyusal İnnervasyonu

Memenin ve anterolateral göğüs duvarının duyusal innervasyonunu 2. 3. 4.5. ve 6. interkostal sinirler sağlar. Memenin üst kesiminin cildi servikal pleksustan köken alan supraklaviküler sinirin anterior dalı ile innerve olur. Meme başı ve areola 2. ve 5. interkostal sinirleeri arasındaki sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile innerve olur. Bu dallar areolada subdermal pleksusa katılır. Memenin innervasyonuna katılan sinirler aksillaya doğru uzanırlar. İnterkostobrakial sinir ise 2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalı olup aksiller disseksiyon sırasında yaralanması kolun medialinde his kaybına neden olmaktadır (17).

2.1.3.3. Nipple-Areolar Kompleks

Pendülöz olmayan memede, meme başı 4. İnterkostal aralıkta lokalizedir. Pigmente areola ile çevrilidir. Pübertede, pigmentler koyulaşır, meme başı yüzeyden yükselir. Gebelikte areola genişler ve pigmentasyon çok belirginleşir. Areolada sebese glandlar, apokrin ter bezleri bulunur. Kıl folikülleri içermez. Areola periferinde yerleşik olan Montgomery glandlarının açılması ile Morgagni tüberkülleri oluşur. Bu glandlardan süt salgılanabilir. Ter bezleri ile meme glandları arasında yapılarıdır. Düz kas lifleri meme başına kadar uzanarak meme başı ereksiyonundan sorumludur. Meme başı areola ve meme dokusu oldukça zengin bir innervasyona sahiptir. Bu sayede bebeğin emmesi ile süt üretimi başlar (17).

Meme başları meme merkezinin biraz aşağısında yer alıp erkeklerde kadınlardan daha küçüktür. Meme başları emzirmeyi kolaylaştırmak için hafifçe aksillaya dönüktür. Areola yaklaşık 4 cm çaplı olup meme başları 1,3 cm çapında ve ortalama meme başı yüksekliği 0.9 cm'dir. Meme başı projeksiyonu yaş, etnik köken, kilo ve hormonal değişikliklerden etkilenmektedir.

Meme başı yüzeyi düzensiz olup kaldırım taşı görünümü ve yer yer çukurluklar vardır. Hücresel debrisler bu çukurluklarda birikip keratin tıkaçları oluşturabilir. Areola cildinin dermal tabakasında çok sayıda apokrin ter bezleri, sebese glandlar ve kıl folikülleri bulunabilir. Areola yüzeyinde Montgomery tuberkülleri küçük kabarıklıklar olarak izlenmektedir. Bu modifiye sebese glandlar rudimenter meme bezleri ile ilişkili laktiferöz duktuslarla ilişkilidir. Bu bezler emzirme sırasında lubrikasyon sağlar ve gebelik sırasında daha belirginleşir. Montgomery glandları olup şişebilir ve sivilce benzeri görünüm oluşabilir. Meme başının vaskülarizasyonu periferden köken almaktadır. Küçük damarlar internal thorasik arter ve lateral torasik arterden köken alır. Palmer ve Taylor çalışmalarında ikinci interkostal perforatörü Meme-başı areolar kompleksinin %85'ini beslemekte meme başı koruyucu cerrahide bu arterin ligasyonu meme başı nekrozuna neden olmaktadır (18).

2.1.4. Aksilla

Aksilla apeksi, tabanı ve 4 duvarı olan piramidal bir boşluktur. Apeksini klavikula, skapulanın üst kenarı ve 1. Kostanın kesişimi oluşturur. Aksilla tabanını aksiller fasya oluşturur. Ön duvarını pektoralis majus, pektoralis minus ve subklavius kasları,

bu kasları saran ve aralarındaki boşlukları dolduran fasyaları oluşturur. Posterior duvarı, skapula, subskapular, latissimus dorsi ve teres major kasları oluşturur. Medial duvarını 2-6. kostalar, serratus anterior kası tarafından oluşturulan lateral göğüs duvarı oluşturur. Lateral duvarı en dar duvar olup, humerusun bisipital oluğu ile oluşur. Aksilla içerisinde lenf nodları, aksiller kılıf ve bu kılıf içerisinde brakial pleksus sinirleri, biceps kasının uzun başının tendonu, biceps kasının kısa başı ve korakobrakialis kası bulunur.

Haagensen ve ark. Tarafından tanımlanan lenf nodu grupları aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Grup 1: Eksternal mammarian nodları pektoralis majus kasının lateral kenarının altında seyreder. 2.-6. Kotlar arasında lateral torasik artere eşlik ederler.

Grup 2: Skapular nodlar subskapular damarlara ve onların torakodorsal dallarına eşlik eder

Grup 3: Santral nodlar aksilla merkezinde yağ dokusuna gömülü olan en büyük grubu oluşturur. Fizik muayenede kolaylıkla aksillada palpe edilebilir.

Grup 4: İnterpektoral nodlar, Rotter nodları olarak da geçer. Pektoralis majus ve minus kasları arasında yer alıp en küçük grubu oluşturur. Bu gruba ulaşmak için pektoralis majus kasının kaldırılması gerekir.

Grup 5: Aksiller ven nodlarıdır. Aksiller venin lateral kısmının kaudal ve ventral yüzeylerine uzanırlar. İkinci büyük grubu oluşturur.

Grup 6: Subklavian nodlarıdır. Aksiller venin medial kısmının kaudalinde ve ventral dış kesiminde yer alır. Pektoralis Minus kısmı kaldırılmadan erişilemezler.

Lenf nodları cerrahi sınıflamada pektoralis minus kasına olan durumlarına göre 3 seviyede tariflenir.

Level I: Pektoralis minus kasının lateral kenarının komşuluğunda yer alan eksternal mammarian, aksiller ven ve skapuler ven lenf nodları grubu bu seviyeyi oluşturur.

Level II: Pektoralis minus kasının altında yer alırlar. Santral lenf nodları ve bazı subklavian lenf nodları bu grubu oluşturur.

Level III: Pektoralis minus kasının medial kenarında yer alan gruptur. Subklaviküler lenf nodları bu grubu oluşturur (14).

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup 2020 yılında 2,3 milyon vaka ve 685000 ölüm bildirilmiştir (19).

Meme kanseri kadınlarda görülen tüm kadın kanserlerinin 25%'ini oluşturmaktadır (20). Kadın meme kanserleri tüm vakaların %11,7'si ile en sık tanı konulan kanser tanısıdır. Kanser nedenli ölümlerde ise 5. Sırada yer almaktadır (21). Batılı toplumlarda görülme sıklığı dünyanın geri kalanına göre artmaktadır (3).

2022 yılında ABD'de 287,850 yeni invaziv meme kanseri tanısı ve 51,400 in sitü meme kanseri tanısı alınması öngörülmektedir (22).

Yaşamı boyunca her 8 kadından birinde meme kanseri görülür. Tanı alan hastaların 3/4ü postmenopozal dönemdedir. Beyaz ırkta sarı ve siyah ırka göre daha fazla görülmekle beraber siyah ırkta daha agresif alt tipte meme kanserleri görülür ve prognozu daha kötüdür. 45 yaş altı grupta ise siyahi kadınlarda daha fazladır (22, 23).

Meme kanserlerinin %5-10' unda genetik faktörler sorumludur. Başlıca genetik faktörler BRCA1, BRCA2, p53, ATM (Ataksik Telenjipektazi Mutasyon) geni, PTEN (Cowden sendromu), CHEK2 (Li-Fraumeni sendromu), MSH1-MLH2 (Muir-Torre, HNPCC), STK11/LKB1 (Peutz-Jeghers), CDH1 (Hereditör diffüz gastrik kanser) olarak sıralanabilir. Aile öyküsü %15 hastada mevcuttur. Hem anne hem de babada aile öyküsü sorgulanmalıdır.

Meme kanseri öyküsü bulunanlarda diğer memede kanser gelişim riski her yıl için %0,5-1, endometrium ve over kanseri gelişme riski ise 2 kat daha fazladır. Ayrıca tiroid, kolon, melanom ve tükürük bezi kanseri riskinde hafifçe artma görülür.

İlk adet yaşının 12'den az veya 16 yaş sonrası olması; 55 yaş sonrası görülen menopoza yaklaşık 1,5 kat risk artışına sebep olmaktadır.

Çocukluk ve ergenlik döneminde toraks bölgesine RT almış olmak meme kanseri riskini artırmaktadır. RT uygulamasından yaklaşık 8-10 yıl sonra kanser açısından takiplere başlanmalıdır.

Dens meme yapısı 3-6 kat risk artışına neden olmaktadır. Her +5 cm boy uzunluğu riski %7 artırmaktadır. Yüksek kemik dansitesi 2 kat risk artırmaktadır.

Hiç doğum yapmamış kişilerde, 20 yaş öncesi ve 30 yaş sonrası doğumlarda risk artmaktadır. Her 12 ay emzirme riski yaklaşık 4% azaltmaktadır.

Hormon replasman tedavisi alanlarda kombine preparatlar riski biraz daha artırmaktadır. En az 2 yıl kullanım sonrası risk artışı görülür. Kesildikten 5 yıl sonra etkisi normale dönmektedir.

Günlük 2-5 ölçü (1 ölçü alkol 340 ml bira veya 140 ml şarap, 42 ml 80 derece alkollü içki) alkol kullanılması kanser riskini 1,5 kat artırmaktadır.

Postmenopozal obezite yaklaşık %30 risk artırmaktadır.

Fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltmaktadır.

Yüksek sosyoekonomik düzeyde meme kanseri insidansı daha yüksektir. Düşük sosyoekonomik düzeyde insidans daha düşük olmakla beraber mortalite daha yüksektir.

Ancak en belirgin risk faktörü kadın cinsiyet ve yaştır (23).

2.2.2. Meme Kanserinde Patofizyoloji

Meme kanserinde en sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinom (not otherwise specified)'dur. Diğer tipler ise spesifik farklılaşma paternleri göstermektedirler. Çoğunlukla tübüler farklılaşma gösterenler tübüler karsinom olarak adlandırılırken tümörler apokrin, lobüler, kribriform, müsinöz ve meduller farklılaşma göstererek bu yönde adlandırılırlar. IDC-NOS ise herhangi bir spesifik farklılaşma patterni için yeterli özellik göstermeyen heterojen bir gruptur.

Histolojik derecelendirme ise morfolojik evrelemeden daha önemlidir. En sık kullanılan sistem ise Elston ve Ellis tarafından düzenlenmiş Bloom ve Richardson's histolojik derecelendirmesidir. 3 özellik değerlendirilir: Tübül ve gland formasyonu, mitotik indeks, nükleer polimorfizm.

Tablo 1: Meme Kanserlerinde Histolojik Derecelendirme Sistemi (Modifiye Scarf-Bloom-Richardson)

ÖZELLİK	SKOR
Tübül ve Gland Formasyonu	
Tümörün çoğunluğu (>%75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Çok az veya hiç (<%10)	3
Nükleer Pleomorfizm	
Küçük, düzenli, tekdüze hücreler	1
Boyut ve şekilde orta derecede varyasyon	2
Belirgin varyasyon	3
Mitoz Sayısı	
≤7	1
8 - 15	2
≥ 15	3
SONUÇ	
Derece 1	3 – 5
Derece 2	6 – 7
Derece 3	9 – 9

Meme kanserlerinin %75'i östrojen ve progesteron reseptörü eksprese ederler. Bu markerlerin prediktif ve prognostik açısından anlamı vardır. Kanserlerin %10-15'i ise hücre büyümesinde rol alan bir tirozin kinaz reseptör proteini olan HER2/erbB2/neu reseptör proteinini eksprese eder. Bu protein anti-HER2 hedeflenmiş tedavi ile prognostik ve prediktif açıdan oldukça önemlidir (24).

2.2.2.1. İn Situ Karsinomlar

Duktal Karsinoma İn Sitü

Duktal karsinoma in sitü (DCIS); sellüler ve nükleer atipi ile karakterize, maligniteye dönüşme potansiyeli bulunan duktus veya lobüllere sınırlı epitel hücrelerin neoplastik profilerasyonudur. Duktusların dışındaki myoepitel hücreleri korunmakla beraber sayıca azalabilirler. DCIS'in duktus boyunca ilerleyerek lobüler asinüslere uzanmasına lobüler kanserizasyon denmektedir. DCIS, invaziv karsinom gelişimi açısından yüksek indeksli prekürsör olarak kabul edilmektedir. DCIS'in invaziv karsinoma dönüşme olasılığı nükleer derece ile orantılı bulunmuştur. DCIS'in invaziv karsinoma dönüşmesi yıllar içerisinde olasılık dahilindeyken zorunlu değildir. Bulgulara

göre DCIS ve DCIS ilişkili IDC genetik olarak ayrı kavramlar olup DCIS'in IDC'ya evrimi tek lineer bir yolak izlemek yerine çoklu yolaklar sonucunda olmaktadır (25).

DCIS'ta görülen morfolojik değişiklikler hiperplazi ve invaziv karsinom spektrumunda dağılım göstermektedir. Daha genç yaşlar DCIS rekürrensi ile ilişkili bulunmuştur. Cerrahi sınırların temiz olması rekürrens açısından önemli bir prognostik faktördür. DCIS yapısal özellikleri açısından komedo, solid, kribriform, mikropapiller ve diğer alt tiplere ayrılmaktadır. Komedo alt tipi erken nüks ve mikropapiller tip ise daha yaygın ve geniş volümlü hastalıkla ilişkilidir (26).

Palpe edilemeyen lezyonların özellikle kalsifikasyonların değerlendirilmesinde Mamografi kılavuzluğunda stereotaktik vakum biyopsi ilk seçenek olmalıdır. DCIS'ların %90'ı Mamografi ile saptanmaktadır. DCIS'ların büyük çoğunluğu mikrokalsifikasyon şeklinde karşımıza çıkarlar. Daha nadir bir kısmı ise asimetrik meme dokusu, distorsiyon veya fokal nodüler lezyon şeklindedir. DCIS'ların %5'i palpabl kitle şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Cerrahi eksizyon altın standart tedavi kabul edilir. Cerrahi öncesi görüntüleme kılavuzluğunda tanı amaçlı kor biyopsi veya vakum biyopsi yapılmaktadır. Vakum biyopsi daha büyük volümlerde örnekleme sağlayarak lezyonun daha ayrıntılı değerlendirmesini sağlarken yanlış negatif sonuç örnekleme azaltır (27).

Lobüler Karsinoma İn Sitü

Lobüler karsinoma in sitü (LCIS), TDLU'dan köken alan hücrelerin, terminal duktuslarının pagetoid tutulumu farketmeksizin olan intralobüler proliferasyondur. LCIS için E-Cadherin ve β -Catenin ekspresyonu olmaması ve yüksek moleküler ağırlıklı keratin ekspresyonunun olması iki önemli immünohistokimyasal markerdir. LCIS'tan hem duktal hem de lobüler karsinom gelişebilir (25).

LCIS invaziv meme karsinomu için hem risk faktörü hem de zorunlu olmayan öncülüdür. Sıklıkla premenopozal hasta grubunda görülmektedir. Hastaların %60-80'inde multisentrik ve %20-60'ında bilateral olma eğilimindedir. Klasik LCIS klinik ve mammografik olarak okült görünümde olup bazı çalışmalarda amorf veya granüler mammografik kalsifikasyonlarla ya da MR incelemede kitle oluşturmayan heterojen, persistan kontrastlanma kinetiği gösteren alanlarla da karşımıza çıkmaktadır. LCIS genelde ER ve PR reseptörü pozitif HER2 ekspresyonu negatif olarak karşımıza çıkmaktadır (28).

Lobüler neoplazi (LN), her ikisi de zorunlu olmayan öncül lezyonlardan LCIS ve atipik lobüler hiperplaziyi (ALH) kapsayan geniş tanımdır. İnsidental bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. İkisi arasında niceliksel bir ayrım söz konusu olup TDLU'nun %50'sinden fazla tutulum olduğunda LCIS olarak adlandırılmaktadır. ALH'ta kanser gelişiminde 4-5 kat risk artışı varken LCIS sonrası meme kanseri riski normal popülasyona göre yaklaşık 9-10 kat artmaktadır. Bu risk bilateral meme için söz konusu olmakla beraber ipsilateral meme için daha fazladır. ALH ve LCIS genellikle multipl ve bilateral olma eğilimindedir (29, 30).

2.2.2.2. İnvaziv Karsinomlar

İnvaziv Duktal Karsinom

Stromal invazyon gösteren malign duktal proliferasyonudur. Sitoarkitektural özelliklere göre tümörler gruplandırılmıştır.

IDK - NST/NOS

Yayınlanan çalışmalara göre invaziv karsinomların %40-75'lik bir kısmını oluşturmaktadır. En sık histolojik alt tiptir. Çok geniş spektrumda morfolojik ve klinik özellikler göstermektedir. Vakaların %60'ında nekroz ve kalsifikasyon bulunmaktadır (25).

Tübüler karsinom

Nadir, iyi diferansiyasyon gösteren çok iyi prognoza sahip histolojik alt tipidir. IDK'ların yaklaşık %2'lik kısmını oluşturur. Daha yaşlı grupta görülmekle beraber lenf nodu metastazı %10'luk grupta görülmekte olup çok olası değildir. Beraberinde DCIS, LCIS ve düz epitelyal atipi eşlik edebilir. %10-20'lik grupta hastalarda multi-fokal-multisentrik tübüler karsinom odakları görülebilmektedir (25).

Müsinöz karsinom

Nadir ve iyi prognozlu bir alt tip olup 60 yaş üstünde, postmenopozal grupta daha sık görülür. Kolloid veya mukoid karsinom olarak da adlandırılır. Klasik müsinöz karsinomda ekstrasellüler müsin üretimi söz konusudur (25).

Medüller karsinom

İyi sınırlı, anaplastik morfolojide, IDK-NOS'a göre daha iyi prognozlu bir kanser alt tipidir. 50 yaş civarı hasta grubunu etkiler. BRCA1 mutasyonu taşıyanlarda daha sık görülür. %5-7 oranda görülmektedir. Fibroadenom ile makropatolojisi karışabilir.

Nekroz alanlarının bulunması, fibroadenomun klasik trabekülasyonunun bulunması, homojen yüzeyinin olmaması ile ayrılır. Tümör periferinde ve tümörde diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon görülmektedir. Aksiller metastaz sıktır (25).

Papiller karsinom

Çok nadir bir histolojik alt tiptir. Klasik IDK-NOS'tan daha iyi prognoza sahiptir. Postmenopozal grupta ve beyaz ırkta daha sık görülmektedir. %1-2'den daha az sıklıkta görülmektedir (25).

Mikropapiller karsinom

Daha agresif büyüme özelliği gösteren, sıklıkla cilt invazyonu ve lenf nodu metastazı bulunan histolojik alt tiptir. Klasik IDK-NOS'ye göre sağkalım oranı daha düşük ve klinik sonuçları daha kötü seyretmektedir. Lokal rekürrensi ve lenf nodu metastazı daha sık görülmektedir. Tüm invaziv karsinomların %2'sini oluşturmaktadır (25).

Apokrin karsinom

Nadir görülen bir alt tipi olup, %1-4 oranında görülmektedir. Yüksek gradeli ve kötü prognozlidir. Sağkalım oranları diğer yüksek gradeli tümörlerden farklılık göstermemektedir. Bazı apokrin karsinomlar benign proliferatif meme lezyonlarından köken almaktadır. Yüksek gradeli DCIS tümöre eşlik edebilmektedir (25).

Nöroendokrin tümör

İnvaziv karsinomların yaklaşık %2'sini oluşturan nadir bir histolojik alt tiptir. Gastrointestinal traktus ve akciğerde görülen NET ile aynı immünohistokimyasal ve morfolojik özellikleri göstermektedir. Postmenopozal grupta daha sık görülmektedir (25).

Metaplastik karsinom

İnvaziv meme karsinomları arasında agresif seyirli olup yassı, içsi ve mezenterial tipte metaplastik diferansiyasyon gösteren dominant komponenti bulunan invaziv duktal karsinomdur. İnvaziv karsinomların %1'den daha azını oluşturur. Postmenopozal grupta ortalama 55 yaş civarında görülmektedir. Aksiller metastaz oldukça nadirdir (25).

İnvaziv Lobüler Karsinom

İkinci en sık görülen invaziv meme karsinomu olup invaziv karsinomların %5-15'ini oluşturmaktadır. IDK'ya göre daha ileri yaş grubunda görülmektedir. Postmenopozal grupta artan hormon replasman tedavilerine bağlı olarak sıklığı artmaktadır.

E-cadherin inaktivasyonu, heterozigotluk kaybı ve metilasyon ILK'nın klasik moleküler özelliklerini oluşturmaktadır. Klasik, pleomorfik, histiyositoid, taşlı yüzük hücreli ve tübülolobüler karsinom olmak üzere 5 ayrı alt tipi bulunmaktadır.

ILK çoğunlukla Mamografi yanlış negatif, palpabl meme kitleleri olarak karşımıza çıkmaktadır. ILK normalde ER ve PR pozitif olup bu hastalar hormonoterapi için uygundur. IDK-NOS'a göre prognozu daha kötüdür. Sıklıkla Lüminal A fenotipi göstermektedir (25).

2.2.2.3. İnvaziv Karsinomlarda Moleküler Gruplama

Lüminal A

İnvaziv meme karsinomlarının %50'sini oluşturmaktadır. ER/PR pozitif ve HER2 negatiftir. Tübüler karsinom, kribriform karsinom, klasik lobüler karsinom, düşük gradeli IDK-NOS gibi düşük gradeli histolojik varyantları içermektedir. İyi prognozlidir (25).

Lüminal B

İnvaziv karsinomların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. ER/PR pozitif iken HER2/neu ekspresyonu değişken olabilmektedir. Proliferasyon indeksi ve histolojik evreleri Lüminal A'ya göre ileridir. Ki-67 indeksi prediktif ve prognostik bir proliferasyon indeksi belirteçidir. Ki-67; G0 dışındaki tüm bölünme fazlarında boyanma gösteren bir nükleer proteindir. 2013 St. Gallen konsesusunda Ki-67 indeksinin %20 üzeri olması nüks ve sağkalım açısından daha yüksek riskli kabul edilmiştir. Genellikle grade 2 IDK-NOS ve mikropapiller karsinom bu grup içerisindedir. Kemoterapi ve hormonoterapiye yanıt farklılık göstermektedir. Lüminal A'ya göre daha kötü prognozlidir (25, 31, 32).

HER2 ekspresyonu

Tüm invaziv karsinomların %15'ini oluşturmaktadır. ER/PR genellikle negatif iken HER2 pozitifdir. Proliferasyon indeksi yüksektir. TP53 mutasyonu sık görülür. Yüksek gradeli tümörler olup lenf nodu metastazı yaparlar. Kötü prognozlidir. Trastuzumab tedavisine iyi yanıt verirler (25).

Bazal benzeri grup

Moleküler alt tipler içerisinde en agresif seyirli alt tip olup daha genç yaş başlangıç gösterir. Metastaz ve nüks riski daha fazladır. Hastaliksız ve genel sağkalımın

en düşük olduğu gruptur. Invaziv karsinomların %12-20'sini oluşturmaktadır. Ameliyat öncesi NAK ile tümörün küçülmesi sağlanarak mastektomi yerine meme koruyucu cerrahiye olanak sağlanır. Taksan ve Antrasiklin bazlı tedavilerle hastaların %40'ı kemoterapiye tam yanıt gösterirler (33, 34).

2.2.3. Meme Kanserinde Evreleme ve Prognostik Faktörler

2018 yılında AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM evrelemesinin 8. Versiyonu ile meme kanseri evrelemesini güncellemiş olup yeni güncelleme ile anatomik evrelemenin yanında histolojik derece, reseptör ve onkogen ekspresyon durumu, gen paneli çalışmaları gibi prognostik belirteçler de dahil edilmiştir. Hastaların daha iyi sınıflandırılması sağlanarak tedavi sonuçlarının daha iyi öngörülmesi planlanmıştır.

Anatomik evrelemede T kategorisi tümör boyutuna göre sınıflanmaktadır. Tis ve T4 arasında gruplanır. Tis invaziv komponenti olmayan DCIS ve Paget hastalığını temsil eder. Yeni sınıflamada LCIS, Tis olarak kabul edilmemiştir. Malignleşme potansiyeli olan benign bir durum olarak değerlendirilmiştir.

N kategorisi bölgesel lenf nodu invazyonuna göre belirlenmektedir. Aksilla düzey 1, 2 ve 3 lenf nodları, aynı taraflı internal mammarian lenf nodları, aynı taraflı supraklaviküler lenf nodlar ve tariflenen lenf nodlarının fikse olup olmamalarına göre değerlendirilir.

M kategorisi uzak metastazı temsil etmektedir. Karşı taraflı aksiller lenf nodları, karşı taraflı internal mammarian lenf nodları, servikal lenf nodları ve solid organ tutulumu uzak metastaz olarak kabul edilmektedir. Meme kanserinde sıklıkla kemik, karaciğer, akciğer ve beyin tutulumu görülür.

Tablo 2: AJCC Meme Kanseri Anatomik – Klinik Evreleme

Tümör Evresi (T)
T0: Primer tümöre ait bulgu yok
Tis: İn situ karsinom
Tis (DKİS) Duktal karsinom in situ
Tis (Paget) Meme başının Paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T1: En büyük çapı ≤ 2.0 cm. tümör
T1mic En büyük çapı ≤ 0.1 cm. mikro invaziv tümör
T1a tümör çapı > 0,1 cm, ancak ≤ 0,5 cm
T1b tümör çapı > 0,5 cm, ancak ≤ 1,0 cm.
T1c tümör çapı > 1,0 cm, ancak ≤ 2,0 cm
T2 Tümör çapı > 2,0 cm, ancak ≤ 5,0 cm
T3: Tümör çapı > 5,0 cm
T4: Göğüs duvarı ve/veya cilde direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör
T4a <i>Pectoralis major</i> kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede uydu cilt nodülleri
T4c T4a ve T4b
T4d İnflamatuvar karsinom
<u>Lenf nodu N evresi klinik evreleme ve patolojik evrelemede farklılıklar göstermektedir.</u>
Klinik-Anatomik Bölgesel Lenf Nodu Evresi (N)
cN Kategori cN Kriteri
cNX Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor, (daha önceden ameliyat olmuş hasta)
cN0 Bölgesel nodal metastaz yok
cN1 Aynı tarafta hareketli düzey I veya düzey 2 lenf nodları
cN1mi Lenf nodunda mikro metastaz
cN2a Aynı tarafta lenf nodlarında fikse veya konglomere metastaz veya
cN2b Aynı tarafta internal mamaryen lenf nodlarına izole metastaz
cN3a Aynı tarafta düzey 3 aksiller lenf nodlarında metastaz
cN3b Aynı tarafta internal mamaryen lenf nodu ve düzey 1 veya 2 aksiller lenf nodunda birlikte metastaz
cN3c Aynı tarafta supraklaviküler lenf nodunda metastaz
Uzak metastaz (M)
Mx Uzak metastazın varlığı değerlendirilemiyor
cM0(i+), klinik veya görüntüleme metastaz bulgusu yok, ancak 0.2mm'den küçük tümör depozitleri kan dolaşımında, kemik iliğinde veya rejyonel olmayan lenf nodunda izlenmektedir.
cM1, Uzak metastaza ait klinik veya görüntüleme bulguları mevcut
pM1, Uzak metastazın histopatolojik tanısı mevcut, solid organ veya bölgesel olmayan lenf nodunda >0.2m tümör depoziti var

Prognostik evrelemeye katkısı bulunan histolojik derecelendirme ise Modifiye edilmiş Scarf-Bloom-Richardson ile yapılmaktadır. Mitoz sayısı, nükleer pleomorfizm ve tübüler-glandüler formasyon farklılaşmasına göre derecelendirme yapılır. Yüksek gradeli tümörler hormon profili farketmeksizin düşük gradelilere göre daha agresif seyirlidir.

ER ve PR reseptörlerinin ve c-erbB2 (HER2) onkogen ekspresyonunun belirlenmesi de prognostik açıdan önem taşımaktadır. Tamoksifen veya diğer endokrin tedavilerin ER/PR pozitif olguların progresyonunu yavaşlattığı bilinmektedir. HER2 ekspresyonu, lenf nodu durumu fark etmeksizin kötü prognozla ilişkilidir. Sıklıkla invaziv duktal karsinoma eşlik ederken, invaziv lobuler karsinoma eşlik ettiğinde daha kötü prognozla ilişkili kabul edilmektedir.

Metastatik hastalıkta dolaşımda bulunan tümör hücre miktarı da prognostik açıdan kullanılabilir. Mililitre kanda 5/7.5-30 adetten fazla tümör hücrenin bulunmasının hastalısız sağkalım süresini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca Oncotype DX gibi çoklu gen profilleri bakılarak nüks skorları belirlenmektedir. Bu çoklu gen panelinde 16 gen ve 5 tane referans geni bakılarak nüks skoru elde edilir. Düşük, orta ve yüksek nüks riski olarak gruplanır. Örneğin yüksek nüks skoru bulunan hormon pozitif hastaların hormonoterapi dışında adjuvan kemoterapiden ek fayda gördükleri belirlenmiştir (35).

2.2.4. Meme Kanserinde Tedavi

2.2.4.1. Cerrahi

Meme kanserinde cerrahi tercih edilen primer tedavi yöntemidir. 19. Yüzyılın geç dönemlerinde radikal mastektomi tedavi seçeneği iken, erken 20. Yüzyılda modifiye radikal mastektomi tercih edilmeye başlanmıştır. 1970'li yıllardan itibaren ise mastektomiye alternatif olacak meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi ile tedavi sağlanmıştır. Çalışmalarda mastektomi ile kıyaslandığında mortalite açısından farklılık yaratmadığı görülmüştür. Meme koruyucu cerrahi olanağı bulunan olgular belirli faktörlere göre çeşitlilik göstermektedir: Tümörün multisentrik olması, komşuluğundaki kalsifikasyonların uzanımı, güvenli RT verebilme durumu, negatif cerrahi sınır sağlanması açısından meme koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilecek yeterli tümör-meme dokusu oranı.

Palpabl olmayan veya okült kanser durumlarında ise kömür, manyetik çekirdek, metal tel veya ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation) ile görüntüleme eşliğinde lezyonu işaretleme, kanser bölgesini belirlemeye ve güvenli sınırlı operasyon gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır.

Onkoplastik cerrahi teknikleri ile daha geniş operasyon sınırları ile iyi kozmetik sonuçlar elde edilmektedir (1).

Tümörün moleküler alt tipine göre verilen adjuvant sistemik kemoterapi ile uzak metastaz riski ve lokal nüks riski azalmaktadır (36).

2.2.4.2. Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoterapiler

Adjuvan Tedaviler

Adjuvan sistemik kemoterapi ile gizli mikrometastazların tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Endokrin tedavi, kemoterapi ve anti-HER2 tedavileri ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarını artırmaktadır. Tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu, histolojik derece, moleküler alt tip ve hatta çoklu gen çalışmalarına göre tedavi ajanları belirlenmektedir.

ER pozitif hastalarda premenopozal dönemde 10 yıl tamoksifen ve postmenopozal dönemde 5 yıl aromataz inhibitörü kullanımı önerilmektedir.

Aksiller lenf nodu metastazı olan hasta gruplarında ise Antrasiklin bazlı (A) rejim, Dosetaksel ve Siklofosamid (TC) rejimi ya da AC ve devamında Taksan (Doksetaksel veya Paklitaksel) kullanımı önerilmektedir.

HER2+ ve 1 cm'den büyük tümörlerde kemoterapiye ek olarak Trastuzumab verilmektedir. Trastuzumab moleküler hedef tedavisi sağlayan bir ajandır. Pertuzumab ise lenf nodu pozitifliği bulunan daha yüksek riskli grupta kullanılmakta ve hastalıksız sağkalımı uzattığı bilinmektedir (37).

Neoadjuvan Tedaviler

Geçtiğimiz son 20 yılda neoadjuvant sistemik kemoterapi büyük önem kazanmıştır. Neoadjuvan sistemik tedavi uzak metastazın olmadığı lokal ileri meme kanserlerinde kullanılmaktadır. Lokal ileri hastalıkta meme ve aksiller hastalığın evresini düşürdüğü gibi, erken evre triple negatif veya HER2 + gibi agresif alt tiplerde de fayda sağlamaktadır. Yeni tedavi planlamalarıyla HER2 + hastalıkta %70'lere ve triple negatif hastalıkta %30-40'lara varan patolojik tam yanıt (pCR) gözlemlenmektedir.

NAK tedavisine oluşan özellikle patolojik tam yanıt prognostik açıdan önem taşımaktadır. Ayrıca NAK sonrası verilen yanıt ile aksilla ve meme için yapılacak operasyon niteliği değişmekte hatta NAK sonrası yapılan sentinel lenf nodu biyopsilerinde N0 sağlanması durumunda da primer tümör yatağının operasyonun gerekliliği sorgulanmaktadır (36,37). Ancak tam yanıt sağlanmış olgularda hastalıksız sağkalım ve

nüks riski başlangıç tümör boyutu, başlangıç lenf nodu tutulumu gibi değişkenlerden etkilenmektedir (38).

Standart NAK tedavisi AC ve peşinden verilen Taksan rejiminden oluşmaktadır. Hastanın HER2 reseptör pozitifliğine göre de Trastuzumab ve/veya Pertuzumab eklenmektedir. Karboplatin ise özellikle BRCA1/2 mutasyonunun eşlik ettiği triple negatif hastalarda standart kemoterapi rejimine eklenebilmektedir.

Neoadjuvan hormonoterapi ise ER+ postmenopozal hastalarda önerilmektedir. LH-RH agonistleri ile beraber verilen tamoksifen tedavisi meme koruyucu cerrahi şansını artırmaktadır (36, 37).

Multifokal multisentrik hasta gruplarında hastalar NAK tedavisi sonrasında rezidüel hastalık olmasa da mastektomi yapılmaktadır. Bu şekilde sağkalım şansı artmaktadır. Ayrıca başlangıçta meme koruyucu cerrahiye olanağı bulunan T1 veya T2 evre tümörü bulunan olgularda da sağkalımı artırmak için NAK tedavisi verilebilmektedir (38).

Neoadjuvan kemoterapilerde lokal nüks riski adjuvan kemoteraplere göre daha fazladır. Ancak tümör yerinin dikkatli belirlendiği ve uygun lokal tedavinin sağlandığı olgularda NAK sonrası lokal nüksün önüne geçilebilmektedir. Trastuzumab ve Pertuzumab alanlarda %70'lere varan pCR ve mükemmel yakın sağkalım sağlanmaktadır. Eğer NAK sonrasında pCR mükemmel bir şekilde öngörülebilirse, cerrahi yapılmasına gerek kalmayabilir. Görüntüleme eşliğinde tam yanıtın saptandığı seçili hasta gruplarında görüntüleme eşliğinde tümör yatağına vakum veya kor biyopsi, sentinel lenf nodu biyopsileri ile tam yanıt tahmini yüksek doğrulukla denenmekte ve böylelikle cerrahi olmadan kür sağlayan çalışmalar devam etmektedir. Ancak hala vakum biyopsilerde %20, kor biyopsilerde %50'ye varan yanlış negatif sonuçlar bulunmaktadır. Bu noktada tümör boyutu, aksilla durumu ya da tümör infiltrate lenfosit, dolayısıyla bulunan tümör hücreleri gibi yeni biyobelirteçlerin entegrasyonu ile pCR öngörüsü artırılabilir (36, 38).

2.2.4.3. Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrasında subklinik hastalığı tedavi etmek amacıyla yapılan tüm meme radyoterapisinin hasta gruplarında 5 yıllık lokal nüksü azalttığı bilinmektedir (39, 40).

2.3. MEME KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.3.1. Ultrasonografi (US)

Meme Ultrasonografisi uygun maliyetli ve kolay bulunabilen bir yöntem olup meme dokusunun yansıyan akustik dalga özelliklerini saptayarak lezyonu görüntüleyen bir yöntemdir (41).

30 yaş altı semptomatik hastada, gebe ve emziren hasta grubunda tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ayrıca yüksek riskli popülasyonda Mamografi ile birlikte tarama programında yer alır.

Meme dokusu heterojen olup gönderilen dalganın yansımaya, saçılmasına sebep olan kıvrımlı ara yüzlerden oluşmaktadır. Ultrasonografi yüzeysel, derin ve retroareolar lezyonları belirleyebilmektedir. Bu nedenle meme ultrasonunun yüksek rezolüsyonlu, 10 Mhz ve üzeri frekansta, elektronik odaklama özelliği bulunan lineer dizilimli dönüştürücülerle uygulanması önerilmektedir. Ultrasonografidaki standart görüntü alanı, göğüs duvarına ulaşmalı ancak sonrası görüntü alanına dahil olmamalıdır. Meme dokusuna uygun kompresyon uygulanmalıdır.

Bazı lezyonların patognomonik sonografik özellikleri ile ek bir yöntem ihtiyacı duyulmadan tanısı konulabilmektedir. Ultrasonografida saptanan lezyonlar, uniform hiperekojen görünümde olması, göğüs duvarına paralel oryantasyonda olması, 3'ten az hafif lobülasyonunun olması, ekojen kapsülünün bulunması ile benign lehine değerlendirilir. Belirgin hipoekoik olması, spiküle kontur özellikleri, göğüs duvarına dik oryantasyonda bulunması, angüler kenar özellikleri, punktat kalsifikasyon içermesi, duktus ile devamlılık göstermesi, posterior akustik gölgelenme oluşturması ile malignite lehine değerlendirilmektedir.

B mod-gri skala görüntüye ek olarak harmonik, bileşik ve doppler incelemeleri de lezyon karakterizasyonu açısından yardımcı olabilmektedir. Ayrıca elastografi, 3D sonografi, kontrastlı sonografi, bilgisayar destekli tanı gibi yeni yöntemler de tanısal anlamda yer edinmektedir (4). Kistik ve solid lezyon ayrımının yapılmasına yardımcı olmaktadır. Mamografiye ek olarak yapılan sonografi görüntülemenin duyarlılığını artırmaktadır. Ancak sağlıklı meme dokusu ve meme kanserinin benzer akustik özelliklerinden dolayı bazı tümörleri saptamakta yetersiz kalabilmektedir. Uygulayıcı bağımlı bir görüntüleme yöntemi olup duyarlılığı ve seçiciliği uygulayıcı tecrübesine göre belirgin değişkenlik göstermektedir.

Sonografik görüntüleme meme kanserinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ultrasonografi; lezyonların morfolojisi, iç yapısı, oryantasyonu, kontur özelliklerini çoklu planlarda hem yağlı hem de fibroglandüler dokudan yoğun memelerde değerlendirebilmektedir. Tümörün şekli, sınırları, çevreleyen doku yapısı, posterior akustik özellikleri ile de meme kanseri tespiti açısından destekleyici parametreler sağlayabilir (42).

Görüntüleme eşliğinde meme biyopsisi meme kanserinin patolojik tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ultrasonografi, Stereotaktik Mamografi, MRG ve PET-Mamografi eşliğinde klinik şartlarda minimal invaziv şekilde güvenle yapılabilmektedir. Görüntüleme metoduna, lezyonu en iyi gösteren yöntem, uygulayıcının tecrübesine, uygun ekipman bulunma durumuna, hastanın rahatlığına ve maliyete göre karar verilir. Ultrasonografi eşliğinde biyopsi uygulaması kolay ve radyasyon içermemesi açısından güvenlidir (42).

BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Mamografi, US ve MRG'de saptanan patolojilerin tanımlanması için oluşturulmuş standardize edilmiş raporlama sistemidir. Bu yapılandırılmış raporlama sistemi sayesinde radyolog ve klinisyen arasında uygun iletişim sağlanırken, raporlamada tutarlılık oluşturmaktadır (43).

2.3.2. Dijital Mamografi

Dijital Mamografi, meme kanseri taramasında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Mamografik tarama sayesinde meme kanserine bağlı ölüm oranları belirgin azalmıştır. Mamografide meme kanserlerinin yaklaşık %10'u saptanamamaktadır.

Rutin Mamografi kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) projeksiyonlarda çekilmektedir. Çekim öncesi meme dokusunu uygun miktarda sıkıştırma X ışını penetrasyonunu artırarak ve hareket artefaktını azaltarak görüntü kontrastını artırmaktadır. Meme kalınlığı arttıkça meme dokusu tarafından soğurulan doz da artmaktadır (44).

Mamografide meme dokusunun kompozisyonu veya dansitesi memedeki fibroglandüler dokunun yağ dokusuna kabaca oranlanması ile ACR BI-RADS Atlas 5. Baskıda belirlendiği şekilde A-B-C-D olarak 4 gruba ayrılmıştır (43).

Tablo 3 ACR-BIRADS ATLAS Beşinci Versiyon Mamografi Görüntüleme Referans Tablosu

1- Meme kompozisyonu		A. Meme dokusu tümüyle yağlı B. Dağınık serpiştirilmiş fibroglandüler doku C. Heterojen yoğun meme, küçük kitleleri gizleyebilir D. İleri derecede yoğun meme, MMG duyarlılığı azalır
2- Kitleler	Şekil	Oval Yuvarlak Düzensiz
	Sınır	Keskin Silik Mikrolobüle Belirsiz Spiküle
	Dansite	Yüksek dansiteli Eş dansiteli Düşük dansiteli Yağ içerikli
3- Kalsifikasyon	Tipik benign	Cilt Vasküler Kaba veya patlamış mısır benzeri Geniş çomak şeklinde Yuvarlak Cidar Distrofik Kalsiyum sütü Sütür
	Şüpheli Morfoloji	Amorf Kaba heterojen İnce pleomorfik İnce lineer ve ince lineer dallanan
	Dağılım	Diffüz Bölgesel Grup Lineer Segmenter
4- Yapısal distorsiyon		Var/Yok
5- Asimetri		Asimetri Global asimetri Fokal asimetri Gelişmekte asimetri
6- Intramammaryen lenf nodu		Var/Yok
7- Cilt lezyonu		Var/Yok
8- Soliter genişlemiş duktus		Var/Yok
9- İlişkili Özellikler		Ciltte çekinti Meme başında çekinti Ciltte kalınlaşma Trabeküler kalınlaşma Aksiller lenfadenopati Yapısal distorsiyon Kalsifikasyon
10- Lezyon lokalizasyonu		Taraf Saat hizasında ve bulunduğu kadran Derinlik Meme başına uzaklığı

Mamografide asimetri, yapısal distorsiyon ve kalsifikasyon normal olmayan meme dokusuna işaret etmektedir. Kalsifikasyonlar herhangi bir morfolojik patern veya dağılım paterni göstererek kanser açısından şüpheli ya da benign özellikte olabilirler. Amerikan Radyoloji College (ACR) tarafından geliştirilen BI-RADS Atlas v.5 ile kalsifikasyonlar benign veya malignite ile yüksek oranda ilişkili olacak şekilde standardize bir şekilde sınıflandırılmaktadır. Lineer ve dallanan kalsifikasyonlar malignite ile daha yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. Ayrıca malignite ile ilişkili olan kalsifikasyonlar daha yüksek grade, daha küçük boyutlu tümör, lenf nodu pozitifliği, hormon reseptör negatifliği ve HER2 pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. Ancak Mamografi açısından en spesifik özellik spiküle kenarlı yumuşak doku dansitesidir. Bu dansitelerin büyük bir çoğunluğu invaziv kanserleri oluşturmaktadır (45).

Mamografik tarama ülkemizde olduğu gibi bazı ülkelerde 40 yaşından sonra yıllık olarak önerilirken, bazı ülkelerde 50 yaşından sonra 2 yılda bir olarak önerilmektedir (46).

Normal bir meme dokusunda; glandüler ve duktal yapılar fibröz ve yağlı dokuya gömülü halde bulunmaktadır. Fibröz, glandüler ve duktal yapılar X ışınlarını attenüe ettikten sonra yumuşak doku olarak görünür ve birbirlerinden ayırt edilemezler. Ancak çevreleyen yağlı dokunun oluşturduğu kontrast sayesinde yumuşak dokular seçilebilir.

Rutinde her bir meme için kraniokaudal ve mediolateral oblik olmak üzere 2 poz görüntü alınır. Mediolateral oblik görüntüleme, mediolateral görüntüye göre daha fazla meme dokusunu ve aksillayı inceleme alanına dahil eder (47).

2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Meme manyetik rezonans görüntülemesi (mMRG), preoperatif evreleme, nüks tanısı, implant değerlendirilmesi, yüksek riskli kadın hastaların değerlendirilmesi, NAK'a yanıtın değerlendirilmesi, primeri bilinmeyen metastaz varlığı, meme koruyucu cerrahi sonrasında görüntüleme ve mamasonografi ile çözülemeyen bulguların çözümünde vazgeçilmez bir meme dokusu görüntüleme tekniğidir.

Dinamik kontrastlı MRG (DCE-MRI) tüm mMRG protokollerinde bulunması gereken, meme kanseri tespitindeki en duyarlı metoddur. Tümörün morfolojisi ile ilgili

yüksek rezolüsyonlu bilgi verdiği gibi, tümöre ait özelliklerle ilişkili olan neoanjiogenez verisi sağlamaktadır. Kontrastlı görüntüleme normal olmayan tümöral vasküler yapıların oluşturduğu kontrastlanma kinetiği ile ilgili bilgi verebilmektedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ise su moleküllerinin rastlantısal hareketini ölçen bir tekniktir. DWI doku mikroyapısı, membran bütünlüğü, hücre yoğunluğu ile ilgili bilgi sağlayan önemli bir belirteçtir. ADC değeri ile sayısal veri olarak hesaplanabilir. Malign özellikli lezyonlarda normal dokuya ya da benign özellikli lezyonlara difüzyonun kısıtlanması ve daha düşük ADC değerleri görülmektedir. ADC değerlerinin optimal belirlenmesi ve DWI kalitesi 50 ve 850 s mm⁻² b değeri protokolünde yapılan görüntülemelerde sağlanmıştır (48).

Mamografi ve sonografiden farklı olarak MRG fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. MRG ile T1 zamanını kısaltarak T1 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek sinyal özelliği oluşturan gadolinyumlu kontrast madde kullanımı ile, damarların geçirgenliği değerlendirilebilmektedir. Neoanjiogenez ile oluşan yeni vasküler yapıların yüksek geçirgenlik özellikleri kontrast maddenin dışarıya sızmasına neden olur. Bu da hızlı lokal kontrastlanma yanıtı oluşturur.

Radyoloji pratiğinde yüksek spasyal rezolüsyonu sağlayabilmek için en az 1.5 Tesla manyetik gücünde cihazlar kullanmak gerekmektedir. Memeye uygun sarmal kullanımı uygun tanısal kalitedeki görüntüler için gereklidir. Meme sarmallarında en az 4 kanal bulunmalıdır. Hastalar yüzüstü pozisyonda yatarak meme dokusu sarmal içerisine sarkarak çekim yapılmaktadır. Görüntüler aksiyel planda alınmaktadır. Bu şekilde sagittal çekime göre daha hızlı çekim yapılabilmektedir. Kontrast madde verilmeden önce T1 ağırlıklı çekim yapılmaktadır. Sonrasında en fazla 0.1 mmol/kg miktarda ,2 ml/sn hızla kontrast madde enjeksiyonu yapılmalıdır. Yaklaşık 20 ml'lik kontrast madde – salin bolusu verilmelidir. Çoğu meme kanserlerinin maksimum kontrastlanma gösterdiği 60-90. saniyelerde görüntü alınabilir. Yağ baskılanması yapılmadan alınan görüntülerde kontrastlanmanın değerlendirilebilmesi için çıkarma görüntüler yapılmalıdır. Çıkarma görüntüler gerçek patolojik kontrastlanmaların dokunun yüksek sinyalinden ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır. Kesit kalınlığı 2.5 mm'den fazla olmamalıdır.

Kontrast madde enjeksiyonu ardından 5 ve 7 dakika sonra alınan görüntülerde, sızdıran vasküler yapılardan dağılan kontrast madde sebebiyle malign özellikli lezyonlarda yıkanma görülürken; daha az sızdıran vasküler yapıları bulunan benign özellikli

lezyonlarda ise hala kontrast madde tutulumu görülmektedir. Bu özellikler zaman-sinyal intensite eğrilerini (Time-Signal Intensity Curve, TIC) oluşturmaktadır. Eğrilerde erken fazda lezyonun kontrastlanma hızı değerlendirilir (yavaş, orta veya hızlı). Geç fazda ise; kontrast maddeden yıkanma gösteren Tip III, plato çizen Tip II ve kontrast tutmaya devam eden Tip I eğri olarak adlandırılır. Meme kanserlerinin yaklaşık %85'i yıkanma gösteren Tip III eğri grafiği çizmektedir. Ancak bazı DCIS ve lobüler kanserlerde Tip I eğri görülebilmektedir (49).

T2 ağırlıklı (T2A) görüntüleme standart MRG protokolünde bulunmakta olup yağ baskılı görüntülerde kistlerin değerlendirmesi yapılabilmektedir. Yağ baskısız görüntüler lezyonların morfolojisi ile ilgili daha iyi bilgi vermektedir. Yüksek sinyal özelliği bulunan lezyonlar genelde benign karakterdedir (Apokrin metaplaziler, kistler, fibroadenomlar, lenf nodları, yağ nekrozu gibi). Ancak müsinöz karsinom, nekrotik kanser ve metaplastik karsinomların da T2A görüntülerde yüksek sinyalli olabilirler. Ayrıca T2A görüntülerde prepektoral ve perifokal ödem saptanabilmektedir. Lezyon etrafında saptanan ödem sıklıkla malignite ilişkilidir (49,50). İrregüler ve spiküle kenarlar sıklıkla malignite ile ilişkilidir. Rim benzeri çevresel kontrastlanma, heterojen kontrastlanma, kontrastlanan septalar da yüksek oranda kanser ile ilişkili bulunmuştur (49,50).

2.4. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

NAK meme kanseri tedavi sürecinde büyük önem taşımaktadır. Bölgesel nüks riskini artırmadan, mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu ihtiyacını büyük oranda azaltmaktadır. Özellikle tümörün patolojik tam yanıt (pCR) göstermiş olması bilhassa HER2+ ve triple negatif grupta hem hastalıksız sağkalımı hem de toplam sağkalımı artırmaktadır.

MRG, NAK sonrası değerlendirmede USG ve MMG gibi diğer konvansiyonel metodlara göre en doğru görüntüleme yöntemidir. Ancak NAK sonrası MRG bulguları tümörün moleküler alt tipine, histolojik derecesine ve morfolojik yapısına göre değişiklik göstermektedir. Rezidü tümör boyutunun saptanması yanıt değerlendirme ve seçilecek cerrahi tekniğini belirlemek açısından önem taşımaktadır. Diğer bir güncel çalışma konusu ise pCR'ın doğrulukla belirlenebildiği olgularda cerrahisiz hasta takiplerinin yapıldığı çalışmalardır (51–53).

NAK sonrası tümörler stabil yanıt (rSD), progrese hastalık (rPD), kısmi yanıt (rPR) ya da tam yanıt (rCR) olabilirler. Tümörün tamamen kaybolduğu durumda tümör yatağının belirlenmesi için tedavi öncesinde, primer tümörün görüntüleme eşliğinde işaretlenmiş olması gerekmektedir. Metalik marker ile yapılan işaretlemelemlerde kullanılan klips MRG ile uyumlu olup, görüntülemelerde manyetik duyarlılık artefaktı oluştururlar. İdeal markerler USG'de de iyi görüntülenebilmeli, migre olmamalı, MRG'de görüntülenebilmeli ancak değerlendirmeyi etkilemeyecek düzeyde artefakt oluşturmamalıdır (52).

NAK sonrasında MRG ile tümör boyutu ve yeri değerlendirilmektedir. Çalışmalarda rezidü tümörde ADC değerlerinin tedavi sonrasında arttığı, TIC eğrilerinde Tip III'ten Tip II/I'e, Tip II'den Tip I'e değişim görülmüştür (37).

Tedavi sonrası radyolojik tam yanıt, tedavi öncesi lezyonun bulunduğu yerde veya metalik markerin bulunduğu yerde kontrastlanmanın görülmemesi veya normal meme parankimi ile benzer ya da daha az düzeyde kontrastlanma olması şeklinde değerlendirilmektedir (54).

Bazı durumlarda radyolojik yanıt patolojik yanıtla uyumsuz olmaktadır. Çalışmalarda Lüminal tümörlerin non lüminallere göre daha fazla uyumsuzluğa neden olduğu gösterilmiştir (55). Tam yanıt ise tümör agresifliği ile ilişkilidir; ER negatifliği, HER2 pozitifliği, daha yüksek histolojik derece özellikleri taşımaktadır (56).

Ultrasonografi NAK yanıtını değerlendirmede tek başına yeterli değildir. Ancak, MRG'ye ek olarak yapılan ikinci bakı Ultrasonun katkısını belirten çalışmalar mevcuttur. Radyolojik görüntülemelerin amacı klinik tam yanıt (cCR) olgular arasında pCR'ın öngörüsünü artırmaktır (57).

Solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri (RECIST–Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 2000 yılında Therasse ve ark. tarafından tanımlanmış tek boyutlu bir ölçüm kriteridir. RECIST 1.1'e göre tam yanıt (CR), tüm hedef lezyonların kaybolması ve patolojik boyutlu lenf nodlarının kısa aksının 10 mm'den küçük olmasıdır. Hedef lezyonun boyutlarında %30'dan fazla azalma kısmi yanıt (PR), %20'den fazla artış ise progresif hastalık (PD) olarak değerlendirilir.

NAK sonrası Mamografik yanıt değerlendirmede genellikle dansite ölçümü ve yapısal distorsiyon bakılmaktadır. Ancak kitle sınırlarının belirsiz veya spiküle olduğu ve meme parankimi ile süperpoze olduğu durumlarda uygun ölçüm yapılamamaktadır. Mamografide boyut ve dansitede gerileme NAK sonrası yanıt ile ilişkilendirilir. NAK

sonrası rezidüel mikrokalsifikasyon bulunmasının rezidüel patolojik hastalıkla olan korelasyonu, MRG’de kontrast tutulumu göstermesine kıyasla daha düşüktür. Mamografide aksiller metastaz değerlendirilememektedir.

Ultrasonografi, NAK sonrası tümör boyutundaki azalmanın değerlendirilmesinde Mamografi ve klinik muayeneye göre üstün bir yöntemdir. Ayrıca aksiller lenf nodu yanıtını doğru bir şekilde değerlendirebilmektedir. Ancak kullanıcı bağımlı bir tekniktir ve boyutlarında belirgin gerileme olmaksızın hücreliliğin azaldığı durumlarda hücre miktarındaki azalmayı değerlendirememektedir. NAK sonrası tümör boyutunda belirgin azalma görülme bile USG’nin tanısal doğruluğu hastalığın evresi, histolojik derecesi ve bazı diğer biyolojik belirteçlerle artırılabilir.

NAK sonrası tümör yanıtını değerlendirmede MRG; Ultrasonografi, Mamografi ve klinik muayeneye üstün olarak kabul edilmektedir. Dinamik kontrastlı değerlendirme ve diffüzyon ağırlıklı incelemelerle NAK yanıtını küçülme paterninden etkilenmeksizin daha yüksek doğrulukla öngörmektedir. NAK yanıtı görüntüleme modalitelerinde moleküler alt tipten etkilenmektedir (53).

2.5. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

NAK sonrası patolojik yanıtı değerlendirmede birkaç farklı sistem kullanılmaktadır.

AJCC “y” Sınıflaması

Tedavi öncesinde radyolojik ve klinik bulgularla klinik bir sınıflama ve postoperatif patolojik bulgularla patolojik sınıflandırma oluşturan bir sistemdir. Operasyon sonrası memede ve aksiller lenf nodlarında invaziv karsinom odağının bulunmaması pCR olarak kabul edilmektedir. İn sitü odağın bulunması ise pCR yanıtını değiştirmektedir (53, 58).

Miller Payne Sistemi

5 puan üzerinde yapılan, tedavi sonrasında hücre azalmasını değerlendiren bir sistemdir. Hücrelilikte azalma klinik yanıt ve prognoz ile ilişkilendirilmektedir. NAK sonrası invaziv tümör boyutu ypT evresini değiştirmektedir. Rezidüel in sitü komponentin bulunması bu evreyi ve NAK yanıtını etkilememekle beraber nüksün önlenmesi için tümörün sınırlar negatif olarak tamamıyla çıkarılması gerekmektedir (51).

Chevallier Sistemi

Meme ve lenf nodu yanıtını değerlendiren 4 basamaklı bir algorithmadan oluşmaktadır.

Sataloff Sınıflaması

Primer tümörün ve lenf nodu yanıtını değerlendirme üzerine kuruludur. T-A kategori total veya totale yakın yanıt olarak kabul edilmektedir. Tümör yüzeyinde tümör yüzeyinin %5'inden daha az yer kaplayan küçük invaziv odaklar ve dağılmış tümör hücreleri bulunabilir. Bu sınıflamada lenfovasküler invazyon değerlendirilmez ancak diğer sınıflamalarla karşılaştırıldığında hastaların 5 yıllık sağkalım oranları daha iyi bulunmuştur.

Residual Cancer Burden

RCB hastalısız ve toplam sağkalım açısından prognostik bir değerlendirme metodudur. Primer tümör yatağının 2 boyutu, tümör yatağındaki tümör hücre yüzdesi, pozitif lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodunun maksimum çapının multiple cox regresyon analizi ile değerlendirilmesi ile 4 sınıf oluşmaktadır (RCB-0, RCB-I, RCB-II, RCB-III) (53).

2.5.1. Peritümöral Mikroçevre (TME)

Günümüzde meme kanserinde klinik yönden karar verirken immünohistokimya ve insitü hibridizasyon teknikleri beraber kullanılarak östrojen, progesteron ve HER2 durumuna bakılmaktadır. Bu özellikler sadece tümör hücrelerinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Ancak stroma ile ilişkili fibroblastların, özellikle bağışıklık hücrelerinin prognostik ve hatta spesifik tedavilere yanıtı öngörme açısından etkisi olduğu düşünülmektedir.

Tümör infiltre lenfositler (TIL) triple negatif ve HER2+ meme kanserlerinde 1. derece kanıt düzeyinde iyi prognostik faktör özelliği kazanmıştır. Bazı çalışmalarda yüksek TIL seviyeleri patolojik tam yanıt ile ilişkilendirilmiştir. NAK sonrası patolojik tam yanıtın öngörülmesinde henüz netlik kazanmış bir biyobelirteç olmamakla beraber TIL bu açıdan ilerleyen dönemlerde yardımcı olabilir (59,60)(43, 45). Ayrıca TIL seviyesi yüksek olan tümörlerin radyolojik görünümleri de farklılık gösterebilmektedir. TIL seviyesi yüksek olan tümörlerin daha yuvarlak şekli, daha keskin konturu, daha az multifokalite özelliği, daha fazla homojen kontrastlanma eğilimi ve daha yüksek ADC değerleri saptanmıştır (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM BELİRLENMESİ

Bu çalışmaya Ekim 2018 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Meme Sağlığı Merkezi'nde lokal ileri meme kanseri tanısı alan, NAK uygulanan ve sonrasında opere olan Patolojik, Radyolojik, Onkolojik ve Cerrahi takipleri hastanemizde yapılmış olgular dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm olgular, Meme Sağlığı Merkezi'mizde, dedike Meme Radyoloğu tarafından, tanı anında, NAK öncesinde ve tedavi bitiminde görülerek değerlendirilmiştir. Tüm olgulara NAK öncesi ve sonrası Mamografi, Ultrasonografi ve Dinamik Kontrastlı mMRG incelemeleri gerçekleştirilmiştir. Meme kitleleri 14G/10 cm. kesici iğne biopsileri ile, şüpheli aksiller lenf nodları ise İİAB veya gereğinde 18G/10 cm. kesici iğne biopsileri ile örneklenmiştir. Tüm olgular dedike Meme Patoloğu ve Onkoplastik Cerrahi deneyimli Meme Cerrahisi tarafından değerlendirilmiştir. Multidisipliner Konseyde NAK kararı alınan olgulara, tedavi öncesinde, 17G/10 cm. tümör işaretleme iğnesi ile, görüntüleme eşliğinde (Mamografi ve/veya US kılavuzluğunda), indeks lezyona ve patolojik lenf noduna metalik marker ile işaretleme yapılmıştır. NAK'ı hastanemiz Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tamamlayan olgular, tedavi bitiminde tekrar görülerek, RECIST 1.1 kriterlerine göre radyolojik yanıt bakımından değerlendirilmiştir. NAK bitimini takiben 1 ayı aşmamak kaydıyla mümkün olan en kısa sürede operasyonları gerçekleşmiş, elde olunan piyeslerde patolojik yanıt değerlendirmesi yapılmıştır.

Radyolojik takipleri hastanemizde olmayan, marker ile işaretlemesi yapılmamış, NAK öncesi ve operasyon sonrası doku tanıları hastanemizde yapılmamış, cerrahisi hastanemizde tamamlanmış olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma retrospektif olduğundan; olguların hastane bilgi yönetim sisteminde (HBYS) kayıtlı klinik ve laboratuvar verileri ile görüntüleme raporları, Görüntü Arşivleme ve İletişim Sisteminde (PACS) kayıtlı Mamografi, Ultrasonografi ve Dinamik Kontrastlı mMRG görüntüleri kullanılmıştır. Görüntülemesi değerlendirmeye uygun kalitede olmayan olgular analize dahil edilmemiştir.

3.2. MEME MR GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Olgularımızın, NAK öncesinde ve tedavinin sonlanmasını takip eden 15 gün içinde görüntülemeleri yapılmıştır.

Dinamik kontrastlı mMRG ve Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), Radyoloji Kliniği'mizde bulunan GE 450W MR cihazı ile, 16 kanallı özel meme sarmalı kullanılarak yapılmıştır (GE Optima 360 Bamboo; General Electric, Milwaukee, WI, USA). IV kontrast madde olarak kg başına 0.1 mmol Gadobutrol (GADOVIST, Bayer Türk Kimya San. Tic. Ltd. Şti) kullanılmıştır.

Olguların işlem öncesi onam formları alınmış, çekim konusunda bilgilendirme yapılmış ve damar yolu açılarak pron pozisyonda masaya alınmıştır. Her iki memenin meme sarmalı içerisine simetrik yerleştirilmesi sağlanmıştır. Görüntü alanına her iki meme dokusunun tamamı, aksiller fossada Düzey 1 lenf nodları, inframammaryen katlantı ve klaviküla dahil edilmiştir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemede SE/EPI (Spin Eko/Eko Planar Görüntüleme) tekniği ile 5x4 mm rezolüsyon, 5 mm kesit kalınlığı ile 128x128 mm matris kullanılarak NEX 6 yapılmaktadır. b0 ve b800 difüzyon gradienti ile görüntü alınmıştır ve bu iki görüntüden ADC haritası elde edilmiştir.

T2 ağırlıklı aksiyel görüntüler IDEAL sekansı ile yağ baskılı – baskısız hızlandırılmış spin eko (FSE) ile oluşturulmuştur. Bu sekansta TE=104, TR=6682 matris 256x256, NEX=3, kesit kalınlığı 5 mm'dir. Ayrıca her iki memede sagittal planda frekans bazlı yağ baskılama tekniği ile TE=90, TR=4122 matris 256x192, NEX=1 ile T2A görüntüleri elde edilmiştir.

T1 ağırlıklı görüntü hızlandırılmış spin eko yöntemi ile TE= 5,6 TR=677, matris 352x192 NEX=2, kesit kalınlığı 5 mm olarak elde edilmektedir. Kontrast madde enjeksiyonu öncesi 3D ince kesitli T1 (VIBRANT/M3D) yağ baskılı görüntüler matris 384x256 (kesit içi rezolüsyon 1mm'den küçük olacak şekilde) NEX=0,70 TE=2,9 TR=6 Flip angle=10 derece olarak elde edilmektedir. Intravenöz yoldan 0,1-0,2 mmol/kg Gadobutrol enjeksiyonu aksiyel T1A yağ baskılı yüksek temporal rezolüsyonlu VIBRANT sekansı (192x192 matris 0,72 NEX ile) alınırken bazal prekontrast ilk görüntülerden sonra uygulanmaktadır. İlk arteriyel geçiş yüksek temporal rezolüsyonlu inceleme ile görüntülendikten sonra prekontrast çekim ile aynı protokolünde ince kesitli volümetrik T1 yağ baskılı gradiyent bazlı görüntüler elde edilmektedir.

3.3. NAK PROTOKOLÜ

Hastanemiz meme konseyinde tedaviye NAK ile başlanması kararı verilen olgulara standart olarak AC+T tedavi rejimi, HER2+'liği durumunda ise Trastuzumab ve Pertuzumab tedavileri protokollerine eklenmiştir. HER2+ hastaların bir kısmında ülkemizde tedavi aldıkları dönemde henüz onayı bulunmadığından sadece Trastuzumab verilmiştir. Taksan protokolünde ise Paklitaksel ya da Doksetaksel kullanılmıştır. İleri yaş grubunda bir hasta aromataz inhibitörü Letrozol ile neoadjuvan hormonoterapi almıştır. 2 genç hastada ise NAK protokollerine ek olarak GnRH analogları Gosereelin ve Leuprolid eklenmiştir.

3.4. GÖRÜNTÜ VE VERİ ANALİZİ

Çalışmaya alınan tüm olguların klinik verileri, laboratuvar sonuçları, ilaç bilgileri ve tüm raporlamaları hastane bilgi yönetim sisteminde (HBYS), görüntüleme verileri Görüntü Arşivleme ve İletişim Sisteminde (PACS) kayıtlıdır.

Mamografi görüntüleri ve raporları tanı aşamasında veya NAK öncesinde, marker ile işaretleme sonrasında ve NAK bitiminde alınarak raporlanmış ve sisteme kaydedilmiştir.

Ultrasonografi görüntüleri ve raporları, tanı aşamasında ve/veya tanı sonrasında, NAK başlamadan önce, metalik marker ile işaretleme öncesinde ve NAK bitiminde yapılarak sisteme kaydedilmiştir.

Veri toplama aşamasında standardizasyon amacıyla raporlar ve görüntüler retrospektif olarak taranmıştır. Mamografik veriler ACR-BIRADS Atlas v.5 kılavuzluğunda değerlendirilerek; parankim dansitesi, seçilebiliyorsa kitlenin veya asimetrik yoğunluğun boyut ve dansitesi, primer kitleye eşlik eden mikrokalsifikasyon varlığı not edilmiştir. NAK öncesinde ve tedavi bitiminde kaydedilmiş Ultrasonografik verilerin değerlendirilmesi ile; indeks tümörün en uzun aksı (milimetre cinsinden), tedavi sonrası rezidüel tümörün en uzun aksı, tümörün ve aksiller lenf nodunun RECIST 1.1'e göre raporlanmış yanıtı not edilmiştir.

Retrospektif MRG değerlendirmelerinde, NAK öncesinde tümörün en uzun aksındaki boyutu ince kesitli görüntüler kullanılarak tekrar ölçülmüştür. Tümörler kitle oluşturma özelliğine göre mass/nonmass/mixed olarak gruplanmıştır. Tümörün kont-

rastlanma paternine göre oluşan TIC eğrisi Tip I, II ve III olarak not edilmiştir. Peritümöral ödem varlığı var/yok olarak ve bazal parankimal kontrastlanma minimal/hafif/orta/belirgin olarak not edilmiştir.

Tümörlerin şekil ve kontur özellikleri ACR-BIRADS Atlas v.5' te belirlendiği şekliyle raporlarda belirtilmiş bulunmaktadır.

NAK sonrası alınmış MRG kontrollerinde ise yine rezidüel tümörün en uzun aksı ölçülmüş, tümörün küçülme patterni konsantrik/fragmente/tam olarak belirtilmiştir. Rezidü tümörde ölçülebilen ADC değeri ve rezidü tümörün oluşturduğu TIC eğrisi yine Tip I, II ve III olarak not edilmiştir. Tetkik sonunda RECIST 1.1' e göre sonografide belirlenen yanıt durumu ile beraber değerlendirilerek tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progrese hastalık olarak not edilmiştir.

NAK öncesinde ve sonrasında ADC ölçümü yapılırken standardizasyon amaçlı tümörün içerisinde kontrastlanma gösteren 6-10 mm²'lik ROI içerisinde kaydedilen ortalama en düşük ADC değeri kaydedilmiştir(62).

3.5. HİSTOPATOLOJİ VE İMMÜNOHİSTOKİMYA

Hastanemizde tüm olguların kor biyopsi ve gerekli bulunduğu aksiller lenf nodu İİAB tanıları, operasyon sonrası spesimenlerin histopatolojik değerlendirmeleri meme patologları tarafından yapılmış olup hastane bilgi yönetim sisteminde (HBYS) raporlanmış şekilde bulunmaktadır. Tüm olguların tümörün moleküler alt tiplerinin belirlenmesi açısından analiz için gerekli olan immünohistokimyasal analizleri yapılmış ve nükleer gradeleri raporlanmıştır. Bazı hastaların biyopsi örneklerinde invaziv tümör komponenti az olduğundan histolojik dereceleme yapılamamıştır.

Olguların TIL yüzdeleri TIL Çalışma grubunun önerilerine göre yüzde olarak raporlanmıştır. Ancak daha eski tarihli takipli hastaların patolojik raporlamasında TIL yüzdesi hesaplanmamış olduğu için, TIL analizi daha küçük bir alt grup ile yapılmıştır.

İmmünohistokimyasal değerlendirme ER ve PR için tümör hücrelerinde nükleer boyama anlamlı kabul edilerek Allied skorlama sistemine göre 0-8 arasında skorlanmıştır (63).

c-erbB2 için %30'dan fazla hücrede orta-şiddetli karakteristik membranöz boyanma HER2/neu amplifikasyonu için pozitif, %10'dan az boyanma ise negatif olarak kabul edilmiştir. %10-30 arasında kalan olgularda ise in-situ hibridizasyon yöntemi ile HER2/neu geninde FISH ile amplifikasyon çalışması yapılmıştır.

Ki-67 skorlamasında boyanan hücrelerin yüzdesi en yoğun alanda izlenen hücre sayısına göre skorlanmıştır. %20 ve altında boyanma Lüminal A olarak belirlenmiştir.

Histolojik derece Modifiye Scarf-Bloom-Richardson sistemine göre; tubul formasyonu, nükleer polimorfizm ve mitoz sayısı parametreleri değerlendirilerek belirlenmiştir. Ayrıca Modifiye Black sistemine göre nükleer derece not edilmiştir. Bunlar dışında lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve in situ komponentin varlığı biyopsi ve operasyon spesimenlerinde not edilmiştir.

Hastaların operasyon sonrası neoadjuvan kemoterapiye verdikleri yanıt patoloji raporlarında Sataloff sınıflaması ve AJCC y sınıflamasına uygun şekilde raporlanmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

3.6.1. Güç Analizi

Çalışma evreninden basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile örneklem genişliği hesaplaması yapıldığında, istatistiksel analizin güçlü olması için $\alpha=0,05$ düzeyinde %95 güç aralığında, ölçek için görülüş sıklığı 0,8 ve görülüş sıklığına göre yapılmak istenen \pm sapma 0,05 olduğu durumda, 130 hasta evren kabul edildiğinde, gerekli değerler formülde yerine konulduğunda, çalışmaya alınması gereken minimum hasta sayısı 85 olarak hesaplanmıştır.

3.6.2. İstatistiksel İncelemeler

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ya da ortanca (interquartile range: %25-%75) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına, histogramlar, Q-Q plotlar ve normal dağılım testlerine göre karar verildi. Kategorik değişkenler; Pearson ki-kare testi ya da varsayımların sağlanmadığı durumlarda, Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. 2x2'den büyük tablolarla, beklenen değerlerin <5 olduğu göz sayısı fazla ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Sürekli değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken normal dağılım olup olmasına göre bağımsız gruplarda t-testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup karşılaştırmalarından sonra, bağımsız değişken için tek değişkenli lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. Risk ölçütü Odds ratio, %95 güven aralığı ile

belirtilirdi. İki sürekli değişken arasındaki doğrusal ilişki için Spearman korelasyon katsayısına ve anlamlılığına bakıldı. Korelasyon katsayısı 0 ile $\pm 0,3$ arasında ise ilişki yok, 0,3-0,5 arasında ise pozitif (-ise: negatif) yönde zayıf ilişki, 0,5 ile 0,7 arasında ise pozitif (- ise: negatif) yönde orta düzeyde, ilişki $>0,7$ ise güçlü düzeyde (- ise: negatif) ilişki olduğu kabul edildi. Bir tanısıl değişkenin altın standarda göre ayırt ediciliği için duyarlılık, seçicilik, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerler hesaplandı. Yine, sürekli değişkenlerin en uygun kesim noktasını bulmak amacıyla receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı ve duyarlılık, seçicilik, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerler hesaplandı. İki yönlü p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistikler ve görselleştirmeler R versiyon 4.0.0 ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK

Çalışmaya retrospektif taramayla uygun kriterleri sağlayan 95 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan olgular 26 ve 74 yaş arası kadınlardan oluşmakta olup yaş ortanca değeri 46,4'tür.

Olguların %18,9'unda, 18 hastada klinik önemi belirli ya da belirsiz genetik mutasyon tanımlanmıştır.

4.1.1. Olguların Patolojik özellikleri açısından tanımlayıcı bulgular

Patolojik tanılarına göre histolojik alt tipleri belirlendiğinde çalışmaya katılan hastaların büyük bir çoğunluğu 81 hasta ile (%85,3) invaziv duktal karsinom–no special type tanılı, 4 hasta (%4,2) ile invaziv lobüler karsinom tanılı ve 10 hasta (%10,5) apokrin, medüller, metaplastik vb. diğer nadir histolojik alt tip tanısı bulunmaktadır.

Moleküler alt tiplerine göre sınıflandırıldığında ise 15 hasta (%15,8) Lüminal A, 55 hasta (%57,9) Lüminal B, 17 hasta (%17,9) HER2 pozitif, 8 hasta (%8,4) Triple Negatif tanılıdır. Hastaların büyük bir çoğunluğunu oluşturan Lüminal B grubunda 18 hasta (%18,9) HER2+ Lüminal B tanılıdır.

Tümör boyutlarına göre klinik evrelemesi yapılan olguların %72,6'sı evre T1-T2; %27,4'ü evre T3'tür. Operasyon öncesi aksiller lenf nodu metastazı İİAB ile tanımlanmış 83 hasta (%87,4) bulunmaktadır.

Biyopsi spesimenindeki invaziv komponenti yeterli bulunan 72 olgunun histolojik derecesi değerlendirilebilmiş olup olguların %68,1'inin histolojik derecesi 3(yüksek dereceli), %31,9'unun histolojik dereceleri 1-2(düşük dereceli)'dir. Vakaların %80,6'sında Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin üzerindedir.

Olguların %72,6'sında östrojen reseptörü pozitif, %36,8'inde HER2 reseptörü pozitif olarak bulunmuştur.

Peritümöral lenfositik infiltrasyon açısından retrospektif değerlendirmesi bulunan 71 olgunun %63,4'ünde bu oran %0-10 arasında, %21,1'inde %10-40 arasında ve %15,5'inde %40-90 arasındadır.

Olguların tanımlayıcı istatistiksel özellikleri **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

4.1.2. Olguların Radyolojik özellikleri açısından tanımlayıcı bulgular

Hastaların tümünün NAK öncesinde Mamografi tetkiki bulunmakta olup Mamografiye göre parankim yoğunlukları 6 hasta (%6,3) Tip A meme, 23 hasta (%24,2) Tip B, 45 hasta (%47,4) Tip C, 21 hasta (%22,1) Tip D'dir. Bu olgularda primer tümörlerine eşlik eden şüpheli mikrokalsifikasyonu olan 38 hasta (%40,0) bulunmaktadır.

Olguların %35,8'inde multifokal-multisentrik hastalık bulunmaktadır. NAK öncesi yapılan Dinamik Kontrastlı mMRG tetkikinde, indeks tümörler %68,4'ünde kitlesel kontrastlanma göstermekte olup %31,6'sında kitlesel olmayan veya karışık tipte kontrastlanma görülmüştür. İndeks tümörlerin %68,4'ü yıkanma gösteren Tip III kontrastlanma kinetik eğrisine sahip iken, %23,2'si plato çizen Tip II kinetik eğrisi çizmektedir. Olguların küçük bir kısmında %8,4'ünde progresif kontrastlanma gösteren Tip I kinetik eğri izlenmiştir.

Olgulardaki lezyonların tamamı tümörün bütününde veya bir kısmında düzensiz sınırlı özelliktedir. Olguların %81'inde tümör spiküle kenar özelliği göstermekte, %17,9'u lobüle-mikrolobüle kenarlıdır. Tek bir olguda belirgin kenar özelliği ayırt edilememiştir.

Olguların radyolojik tanımlayıcı istatistiksel özellikleri **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 4 Olguların radyolojik tanımlayıcı istatistiksel özellikleri

Tanımlayıcı Bulgular		
Median yaş (range), yıl		46,4
Klinik Evre	cT1-T2	69 (72,6%)
	cT3-T4	26 (27,4%)
Tümör Derecesi	G1-2	23 (31,9%)
	G3	49 (68,1%)
Ki-67	≤20%	18 (19,4%)
	>20%	75 (80,6%)
Moleküler alt tip	Lüminal A	15 (15,8%)
	Lüminal B	55 (57,9%)
	HER2 Pozitif	17 (17,9%)
	Triple Negatif	8 (8,4%)
Histolojik alt tip	IDK-NOS	81 (85,3%)
	ILK	4 (4,2%)
	Diğerleri	10 (10,5%)
HER2 Reseptör Durumu	Yok	60 (63,2%)
	Var	35 (36,8%)
Lenfovasküler invazyon	Var	29 (36,7%)
	40-90%	11 (15,5%)
Aksiller lenf nodu	N0	12 (12,6%)
	Nx	83 (87,4%)
Östrojen reseptörü	Yok	26 (27,4%)
	Var	69 (72,6%)
Parankim Dansitesi	A	6 (6,3%)
	B	23 (24,2%)
	C	45 (47,4%)
	D	21 (22,1%)
Eşlik eden mikrokalsifikasyon	Yok	57 (60,0%)
	Var	38 (40,0%)
Multifokal/Multisentrik	Yok	61 (64,2%)
	Var	34 (35,8%)
Kontrastlanma Fenotipi	Mass	65 (68,4%)
	Nonmass/mixed	30 (31,6%)
TIC	Tip I	8 (8,42%)
	Tip II	22 (23,2%)
	Tip III	65 (68,4%)
Arka plan kontrastlanması	Minimal	19 (21,6%)
	Hafif	28 (31,8%)
	Orta	23 (26,1%)
	İleri	18 (20,5%)
NAK sonrası Radyolojik Yanıt	rPR	48 (50,5%)
	rSD/rPD	9 (9,5%)
	rCR	38 (40,0%)
NAK Tedavi	AC-T	53 (55,8%)
	AC-T-AntiHER2	33 (34,7%)
	Diğer	9 (9,5%)

Kısaltmalar: IDK-NOS: İnvaziv duktal karsinom – no special type, ILK: İnvaziv lobüler karsinom, rPR: Radyolojik Kısmi Yanıt, rSD: Radyolojik Stabil Hastalık, rPD: Radyolojik İlerleyici Hastalık, rCR: Radyolojik Tam Yanıt, TIC: Zaman Sinyal İntensite Eğrisi, NAK: Neoadjuvan Kemoterapi

Moleküler alt tiplere göre NAK öncesi görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde bazı değişkenler açısından farklılıklar saptanmıştır. HER2 pozitif grupta; olguların %58,8'inde primer tümöre eşlik eden şüpheli mikrokalsifikasyon izlenmiş olup diğer moleküler alt tiplere göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,008$).

Moleküler alt tiplerin meme parankim dansitesine göre dağılımı değerlendirildiğinde tümörlerin %68'i yoğun memelerde gözlemlenmiş olup bu farklılık anlamlı değildir.

Moleküler alt tipler kontrastlanma fenotipine göre değerlendirildiğinde tüm alt gruplarda daha yüksek oranlarda kitlesel kontrastlanma görülmüş olup bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca tüm alt gruplarda kontur özellikleri açısından değerlendirildiğinde lezyonların büyük bir çoğunluğu özellikle Lüminal A (%93,3) ve Lüminal B (%85,5) grupta daha belirgin spikülasyon göstermekle beraber diğer alt gruplara göre bu farklılık anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p=0,065$).

Lezyonların kontrastlanma patternleri moleküler tiplere anlamlı farklılık göstermemekle beraber tüm alt gruplarda büyük oranda tip III TIC izlenmiştir. Moleküler alt tiplerin NAK öncesi radyolojik özellikleri **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

Tablo 5: NAK Öncesinde Moleküler Alt Tiplere Göre Radyolojik Özellikler

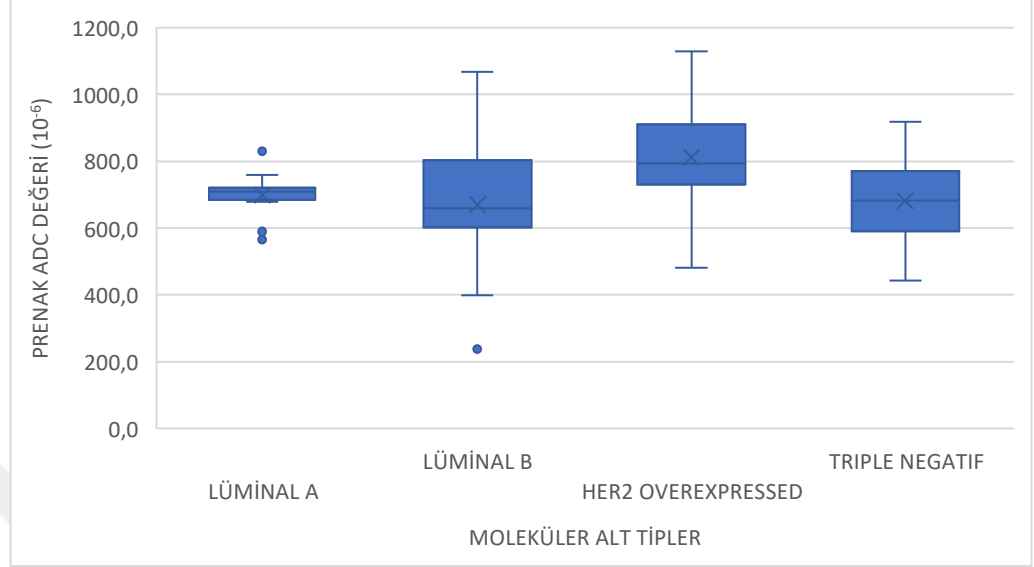
	Lüminal A N=15	Lüminal B N=55	HER2 Zenginleş- miş N=17	Triple Nega- tif N=8	p.overall
Parankim Yoğunluğu					0,593
TİP A ve B	6(40%)	15(27,3%)	7(41,2%)	2(25%)	
TİP C ve D	9(60%)	40(72,7%)	10(58,8%)	6(75%)	
Mikrokalsifikasyon					0,008
Yok	12(80%)	30(54,6%)	7(41,2%)	8(100%)	
Var	3(20%)	25(45,5%)	10(58,8%)	0(0%)	
PRENAK TIC					0,428
TİP I	3(20%)	3(5,5%)	1(5,9%)	1(12,5%)	
TİP II	2(13,3%)	12(21,8%)	6(35,3%)	2(25%)	
TİP III	10(66,7%)	40(72,7%)	10(58,8%)	5(62,5%)	
KİTLE KONTURU					0,065
Lobüle/Mikrolobüle/Şekilsiz	1(6,7%)	8(14,5%)	6(35,3%)	3(37,5%)	
Spiküle	14(93,3%)	47(85,5%)	11(64,7%)	5(62,5%)	
KONTRASTLANMA FENOTİPİ					0,566
Mass	11(73,3%)	38(69,1%)	10(58,8%)	7(87,5%)	
Nonmass/mixed	4(26,7%)	17(30,9%)	7(41,2%)	1(12,5%)	

Kısaltmalar: TIC: Zaman Sinyal İntensite Eğrisi, PRENAK: Neoadjuvan Kemoterapi

Öncesi

Lezyonların NAK öncesi ADC değerleri moleküler alt tipler arasında anlamlı farklılık göstermekte olup HER2 + grupta daha yüksektir ($p=0,046$) (Bkz. Şekil 3).

Şekil 3: Moleküler Alt Tiplere Göre NAK Öncesi ADC Değerleri



Kısaltmalar: PRENAK: Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi, ADC: Görünür Diffüzyon Katsayısı

NAK sonrası RECIST 1.1 kriterlerine göre yapılan radyolojik yanıt değerlendirmeye göre olguların %40'ı radyolojik tam yanıt, %50,5'i kısmi yanıt ve %9,5'i en az stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir.

NAK sonrasında opere olan olguların patoloji spesimenlerine göre %36,8 (35 olgu) 'i pCR, %63,2 (60 olgu) nonpCR yanıtıdır.

Hastaların %65,3'ünde meme koruyucu cerrahi, %31,6'sında mastektomi ve küçük bir azınlıkta %2,1'inde modifiye radikal mastektomi yapılmıştır. Cerrahi sınır tüm hastalarda negatiftir.

Rezidü tümörlerin patolojik evrelemede %40'ı pT0-pTis, %37,9'u pT1, %20'si pT2, %2,1'i pT3 olarak değerlendirilmiştir. Olguların %57,9'una rezidüel in situ komponent eşlik etmekte ve %27,4'ünde lenfovaksüler invazyon bulgusu saptanmıştır.

Ayrıca olguların %52,6'sında aksiller diseksiyon, %47,4'ünde sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Aksiller operasyon sonrası yapılan değerlendirmede ise olguların %42,1'inde lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Lenf nodu tutulumu bulunan hastaların %17,5'inde perinodal yayılım mevcuttur. Ortalama metastatik depozit büyüklüğü 9,2 mm ve en büyük metastatik depozit çapı 35 mm'dir.

Olguların postoperatif tanımlayıcı istatistiksel özellikleri **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Olguların Postoperatif Tanımlayıcı İstatistiksel Özellikleri

Tanımlayıcı Postoperatif Bulgular		
Patolojik T Evre	pT0-pTis	38 (40,0%)
	pT1	36 (37,9%)
	pT2	19 (20,0%)
	pT3	2 (2,1%)
Rezidüel in situ komponent	Yok	40 (42,1%)
	Var	55 (57,9%)
Lenfovasküler invazyon	Yok	69 (72,6%)
	Var	26 (27,4%)
Lenf nodu tutulumu	N0	55 (57,9%)
	Nx	40 (42,1%)
Cerrahi teknik	MKC	62 (65,3%)
	Mastektomi	30 (31,6%)
	MRM	3 (2,1%)
Aksiller operasyon	Sentinel	45 (47,4%)
	Diseksiyon	50 (52,6%)
Patolojik Yanıt	non pCR	60 (63,2%)
	pCR	35 (36,8%)

Kısaltmalar: pCR: Patolojik Tam Yanıt, nonpCR: Patolojik Tam Yanıt Olmayan

Peritümoral lenfositik infiltrasyon yüzdeleri 2014 TIL Çalışma Grubuna göre grup A, B ve C olarak üç ayrı kategoride sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda buna göre bazı patolojik ve radyolojik özellikler gruplar arasında farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda TIL yüzdesi yüksek olan grup C (%40-90)'de progesteron reseptör varlığı anlamlı düzeyde daha düşük oranda görülürken, TIL yüzdesi düşük olan grup progesteron reseptör pozitifliğiyle ilişkili bulunmuştur ($p=0,004$).

Ayrıca NAK sonrası patolojik yanıt gösterme oranları daha yüksek TIL oranlarında (Grup B ve C'de) anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p=0,009$).

Daha düşük TIL yüzdeleri (grup A'da) spiküle kontur özelliği ile ilişkili iken, daha yüksek TIL yüzdelerinde kitlelerin spikülasyon özelliği anlamlı düzeyde azalmaktadır ($p<0,001$).

Tümörlerin kontrastlanma fenotipi her 3 grupta farklılıklar göstermekte olup grup C'de tümörlerin %90,9'u kitlesel kontrastlanma göstermiştir ($p=0,029$).

TIL gruplarına göre tümörlerin radyolojik ve patolojik özellikleri **Tablo 7**'de belirtilmiştir.

Tablo 7: TIL Gruplarına Göre Tümörlerin Radyolojik ve Patolojik Özellikleri

	Grup A (TIL %0-10) N=45	Grup B (TIL %10-40) N=15	Grup C (TIL %40-90) N=11	p.overall
Histolojik Derece				0,534
Grade 1-2	14 (37,8%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	
Grade 3	23 (62,2%)	8 (72,7%)	9 (81,8%)	
Lenfovasküler İn- vazyon				0,771
Yok	26 (60,5%)	7 (50,0%)	6 (60,0%)	
Var	17 (39,5%)	7 (50,0%)	4 (40,0%)	
Östrojen Reseptörü				0,260
Yok	10 (22,2%)	5 (33,3%)	5 (45,5%)	
Var	35 (77,8%)	10 (66,7%)	6 (54,5%)	
Progesteron Resep- törü				0,004
Yok	13 (28,9%)	5 (33,3%)	9 (81,8%)	
Var	32 (71,1%)	10 (66,7%)	2 (18,2%)	
Moleküler Alt Tipler				0,176
Lüminal A	9 (20,0%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	
Lüminal B	26 (57,8%)	9 (60,0%)	5 (45,5%)	
HER2 pozitif	6 (13,3%)	4 (26,7%)	3 (27,3%)	
Triple Negatif	4 (8,9%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	
Patolojik Yanıt				0,009
nonpCR	34 (75,6%)	6 (40,0%)	4 (36,4%)	
pCR	11 (24,4%)	9 (60,0%)	7 (63,6%)	
Kitle konturu				<0,001
Lobüle/mikrolobüle	7 (15,6%)	9 (60,0%)	7 (63,6%)	
Spiküle	38 (84,4%)	6 (40,0%)	4 (36,4%)	
Kontrastlanma Fe- notipi				0,029
Mass	35 (77,8%)	7 (46,7%)	10 (90,9%)	
Nonmass/mixed	10 (22,2%)	8 (53,3%)	1 (9,1%)	

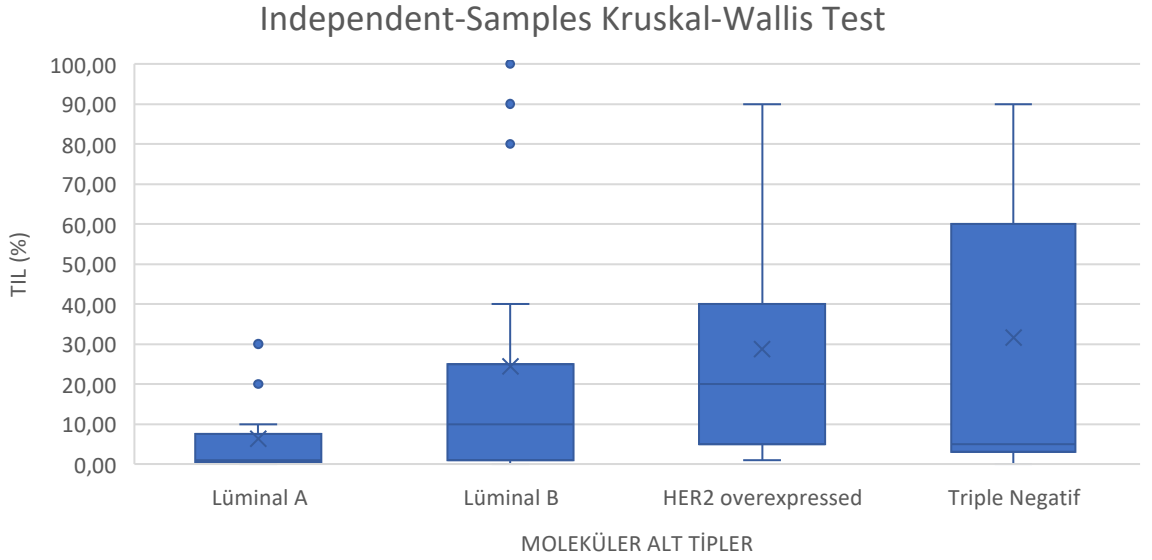
Kısaltmalar: pCR: Patolojik Tam Yanıt, nonpCR: Patolojik Tam Yanıt Olmayan, TIL:

Peritümoral Lenfositik İnfiltrasyon

Moleküler alt tiplere göre TIL grupları karşılaştırıldığında moleküler alt tipler arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Ayrıca TIL yüzdeleri gruplamadan değerlendirildiğinde farklı moleküler alt tipler arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,074$). Ancak moleküler alt tipler arasında ikili karşılaştırma yapıldığında; Lüminal A ve Lüminal B ile Lüminal A ve HER2 zenginleşmiş grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmış olup Lüminal B grubunda ve HER2 zenginleşmiş grupta

TIL yüzdeleri daha yüksek oranda bulunmuştur (sırasıyla $p=0,038$ ve $p=0,011$) (**Bkz. Şekil 4**).

Şekil 4: Moleküler Alt Tiplere Göre TIL Yüzdelerinin Dağılımı



Kısaltmalar: TIL: Peritümoral Lenfositik İnfiltrasyon

4.2. İSTATİKSEL İLİŞKİLERİN ANALİZİ

Radyoloji-Patoloji uyumu

Olguların NAK tedavisi sonrasındaki yanıt değerlendirmesi Dinamik Kontrastlı mMRG tetkiki ve beraberinde sonografi ile desteklenmiştir. Dinamik Kontrastlı mMRG'nin pCR (patolojik tam yanıt) öngörüsü açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede radyolojinin pozitif öngörü değeri (PPD) % 74 (%95 CI: %58 - %87) olup negatif öngörü değeri (NPD) %89 (%95 CI: %78 - %96) olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca MRG'nin pCR öngörmesindeki duyarlılık, seçicilik ve doğruluk yüzdeleri sırasıyla %83 (%95 CI: %66 - %93), %83 (%95 CI: %71 - %92) ve %83(%95 CI:%74 - %90). Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin pCR öngörmesindeki performansı moleküler alt tiplere göre farklılık göstermektedir. HER2+ grupta PPD (%93 (%66-100)), diğer moleküler alt tiplere göre daha yüksektir. Tüm hasta gruplarında yanlış pozitiflik (radyolojik tam yanıtı ancak patolojik tam yanıt olmayan olgular) %10,5 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca yanlış pozitiflik moleküler alt tipler açısından farklılık göstermekte olup Lüminal B grubunda %12,7 ile en yüksek oranda bulunmuştur (**Tablo 8**).

Tablo 8: Moleküler Alt Tiplere Göre MRG'nin pCR öngörüsünde Duyarlılık, Seçicilik, PPD, NPD ve Doğruluk Etkinliği

	Tüm hastalar n=95	Luminal A n=15	Luminal B n=55	HER2/NEU n=17	Triple negatif n=8
Duyarlılık	%83 (%66-%93)	%100 (%2- %100)	%73 (%45-%92)	%87 (%60- %98)	%100 (%40-%100)
Seçicilik	%83 (%71-%92)	%93 (%66- %100)	%82 (%67-%93)	%50 (%1- %99)	%75 (%19-%99)
PPD	%74 (%58-%87)	%50 (%1-%99)	%61 (%36-%83)	%93 (%66-%100)	%80 (%28-%99)
NPD	%89 (%78-%96)	%100 (%75-%100)	%89 (%75-%97)	%33 (%1-%91)	%100 (%29-%100)
Doğruluk yüzdesi	%83 (%74-%90)	%93 (%68- %100)	%80 (%67-%90)	%82 (%57-%96)	%88 (%47- %100)

Kısaltmalar: PPD:Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer

Ultrasonografinin pCR (patolojik tam yanıtı) öngörüsü açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede pozitif öngörü değeri (PPD) %65,6 olup negatif öngörü değeri (NPD) %76,9 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca USG'nin pCR öngörüsündeki duyarlılık, seçicilik ve doğruluk yüzdeleri sırasıyla %63,6, %78,4 ve %72,6'dır (**Tablo 9**).

Tablo 9: USG'nin pCR öngörüsünde Duyarlılık, Seçicilik, PPD, NPD ve Doğruluk Etkinliği

	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD	Doğruluk Yüzdesi
US (Tüm Hastalar)	%63,6	%78,4	%65,6	%76,9	%72,6

Kısaltmalar: US: Ultrasonografi, PPD:Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer

Radyolojik tetkiklerin pCR'ı öngörmedeki performansı açısından değerlendirildiğinde; tedavi öncesindeki tümörün kitlesel olan ya da kitlesel olmayan tipteki kontrastlanma fenotipi ($p=0,792$), TIC tipi ($p=0,905$), MRG ile değerlendirilen peritümöral ödem varlığının ($p=0,220$), klinik T evrenin ($p=0,761$), Mamografik parankim dansitesinin ($p=0,477$) anlamlı etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Ayrıca klinikopatolojik özellikler açısından değerlendirildiğinde östrojen reseptör durumunun ($p=0,761$); HER2 reseptör durumunun ($p=0,139$); Lüminal A, Lüminal B, Her2 + ve Triple negatif olarak tanımlanmış moleküler alt tiplerin ($p=0,765$), peritümöral lenfositik infiltrasyon oranının ($p=0,538$), Ki-67 indeksinin ($p=0,183$), histolojik derecenin ($p=0,736$) de radyoloji-patoloji uyumuna anlamlı düzeyde etkisi bulunmamaktadır.

Olguların radyolojik ve klinikopatolojik özelliklerinin radyoloji-patoloji uyumuna olan etkisi **Tablo 10**'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Olguların Radyolojik ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Radyoloji-Patoloji Uyumuna Etkisi

	Uyumlu N=79	Uyumsuz N=16	p değeri
Klinik Evre			0,761
cT1-cT2	58 (73,4%)	11 (68,8%)	
cT3-cT4	21 (26,6%)	5 (31,2%)	
Aksiller lenf nodu			0,419
Yok	9 (11,4%)	3 (18,8%)	
Var	70 (88,6%)	13 (81,2%)	
Peritümoral ödem			0,220
Yok	24 (30,4%)	2 (12,5%)	
Var	55 (69,6%)	14 (87,5%)	
Kontrastlanma fenotipi			0,792
Mass	55 (69,6%)	10 (62,5%)	
Nonmass/mixed	24 (30,4%)	6 (37,5%)	
TIC			0,905
Tip I	7 (8,86%)	1 (6,2%)	
Tip II	19 (24,1%)	3 (18,8%)	
Tip III	53 (67,1%)	12 (75,0%)	
En düşük ADC	705 [616;794]	714 [585;864]	0,691
NAK sonrası en düşük ADC	1060 [970;1200]	1380 [1360;1440]	0,030
Lenfovasküler invazyon			1
Yok	42 (63,6%)	8 (61,5%)	
Var	24 (36,4%)	5 (38,5%)	
Östrojen reseptörü			0,761
Yok	21 (26,6%)	5 (31,2%)	
Var	58 (73,4%)	11 (68,8%)	
Her2 reseptörü			0,139
Var	53 (67,1%)	7 (43,8%)	
Yok	26 (32,9%)	9 (56,2%)	
Histolojik Derece			0,736
G1-2	19 (31,1%)	4 (36,4%)	
G3	42 (68,9%)	7 (63,6%)	
Moleküler alt tip			0,765
Lüminal A	14 (17,7%)	1 (6,2%)	
Lüminal B	44 (55,7%)	11 (68,8%)	
HER2 pozitif	14 (17,7%)	3 (18,8%)	
Triple Negatif	7 (8,9%)	1 (6,2%)	
TIL			0,538
%0-10	40 (65,6%)	5 (50,0%)	
%10-40	12 (19,7%)	3 (30,0%)	
%40-90	9 (14,8%)	2 (20,0%)	
Ki-67			0,183
≤20%	17 (22,1%)	1 (6,25%)	
>20%	60 (77,9%)	15 (93,8%)	
Yaş	46,0 [39,2;53,0]	46,0 [38,5;50,5]	0,829

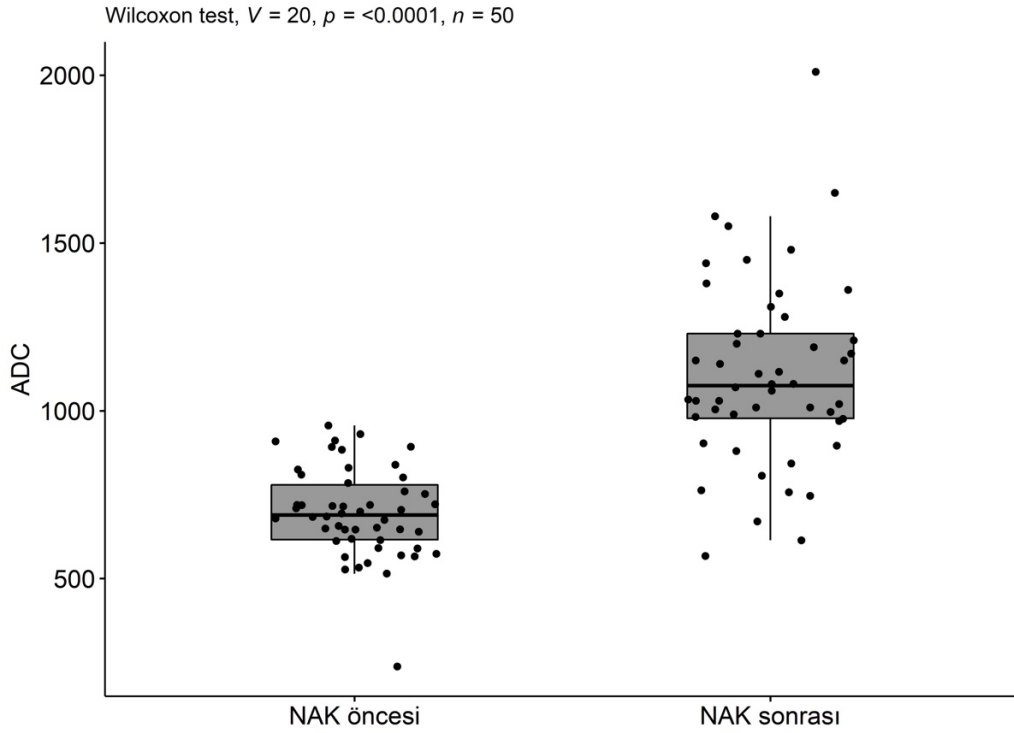
Kısaltmalar: ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı, TIC: Zaman Sinyal İntensite Eğrisi

TIL: Peritümoral Lenfositik İnfiltrasyon

Radyolojik-patolojik uyumlu ve uyumsuz grupta tedavi öncesi en düşük ADC ortanca değerleri anlamlı farklılık göstermezken (uyumlu grupta $ADC= 705 \times 10^{-6}$; uyumsuz grupta $ADC= 714 \times 10^{-6}$; $p=0,691$); tedavi sonrasında rCR olmayan hastanın yapılan ADC ölçümlerine göre uyumlu ve uyumsuz grupta anlamlı farklılık saptanmıştır (uyumlu grupta $ADC= 1060 \times 10^{-6}$; uyumsuz grupta $ADC= 1380 \times 10^{-6}$; $p=0,03$).

Tedavi sonrasında tam yanıt göstermeyen olguların NAK sonrası ADC değerleri ölçülmüştür ($n=50$), bu alt grubun NAK öncesi (689×10^{-6}) ve sonrası ADC (1075×10^{-6}) değerlerinde anlamlı artış izlenmiştir ($p<0.001$) (Şekil 5).

Şekil 5: Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrasında ADC Değerleri



Kısaltmalar: ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı

Ayrıca ortanca NAK öncesi ADC değerleri pCR 694×10^{-6} [616;793] ve nonpCR 734×10^{-6} [615;803] grupta arasından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,459$).

NAK sonrasında tedaviye tam yanıt göstermeyen olguların TIC eğrisi ile farmakokinetik kontrastlanması belirlenmiş olup bu hasta grubunun NAK öncesi ve sonrası TIC eğrilerindeki değişim Mc-Nemar testi ile değerlendirildiğinde; Tip III eğrilerin büyük çoğunluğunda Tip II/I eğriye ve Tip II eğrilerin Tip II/I eğriye dönüşümü görülmüştür ($p<0,001$).

NAK öncesinde MRG’de ölçülen ortanca maksimum tümör boyutu 39 mm (dağılım 14 – 122,7 mm) iken NAK sonrasında ise 11,5 mm (dağılım 0 – 51,0 mm)’dir. NAK öncesi patolojik ölçüm spesimen elde olmadığından verilememektedir. NAK sonrası tümörlerin patolojik median maksimum boyutu ise 5,0 mm (dağılım 0 - 75 mm)’dir.

Çalışmamızda, MRG olguların %71,5’inde rezidüel tümör boyutunu <10 mm farkla tahmin edebilmektedir. MRG olguların %18’inde ≥ 10 mm daha küçük; olguların %10,5’inde ise ≥ 10 mm’den daha büyük olarak tahmin etmektedir. MRG’nin NAK sonrası rezidüel tümör boyutunu tahmin etmede moleküler alt tipler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (**Tablo 11**).

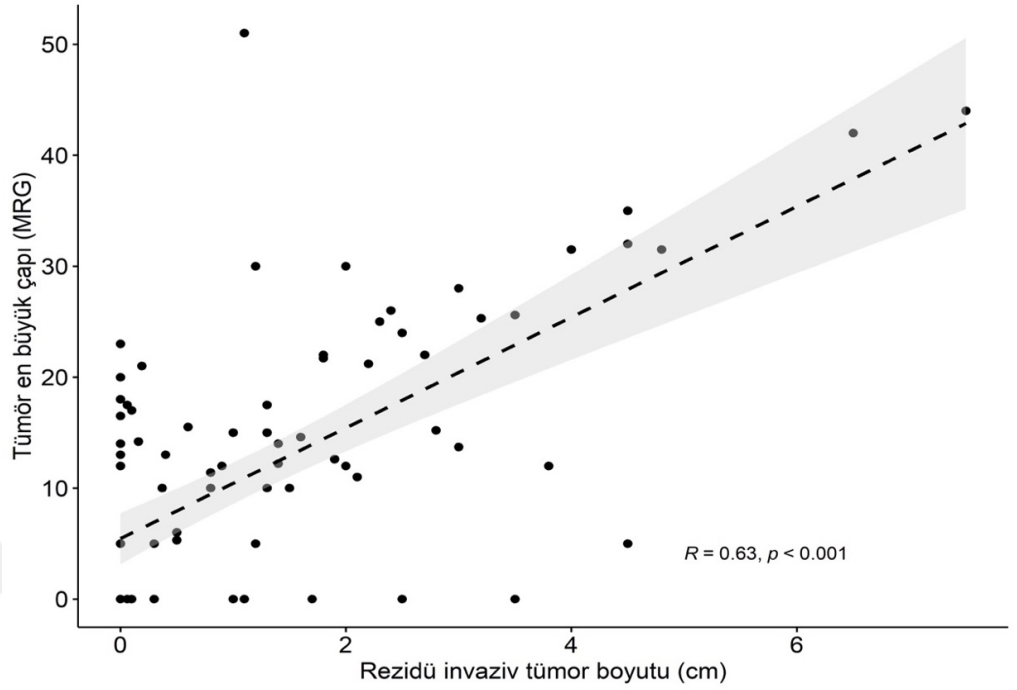
Tablo 11: Moleküler Alt Tiplere Göre MRG’nin Rezidüel Tümör Boyutu Tahmini

Sütun1	Overestimation: MRG vs Patoloji \geq 10mm	Underestimation: MRG vs. Patoloji \geq 10 mm	MUTLAK (MRG - Patoloji) < 10 mm	p.overall
	N=10	N=17	N=68	0.964
Lüminal A	1(6,7%)	4(26,7%)	10(66,7%)	
Lüminal B	6(10,9%)	10(18,2%)	39(70,9%)	
HER2 pozitif	2(11,8%)	2(11,8%)	13(76,5%)	
Triple Negatif	1(12,5%)	1(12,5%)	6(75,0%)	
				0,746
Lüminal	7(10,0%)	14(20,0%)	49(70%)	
Non-Lüminal	3(12,0%)	3(12,0%)	19(76%)	
TÜMÜ	10,5%	18,0%	71,5%	

Kısaltmalar: MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAK sonrasında yapılan MRG’de ölçülen tümör boyutu ile rezidüel patolojik tümör boyutu arasında Spearman sıralama korelasyon katsayısı analizi ile pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{spearman}=0,63$; $p<0,001$) (**Şekil 6**).

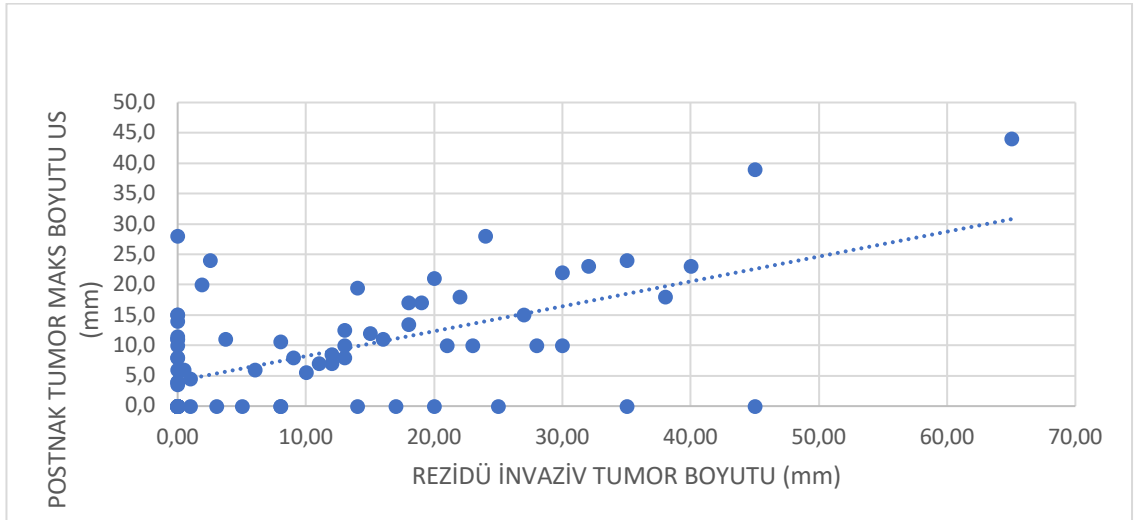
Şekil 6: NAK Sonrası Tümör Boyutu MRG ve Patoloji Korelasyonu



Kısaltmalar: MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAK sonrasında yapılan rezidü tümör boyutunun sonografik değerlendirmesi ile rezidüel patolojik tümör boyutu arasında Spearman sıralama korelasyon katsayısı analizi ile pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{spearman}=0,49$; $p<0,001$) (Şekil 7).

Şekil 7: NAK Sonrası Tümör Boyutu US ve Patoloji Korelasyonu



Kısaltmalar: US: Ultrasonografi

Tümörlerin NAK öncesi ve sonrası hem USG’de hem de MRG’de ölçülen maksimum çaplarındaki değişim yüzdesinin pCR ve nonpCR ayırımında değerlendirilmesi ROC eğrisi analizi ile yapılmış olup en uygun kesim değerleri ve bu değerlerdeki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri belirlenmiştir. pCR ve nonpCR ayırımında MRG için tümörün maksimum çapındaki %93,4’lük bir azalma kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %80, seçicilik %83 olmakta iken; US için tümörün maksimum çapındaki %87,9’luk bir azalma kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %67, seçicilik %76 olmaktadır (**Tablo 12**).

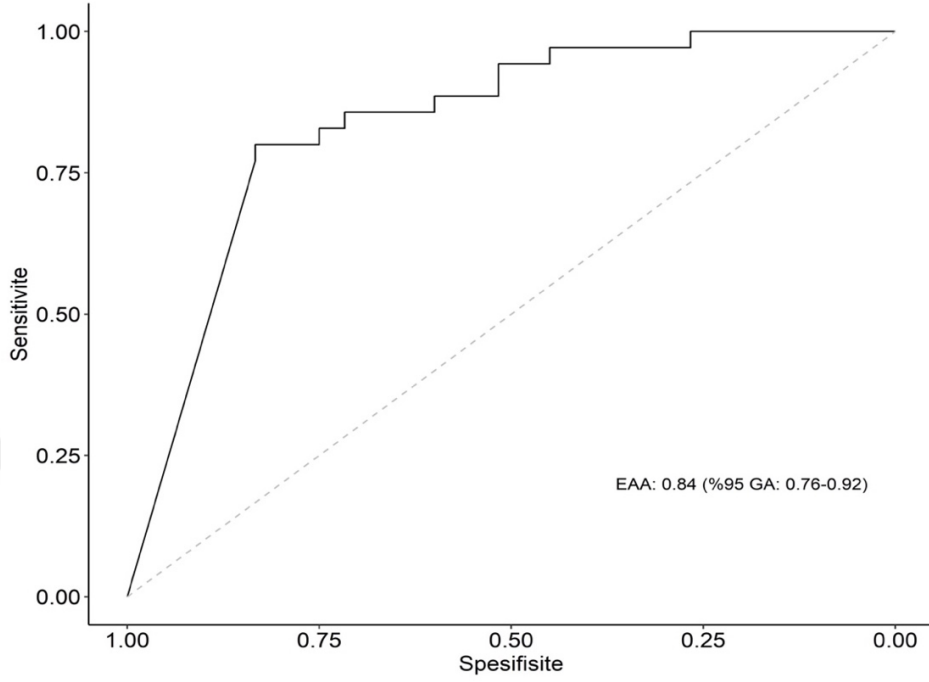
Tablo 12: pCR ve nonpCR Ayırımında USG ve MRG için Tümör Maksimum Çapındaki Değişim Yüzdeleri

Tümör maksimum çapındaki değişim yüzdesi	EAA (%95 GA)	Kesim noktası	Duyarlılık	Seçicilik	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
US	0,75 (0,65-0,85)	%87,9	%67	%76	%65	%78
MRG	0,84 (0,76-0,92)	%93,4	%80	%83	%74	%88

Kısaltmalar: MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, US: Ultrasonografi, EAA: Eğri Altında Kalan Alan

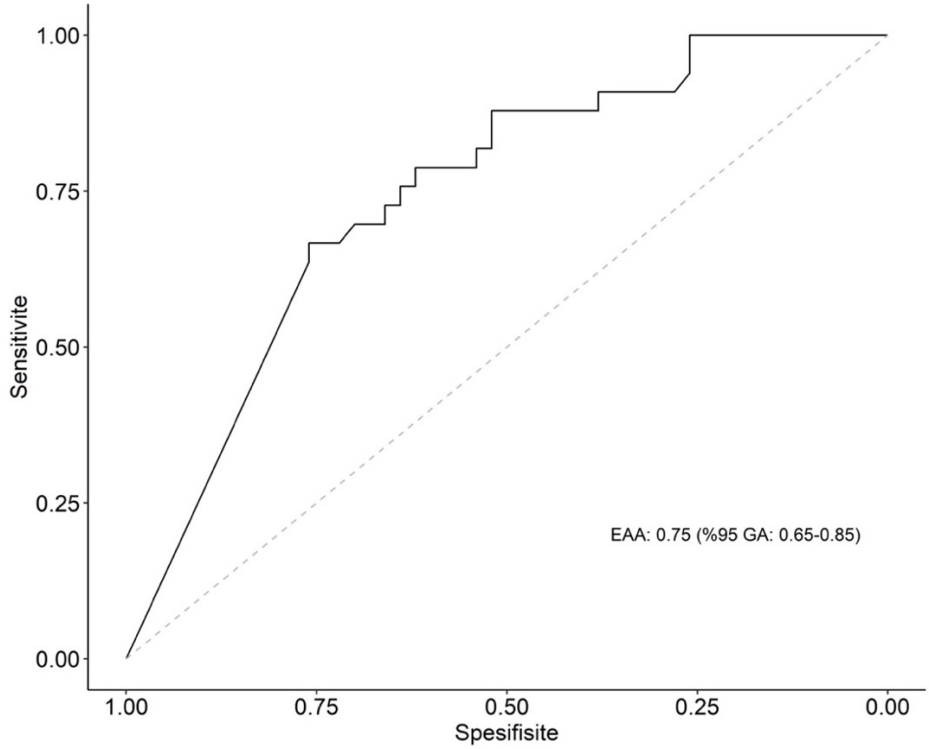
ROC eğrisinde, tümörün maksimum çapındaki değişim yüzdesi için eğri altında kalan alan MRG’de (0,84 (0,76-0,92)) USG’ye (0,75 (0,65-0,85)) göre daha geniştir (**Şekil 8 ve Şekil 9**).

Şekil 8: MRG için Tümör Boyutundaki Değişim Yüzdesinin pCR ve nonpCR Ayrımında Kullanımı için ROC Eğrisi Analizi



Kısaltmalar: EAA: Eğri Altında Kalan Alan

Şekil 9: US için Tümör Boyutundaki Değişim Yüzdesinin pCR ve nonpCR Ayrımında Kullanımı için ROC Eğrisi Analizi



Kısaltmalar: EAA: Eğri Altında Kalan Alan

Olguların patoloji spesimenlerine göre %36,8 (35 olgu)'i pCR, %63,2 (60 olgu) nonpCR yanıtıdır. Olguların NAK'a tam yanıt vermesinde bazı değişkenlerin anlamlı etkisinin olduğu görülmüştür.

Patolojik tam yanıt verme durumu moleküler alt tipler açısından anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). HER2+ grubunun %88,2'sinde patolojik tam yanıt görülmüş olup bu moleküler alt tip daha yüksek oranda patolojik tam yanıt ile ilişkili iken; Lüminal A grubu daha yüksek oranda nonpCR ile ilişkilidir.

Histolojik yüksek grade patolojik tam yanıt ile ilişkili olarak bulunmuştur ($p=0,002$).

Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği ise nonPCR yanıt ile anlamlı oranda ilişkilendirilmiştir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Öte yandan HER2 reseptör pozitifliği ise pCR (patolojik tam yanıt) ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ($p<0,001$). Patolojik tam yanıtı olan (%60 [%17,0; %43,8]) ve olmayan (%30 [%32,5; %75,0]) olguların ortanca Ki-67 değerleri anlamlı düzeyde farklılık göstermekte olup tam yanıtı olgularda daha yüksektir ($p<0,001$).

pCR ve nonpCR grupta ise tedavi öncesindeki lenfovasküler invazyon varlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,944$).

pCR ve nonpCR grubun tedavi sonrasında operasyon özellikleri açısından değerlendirildiğinde, her iki grupta meme operasyonu açısından anlamlı fark bulunmamasıyla beraber nonpCR grubun %61,7'si; pCR grubun %71,4'ünde meme koruyucu cerrahi operasyonu yapılmıştır ($p=0,446$). Ancak her iki grupta aksilla operasyonu açısından fark saptanmıştır. nonpCR grubun %68,3'ünde aksiller diseksiyon yapılmış olup, pCR grubun %65,7'sinde sadece sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup bu farklılık anlamlı olarak kaydedilmiştir ($p= 0,012$).

Olguların patolojik tam yanıt durumunu etkileyen klinikopatolojik özellikleri **Tablo 13**'te özetlenmiştir.

Tablo 13: Olguların Patolojik Yanıt Durumunu Etkileyen Klinikopatolojik Özellikler

	nonpCR	pCR	OR	P değeri
	N=60	N=35		
Histolojik Derece				0,002
G1-2	21 (91,3%)	2 (8,7%)		
G3	25 (51,0%)	24 (49,0%)	9,25 [2,33; 67,9]	
Moleküler Alt Tip				<0,001
Lüminal A	14 (93,3%)	1 (6,7%)		
Lüminal B	40 (72,7%)	15 (27,3%)	4,61 [0,80; 119]	
HER2 pozitif	2 (11,8%)	15 (88,2%)	72,0 [8,68; 2316]	
Triple Negatif	4 (50,0%)	4 (50,0%)	11,3 [1,18; 367]	
TIL				0,009
0-10%	34 (75,6%)	11 (24,4%)		
10-40%	6 (40,0%)	9 (60,0%)	4,46 [1,30; 16,6]	
40-90%	4 (36,4%)	7 (63,6%)	5,14 [1,27; 23,9]	
Östrojen Reseptörü				<0,001
Yok	8 (30,8%)	18 (69,2%)		
Var	52 (75,4%)	17 (24,6%)	0,15 [0,05; 0,40]	
Progesteron Reseptörü				<0,001
Yok	14 (38,9%)	22 (61,1%)		
Var	46 (78,0%)	13 (22,0%)	0,18 [0,07; 0,45]	
Her2 Reseptörü				<0,001
Yok	50 (83,3%)	10 (16,7%)		
Var	10 (28,6%)	25 (71,4%)	11,9 [4,54; 34,4]	
Ki-67				0,021
≤20%	16 (88,9%)	2 (11,1%)		
>20%	42 (56,0%)	33 (44,0%)	5,83 [1,49; 42,3]	
Ki-67	30,0 [17,0; 43,8]	60,0 [32,5; 75,0]	1,04 [1,02; 1,06]	<0,001
Lenfovasküler İnvazyon				0,944
Yok	31 (62,0%)	19 (38,0%)		
Var	19 (65,5%)	10 (34,5%)	0,86 [0,32; 2,5]	
Aksiller operasyon				0,012
Sentinel	22 (48,9%)	23 (51,1%)		
Diseksiyon	38 (76,0%)	12 (24,0%)	0,31 [0,12; 0,73]	
Meme operasyonu				0,446
MKC	37 (59,7%)	25 (40,3%)		
Mastektomi	20 (66,7%)	10 (33,3%)		
MRM	3 (100%)	0 (0,0%)		

Kısaltmalar: EAA: Eğri Altında Kalan Alan, pCR: Patolojik Tam Yanıt, nonpCR: Patolojik Tam Yanıt Olmayan, TIL: Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon, OR: Odd's Ratio, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadın kanserleri arasında en sık görülen kanser olup kadın kanser ölümlerinin en sık ikinci sebebidir. Meme kanseri tedavisinde NAK'ın yeri, etkinliği ve güvenliği giderek artmaktadır. Tümör boyutunu küçülterek, hastalık evresini düşürerek daha az invaziv bir cerrahiye olanak sağlamaktadır. İnflamatuvar ve lokal ileri invaziv meme kanserinde, HER2+ ve triple negatif moleküler alt tiplerinde standart tedavi başlangıç basamağıdır. Bütün bu faydalarının yanında NAK sonrası patolojik tam yanıtın sağlanabildiği olgularda cerrahi yapılmadan hasta takibine olanak sağlayabilir. Bu yüzden radyolojik yöntemlerle patolojik tam yanıtı öngörmek önem taşımaktadır. Radyolojik yöntemler içerisinde MRG pCR'ı tahmin etmede diğer yöntemlere göre daha üstündür (55).

Çalışmamızda radyolojik yöntemlerin patolojik yanıtı değerlendirmesindeki etkinliğini; radyoloji ve patolojinin uyumunu etkileyen faktörleri, tümörlerin genel radyolojik özelliklerini, patolojik tam yanıtı etkileyen faktörleri ve tümör mikroçevresi bileşeninden olan peritümöral lenfositik infiltrasyonun patolojik ve görüntüleme bulgularına olan etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda HER2 + grubun %58,8'inde primer lezyona Mamografide mikrokalsifikasyonların eşlik ettiği gözlemlenmiş olup diğer moleküler alt tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermektedir. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi HER2+'lığı mikrokalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (64,65). Triple negatif meme kanseri mikrokalsifikasyon içermeyen kitlesel lezyon şeklinde prezente olmaktadır (66). Çalışmamızda triple negatif meme kanseri tanılı 8 olgunun 7'si (%87,5) sadece kitlesel kontrastlanma ile prezente olup hiçbirine mikrokalsifikasyon eşlik etmemektedir.

Taneja ve ark. 2008 yılında yaptığı bir çalışmada spikülasyonun östrojen reseptörü pozitif lüminal kanserlerde daha fazla görüldüğünü belirtmiştir. Ayrıca bazal tümörlerin daha az spikülasyon gösterdiği, Mamografide izlenen spiküle kenarlı lezyonların sonografide ekojenik halo olarak görüldüğü, düşük gradeli tümörlerle ilişkili olduğu tanımlanmıştır (67,68). Çalışmamızda kitle kenar özelliği moleküler alt tipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemekle beraber Lüminal A tümörlerin %93,3'ünde ve Lüminal B tümörlerin %85,5'inde spiküle kontur izlenmiştir.

Daha geniş sayılı hasta gruplarında literatür ile uyumlu anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

ER pozitif tümörlerin neovaskülarizasyonu daha az olduğundan daha düşük ADC değerleri ile karşımıza çıkarken, ER negatif tümörlerde neovaskülarizasyon daha fazla ve beraberinde vasküler geçirgenlik daha fazla olduğu için daha yüksek ADC değerleri kaydedilmektedir (69). Bir çalışmada ADC değerlerinin daha yüksek dereceli tümörlerde, pozitif aksiller lenf nodu metastazı varlığında ve vasküler invazyon varlığında daha düşük olduğu belirtilmiş olup hormon reseptörü durumuyla ve HER2 reseptörü ile ilişkisi tanımlanmamıştır (70). 2015 tarihli başka bir çalışmada ise HER2 pozitif invaziv duktal kanser tanılı olgularda ortalama ADC değerleri HER2 negatif gruba göre daha yüksek bulunmuş olup östrojen ve progesteron reseptör varlığının ADC değeri üzerinde etkisi saptanmamıştır (71). Çalışmamızda ise primer lezyonların NAK öncesi ölçülen en düşük ADC değerleri moleküler alt tipler arasında anlamlı farklılık göstermiş olup HER2 + grubun ADC değeri diğer alt gruplara göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

NAK öncesi peritümoral lenfositik infiltrasyon oranlarının moleküler alt tiplere göre patolojik yanıt ile ilişkili olduğu, triple negatif ve HER2+ kanserlerde sağkalım ile güçlü ilişkili olduğu çalışmalarda raporlanmıştır (72). Bir çalışmada NAK öncesi daha yüksek TIL yüzdelerinde patolojik tam yanıt oranları daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada hormon reseptör pozitifliği ile TIL ile negatif yönde anlamlı düzeyde korele bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda da progesteron reseptör varlığı TIL yüzdesi artışı ile negatif yönde benzer şekilde anlamlı düzeyde korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda moleküler alt tiplerin tamamı beraber karşılaştırıldığında aralarında TIL yüzdeleri açısından anlamlı farklılık izlenmemekle beraber moleküler alt tipler arasında ikili karşılaştırma yapıldığında; Lüminal A ve Lüminal B ile Lüminal A ve HER2 zenginleşmiş grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmış olup Lüminal B grubunda ve HER2 zenginleşmiş grupta TIL yüzdeleri daha yüksek oranda bulunmuştur.

Bir çalışmada TIL yüzdesi yüksek olan grupların anlamlı düzeyde daha yuvarlak şekilli olma eğilimi gösterdikleri tanımlanmıştır (61). Verilerimiz değerlendirildiğinde daha düşük TIL yüzdeleri spiküle kontur özelliği ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca TIL yüzdesi yüksek olan grup C’de diğer gruplara kıyasla daha yüksek oranda kitlesel kontrastlanma izlenmektedir.

2017 yılında yapılan bir çalışmada daha yüksek TIL oranları bulunan grubun kontrastlanma kinetiğinde yıkanma paterni (Tip III kinetik) görülürken daha düşük TIL düzeyleri persistan tip (Tip I kinetik) kontrastlanma ile ilişkili bulunmuştur (73). Çalışmamızda ise gruplar arasında kontrastlanma kinetiği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tüm çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da TIL yüzdesinin belirlenmesi biyopsi materyalinden yapılmaktadır. Biyopsi materyalleri tüm tümör sahasını temsil etmemekte bu nedenle tümör yükü ile ilgili kesin bilgiyi vermemektedir. Bu nedenle sonuçlar çalışmalar arasında değişkenlik gösterebilmektedir (73).

Primer memedeki tümörün ve aksiller lenf nodlarının NAK'a verdiği yanıt prognoz ile ilişkilidir. Patolojik tam yanıt hem hastalısız sağkalım hem de toplam sağkalım için önem taşımaktadır. Günümüzde NAK yanıtını belirleyen altın standart ameliyat sonrası spesimenin patolojik yöntemlerle değerlendirilmesidir. Bununla birlikte fizik muayene ve US, MRG gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri cerrahi öncesi yanıt değerlendirmede kullanılan en önemli araçlardır. Ancak bu yöntemler her zaman etkin ve doğru değerlendirme yapamamaktadır. Bu nedenle patolojik yanıtı doğru, güvenli, etkin ve invaziv olmayan yöntemlerle öngörebilmek büyük klinik önem arz etmektedir (74). Ayrıca NAK sonrası cerrahi atlayabilmek için pCR oranlarını artırmak değil klinik/ radyolojik tam yanıtı olguların pCR oranını artırmak, yani pCR'ı doğru tahmin etmek önemlidir. Bu nedenle öngörü değerlendirmesinde PPD, duyarlılıktan daha önemli bir değerlendirme parametresidir (57).

2022 yılında Browne ve ark. 87 hasta ile yaptığı çalışmamızla benzer nitelikte bir çalışmada kontrastlı MR tetkikiyle patolojik yanıt karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak olguların %58,6'sı Lüminal A'dan oluşmaktadır. Çalışmada MRG'nin patolojik tam yanıtı öngörme değerlendirmesinde PPD %36, NPD %87,1, duyarlılığı %52,9, özgüllüğü %77,1 ve doğruluğu %72,4 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda radyolojinin pCR öngörü değerlendirmesinde PPD %74 ve NPD %89; duyarlılık, seçicilik ve doğruluk yüzdeleri sırasıyla %83, %83 ve %83 ile daha yüksek olarak kaydedilmiştir. Moleküler alt tipler açısından karşılaştırıldığında nonlüminal grupta PPD daha yüksek iken, çalışmamızda da HER2 + grupta PPD daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmada tüm hasta gruplarında yanlış pozitiflik oranı (rCR, nonpCR) %18,4 olup moleküler gruplar arasında farklılık gösterdiği ve en fazla triple

negatif grupta görülmüştür. Çalışmamızda yanlış pozitiflik oranı %16,7 (10/60)'dir (55).

102 hastadan oluşan başka bir araştırmada ise MRG'nin pCR öngörü değerlendirilmesinde duyarlılık %80,3, seçicilik %78 ile çalışmamızla benzer düzeydedir. Yanlış pozitiflik oranı %15,5 yanlış negatiflik oranı ise %27,2'dir (75). Çalışmamızda tüm hasta gruplarında yanlış negatiflik oranı %17,1'dir.

297 hasta ile yapılmış bir diğer çalışmada PPD %66 ve NPD %73 olarak hesaplanmış olup hormon reseptörü pozitif grupta PPD %78'dir (76). Çalışmamızda ise PPD en yüksek HER2 zenginleşmiş grupta %93 ile kaydedilmiştir.

Yuan ve ark. 1212 hasta ile yaptıkları 25 çalışmadan oluşan bir NAK sonrası yanıt değerlendirme meta-analizinde kontrastlı MRG'nin pCR öngörüsünde özgüllüğü %91 ile yüksek, duyarlılığı %63 ile düşük olarak bulunmuştur (77).

Lİ ve ark. Yaptığı 575 hasta, 13 çalışmadan oluşan MR ve PET-BT NAK yanıt öngörüsünü değerlendiren bir meta-analizde ise MR'm duyarlılığı %46 - %100 arasında, özgüllüğü ise %21 - %100 arasında değişkenlik göstermekte olup birleştirilmiş duyarlılıkları %88, birleştirilmiş özgüllükleri ise %69 olarak bulunmuştur (78).

Çalışmamızda NAK sonrası patolojik yanıt değerlendirme MRG ile yapılmış olup US destekleyici tetkik olarak kullanılmıştır. Ancak Ultrasonografin tek başına patolojik yanıt öngürüsü açısından değerlendirildiğinde duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD ve doğruluk yüzdeleri MRG'ye göre daha düşük olarak ölçülmüştür. US'nin tek başına PPD'si %65,6'dır. Çoğu çalışmada US'nin tümör boyutunu normalden daha küçük ölçtüğü gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda US'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranı, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %36-61, %78-90, %71-74, %60-67, %29-75 arasında değişiklik göstermektedir. US'nin öngörü yeteneğinin daha az olması yaşayan tümör dokusu ile fibrotik skar dokusu ayırımını yapabilmesindeki kısıtlılığından kaynaklı olabilir. Günümüzde kontrastlı Ultrasonografi, elastosonografi, 3D sonografi, 3D Power Doppler, ABUS, kantitatif Ultrasonografi gibi yeni tekniklerle sonografinin NAK yanıtını öngörü değerinin arttığı gözlemlenmiştir (79). Öte yandan MRG sonrası ikinci bakı sonografi ile yapılan değerlendirmenin pCR öngörü değerini artırdığı görülmüştür. Bu çalışmada MR ve ikinci bakı sonografinin PPD oranı %86,8 iken, MRG'nin tek başına PPD oranı %79,4'tür (57). Biz de çalışmamızda Ultrasonografiyi ikinci bakı sonografi olarak değil ancak MRG'yi destekleyici bir görüntüleme yöntemi

olarak kullanıp final klinik yanıtımızı belirlemeyi amaçladık. Literatüre göre nispeten daha yüksek öngörü değerlerimizin sebebi bu şekilde açıklanabilir.

Radyoloji-patoloji uyumunu etkileyen patolojik ve radyolojik değişkenler değerlendirildiğinde çalışmamızda tedavi öncesi hiçbir değişkenin uyum üzerine istatistiksel yönde anlamlı etkisi bulunmamıştır. Uyumlu grupta (N=79) HER2 reseptör pozitifliği (%67,1) uyumsuz gruba (N=16) göre dikkati çekmektedir. Ayrıca uyumsuz grupta MRG'de izlenen peritümöral ödem varlığı %81,2 ile daha yüksek oranda saptanmıştır. Ancak önceden de belirtildiği gibi bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla beraber daha geniş hasta gruplarında anlamlı sonuçlara ulaşılabilir. Çalışmamızda moleküler alt tip farklılığının Radyoloji-Patoloji uyumu üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Negrao ve ark. 2019 yılında yayınladığı bir araştırmada moleküler alt tiplerin, tümörün histolojik derecesinin, HER2 reseptör durumunun, aksiller lenf nodu pozitifliğinin uyum üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını saptamışlardır. Çalışmalarında NAK öncesi MRG'de primer tümörde izlenen kitlesel olmayan kontrastlanmanın Radyoloji-Patoloji uyumunu istatistiksel anlamlı düzeyde bozduğu izlenmiştir (80).

Çalışmamızda NAK öncesi ölçülen ADC değerleri uyumlu ve uyumsuz grupta farklılık göstermemekle beraber NAK sonrasında radyolojik tam yanıt olarak değerlendirilmeyen olguların ADC değerlerinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmış olup uyumsuz grubun ADC değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,03$). Çalışmamızda uyumsuz grup içerisinde toplamda 16 hasta olup bunların 10 tanesi yanlış pozitif (rCR ve nonpCR olduğundan), ADC ölçümü bulunmamaktadır. Dolayısıyla ADC değerlendirmesinde uyumsuz gruptaki hasta sayısı oldukça azdır.

NAK sonrasında tedaviye tam yanıt göstermeyen 50 olgunun NAK öncesi ve NAK sonrası ADC değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında ADC değerlerinde anlamlı düzeyde artış izlenmektedir ($p<0,001$).

Lezyonların NAK öncesi ADC değerleri moleküler alt tipler arasında anlamlı farklılık göstermekte olup HER2 + grupta daha yüksektir ($p=0,046$). Ancak NAK öncesi ortanca ADC değerlerinde pCR ve nonpCR grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,459$).

2018 yılında yapılmış olan ACRIN 6698 çok merkezli çalışmasında NAK sonrası pCR öngörüsünde difüzyon ağırlıklı görüntüleme yöntemi değerlendirilmiştir. Difüzyon sekansı ile ölçümü sağlanabilen ADC değeri, hücresellik ve su moleküllerinin

hareketi hakkında bilgi vermektedir. Kemoterapi hücre parçalanmasına neden olarak hücre membranının geçirgenliğini değiştirmekte ve ekstraselüler alana su moleküllerinin daha serbestçe geçişine izin vermektedir. ADC değerlerindeki değişim ile NAK tedavisine yanıt oluşup oluşmadığı değerlendirilebilmektedir. Bu çalışmaya göre NAK öncesi ADC değerleri pCR ve nonpCR grupları arasında farklılık göstermemekte ve tedavi sonunda total ADC değerlerinde olgularda artış izlenmektedir(12). ADC değerlerindeki değişim moleküler alt tiplerle korelasyon göstermektedir. Liu ve ark. Yaptığı 176 olgulu bir çalışmada moleküler alt tiplerin NAK öncesi ADC değerlerinde farklılık bulunmuş olup HER2 zenginleşmiş ve Triple negatif grupta ADC değerleri lüminal gruplara göre daha yüksek kaydedilmiştir. Ayrıca triple negatif hasta grubunda pCR ve nonpCR arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. NAK sonrasında ise tüm moleküler alt gruplarda pCR ve nonpCR grup arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (81). Başka bir çalışmada NAK öncesi ölçülen ADC değerlerinin pCR ve nonpCR grupları arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir (82). Öte yandan bir diğer çalışmada ise pCR grupta ADC değerlerinde anlamlı düzeyde artış görülürken, nonpCR grupta ise bu değişim anlamlı düzeyde bulunmamıştır (54).

Çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla olan bir kısıtlılık rCR grubun rezidü tümör yatağının MRG’de değerlendirilmemesi sebebiyle bu gruba ilişkin ADC değeri verilmemiştir. Ayrıca çalışmalarda ADC değerlerinin tedavinin erken dönemlerindeki değişimi özellikle pCR olan hastalarda farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda erken dönem ara çekim yapılmadığı için erken dönemdeki ADC değişiminin patolojik tam yanıt ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Lu ve ark. 2021 yılında yayınladığı bir çalışmada tedavi sonunda patolojik yanıt gösteren triple negatif olguların ilk takiplerindeki ADC değerlerindeki değişim nonpCR gruba göre daha fazla bulunmuştur (83).

Solid tümörlerin çaplarındaki değişim yanıt değerlendirmede önemli bir kriterdir. Tümör boyutundaki ve tümör volümündeki azalmanın nüksüz sağkalım ile diğer prognostik faktörlere kıyasla güçlü korelasyon ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. NAK sırasında ve sonrasında patolojik tümör boyutunu tahmin etmede en doğru radyolojik yöntem MRG olarak kabul edilmektedir (84). Çalışmamızda MRG olguların %71,5’inde rezidüel tümör boyutunu 10 mm altında farkla tahmin edebilmiştir. Olguların %18’inde 10 mm farktan daha fazla olacak şekilde daha küçük boyutlu, %10,5’inde ise 10 mm farktan daha fazla olacak şekilde büyük boyutlu olarak ölçmüş-

tür. Rezidüel tümör boyutunun bu farklara göre tahmin edilmesinde moleküler alt tipler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise MRG olguların %54'ünde rezidüel tümör boyutunu 10 mm altında farkla tahmin etmiştir. Tümör boyutu özellikle HER2 + grupta 10 mm'den daha fazla farkla büyük ölçülmüştür (85).

Çalışmamızda NAK sonrasında MRG'de ölçülen rezidüel tümörün maksimum boyutunun ortanca değeri 11,5 mm (dağılım 0 – 51,0 mm)'dir. NAK sonrası rezidüel tümörün patolojik maksimum boyutunun ortanca değeri ise 5,0 mm (dağılım 0-75 mm)'dir. NAK sonrası MRG'de ölçülen tümör boyutu ile patoloji spesimeninde ölçülen maksimum tümör boyutları arasında Spearman sıralama korelasyon katsayısı analizi ile pozitif yönde orta düzeyde bulunmuştur ($r_{spearman}=0,63$; $p<0,001$) ve US'de pozitif yönde hafif düzeyde ($r_{spearman}=0,49$; $p<0,001$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatürde MRG ile ölçülen lezyon boyutlarının diğer görüntüleme tekniklerine ve klinik muayeneye göre patoloji ile daha yüksek oranda korelasyonu olduğu görülmüştür (86). Buna ek olarak Browne ve ark. yaptığı 87 hastadan oluşan çalışmada MRG'de ölçülen final tümör boyutu ile patoloji arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon ($r_{spearman}=0,342$; $p=0,019$) bulunmuştur. Bu çalışmada Lüminal A grubunda da benzer düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki mevcut iken diğer moleküler alt tiplerde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (55).

Çalışmamızda MRG'de ölçülen tümörün maksimum çapındaki değişim yüzdeslerinin pCR ve nonpCR ayrımı açısından değerlendirilmesi ROC eğrisi analizi ile yapılmıştır. Bu analizle ölçülen maksimum çaptaki %93,4'lük bir değişim yüzdesi kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %80, seçicilik ise %83 olarak bulunmaktadır. Başka bir çalışmada pCR ve nonpCR gruplarını ayırmak için belirlenen kesim değeri maksimum çaptaki değişim için %76 olarak bulunmuş olup bu kesim değerinde duyarlılık %77,3, seçicilik ise %95'tir (56).

Malign tümörlerde sıklıkla Tip III veya Tip II ve III kontrastlanma kinetiği görüldüğü gösterilmiştir. Bir çalışmada NAK sonrasında Tip III eğrilerin Tip II/I'e, Tip II kinetiklerin de Tip I kinetiği dönüşümü olmuştur. NAK sonrası Tip III kontrastlanma kinetiği gösteren tümör oranının anlamlı düzeyde azaldığı ve Tip I kontrastlanma gösteren tümör oranının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (54). Çalışmamızda NAK sonrası MR değerlendirilmesi sadece nonrCR grupta yapılmış olup bu

grupta NAK sonrasında literatür ile benzer şekilde Tip III eğrilerin büyük çoğunluğunda Tip II/I eğriye ve Tip II eğrilerin de Tip II/I eğriye dönüşümü görülmüştür ($p<0,001$).

57 hasta ile yapılan kontrastlı USG ve dinamik kontrastlı mMRG'nin değerlendirildiği benzer bir çalışmada hastaların %42,1'inde pCR sağlanmıştır. Bu çalışmada pCR ve nonpCR grup arasında NAK sonrası aksiller operasyon şekli anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. NonpCR grubun %81,8'inde aksiller diseksiyon yapılırken pCR grubun %50'sinde sentinel lenf nodu yapılmıştır. Ayrıca pCR grupta östrojen reseptör negatifliği anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. HER2 durumunun, moleküler alt tiplerin ve ki-67 değerleri her iki grupta anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir (87). Çalışmamızdaki olguların %36,8'i pCR yanıtıdır. Moleküler alt tipler farklı düzeylerde pCR yanıtı oluşturmuşlardır. HER2 + grubun %88,2'sinde patolojik tam yanıt saptanmış olup, Lüminal A grubu daha yüksek oranda anlamlı düzeyde nonpCR ile ilişkilidir. Hormon reseptör pozitifliği nonpCR ile anlamlı düzeyde ilişkiliyken, HER2+'lığı pCR ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Daha yüksek histolojik grade, yüksek ki-67 değerleri gibi tümör agresifliği ile ilgili parametreler literatür ile uyumlu anlamlı düzeyde pCR ile ilişkili olarak saptanmıştır. Çalışmamızda pCR ve nonpCR grupta aksiller operasyon anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. nonpCR grubun %68,3'ünde aksiller diseksiyon, pCR grubun %65,7'sinde sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılmış bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,012$). Meme operasyonu açısından her iki grupta farklılık izlenmemiş olup olguların büyük bir kısmında meme koruyucu cerrahi yapılmıştır.

2022 yılında yayınlanmış 325 hasta ile yapılan başka bir çalışmada hastaların %38,8'inde pCR görülmüş olup pCR ve nonpCR grup arasında bazı parametrelerde anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır. Yapılan tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde yaş, klinik T evre, HER2 durumu, hormon reseptör durumu ve ki-67 değerleri tek başlarına pCR öngörüsünde bağımsız belirteç olarak bulunmuştur. NAK öncesi değerlendirilen hastalarda, ER reseptörünün olmadığı ya da az düzeylerde pozitif olduğu, HER2 reseptör pozitifliği bulunan, daha yüksek ki-67 değerlerine sahip olan olgularda daha yüksek oranlarda pCR sağlanabilir (74). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak klinik T evresi pCR ve nonpCR grupta anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca pCR ve nonpCR grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gösteren

parametrelerde tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldığında, bazı alt gruplara düşen hasta sayıları yetersiz kalmakta ve çok geniş güven aralıkları ve çok yüksek risk katsayıları (Odd's ratio) hesaplanmıştır. Daha geniş hasta gruplarıyla daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Mamografideki meme parankim yoğunluğu ile NAK yanıtı ilişkisini değerlendiren 292 hasta ile yapılmış, 2022 tarihli yeni bir çalışmada hastaların %21,9'unda pCR yanıtı gözlemlenmiştir. ER ve PR reseptörü pozitifliği nonpCR grup ile ve HER2 reseptör pozitifliği ise pCR grupla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Olguların RCB sınıfları ile meme parankim dansiteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tümörlerde görülen östrojen reseptör pozitifliği ise tip D meme ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (88).

Ayrıca çalışmamızda daha önce belirtildiği gibi tümör agresifliği açısından anlamlı bir parametre olan peritümöral lenfositik infiltrasyonun pCR grupta anlamlı düzeyde literatür ile uyumlu olarak daha yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Meme kanserinin tedavisinde neoadjuvan kemoterapinin kullanımını giderek artmaktadır. NAK sonrasında moleküler alt tiplere bağlı olarak hastaların %9,3 - 67 arasında değişen oranlarda patoloji spesimenlerinde rezidü tümör hücresi izlenmemektedir. Klinisyenler için bu durumda NAK sonrası cerrahi basamağını atlamak bir seçenek haline gelmektedir. Cerrahi basamağını ortadan kaldırmak hem operasyon öncesi kaygıyı hem de operasyon sonrası morbiditeyi ortadan kaldırmakta ve sağlık harcamalarını büyük oranda azaltma imkânı sunmaktadır. Ancak bu basamağı atlayabilmek için NAK sonrası tümör yanıtının klinik ve radyolojik olarak değerlendirilebilmesi ve bu değerlendirmeye güvenilmesi gerekmektedir. Günümüzde çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri bu amaçla kullanılmaktadır (89). MRG NAK sonrası yanıt değerlendirmede en güvenilir tetkik özelliğini taşımaktadır (90). Meme kanserinin immünohistokimyasal özellikleriyle belirlenen moleküler alt tiplerinin NAK yanıtları birbirlerinden farklılık göstermekte ve MRG'nin yanıt değerlendirmesini etkilediği bilinmektedir(91).

Çalışmamızda NAK alan lokal invaziv meme kanseri hastalarının yanıt değerlendirmesinde radyolojik yöntemlerden özellikle MRG'nin etkinliği ve moleküler alt tiplerde bu etkinliğin değiştiği ortaya konmuştur. Radyoloji-Patoloji uyumuna ise anlamlı düzeyde etki eden klinik, patolojik ve radyolojik bulgu saptanmamıştır. NAK öncesi ve sonrasında tümörün radyolojik özelliklerinde değişiklik izlenmiştir. Ayrıca tümörlerin radyolojik görünümüne etki eden klinik, histopatolojik değişkenler literatür ile benzer olacak şekilde ortaya konmuştur. NAK sonrasında tümör mikroçevresinin önemli bileşenlerinden olan peritümoral lenfositik infiltrasyonun tümörün radyolojik ve patolojik fenotipini değiştirdiği ve NAK sonrası yanıtı etkileyebildiği literatür ile uyumlu şekilde gösterilmiştir.

7. OLGU ÖRNEKLERİ

7.1. OLGU 1

40 yaşında kadın hastada sağ meme üst dış kadranda pleomorfik kalsifikasyonların eşlik ettiği düzensiz sınırlı spiküle kenarlı ciltte retraksiyona neden olan solid kitle saptanıyor. Hastada tanımlanmış genetik mutasyonu yok.

Yapılan kor biyopsisinde İnvaziv Duktal Karsinom tanısı alıyor. Patoloji: Lü-minal A (ER+, PR+, HER2-, Ki-67 indeksi %10, TIL %5, Histolojik Derece: 1 (2+2+1).

Sağ aksiller lenf noduna yönelik yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi malign aspirat olarak değerlendiriliyor.

Plan:

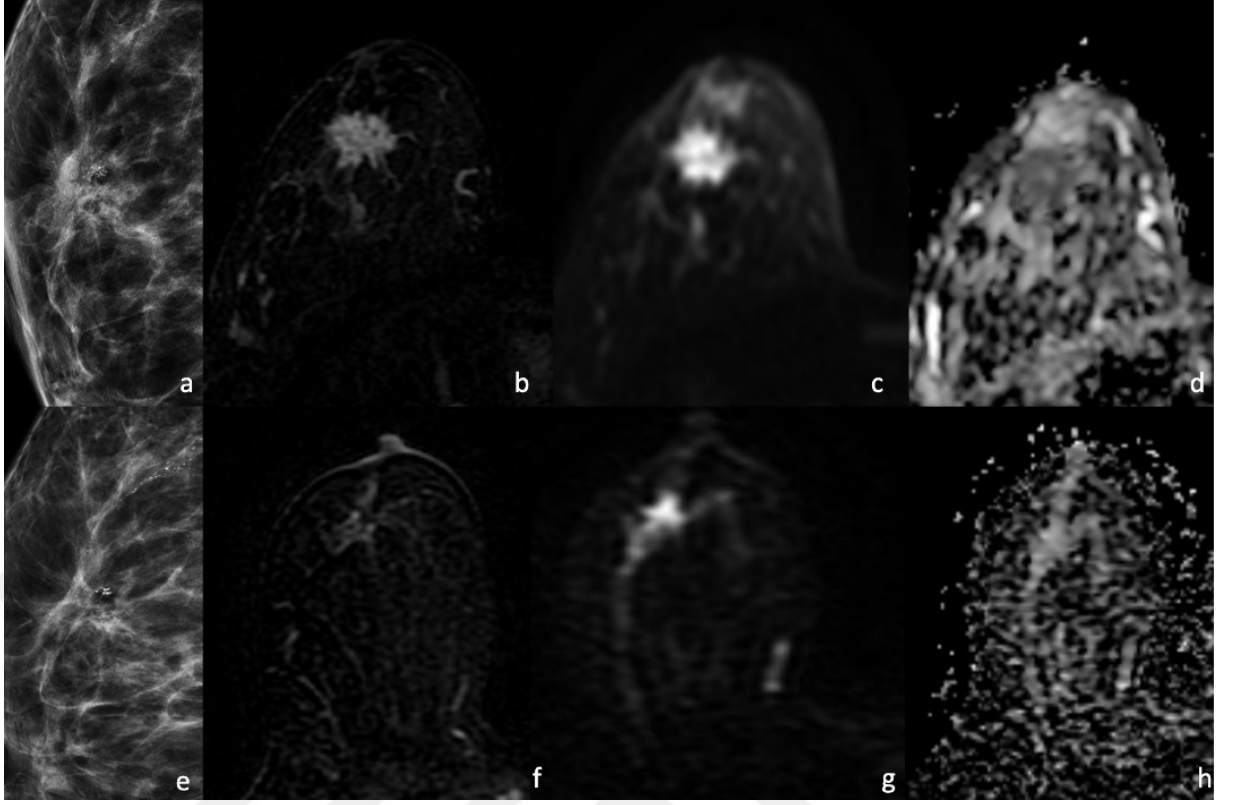
NAK öncesi primer kitle ve aksiller lenf nodu meme işaretleme iğnesi ile işaretleniyor.

NAK protokolü: AC+T

NAK sonrası kontrol görüntülemeye primer tümör lokalizasyonda konsantrik küçülmüş rezidü kontrastlanan kitle saptanırken, aksillasında patolojik lenf nodu izlenmiyor. Radyolojide kısmi yanıt (nonrCR) olarak raporlanıyor.

Meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu şeklinde operasyon yapılıyor. Operasyon sonrası patolojik yanıt: ypT2N1aMx (nonpCR)

Operasyon sonrasında radyoterapi planlaması yapılıyor.



Resim 1: Olgu 1'in Radyolojik Görüntülemesi

a. Hastanın sağ meme MLO grafisinde pleomorfik kalsifikasyonların eşlik ettiği spiküle kenarlı dansite izlenmektedir. **b.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı T1A çıkarma görüntülerde spiküle kenarlı, en uzun oblik aksı 35,3 mm olarak ölçülen TİP III farmakokinetiğinde heterojen kitlesel kontrastlanma gösteren kitle. **c.** Kitlenin DWI sekansındaki görünümü. **d.** Kitlenin ADC haritasındaki görünümü, kitle içerisinde ölçülen en düşük ADC değeri 679×10^{-6} . **e.** NAK sonrası sağ meme MLO grafisinde kitlenin dansitesinde azalma izleniyor. Pleomorfik kalsifikasyonlar benzer görünümde. **f.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı T1A çıkarma görüntülerde spiküle kenarlı, en uzun oblik aksı 15,2 mm ölçülen Tip I farmakokinetiğinde heterojen kontrastlanan konsantrik küçülmüş rezidü kitle (rPR). **g.** Rezidü kitle DWI görüntüde yüksek sinyal intensitesinde izleniyor. **h.** ADC haritasında rezidü kitle, tedavi öncesine göre daha yüksek sinyal intensitesinde kitle içerisinde ölçülen en düşük ADC değeri 1160×10^{-6} .

7.2. OLGU 2

34 yaşında kadın hastada sol meme üst dış kadranda pleomorfik kalsifikasyonların eşlik ettiği yer yer düzensiz sınırlı, lobüle konturlu ve satellitleri bulunan solid kitle saptanıyor. Hastada tanımlanmış genetik mutasyon yok.

Yapılan kor biyopsisinde İnvaziv Duktal Karsinom tanısı alıyor. Patoloji: Lü-minal B (HER2+) (ER+, PR+, HER2+, Ki-67 indeksi %40, TIL %10, Histolojik Derece: 3 (3+3+3).

Sol aksiller 1 adet şüpheli lenf noduna yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi malign aspirat olarak değerlendiriliyor.

Plan:

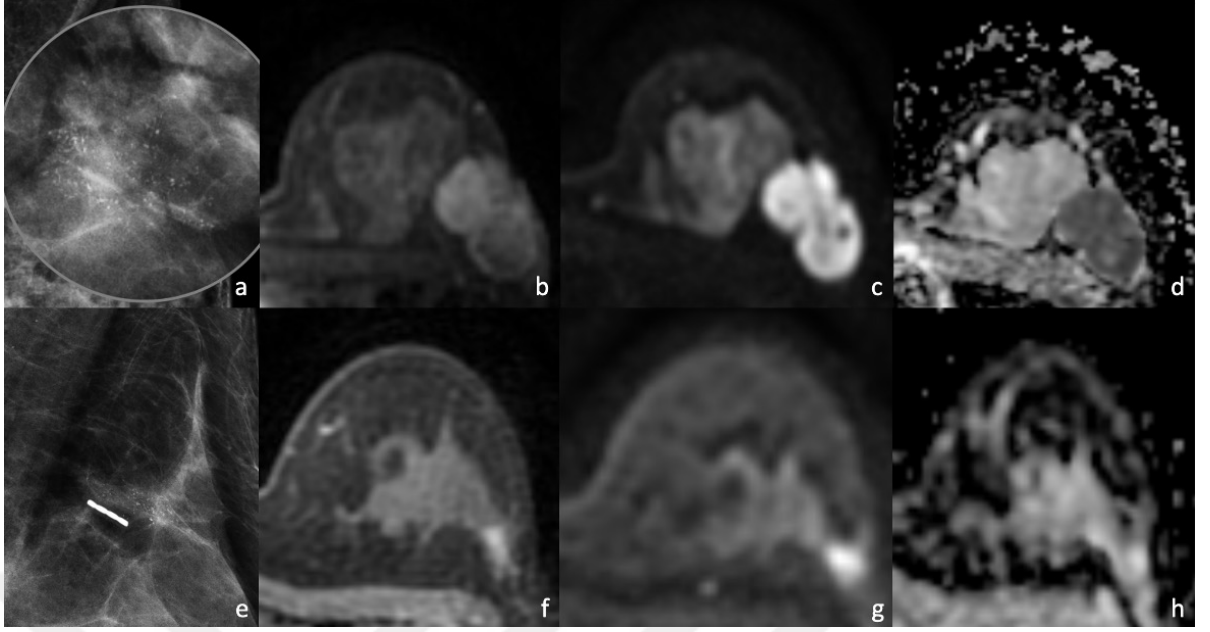
NAK öncesi primer kitle ve aksiller lenf nodu meme işaretleme iğnesi ile işaretleniyor.

NAK protokolü: AC+T+PERTUZUMAB+TRASTUZUMAB+LEUPROLID

NAK sonrası kontrol görüntülemeye primer tümör lokalizasyonda konsantrik küçülmüş rezidü kontrastlanan kitle saptanırken aksillasında patolojik lenf nodu izlenmiyor. Radyolojide kısmi yanıt (nonrCR) olarak raporlanıyor.

Meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu şeklinde operasyon yapılıyor. Operasyon sonrası patolojik yanıt: ypT1aN0Mx (nonpCR)

Operasyon sonrasında radyoterapi planlaması yapılıyor.



Resim 2: Olgu 2'nin Radyolojik Görüntülemesi

a. Hastanın sol meme MLO grafisinde pleomorfik kalsifikasyonların eşlik ettiği lobüle kenarlı orta dansiteli kitle izlenmektedir. **b.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı T1A görüntülerde yer yer düzensiz sınırlı, lobüle konturlu en uzun oblik aksı 40 mm olarak ölçülen TİP II farmakokinetiğinde heterojen kitlesel kontrastlanma gösteren kitle. **c.** Kitlenin DWI sekanstaki yüksek sinyal intensitesinde görünümü. **d.** Kitlenin ADC haritasındaki görünümü, kitle içerisinde ölçülen en düşük ADC değeri 652×10^{-6} . **e.** NAK sonrası sol meme MLO grafisinde kitlenin dansitesinde ve pleomorfik kalsifikasyonların sayısında ve dansitesinde azalma. Kitle loju Metalik marker ile işaretli. **f.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı T1A görüntüde düzensiz sınırlı en uzun oblik aksı 12,6 mm ölçülen Tip III farmakokinetiğinde heterojen kontrastlanan konsantrik küçülmüş rezidü kitle (rPR). **g.** Rezidü kitle DWI görüntüde yüksek sinyal intensitesinde izleniyor. **h.** ADC haritasında rezidü kitle, tedavi öncesine göre daha yüksek sinyal intensitesinde kitle içerisinde ölçülen en düşük ADC değeri 1070×10^{-6} .

7.3. OLGU 3

49 yaşında kadın hastada sağ meme üst dış kadranda kalsifikasyonların eşlik etmediği düzensiz sınırlı, lobüle konturlu yer yer ince spikülleri bulunan solid kitle Hastada tanımlanmış genetik mutasyon yok.

Yapılan kor biyopsisinde İnvaziv Duktal Karsinom tanısı alıyor. Patoloji: Lü-minal B (HER2+) (ER+, PR-, HER2+, Ki-67 indeksi %70-80, TIL %100, Histolojik Derece: 3 (3+3+2).

Sağ aksiller fossada 4'ten fazla patolojik görünümlü lenf noduna yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi malign aspirat olarak değerlendiriliyor.

Plan:

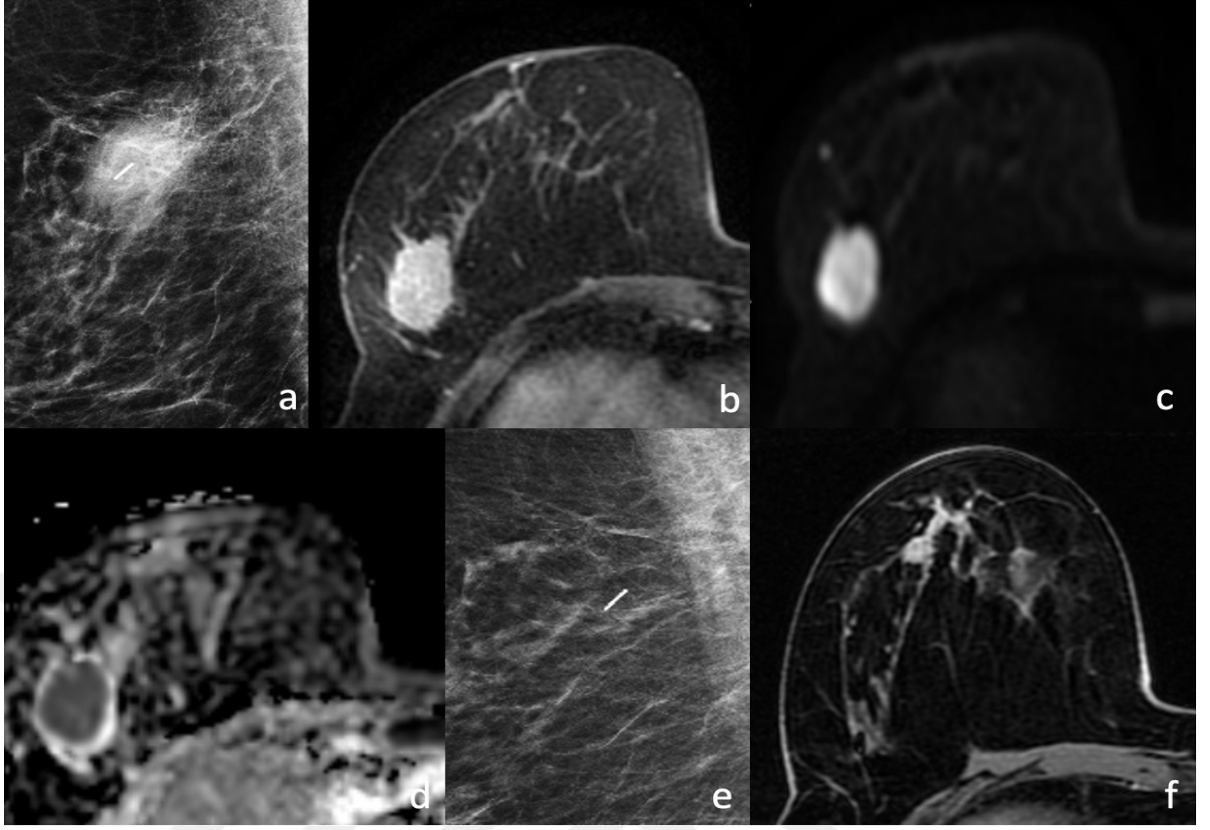
NAK öncesi primer kitle meme işaretleme iğnesi ile işaretleniyor.

NAK protokolü: AC+T+PERTUZUMAB+TRASTUZUMAB

NAK sonrası kontrol görüntülemeye primer tümör lokalizasyonunda rezidü tümör ve aksillada patolojik görünümlü lenf nodu saptanmıyor. Tam yanıt (rCR) olarak raporlanıyor.

Meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu şeklinde operasyon yapılıyor. Operasyon sonrası patolojik yanıt: ypT0N0Mx (pCR)

Operasyon sonrasında radyoterapi planlaması yapılıyor.



Resim 3: Olgu 3'ün Radyolojik Görüntülemesi

a. Hastanın sağ meme MLO grafisinde kalsifikasyonların eşlik ettiği lobüle kenarlı yüksek dansiteli kitle izlenmektedir. **b.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı T1A görüntülerde yer yer düzensiz sınırlı, lobüle konturlu, ince spikülleri bulunan en uzun oblik aksı 37,5 mm olarak ölçülen TİP II farmakokinetiğinde heterojen kitlesel kontrastlanma gösteren kitle. **c.** Kitlenin DWI sekanstaki yüksek sinyal intensitesinde görünümü. **d.** Kitlenin ADC haritasındaki görünümü, kitle içerisinde ölçülen en düşük ADC değeri 717×10^{-6} . **e.** NAK sonrası sağ meme MLO grafisinde kitlenin dansitesinde ve kalsifikasyonların sayısında ve dansitesinde belirgin gerileme. Kitle loju metalik marker ile işaretli. **f.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı T1A çıkarma görüntüde metalik markera ait manyetik duyarlılık artefaktı. Marker etrafında anlamlı kontrastlanma gösteren rezidü kitle izlenmiyor(rCR).

7.4. OLGU 4

42 yaşında kadın hastada sol meme üst dış kadranda ince pleomorfik kalsifikasyonların eşlik ettiği, satellit odağı bulunan, düzensiz sınırlı, spiküle kenarlı solid kitle saptanıyor. Genetik taramada klinik önemi belirsiz BRCA1, heterozigot varyant tanımlanıyor.

Yapılan kor biyopsisinde İnvaziv Duktal Karsinom tanısı alıyor. Patoloji: Lü-minal B (HER2-) (ER+, PR+, HER2-, Ki-67 indeksi %50-60, TIL %5, Histolojik Derece: yeterli invaziv komponent bulunmadığından tanımlı değil, Nükleer Derece 3.

Sol aksiller fossada 4'ten az patolojik görünümlü lenf noduna yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi malign aspirat olarak değerlendiriliyor.

Plan:

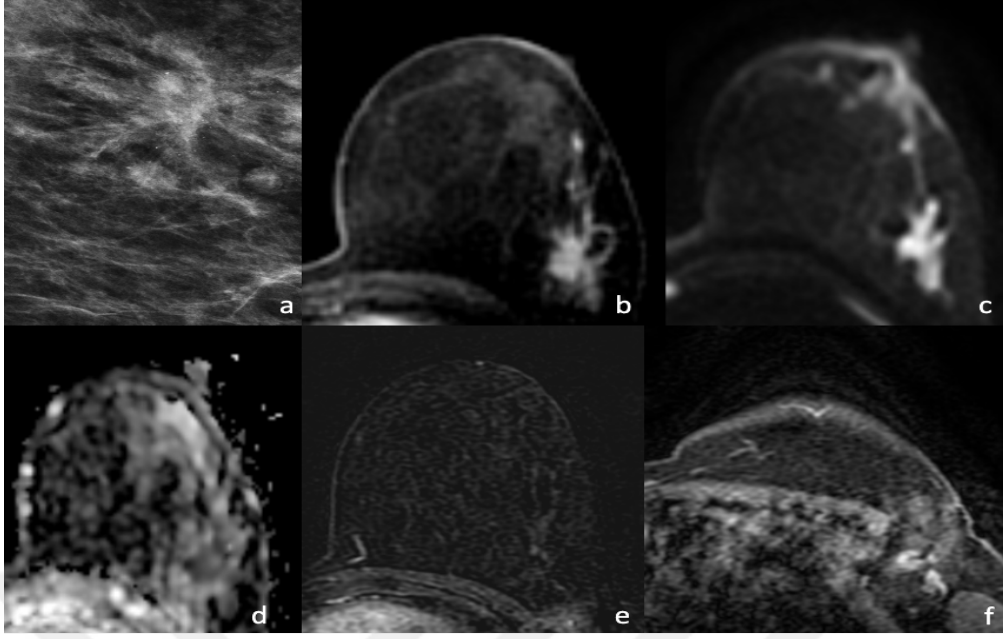
NAK öncesi primer kitle ve aksiller lenf nodu meme işaretleme iğnesi ile işaretleniyor.

NAK protokolü: AC+T

NAK sonrası kontrol görüntülemelerde primer tümör lokalizasyonunda rezidü tümör saptanmıyor. Ancak aksillada 10 mm'den büyük asimetric korikal hipertrofisi bulunan patolojik görünümlü lenf nodu saptanmıyor. Patolojik lenf nodu sebebiyle Kısmi yanıt (nonrCR) olarak raporlanıyor.

Meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon şeklinde operasyon yapılıyor. Operasyon sonrası patolojik yanıt: ypT2N1aMx (nonpCR) (3,5 cm %10 selüler tek odak).

Operasyon sonrasında radyoterapi planlaması yapılıyor.



Resim 4: Olgu 4'ün Radyolojik Görüntülemesi

a. Hastanın sol meme MLO grafisinde üst dış kadranda ince pleomorfik kalsifikasyonların eşlik ettiği spiküle kenarlı orta dansitede kitle izlenmektedir. **b.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı çıkarma T1A görüntülerde yer yer düzensiz sınırlı, lobüle konturlu, ince spikülleri bulunan en uzun oblik aksı 42,3 mm olarak ölçülen TİP III farmakokinetiğinde heterojen kitlesel kontrastlanan ve segmenter nonmass kontrastlanan komponenti bulunan kitle. **c.** Kitlenin DWI sekanstaki yüksek sinyal intensitesinde görünümü. **d.** Kitlenin ADC haritasındaki görünümü, kitle içerisinde ölçülen en düşük ADC değeri 441×10^{-6} . **e.** Kontrastlı aksiyel yağ baskılı T1A çıkarma görüntüde metalik markera ait manyetik duyarlılık artefaktı. Marker etrafında anlamlı kontrastlanma gösteren rezidü kitle izlenmiyor (rCR).

8. KAYNAKÇA

1. Bertozzi N, Pesce M, Santi P.L., Raposio E. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. 2017.
2. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 1599–614.
3. Sarikaya I. Breast cancer and PET imaging. Vol. 24, Nuclear Medicine Review. Via Medica; 2021. p. 16–26.
4. Kornecki A. Current status of breast ultrasound. Vol. 62, Canadian Association of Radiologists Journal. Canadian Medical Association; 2011. p. 31–40.
5. Dietzel M, Ellmann S, Schulz-Wendtland R, Clauser P, Wenkel E, Uder M, et al. Breast MRI in the era of diffusion weighted imaging: do we still need signal-intensity time curves? Eur Radiol. 2020 Jan 1;30(1):47–56.
6. Kim SY, Cho N. Breast Magnetic Resonance Imaging for Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer: A Review. Vol. 25, Journal of Breast Cancer. Korean Breast Cancer Society; 2022. p. 263–77.
7. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, van La Parra RFD, Leung JWT, Yang WT. Multimodality imaging for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Vol. 208, American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society; 2017. p. 290–9.
8. Houssami N, MacAskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer. 2012 Dec;48(18):3342–54.
9. Ahn J, Park WC, Yoon CI, Paik PS, Cho MK, Yoo TK. The Radiological Response Rate Pattern Is Associated With Recurrence Free Survival in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. J Breast Cancer. 2022 Apr 1;25(2):106–16.
10. Hayashi M, Yamamoto Y, Iwase H. Clinical imaging for the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020 Jun 1;9(3).
11. Rauch GM, Kuerer HM, Adrada B, Santiago L, Moseley T, Candelaria RP, et al. Biopsy Feasibility Trial for Breast Cancer Pathologic Complete Response Detection after Neoadjuvant Chemotherapy: Imaging Assessment and Correlation Endpoints. Ann Surg Oncol. 2018 Jul 1;25(7):1953–60.
12. Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, Gibbs JE, Chenevert TL, Rosen MA, et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of

- breast cancer: The ACRIN 6698 multicenter trial. *Radiology*. 2018 Dec 1;289(3):618–27.
13. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. Vol. 17, *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2014. p. 3–9.
 14. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surgical Clinics of North America*. 1993;73(4):611–32.
 15. Elsevier Health Sciences. Histology of Normal Breast [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://www.eu.elsevierhealth.com/media/wysiwyg/PDF/Breastchapter.pdf>
 16. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. p. 3–7.
 17. Pandya S, Moore RG. Breast Development and Anatomy [Internet]. Available from: www.clinicalobgyn.com
 18. Stone K, Wheeler A. A Review of Anatomy, Physiology, and Benign Pathology of the Nipple. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct 29;22(10):3236–40.
 19. Breast cancer [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
 20. Youn HJ, Han W. A review of the epidemiology of breast cancer in Asia: Focus on risk factors. Vol. 21, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2020. p. 867–80.
 21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
 22. <https://www.breastcancer.org/facts-statistics>.
 23. Kanseri M, Modülü E. *Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF)*.
 24. Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale AL, Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. Vol. 187, *American Journal of Pathology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 2152–62.
 25. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015;8(1):23–31.
 26. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. Vol. 51, *Pathology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 563–9.

27. Lisencu C, Lesaru M. Ductal Carcinoma In Situ. *Interventional Diagnosis*. Available from: <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.116>.
28. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Vol. 11, *Surgical Pathology Clinics*. W.B. Saunders; 2018. p. 123–45.
29. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. Vol. 23, *Breast Cancer Research*. BioMed Central Ltd; 2021.
30. Calle C, Kuba MG, Brogi E. Non-invasive lobular neoplasia of the breast: Morphologic features, clinical presentation, and management dilemmas. *Breast Journal*. 2020 Jun 1;26(6):1148–55.
31. Yip CH, Bhoo-Path N, Daniel JM, Foo YC, Mohamed AK, Abdullah MM, et al. Roles of Ki67 in breast cancer - important for management? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016 Apr 19;17(3):1077–82.
32. Lombardi A, Lazzeroni R, Bersigotti L, Vitale V, Amanti C. The proper Ki-67 cut-off in hormone responsive breast cancer: A monoinstitutional analysis with long-term follow-up. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021;13:213–7.
33. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. Vol. 10, *Cancer Biology and Therapy*. 2010. p. 955–60.
34. Manjunath M, Choudhary B. Triple-negative breast cancer: A run-through of features, classification and current therapies (Review). Vol. 22, *Oncology Letters*. Spandidos Publications; 2021.
35. 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*. 2018 Nov 1;38(7):1921–33.
36. Magnoni F, Alessandrini S, Alberti L, Polizzi A, Rotili A, Veronesi P, et al. Breast cancer surgery: New issues. Vol. 28, *Current Oncology*. MDPI; 2021. p. 4053–66.
37. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. Vol. 50, *Japanese Journal of Clinical Oncology*. Oxford University Press; 2020. p. 225–9.
38. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. Vol. 9, *Chinese Clinical Oncology*. AME Publishing Company; 2020.
39. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of Breast Cancer [Internet]. Vol. 81, *Am Fam Physician*. 2010. Available from: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1339
40. Kunkler I. Radiotherapy issues in elderly breast cancer patients. Vol. 7, *Breast Care*. 2012. p. 453–9.
41. Wang L. Early diagnosis of breast cancer. *Sensors (Switzerland)*. 2017 Jul 5;17(7).

42. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. Vol. 44, *Ultrasound in Medicine and Biology*. Elsevier USA; 2018. p. 37–70.
43. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. Vol. 98, *Diagnostic and Interventional Imaging*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 179–90.
44. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening [Internet]. Vol. 17, *n engl j med*. 2005. Available from: www.nejm.
45. Nyante SJ, Lee SS, Benefield TS, Hoots TN, Henderson LM. The association between mammographic calcifications and breast cancer prognostic factors in a population-based registry cohort. *Cancer*. 2017 Jan 1;123(2):219–27.
46. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2016 Mar;66(2):95–114.
47. Vyborny C, Schmidt RA. Mammography as a radiographic examination: An overview. *RadioGraphics*. 1989;9(4).
48. Pinker K, Helbich TH, Morris EA. The potential of multiparametric MRI of the breast. Vol. 90, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2017.
49. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art. *Radiology*. 2019;292(3):520–36.
50. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: Interpretation and imaging pitfalls. Vol. 26, *Radiographics*. 2006. p. 1719–34.
51. Kim SY, Cho N, Park IA, Kwon BR, Shin SU, Kim SY, et al. Dynamic contrast-enhanced breast MRI for evaluating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy. *Radiology*. 2018 Nov 1;289(2):327–34.
52. Matthias H, Clémence B, Electra S, Thanh L, Poletti Pierre-Alexandre P, Alexandre B, et al. Diagnostic precision of breast MRI in prediction of pathological complete response: Is it influenced by the presence of metallic markers? *Eur J Radiol*. 2022 Sep 1;154.
53. Wang H, Mao X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Vol. 14, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 2423–33.

54. Liu Y, Wu M, Tan W, Gong J, Ma J. Efficacy Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer by MRI. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022;2022.
55. Browne R, McAnena P, O'Halloran N, Moloney BM, Crilly E, Kerin MJ, et al. Preoperative Breast Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer (Auckl)*. 2022;16.
56. 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.
57. Hayashi N, Tsunoda H, Namura M, Ochi T, Suzuki K, Yamauchi H, et al. Magnetic Resonance Imaging Combined With Second-look Ultrasonography in Predicting Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2019 Feb 1;19(1):71–7.
58. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera G v., et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. Vol. 244, *Annals of Surgery*. 2006. p. 464–9.
59. Annaratone L, Cascardi E, Vissio E, Sarotto I, Chmielik E, Sapino A, et al. The Multifaceted Nature of Tumor Microenvironment in Breast Carcinomas. Vol. 87, *Pathobiology*. S. Karger AG; 2020. p. 125–42.
60. Ingold Heppner B, Loibl S, Denkert C. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Promising Biomarker in Breast Cancer. Vol. 11, *Breast Care*. S. Karger AG; 2016. p. 96–100.
61. Ku YJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Baek SH, Lee HJ, et al. Correlation between MRI and the level of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2016 Nov 1;207(5):1146–51.
62. Kettunen T, Okuma H, Auvinen P, Sudah M, Tiainen S, Sutela A, et al. Peritumoral ADC values in breast cancer: region of interest selection, associations with hyaluronan intensity, and prognostic significance. *Eur Radiol*. 2020 Jan 1;30(1):38–46.
63. Hoda S, Bragi E, Koerner F, Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. Wolters Kluwer Health. 2014.
64. SUN SS, ZHANG B, ZHAO HM, CAO XC. Association between mammographic features and clinicopathological characteristics in invasive ductal carcinoma of breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014 Jul;2(4):623–9.

65. Farrokh D, Boloursaz S, Homai F. Relationship among mammographic findings with histopathologic type of breast cancer and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in young women. *Electron Physician*. 2017 May 25;9(5):4300–5.
66. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. Vol. 35, *Ultrasonography*. Korean Society of Ultrasound in Medicine; 2016. p. 281–8.
67. Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, Green AR, Ball G, Ellis IO. The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer. *Clin Radiol*. 2008 Nov;63(11):1228–35.
68. Au-Yong ITH, Evans AJ, Taneja S, Rakha EA, Green AR, Paish C, et al. Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive breast cancer. *Eur Radiol*. 2009;19(10):2342–8.
69. Horvat J v., Bernard-Davila B, Helbich TH, Zhang M, Morris EA, Thakur SB, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping as a quantitative imaging biomarker for prediction of immunohistochemical receptor status, proliferation rate, and molecular subtypes of breast cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019 Sep 1;50(3):836–46.
70. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: Prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Nov;37(11):2011–20.
71. Park SH, Choi HY, Hahn SY. Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015 Jan 1;41(1):175–82.
72. Hong J, Rui W, Fei X, Chen X, Shen K. Association of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant chemotherapy with pathological complete response and prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Med*. 2021 Nov 1;10(22):7921–33.
73. Ku YJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Chae EY, Choi WJ, et al. Predicting the level of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: Usefulness of breast MRI computer-aided detection and diagnosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018 Mar 1;47(3):760–6.
74. Qian B, Yang J, Zhou J, Hu L, Zhang S, Ren M, et al. Individualized model for predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: A multicenter study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 17;13.

75. Sener SF, Sargent RE, Lee C, Manchandia T, Le-Tran V, Olimpiadi Y, et al. MRI does not predict pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol*. 2019 Nov 1;120(6):903–10.
76. van Ramshorst MS, Loo CE, Groen EJ, Winter-Warnars GH, Wesseling J, van Duijnhoven F, et al. MRI predicts pathologic complete response in HER2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul 1;164(1):99–106.
77. 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. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Jul;195(1):260–8.
78. Li H, Yao L, Jin P, Hu L, Li X, Guo T, et al. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 40, *Breast*. Churchill Livingstone; 2018. p. 106–15.
79. Wang J, Chu Y, Wang B, Jiang T. A narrative review of ultrasound technologies for the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. Vol. 13, *Cancer Management and Research*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 7885–95.
80. 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.
81. Liu S, Ren R, Chen Z, Wang Y, Fan T, Li C, et al. Diffusion-weighted imaging in assessing pathological response of tumor in breast cancer subtype to neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015 Sep 1;42(3):779–87.
82. Hu XY, Li Y, Jin GQ, Lai SL, Huang XY, Su DK. Diffusion-weighted MR imaging in prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer [Internet]. Vol. 8. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
83. Lu N, Dong J, Fang X, Wang L, Jia W, Zhou Q, et al. Predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer using multiparametric MRI. *BMC Med Imaging*. 2021 Dec 1;21(1).
84. Dang X, Zhang X, Gao Y, Song H. Assessment of Neoadjuvant Treatment Response Using Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2022 Aug 1;25(4):344–8.
85. Vriens BEPJ, de Vries B, Lobbes MBI, van Gastel SM, van den Berkmortel FWPJ, Smilde TJ, et al. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Jan 1;52:67–76.

86. Kong X, Zhang Q, Wu X, Zou T, Duan J, Song S, et al. Advances in Imaging in Evaluating the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
87. Han X, Yang H, Jin S, Sun Y, Zhang H, Shan M, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using a combination of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Cancer Med*. 2022;
88. Cullinane C, Brien AO, Shrestha A, Hanlon EO, Walshe J, Geraghty J, et al. The association between breast density and breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jul 1;194(2):385–92.
89. Janssen LM, den Dekker BM, Gilhuijs KGA, van Diest PJ, van der Wall E, Elias SG. MRI to assess response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer*. 2022 Dec 1;8(1).
90. Tang S, Xiang C, Yang Q. SyStematic Review the diagnostic performance of ceSm and ce-mRi in evaluating the pathological response to neoadjuvant therapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. 2020.
91. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Feb 20;29(6):660–6.