



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR ŞEHİR HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
TEDAVİYE YANITIN, TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DİNAMİK MEME MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME (MRG) KULLANILARAK DERİN
ÖĞRENME MODELİ YAPAY ZEKA DESTEĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RADYOLOG BAKISI İLE
KIYASLANMASI**

Dr. Serhat Deger

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İzmir, 2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR ŞEHİR HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
TEDAVİYE YANITIN, TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DİNAMİK MEME MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME (MRG) KULLANILARAK DERİN
ÖĞRENME MODELİ YAPAY ZEKA DESTEĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RADYOLOG BAKISI İLE
KIYASLANMASI**

Dr. Serhat Deger

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zehra HİLAL ADIBELLİ
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İzmir, 2024

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tez Yazım Kılavuzuna uyumlu olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazılması sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

TEŐEKKÜR

Radyoloji kliniğine başladığım ilk günden bu yana tüm asistanlarına karşı adeta anne Őfkatiyle yaklaşan, eğitimimiz ile birebir ilgilenen, tez süreci boyunca tüm sorularımı titizlikle yanıtlayan, asistanı olmamdan dolayı gurur duyduğum değerli tez hocam Prof. Dr. Zehra HİLAL ADIBELLİ'ye

Klinik eğitimimizde bizlere yol gösteren, bizlere hayat tecrübelerini aktaran başta başasistan Uz. Dr. Levent ALTIN olmak üzere kliniğimizdeki tüm uzman doktorlarımıza,

Yapay zeka alanındaki tecrübeleriyle bana destek veren mühendis ekibimiz Dr. Murat SÜRÜCÜ ve Doç. Dr. Yalçın işlere,

Beş yılı aşkın süredir neredeyse her gün görüştüğümüz, mutlu anılar biriktirdiğimiz, kimileri ile daha az kimileri ile daha çok vakit geçirdiğim, güzel dostluklar kurduğum asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugün bu tezi yazabiliyorsam bunun en büyük nedeni olan, benden maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, başta annem ve babam olmak üzere büyük aileme,

Sadece tez sürecimde değil hayatımdaki tüm yanlışlıkları düzelten ve eksiklerimi tamamlayan, bana hem rehber hem de yoldaş olan sevgili eşim Bengisu YARCI DEGER'e

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İçindekiler

BEYAN	i
1.KISALTMALAR-TABLolar – ŞEKİLLER	iv
1.1 KISALTMALAR.....	iv
1.2 TABLolar.....	vi
1.3 ŞEKİLLER.....	vii
2.ÖZET	viii
3.GİRİŞ VE AMAÇ	1
4.GENEL BİLGİLER.....	2
4.1 MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ	2
4.2 MEMENİN HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	2
4.3 MEME ANATOMİSİ	3
4.4 MEMENİN SİNİRLERİ.....	3
4.5 MEMENİN DAMARLARI.....	4
4.6 MEME KANSERİ.....	5
4.6.1 MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
4.6.2 MEME KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	8
4.6.3 PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	12
4.6.4 MEME KANSERİNDE EVRELEME.....	13
4.6.5 MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	16
4.6.6 MEME KANSERİNDE TEDAVİ	25
5.GEREÇ VE YÖNTEM	28
5.1 Etik kurul onayı.....	28
5.2 Hasta seçimi, görüntülerin elde edilmesi ve verilerin toplanması	28
5.3 Yapay zeka algoritması	32
5.3.1 Veri hazırlama.....	33
5.3.2 Derin öğrenme ağ modeli.....	33
5.4 İstatistiksel analiz	36
6.BULGULAR	37
6.1 Hastaların ve lezyonların tanımlayıcı özellikleri	37
6.2 Radyolog bakılarının değerlendirilmesi ve gözlemciler arası uyum	42
6.3 Radyolojik yanıt ile patolojik yanıt kıyaslamasında gözlemciler ile yapay zekanın karşılaştırılması.....	45
7.TARTIŞMA.....	48
8. SONUÇ.....	55
9.KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR-TABLolar – ŞEKİLLER

1.1 KISALTMALAR

ACR: Amerikan radyoloji koleji

AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

AUC: Eğri altında kalan alan

BIRADS: Breast imaging reporting and data system(meme görüntüleme raporlama ve data sistemi)

BL: Bazal benzeri

CI: Güven aralığı

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DCIS: Duktal karsinoma insitu

ER: Östrojen reseptörü

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

FOV: Field of view

IHC: İmmünohistokimya

IM: İmmünomodülatör

İDK: İnvaziv duktal karsinom

İLK: İnvaziv lobuler karsinom

LAR: Luminal androjen reseptör

LAR: Lüminal androjen reseptör

LCIS: Lobuler karsinoma in situ

LİMK: Lokal ileri meme kanseri

MES: Kladin-düşük, mezankimal

MKC: Meme koruyucu cerrahi

NAK: Neoadjuvan kemoterapi

NOF: Not-otherwise specified

NST: Non-special type

pCR: Patolojik tam yanıt

PR: Progesteron reseptörü

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

SSRI : Selektive Serotonin Reuptake İnhibitöz

TDLU : Terminal duktal lobuler unit

TNBC: Triple negatif meme kanseri

TRD: Türk radyoloji derneği

T1AG: T1 ağırlıklı görüntüleme

T2AG: T2 ağırlıklı görüntüleme

US: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya sağlık örgütü

1.2 TABLOLAR

Tablo 1: TNM sınıflamasına göre meme kanseri evrelendirilmesi

Tablo 2: ACR- Breast Imaging Reporting and Data System” (BI-RADS) (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi)

Tablo 3: ACR- 2013 BI-RADS-MRG raporlama şeması

Tablo 4: ROC Analizi, Ki67'nin Patolojik Tam Yanıt için en uygun (cut off) kesim değeri.

Tablo 5: Patolojik Tam Yanıt ve Moleküler Subtipler Arasındaki Dağılım

Tablo 6: Patolojik Tam Yanıt, tek değişkenli ve çok değişkenli risk analizi.

Tablo 7: Radyolojik Yanıt değerlendirmeleri ile Patolojik Yanıtın uyumu (103 kişilik hasta grubu, N=103)

Tablo 8: Her iki gözlemciye ait patolojik yanıtı tahmin etmede tanısal değerler, N=103

Tablo 9: Radyologlar arasındaki uyum, N=103

Tablo 10: Gözlemci A, Gözlemci B ve yapay zekanın test hastalarında patolojik tam yanıtı tahmin etmede elde edilen tanısal değerler, N=26

Tablo 11: Gözlemci A ve B, yapay zekanın radyolojik yanıt değerlendirmeleri ile patolojik yanıtın uyumu, N=26

1.3 ŞEKİLLER

Şekil 1: Meme drenajını sağlayan lenf nodları anatomisi

Şekil 2: Patolojik tam yanıtlı hastada NAK öncesi ve sonrası segmentasyon A. Pre-NAK görüntüler, B. Post-NAK görüntüler

Şekil 3: Patolojik tam yanıt olmayan hastada NAK öncesi ve sonrası segmentasyon A. Pre-NAK görüntüler, B. Post-NAK görüntüler

Şekil 4: Önerilen Öğrenme Aktarımlı Derin Ağ Modeli İçin VGG16 Modeli

Şekil 5: Derin Öğrenme Modeli Blok Şeması

Şekil 6: Yapay zeka algoritmasının konfüzyon matrisi



2.ÖZET

Giriş: Meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi (NAK) hastanın klinik evrelemesine göre yapılan tedavi seçeneklerinden biridir. NAK alan hastada tedaviye yanıtı değerlendirme hastanın gelecek tedavi planlamaları açısından oldukça önemlidir. Manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri ile elde ettiğimiz yanıtla patolojik yanıt arasındaki uyumu artırmak alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirmede oldukça etkili olabilir.

Amaç: Meme kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası MR görüntülemeleri ile patolojik yanıtı öngörmede derin öğrenme bazlı yapay zeka modelinin etkinliğini araştırmayı ve radyolog bakışı ile kıyaslamayı amaçlamaktayız.

Gereç ve yöntem: Hastanemizde 2018-2022 yılları arasında NAK alan ve opere olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi ve sonrası MR görüntülerinde T2 ağırlıklı görüntüleme (T2AG), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve 3. dk post kontrast T1 ağırlıklı görüntüleme (T1AG) sekansları kullanıldı. Derin öğrenme modelli yapay zeka algoritması ile eğitim, doğrulama ve test aşamaları ile patolojik yanıtı ön görme analizleri yapıldı. 2 radyolog (gözlemci A ve B) tarafından kör bir şekilde MR görüntülemeleri ışığında patolojik yanıt tahmini yapıldı. Hastaların tedaviye yanıtları ile östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), c-erb-B2, Ki-67 ve metastatik lenf nodu varlığı arasındaki ilişkileri analiz edildi. Verilerin analizi SPSS Statistics 26 programı ile yapıldı. Tam yanıt değerlendirmesi, radyolojik ve patolojik (altın standart) olarak karşılaştırıldı. Tanısal test değerleri (sensitivite, spesifite vb.) %95 güven aralığı (CI) ile hesaplandı. Bağımlı kategorik değişkenlerde McNemar testi uygulandı, Cohen Kappa uyum katsayıları hesaplandı.

Bulgular: Yapay zeka algoritmasının patolojik tam yanıtı değerlendirdiği test verilerinde, AUC (eğri altında kalan alan) 0.854 (0.661-0.961), doğruluk %85 (65-96) ve negatif prediktif değer %94 (70-99) olarak hesaplandı. Gözlemci A'da AUC 0.660 (0.449-0.832), doğruluk %77 (56-91) ve negatif prediktif değer %77 (66-86); gözlemci B'de AUC 0.569 (0.362-0.760), doğruluk 69% (48-86) ve negatif prediktif değer %73 (63-80) olarak hesaplandı. ER negatifliği, PR negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği, yüksek Ki-67 değerleri (>%50) ile patolojik tam yanıt görülme olasılığının arttığı saptanmıştır

(p değerleri sırasıyla <0.001 , <0.001 , $=0.003$, <0.001). Ayrıca metastatik lenf nodu olmaması patolojik tam yanıt ihtimalini artırmaktadır ($p<0.001$).

Sonuç: Tez alışmamızda ortaya konan bulgular, yapay zeka algoritmalarının klinik çalışmalarla elde ettiğimiz verilerle harmanlanmasıyla birlikte, günlük pratiğimizde rahatlıkla faydalanabileceğimiz ve gelecekte yeni tedavi algoritmalarının oluşmasına katkı sağlayacak yeni ufuklar açmaktadır. Gelecekte daha geniş hasta örneklemleri ve daha geniş veri setleriyle literatüre katkı sağlayabilecek çalışmaları yapmayı hedeflemekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yapay zeka, meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, patolojik yanıt



ABSTRACT

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is one of the treatment options available for patients with breast cancer, determined according to the clinical staging of the disease. Assessing the response to NAC is crucial for future treatment planning. The alignment between the response evaluated through Magnetic Resonance Imaging (MRI) and the pathological response can significantly aid in the assessment of alternative treatment options.

Objective: This study aims to investigate the efficacy of a deep learning-based artificial intelligence model in predicting the pathological response of breast cancer patients based on pre- and post-treatment MRI and to compare these predictions with radiologist assessments.

Materials and Methods: Patients who underwent NAC and subsequent surgery at our hospital between 2018 and 2022 were included in the study. Pre- and post-treatment MRI images were obtained using T2-weighted imaging, diffusion-weighted images and post-contrast T1-weighted imaging at 3 minutes. The deep learning-based artificial intelligence algorithm was employed for training, validation, and testing phases to analyze the prediction of pathological response. Two radiologists (observer A and B) performed blinded assessments of the MRI scans to predict the pathological response. The relationship between the patients' treatment responses and factors such as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), c-erb-B2, Ki-67, and the presence of metastatic lymph nodes was analyzed. Data analysis was conducted using SPSS Statistics 26. The agreement between radiological and pathological response evaluations was assessed using diagnostic test values (sensitivity, specificity, etc.) with a 95% confidence interval. McNemar's test was applied for dependent categorical variables, and Cohen's Kappa coefficient was calculated.

Results: The artificial intelligence algorithm demonstrated an area under the curve (AUC) of 0.854 for predicting pathological complete response in test data, with an accuracy of 85% and a negative predictive value of 94%. Observer A yielded an AUC of 0.660, with an accuracy of 77% and a negative predictive value of 77%, while Observer B yielded an AUC of 0.569, with an accuracy of 69% and a negative predictive value of 73%. It was found that the likelihood of achieving pathological

complete response increased with ER negativity, PR negativity, c-erb-B2 positivity, and high Ki-67 values (>50%)(p-values: <0.001, <0.001, =0.003, <0.001, respectively). Additionally, the absence of metastatic lymph nodes increased the likelihood of pathological complete response ($p < 0.001$).

Conclusion: The findings of our study indicate that the integration of artificial intelligence algorithms with clinical data provides valuable insights that can enhance daily clinical practice and contribute to the development of new treatment algorithms in the future. We aim to conduct further studies with larger patient cohorts and more extensive datasets to contribute to the literature.



3.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri 2022 yılı American Cancer Society verilerine göre cilt kanserleri dışında kadınlarda en sık görülen kanserdir. Ölüm oranlarında ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır (1).

Meme kanserinde tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi, hormonal terapi, adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi (NAK), hedefe yönelik tedavi yer almaktadır. Meme kanseri tedavisi hastalığın evresine, patolojisine, hasta tercihinine ve tedavi için sahip olunan imkanlara göre değişiklik göstermektedir (2). NAK tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeler yapılmaktadır. NAK sonrasında cerrahi tedavi uygulanmakta olup tedavi algoritması cerrahi spesmendeki patolojik yanıt, hormonal reseptörlerin varlığına, lenf nodu metastazının varlığına bağlı olarak şekillenmektedir. Görüntüleme yöntemleri arasında NAK'a yanıtı değerlendirmede en iyi yöntem manyetik rezonans görüntülemedir (MRG) (3). Bu nedenle NAK sonrası patolojik yanıt tahminini MRG'de değerlendirmeyi amaçladık. NAK sonrası patolojik yanıt ile radyolojik yanıt arasındaki uyum literatürdeki bazı çalışmalarda düşük olarak saptanmıştır (4). Bu çalışmadaki amacımız hastaların tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerini kullanarak derin öğrenme modeli yapay zeka algoritmaları ile patolojik tam yanıt tahmin etmek ve elde edilen verileri, 2 radyoloğun patolojik tam yanıt tahmin etme verileri ile kıyaslamaktır.

Günümüzde yapay zeka hayatımızın her alanında kullanılmaktadır ve gelecekte daha da yaygın kullanılacaktır. Yapay zeka modellemelerini tıp alanında kullanarak hastaların klinik ve radyolojik takiplerinde daha anlamlı sonuçlar elde ederek yeni tedavi algoritmalarının geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Yapay zeka algoritmaları ile meme kanserinde NAK tedavisi alan hastalarda radyolojik yanıt ile patolojik yanıt arasındaki uyumu arttırılabilirse ilerleyen dönemde tam yanıtı hastalarda cerrahi işlem gerekliliği ortadan kaldırılabilir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1 MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Meme dokusu fetüste intrauterin 5. haftada ektoderm tabakasında aksilla ile uyluk arasında uzanan süt çizgisi veya meme kabartısı adı verilen hat üzerinde oluşur. Bu hat üzerinde başlangıçta 15-20 tomurcuk olup 7. haftada 4. veya 5. interkostal düzeylerinde tek bir tomurcuk kalır. Ektodermal kabartıların eksik involüsyonu sonucu aksesuar meme veya fazla meme uçları (politeli) gelişebilir. Aksesuar meme dokusu en sık aksillada bulunur (5,6). Mezenkimal tabaka laktiferöz duktusların komşu yağ ve bağ dokusu tabakalarını oluşturur. İntrauterin 24-32. haftalarda duktusların açıldığı meme çukuru oluşur (5).

2 yaşına kadar meme gelişimi devam eder, 2 yaş ile telarş arasında gelişim durur. Puberte döneminde östrojen ve progesteronun etkisiyle duktuslar, terminal lobüler üniteler ve meme tomurcukları çoğalmaya başlar. Vasküler yapılar ve bağ dokusunun da çoğalmasıyla meme hacmi artar (6).

4.2 MEMENİN HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Meme bezleri tübüloalveolar bez yapısındadır. Meme her biri ayrı laktiferöz duktusla papillaya açılan 15-20 lobdan oluşur. Her lob 15-20 lobülde oluşur. Her lobülde 10-100 asiniler mevcuttur. Her lobül terminal duktuslarla laktiferöz duktusa oradan da laktiferöz sinüse açılır. Laktiferöz duktuslar tek katlı kübik epitelle döşeli iken laktiferöz sinüsler çok katlı yassı epitelle döşelidir (7).

Her bir lobül ve terminal duktus memenin terminal duktal ünitesini (TDLU) oluşturur. TDLU memenin temel fonksiyonel birimidir (7).

Stroma fibröz bağ ve yağ dokudan oluşmaktadır. Fibröz bağ dokunun yağ dokuya oranı kişiye ve zamana bağlı değişiklikler göstermekte olup bu durum mamografik dansitenin de değişimine neden olmaktadır. Stroma inter ve intra lobuler olarak sınıflandırılmıştır. İntralobuler stromadan fibroadenom ve filloid tümörler köken almaktadır (8).

Pubertede östrojen salınımına bağlı olarak memede süt kanallarında genişleme, bağ ve yağ dokuda artış meydana gelir ve meme hacmi artar. Süt bezlerinin yapısı çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterir. Gebelikte meme gelişimi devam eder ve tamamlanır.

Tanner'e göre meme gelişim evreleri:

Evre 1: Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.

Evre 2: Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.

Evre 3: Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.

Evre 4: Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.

Evre 5: Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

4.3 MEME ANATOMİSİ

Meme pektoral fasyanın önünde lokalizedir ve normalde submammaryan bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır. Bu alanın varlığı pektoral fasyanın altında bulunan kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin rahat mobilitesini sağlar. Meme laterale doğru sternumun kenarından midaksiller hatta kadar uzanmakta ve süperiordan inferiora doğru 2. ve 6 kostalar arasında uzanmaktadır. Aksillaya doğru uzanım gösteren kısmı ise “Spence'nin kuyruğu” olarak adlandırılır (9).

4.4 MEMENİN SINIRLERİ

Memenin inervasyonu genelde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmaktadır. 4. interkostal sinirin dalları areolayı inerve etmektedir. Hangi interkostal sinirlerin memeyi inerve ettiği bireyler arasında, hatta aynı bireyde memeler arasında da değişebilmektedir (9).

4.5 MEMENİN DAMARLARI

Memenin arteriyel kanlamasını 3 ana arterden gelir:

- 1) Medialde internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal dalları
- 2) Lateralde, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalı veya lateral torasik arter dalları (torakoakromiyal trunkus ve lateral torasik arter, aksiller arterin dallarıdır);
- 3) interkostal arterin lateral kutanöz dalları (9).

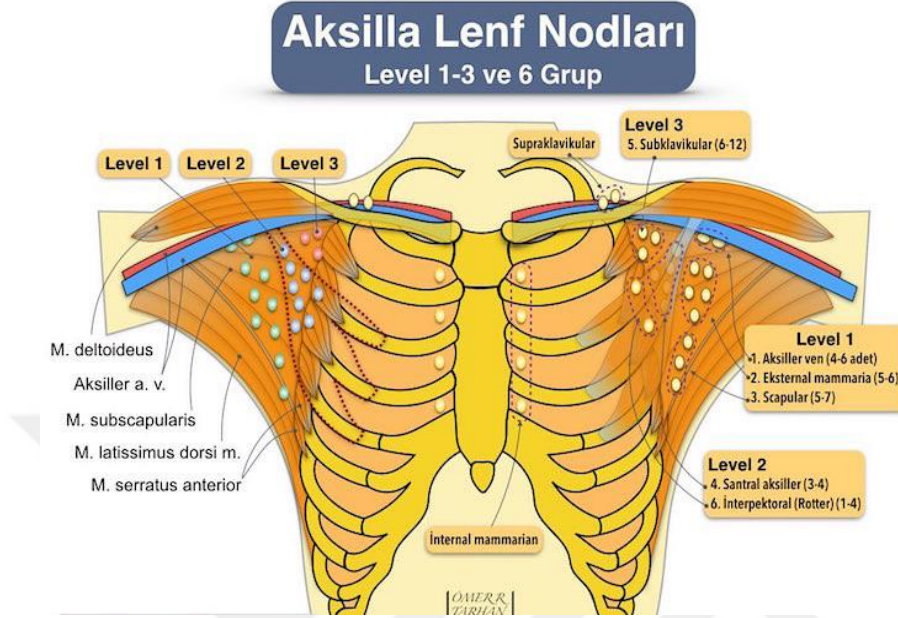
Meme kanserinin metastatik yayılımında venöz drenaj önemli rol oynamaktadır. Venöz sistem, genellikle arteriyel sistemi takip eder. Memenin ana drenaj yolu genellikle aksillaya doğru olur. Yüzeysel ve derin venler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Yüzeysel venler, internal torasik ven, aksiller ven ve internal juguler vene drene olurlar. Meme derin venleri, internal torasik venin perforan dalları, aksiller vene drene olan dallar ve interkostal venlerin perforan dalları olmak üzere üç gruba ayrılır. Bu venöz yollar aracılığıyla yayılan metastatik emboliler, akciğer metastazına yol açabilirler. Vertebral pleksus (Batson's pleksusu) vertebraları çevreleyip kafatasından pelvise dek uzanım göstermektedir ve bu sebeple vertebral pleksusu aracılığıyla vertebralara, kafatasına, pelvik kemiklere ve santral sinir sistemin meme kanseri metastazları gerçekleşebilir (10).

Memenin lenfatikleri 2 büyük pleksus yapar; subareolar pleksus ve pektoralis majorun önünde yerleşmiş derin pleksus. Memenin lenfatik drenajı derinden yüzeyle doğru olur. Yüzeylenden de aksillaya doğru drene olur. Lenfatik dreneajın büyük çoğunluğu aksillaya doğru olur, küçük bir kısmı ise mamaria interna lenf nodlarına olur. Ayrıca lenfatik damarlar arasındaki bağlantılar nedeniyle karşı memeye de geçiş olmaktadır. Anatomistler 5, cerrahlar 6 lenf nodu grubu tanımlamakta olup bunlar santral lenf nodları, subklavikular lenf nodları, aksiller ven nodları, eksternal lenf nodları, skapular lenf nodları ve interpektoral (Rotter) lenf nodlarıdır. Fakat klinik kullanımda ise daha sıklıkla cerrahlar tarafından kullanılan pektoralis minör kası ile ilişkisine göre 3 gruba ayrılan kategorizasyon kullanılmaktadır.

Level 1: Pektoralis minör kasının lateralinde bulunan lenf nodları: aksiller ven, eksternal mamarian, subskapular

Level 2: Pektoralis minör kasının arkasında: santral ve interpektoral grup

Level 3: Pektoralis minör kasının medialinde : subklaviküler (11)



Şekil 1: Meme drenajını sağlayan lenf nodları anatomisi (11)

4.6 MEME KANSERİ

4.6.1 MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri 2022 yılı American Cancer Society verilerine göre cilt kanserleri dışında kadınlarda en sık görülen kanserdir. Ölüm oranlarında ise akciğer kanserinden sonra 2. Sırada yer almaktadır (1). Her yıl tüm yeni kadın kanserlerinin yaklaşık %30'unu (veya 3'te 1'ini) oluşturur. Meme kanseri çoğunlukla orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda görülür. Meme kanseri tanısı konulduğunda ortanca yaş 62'dir. Bu, meme kanserine yakalanan kadınların yarısının tanı konulduğunda 62 yaş ve altında olduğu anlamına gelir. Meme kanseri tanısı alan kadınların çok az bir kısmı 45 yaşın altındadır. Genel olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) bir kadının hayatının bir döneminde meme kanserine yakalanma riski ortalama %13 civarındadır. Bu, meme kanserine yakalanma ihtimalinin 8'de 1 olduğu anlamına gelir (12). 2000'lerin ortalarından bu yana, kadın meme kanseri insidans oranları yılda yaklaşık %0,5 oranında yavaşça artmaktadır. Bu artışın kısmen, doğurganlık oranlarında devam eden düşümlere ve fazla vücut ağırlığında artışlara bağlandığı düşünülmektedir. Kadın meme kanseri ölüm oranları 1989'da en yüksek seviyeye ulaştı ve o zamandan beri

artan farkındalık ve mamografi taraması aracılığıyla daha erken teşhisin yanı sıra tedavideki gelişmelerin de etkisiyle %42 azaldı. Meme kanseri ölüm oranlarında olan düşüş, 1990'ların ve 2000'lerin başlarında yılda %2 ila %3 arasında olan hızlı azalmadan, 2013'ten 2019'a kadar olan dönemde yılda %1'e düştü (1). Erken tanı ve tedavi, meme kanseri mücadelesinde hayati öneme sahiptir. Bir araştırmada, 40-69 yaş arası kadınların düzenli mamografi taramalarına katılanlar ile katılmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada, meme kanseri teşhisi konulduktan sonraki 10 yıl içinde ölüm riskinin %60 ve 20 yıl içinde ölüm riskinin %47 daha az olduğu gözlemlenmiştir (13).

4.6.1.1. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Yaş

Meme kanseri sıklığı yaş artışı ile doğru orantılıdır. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) datalarına göre bir kadının;

- Doğumdan 49 yaşına kadar – %2,0
- 50-59 yaş arasında – %2.38
- 60-69 yaş arasında – %3.5
- 70 yaşından sonra – %6.7
- Tüm hayatı boyunca – %12.4 meme kanserine yakalanma riski mevcuttur (14).

Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 100 kat daha fazla görülür. 2019'da ABD'de 270,000 kadın hastaya meme kanseri tanısı konmuşken, erkeklerde bu sayı sadece 3000'dir (14).

İrk

Beyaz ırkta meme kanseri görülme olasılığı siyah ırktan daha yüksektir. SEER'in sonuçlarına göre, siyah ırkın meme kanseri nedeniyle hastaneye başvuru oranları lokal ileri ve metastatik olma açısından daha yüksektir (14).

Vücut- kitle indeksi (VKİ)

Vücut-kitle indeksi (vki) yüksek olan ve perimenapozal dönemde kilo artışı yaşayan kadınlarda meme kanseri riski artar. Bu ilişki, yağ dokusunda artan östrojen sentezi ve buna bağlı olarak östrojene maruziyetin artmasıyla açıklanabilir (15).

Aile öyküsü

Ailede meme kanseri öyküsü, meme kanseri riskinde önemli ölçüde artışla ilişkilidir. Meme kanseri tanısı konmuş hastaların yaklaşık %13-19'u, aynı durumdan etkilenen birinci derece bir akrabaya sahip olduklarını belirtir. Ayrıca, meme kanseri riski, etkilenen birinci derece akrabaların sayısı arttıkça belirgin şekilde artar; etkilenen akrabaların 50 yaşın altında olması durumunda risk daha da yüksek olabilir (16).

Radyoterapi öyküsü

30 yaşından önce radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda meme kanseri riski artar (17).

Genetik

Yüksek penetransa sahip iki önemli gen, kromozom 17'de bulunan BRCA1 ve kromozom 13'te bulunan BRCA2'dir. Bunlar, temel olarak meme kanseri oluşumunun artmasıyla ilişkilidir. BRCA1 ve BRCA2 geni otozomal dominant kalıtılır. TP53, CHD1, PTEN ve STK 11 genlerinin meme kanseri ile ilişkili olduğu çeşitli araştırmalarda belirtilmiştir (16).

Doğurganlık öyküsü

Erken yaşta (özellikle yirmili yaşlarda) ilk gebelik ve bunu takiben artan doğum sayısı, meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilir (18,19). Ayrıca, gebelik kendisi potansiyel kansere karşı koruyucu etkiler sağlar. Ancak, koruma yaklaşık olarak gebeliğin 34. haftasında gözlemlendi ve 33 hafta veya daha kısa süren gebelikler için doğrulanmadı (20). Emzirme süresinin uzun olması, östrojen reseptörü(ER)/progesteron reseptörü (PR) pozitif ve negatif kanserlerin riskini azaltır (21). Ayrıca, ilk mens döneminin erken yaşta olması genel olarak daha kötü bir

prognoza yol açabilir. Buna karşılık, doğal veya cerrahi olması fark etmeksizin erken menopoza meme kanseri riskini azaltır (22).

Meme parankim yoğunluğu

Meme parankim yoğunluğu arttıkça meme kanseri riski artar, bu eğilim hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda gözlemlenir (23).

İlaç

Çok sayıda araştırma, özellikle 5 veya 7 yıldan daha uzun süre hormonal replasman tedavisi (HRT) kullanan kadınların da meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir (24). Bazı çalışmalarda paroksetin, selektif serotonin geri alım inhibitörü ve trisiklik antidepresanların meme kanseri riskini artırdığı ortaya konmuştur (25).

Alkol

Birçok çalışma alkol kullanımının meme kanseri riskini artırdığını göstermiş olup bunun alkol çeşidinden ziyade kullanım miktarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (26).

Malign olmayan meme lezyonları

Atipili duktal hiperplazi, atipili lobüler hiperplazi, lobüler karsinoma in situ lezyonları bazı kesimler için prekürsör lezyon, bazı kesimler için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Her iki durumda da bu lezyonlarda meme kanseri riski artar. Takip ya da tedavi edilmelidir (27).

4.6.2 MEME KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI

4.6.2.1 Meme kanserinin morfolojik sınıflandırılması

Meme maligniteleri olarak epitelyal ve non epitelyal tümörler olarak 2'ye ayrılır. Non epitelyal tümörler; nöroendokrin tümörler, fibroepitelyal tümörler, mezokimal tümörler, meme başı tümörleri, malign lenfomalar, metastatik tümörler olarak sınıflandırılır. Meme malignitelerinin büyük çoğunluğu epitelyal tümörlerdir (28).

Non-invaziv meme tümörleri, meme dokusunda yer edinen ve bazal membranı aşmayan, duktus ve lobüllerden türeyen lezyonlardır. Bu tümörler genellikle duktal

karsinoma in situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) olarak adlandırılır. Sitolojik olarak atipik olabilen bu lezyonlar, öncü kanser lezyonlarıdır ve sıklıkla invaziv kanserlere eşlik ederler (29).

Duktal karsinoma in situ, miyoepitelyal hücre bazal membranıyla sınırlı olan meme duktal-lobüler ünitesindeki epitelyal hücrelerin klonal proliferasyonudur. Miyoepitelyal hücre katmanındaki bu sınırlama, onu invazif meme karsinomundan ayırır. Histolojik olarak duktal karsinoma in situ (DCIS), mimari özelliklere, nükleer dereceye ve/veya nekroz varlığına göre sınıflandırılır.

Yapısal olarak 5 sınıfa ayrılır; komedo, kribriform, mikropapiller, papiller ve solid. DCIS, düşük, orta ve yüksek olarak belirlenen üç nükleer dereceye göre sınıflandırılır. Düşük nükleer dereceli DCIS, aynı boyut ve şekle sahip küçük hücreler ve göze çarpmayan nükleollerle karakterize edilir. Yüksek nükleer dereceli DCIS, pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü ve sık mitozlu büyük hücrelerden oluşur. Orta nükleer dereceli DCIS, özellikler düşük veya yüksek nükleer dereceli DCIS kriterlerini karşılamadığında dikkate alınır. Orta nükleer dereceli DCIS, nükleer boyut ve şekilde hafif ile orta dereceli değişikliklere ve değişken miktarda mitoz ve belirgin nükleollere sahiptir. Yüksek nükleer dereceli DCIS'in invaziv meme karsinomuna dönüşme olasılığı daha yüksektir (30).

Lobuler karsinoma in situ TDLU'dan köken alır. LCIS hem invaziv lobuler hem de invaziv duktal karsinom için prekürsördür. LCIS genelde klinik bulgu vermeden rastlantısal olarak saptanır. Bazı kaynaklarda lobuler atipi olarak da adlandırılır. Sıklıkla multifokal ve bilateraldir. Premenopozal kadınlarda daha sık görülür. Genelde mamografik bulgu saptanmaz (31).

İnvaziv malign lezyonlar

En sık rastlanan invaziv meme lezyonları invaziv duktal karsinomlardır (İDK). Bunların içerisinde de en sık olan non-spesifik İDK'lerdir. Bu tümörler histolojik olarak yeterince karakteristik bir morfoloji sergilemezler. Yeterli ayırt edici morfolojik özellikleri bulunan grup ise "özel tip" olarak tanımlanır, bunlar arasında en yaygın olanları; metaplastik karsinomlar, medüller karsinomlar, apokrin karsinomlar,

musinöz karsinomlar, tübüler karsinomlar, nöroendokrin karsinom, kribriform karsinom ve lobüler karsinomlardır (32,33).

İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv duktal karsinom, non-special type (NST) veya not-otherwise specified (NOS) olarak da adlandırılır. İDK tanısı temel olarak diğer subtiplerin dışlanmasıyla konur. Bir tümöre İDK tanısı verebilmek için, tümör komponentinin %50'den fazlasının non-spesifik paternde olması gereklidir. Eğer bu komponent %10-49 arasında ise eşlik eden subtiplerle beraber mikst tipte karsinom olarak adlandırılır (örneğin; mikst invaziv duktal ve lobüler karsinom). Ayrıca invaziv duktal karsinomun nadir görülen morfolojik varyantları mevcuttur. İDK'a %50'den fazla eşlik eden pleomorfik, bizar görünümde, bazen tümör dev hücreleri de bulunursa 'pleomorfik karsinom' olarak adlandırılır (34).

İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK) meme karsinomları arasında en sık görülen 2. karsinom olup meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur. Histolojik olarak tümör stromaya invaze olup kitle olarak şekillenmez Cooper ligamentleri boyunca örümcek ağına benzer şekilde dağılım gösterir. Diğer karsinoma kıyasla bilateralite, multifokalite ve multisentrite daha sık gözlenir. Kitle olarak şekillenmediğinden muayenede zor rastlanılır ve bu nedenle genelde lokal ileri evrede tanı konur. Mamografide mikrokalifikasyon İDK'ya kıyasla çok daha nadir rastlanır (35,36).

Diğer nadir tipler

Apokrin karsinom; yüksek gradeli, kötü prognozlu, genelde postmenopozal dönemde etki gösterir (37).

Musinöz karsinom meme karsinomlarının %2 'sinden azını oluşturur. 60 yaş üstünden daha sıklıkla gözlenir (38).

Medüller karsinom meme karsinomlarının %2-5 ini oluşturur. Genç popülasyonda ve premenopozal dönemdeki kadınlarda daha sıklıkla görülür. Düzgün sınırlı lezyonlardır ve premenopozal dönemde de görüldüğünden fibroadenomlarla

karıştır. Proliferasyon hızı diğer karsinomlardan daha hızlıdır, ağrı oluşturur ve fiks olmaz (39,40). BRCA 1 mutasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Tübüler karsinom düşük gradeli ve iyi prognozlu tümörlerdir. Sıklıkla metastaz saptanmaz. Bu karsinomlar sıklıkla ER veya PR pozitif olup HER2 negatiftir. Kribriform karsinom iyi prognozlu ve sıklıkla metastaz yapmayan karsinom türüdür (41).

4.6.2.2 Meme kanserinde moleküler sınıflama

Meme kanseri immunohistokimyasal olarak hormon reseptörlerinin ekspresyonuna bağlı 4 kategoriye ayrılır. Bunlar luminal A, luminal B, HER2 aşırı eksprese ve triple negatiftir. Sınıflandırmanın asıl amacı meme kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavi yapmaktır. Bu sınıflandırmadaki gruplarda insidans, prognoz ve görüntüleme özelliklerinde farklılıklar vardır (42).

Luminal A tümörleri, ER ve/veya PR'nin varlığı ve HER2'nin yokluğu ile karakterize edilir ve hücre proliferasyon belirteci Ki-67'nin düşük bir ekspresyonuna sahiptir (%20'den az). Düşük gradeli, nüks oranı düşük ve en iyi prognozlu subtipidir. Hormon tedavisine (tamoksifen veya aromataz inhibitörleri) karşı yüksek yanıtı olup kemoterapide sınırlı yanıt gösterir (43).

Luminal B invaziv meme kanseri vakalarının yaklaşık %20 ila %30'u tarafından oluşturulur. Bu alt tip, immünojenik olarak HER2 ifadesine göre iki şekilde sınıflandırılır. Luminal B HER2 (-): ER+ (\geq %1), PR(-) veya Ki-67 ($<$ %20), HER2(-) (\leq %10) ve yüksek Ki-67 seviyeleri (\geq %20); veya Luminal B HER2(+): ER(+) (\geq %1), HER2(+) ($>$ %10) ve herhangi bir düzeyde PR ve Ki-67 olarak tanımlanır. Prognozu tip A'ya kıyasla daha kötüdür. Tedavide hormonal terapinin yanı sıra kemoterapi veya hedefe yönelik tedavi uygulanır (44).

HER2 aşırı eksprese grupta ER ve PR negatif, HER 2 aşırı ekspresedir. HER2 aşırı eksprese kanserler luminal kanserlerden daha hızlı büyür ve HER2 hedefli tedavilerin kullanıma sunulmasından önce alt tipler arasında en kötü prognoza sahiptir. HER2 ile zenginleştirilmiş alt tip, klinik olarak HER2 pozitif meme kanseri ile eş anlamlı değildir çünkü birçok ER(+)/HER2(+) tümör, luminal B grubuna dahildir. Ayrıca HER2 aşırı eksprese tümörlerin yaklaşık %30'u, immunohistokimya (IHC)

ve/veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemlerine dayalı olarak klinik olarak HER2 (-) olarak sınıflandırılır (45).

Triple negatif tümörler, ER (< %1) ve PR (< %20) hormon reseptörlerinin ve HER2 (\leq %10) ekspresyonunun olmaması ile karakterize edilir; ayrıca, oldukça proliferatifler ve yüksek Ki-67 indeksi gösterir (46). Sıklıkla BRCA 1 mutasyonu gösterirler. Sıklıkla 40 yaş altı hastalarda görülürler. Triple negatif meme kanseri (TNBC) alt tipi, bazal benzeri (BL1 ve BL2), kladin-düşük, mezankimal, lümenal androjen reseptör (LAR) ve immünomodülatör gibi birkaç ek alt gruba daha ayrılmıştır. Bazal benzeri ve mezenkimal subtipleri vakaların %50 ila %70'i ve %20 ila %30'u ile en yaygın olanlardır. Triple negatif tümörler; agresif, ileri dönemde tanı konan ve erken relaps olan tümörlerdir (47).

4.6.3 PROGNOTİK FAKTÖRLER

Meme kanserinde prognozu etkileyen birçok faktör mevcuttur. Prognozu etkileyen en önemli faktör TNM evrelemesidir. TNM evrelemesindeki tüm faktörler başlı başına prognoza etki eder (48). Lenf düğümlerinin durumu (N), en önemli prognostik faktörlerden biridir. SEER verilerine göre, bölgesel lenf düğümlerinde metastaz bulunmayan hastaların 5 yıllık genel sağkalımı (OS) %92 iken, 1-3 lenf düğümünde metastaz saptananlarda bu oran %81'e düşer ve dört veya daha fazla lenf düğümünde metastaz bulunduğunda ise %57'ye kadar düşer (49).

Primer tümörün boyutu da önemli bir prognostik faktördür. SEER verilerine göre, meme bezine sınırlı hastalığı olan ve tümörü 1 cm'den küçük olan kadınların %99'unda, 1-3 cm büyüklüğünde bir tümöre sahip olanların %89'unda ve 3-5 cm büyüklüğünde bir tümöre sahip olanların %86'sında 5 yıl sağ kalım mevcuttur. Ayrıca, başlangıçta büyük boyutlu bir tümör, bölgesel lenf düğümlerinin tutulumuna yatkınlığı artırır (49).

Histolojik tip ve derece evrelemeye kıyasla daha düşük prognostik öneme sahiptir (50).

Hormonal reseptörlerin (östrojen ve progesteron reseptörleri) varlığı önemli bir prognostik faktördür. ER ve PR pozitif olduğu durumlarda yaşa, lenf nodu metastazına

ve kemoterapi için önemli olan diğer faktörlere bakılmaksızın hormon terapisi yapılmalıdır (51).

HER2 reseptörünün aşırı ekspresyonun veya geninin amplifikasyonunun varlığı olumsuz bir prognostik faktördür ve HER-2 reseptörünü bloke eden ilaçların, yani trastuzumab, T-DM1, pertuzumab, lapatinib, tanıtılması hastaların prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Faz III çalışmalarının meta-analizinde, HERA çalışmaları, HER-2 reseptörüne yönelik bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan kemoterapiye eklenmesinin, yalnızca kemoterapiye kıyasla nüksün %40 azalması ve ölüm riskinin %34 azalmasıyla ilişkilendirildiğini göstermiştir (52).

Yüksek Ki-67 indeksi kötü prognostik faktörlerdendir. Bu indeksin yüksek olması yalnızca luminal tümörleri ayırarak değil ayrıca başlı başına kötü prognostik faktörlerdendir (53).

Son zamanlarda geniş çapta tartışılan prognostik faktörlerden biri, indüksiyon kemoterapisi yoluyla elde edilen tam patolojik yanıt (pCR). Birkaç çalışmada değerlendirilen bu faktör, Spring ve ark. tarafından meta-analiz edilmiş ve 2020'de Clinical Cancer Research'de yayımlanmıştır. Bu meta-analiz, preoperatif sistemik tedavi sonucunda pCR'nin hastaliksız-sağkalımı artırdığını özellikle triple negatif kanser ve HER2 pozitif durumlarında olduğunu, aynı zamanda genel sağkalımı artırdığını gösterdi. Sistemik indüksiyon kemoterapisi tedavi yoluyla elde edilen pCR, meme kanseri için olumlu bir prognostik faktör olarak kabul edildi (54).

4.6.4 MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanserinde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) yayınlamış olduğu TNM sınıflaması dikkate alınır. TNM sınıflaması da klinik olarak evrelendirilir.

Primer tümör: T Sınıflaması

Primer Tümör: T

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör varlığı yok

Tis: Karsinoma in situ

- **Tis (DKIS):** Duktal karsinoma in situ
- **Tis (Paget):** Altta yatan invaziv karsinom ya da DKIS olmayan Paget hastalığı

T1: $T \leq 2$ cm

- **T1mi:** ≤ 1 mm (mikroinvaziv tümör)
- **T1a:** >1 mm, <5 mm
- **T1b:** >5 mm, ≤ 10 mm
- **T1c:** >10 mm, ≤ 20 mm

T2: >2 cm, ≤ 5 cm

T3: $T > 5$ cm

T4: Tümörün büyüklüğünden bağımsız olarak; göğüs duvarı yada cilde uzanımları olan ülserasyon veya nodul varlığı

• **T4a:** Pektoralis majör kası da dahil olmak üzere göğüs duvarına invazyon. Sadece pektoral kasa invazyon T4a olarak değerlendirilmez.

• **T4b:** Ödem, portakal kabuğu görünümü, ülserasyon, ipsilateral memede makroskopik satellit cilt nodülleri (inflamatuar karsinom olmayacak)

• **T4c:** T4a + T4b

• **T4d:** İnflamatuar meme kanseri İnflamatuar karsinom meme cildinin üçte birinden fazlasını tutmuş tipik cilt lezyonları olan vakalardır. Dermal lenfatikleri tutmuş invaziv karsinomun histolojik varlığı tanıyı destekler.

Patolojik lenf nodu sınıflaması

pNx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor (örneğin daha önce alınmış)

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

- **pN0 i-:** Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok
- **pN0 i+ :** histolojik olarak 2mm boyutunu geçmeyen metastatik hücreler var

pN1: 1-3 lenf noduna metastaz veya mikrometastaz

- **pN1a:** En az biri 2 mm' den büyük 1-3 lenf noduna metastaz
- **pN1b:** Klinik olarak tespit edilememiş, sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammarian lenf nodlarına metastaz
- **pN1c:** 1-3 lenf nodu metastazı ve klinik olarak tespit edilememiş, sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammarian lenf nodlarına metastaz

pN2: 4-9 lenf noduna metastaz veya aksiller lenf nodu tutulumu olmadan klinik olarak tespit edilmiş internal mammarian lenf nodu metastazı

- **pN2a:** 4-9 aksiller lenf nodu metastazı
- **pN2b:** aksiller lenf nodu tutulumu olmadan klinik olarak tespit edilmiş internal mammarian lenf nodu metastazı

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya level 3 lenf nodu tutulumu veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu veya ipsilateral internal mammarian lenf nodundan 3'den fazla lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak tespit edilememiş metastaz

- **pN3a:** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı
- **pN3b:** İpsilateral internal mammarian lenf nodundan 3'ten fazla lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak tespit edilememiş, sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş metastaz
- **pN3c:** İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastazlar

Mx: Uzak metastazı bilinmiyor

M0: Uzak metastazların klinik veya radyolojik kanıtı yok

- **cM0 (i +):** Uzak metastazların klinik veya radyolojik kanıtları yoktur, ancak metastatik semptomları olmayan hastalarda kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan nodal dokuda 0,2 mm'den büyük olmayan diğer bölgesel nodal dokularda metastaz olması

cM1: 0.2 mm'den büyük klinik ve radyografik yöntemlerle ve / veya histolojik olarak belirlenen uzak metastazlar

pM1 :Uzak organlarda, histolojik olarak tanımlanmış herhangi bir metastaz veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük metastaz

* Sentinel lenf nodu biyopsisinin tümör rezeksiyonundan önce (neoadjuvan tedavi öncesi) yapıldığı durumlarda değerlendirilir.

TNM sınıflamasına göre meme kanseri evrelendirilmesi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: TNM sınıflamasına göre meme kanseri evrelendirmesi(AJCC 8. Baskı)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre 4	Her T	Her N	M1

4.6.5 MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

4.6.5.1 Mamografi

Yakınması ve bulgusu olmayan kadında meme kanserinin erken saptanması için tarama amacıyla uygulanır. Risk grubunda olmayan kadınlarda, taramaya başlama yaşı ve tarama aralıkları farklı dernek ve ülke tarama sistemlerinde farklılıklar göstermektedir. Sağlık Bakanlığı 40-69 yaşlar arasında 2 yılda bir mamografi taraması uygulamaktadır. Türk Radyoloji Derneği (TRD) önerisi Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) paralelinde olup 40 yaşın üzerinde yıllık tarama önermektedir. Risk faktörü varlığında ise 30 yaşında mamografik taramaya başlanabilir.

Mamografik inceleme her meme için mutlaka iki pozisyondaki standart mamogramları içermelidir: Mediolateraloblik – Kraniokaudal

Mamografik bulguların ve buna dayanarak yapılacak önerilerin daha iyi anlaşılması ve tarama etkinliğinin değerlendirmesini kolaylaştırmak için, lezyonları tanımlamada ve raporlamada standardizasyona gerek vardır. Mamografi ve diğer meme görüntüleme bulgularının raporlamasında ACR tarafından geliştirilen “Breast Imaging Reporting and Data System” (BI-RADS) (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) kullanılır (55) (Tablo 2).

Tablo 2: ACR- Breast Imaging Reporting and Data System” (BI-RADS) (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi)

MAMOGRAFİK LEZYONLAR			
Meme kompozisyonu	<ul style="list-style-type: none"> • Tama yakın yağlı • Dağınık fibroglanduler • Heterojen yoğun • Belirgin yoğun 		
Kitle	Şekil	<ul style="list-style-type: none"> • Oval • Yuvarlak • Düzensiz 	
	Kenar	<ul style="list-style-type: none"> • Düzgün • Mikrolobule • Örtülü • Belirsiz • Spiküle 	
	Dansite	<ul style="list-style-type: none"> • Yağ • Düşük • İzodens • Yüksek 	
Asimetri	<ul style="list-style-type: none"> • Global • Fokal • Yeni gelişen 		
Yapısal distorsiyon	Kitlenin eşlik etmediği distorsiyon		
Kalsifikasyonlar	Morfoloji	Tipik benign	
		Şüpheli	<ul style="list-style-type: none"> • Amorf • Kaba heterojen • İnce pleomorfik • İnce lineer veya dallanan

	Dağılım	<ul style="list-style-type: none"> • Difüz • Bölgesel • Grup • Lineer • Segmental
Eşlik eden bulgular		<ul style="list-style-type: none"> • Cilt çekintisi • Meme başı çekintisi • Cilt kalınlaşması • Trabeküler kalınlaşma • Aksiller adenopati • Yapısal distorsiyon

4.6.5.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi (US) meme görüntülemesinde vazgeçilmez bir araçtır. Sadece memenin kistik lezyonlarını tanımada değil aynı zamanda memenin iyi ve kötü huylu solid kitlelerinin de karakterizasyonunu belirlemede önemli bir araçtır (56).

ACR uygulama kılavuzlarında meme US endikasyonları arasında muayenede ele gelen anormalliklerin ve diğer semptomların, mamografi ve MRG'de saptanan anormalliklerin değerlendirilmesi ayrıca meme implantlarını değerlendirilmesi yer almaktadır(56). Girişimsel işlemlerde, bazı kadın taramalarında ve aksiller değerlendirmede de kullanılmaktadır.

Düzensiz kenar, spiküle kontur, belirgin hipoekojenite ve akustik gölgelenme, uzun aksın cilde dik olması, mikrobule kontur, mikrokalsifikasyon US'de malignite bulguları arasında yer almaktadır. Bu özelliklerden herhangi birinin bulunması benign sayılmamasına neden olmaktadır (57).

4.6.5.3. Manyetik rezonans görüntüleme

Gadolinium ile yapılan meme MR görüntüleme, meme kanserinin tespiti için oldukça duyarlıdır (%90). İlk raporlar, DCIS tespiti için daha düşük duyarlılık önermiş olsa da görüntü kalitesindeki ve görüntü yorumlamasındaki ilerlemeler, yüksek dereceli ve yüksek dereceli olmayan DCIS için sırasıyla %98 ve %85 duyarlılık sağlamıştır. Belirtileri olmayan yüksek riskli kadınların prospektif çalışmalarda, tarama amaçlı MR görüntülemenin klinik meme muayenesinden (%18), mamografiden (%33-%50), ultrasondan (%37-%52) veya mamografi ile ultrasonografi kombinasyonundan (%48-%63) daha duyarlı (%90-%93) olduğu

görülmüştür. MR görüntülemesi ile tespit edilen meme kanserlerinin %31 ila %52'si sadece MR görüntülemesi ile tespit edilmiştir (58).

Ülkemizde TRD'nin 2018 de yayınlamış olduğu kılavuza göre meme MRG endikasyonları aşağıda belirtilmiştir:

a) Yüksek riskli olgularda tarama

- Kendisinde veya birinci derece akrabalarında genetik testler ile BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonu saptanan olgular.
- İstatistiksel risk modellerinde >%20 ömür boyu risk saptanan olgular.
- 10-30 yaşlar arasında mediasten bölgesine yüksek doz radyoterapi uygulanan olgular
- Kendisinde ya da birinci derece akrabalarında Li Fraumani, Cowden sendromu gibi yüksek riskli hastalıklar saptanan olgular
- Multipanel genetik testlerde %20'den fazla meme kanseri riski oluşturan mutasyonlar tanımlanan olgular

b) Meme kanseri tanısı almış olgular

- Meme koruyucu cerrahi düşünülen ancak dens meme yapısı nedeniyle mamografik değerlendirmenin sınırlı olduğu olgularda multisentrik / multifokal odakların gösterilmesi ve karşı memenin değerlendirilmesi amacı ile
- Meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi uygulanacak olgularda pektoral fasya, pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu kuşkusu varsa.
- Eksizyonel biyopsiden sonra, patolojik inceleme sonucu cerrahi sınırdaki tümörü bulunan veya operasyon öncesi detaylı incelemesi olmayan olgularda, rezidüel tümörün, multisentrik/multifokal odakların saptanması amacı ile (böylece re-eksizyon ya da mastektomi kararının verilmesine yardımcı olur.)
- Lokal ileri meme kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi alan olgularda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla.

c) Klinik ya da radyolojik olarak karar verilemeyen olgularda ek görüntüleme yöntemi olarak

- Meme kanseri açısından kuşku taşıyan, ancak ultrasonografi ya da mamografi ya da fizik muayene bulguları ile karar verilemeyen ve biyopsi yapılamayan olgularda tanı koyma amacı ile (fizik muayene bulguları kuşkulu ancak mamografik ve sonografik olarak tümör gösterilemeyen olgular, mamografilerde tek pozisyonda yapısal distorsiyonu bulunan ancak sonografik karşılığı bulunamayan olgular gibi.).
- Daha önce meme kanseri nedeni ile opere olmuş, mamografik veya sonografik olarak kuşkulu bulgusu olan olgularda, skar dokusu ile nüks tümör ayırımında
- Daha önce meme kanseri nedeni ile opere olan ve rekonstrüksiyon uygulanan olgularda (rektus abdominis, latismus dorsi, gluteal flap uygulanan) nüksün değerlendirilmesinde, mamografi ve US ile sonuca ulaşamamışa.
- Patolojik meme başı akıntısı olan hastalarda mamografi ve US ile tanıya ulaşamamışa.
- Primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan olgularda mamografi ve US ile tanıya ulaşamamışa (Negatif meme MRG incelemesi mastektomi seçeneğini ortadan kaldırabilir.)
- Memeye yapılan estetik uygulamalar nedeniyle değerlendirilmesi güçleşmiş olgularda (memenin değerlendirilmesi için mamografi ile birlikte, implant bütünlüğünün değerlendirilmesi için tek başına kullanılabilir.)

d) Özel durumlar

- Daha önce yapılan biyopsilerde Lobüler karsinoma in situ, Atipik lobüler hiperplazi ve atipik duktal hiperplazi saptanan olgularda mamografiye ek olarak tarama amaçlı kullanılması yönünde literatürde bilgi birikimi mevcuttur.

Meme MRG'de yüksek maliyetin olması, bazı merkezlerde bulunmaması, görüntüleme işleminin uzun sürmesi, kontrast madde kullanımı ve yanlış pozitiflikler

karşılaşılan zorluklar arasındadır. Yanlış pozitif sonuçlar gereksiz ekstra görüntülemeler ve biyopsiye neden olmaktadır (59).

Meme MRG çekim tekniği ve hasta hazırlanışı

Uygun yağ baskılama yapılabilmesi, daha iyi manyetik alan homojenitesi sağlanması ve daha az hareket artefaktı olması nedeni ile meme MRG incelemesinin yüksek teslali cihazlarda (1.5 Tesla ve üstü) yapılması uygun olur. Tüm incelemelerde meme koili kullanılmalıdır. 30 yaş altı yüksek riskli olduğu kanıtlanmış kadınlarda MRG tek başına tarama amaçlı kullanılabilir. Rutin popülasyonda tarama amaçlı olarak MRG kullanılmaz. Siklusun sekretuar fazında parankimal kontrastlanma artabilir ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle inceleme mümkünse siklusun 2. haftasında (7-14. günler) uygulanmalıdır. Ancak meme kanseri nedeniyle tedavi planlanan olgularda bu şart aranmaz. HRT kullanan olgularda incelemenin HRT kesildikten 6 hafta sonra yapılması tetkikin doğruluğunu artırır. Benzer şekilde operasyondan sonra 3-6 ay, radyoterapiden sonra 9-18 ay beklenmesi yanlış pozitif sonuçları azaltır. İnceleme asimetrik bulguların daha iyi değerlendirilebilmesi amacıyla bilateral yapılmalıdır. Görüntüleme planı ya aksiyal ya da sagittal olmalıdır. Meme MRG, dinamik kontrastlı bir incelemedir. Prekontrast ve birden fazla postkontrast görüntü alınarak kinetik analiz yapılmalıdır. Lezyonun kinetik özellikleri, görsel olarak veya zaman-sinyal eğrisiyle değerlendirilebilir. Yüksek uzaysal çözünürlük elde etmek için kesit kalınlığı en fazla 3 mm, piksel çözünürlüğü ise en fazla 1 mm olmalıdır. Tümör ile çevre parankim arasındaki kontrast farkını artırmak için yağ baskılama, substraksiyon veya her ikisi birlikte kullanılmalıdır. Meme MRG taramasında kontrast madde kullanımı gereklidir. Ancak, sadece silikon implant olgularında implant rüptürünün değerlendirilmesi için kontrast madde kullanılması gerekmemektedir. Standart doz, 0.1 mmol/kg olarak bolus şeklinde 2-3 ml/sn hızla uygulanmalı ve bunun ardından 20-30 ml serum fizyolojik verilmelidir. Field of view (FOV) aksillayı da dahil edecek şekilde klavikuladan inferior meme katlantısına dek uzanmalıdır (60).

Ülkemizde TRD 2018 kılavuzuna göre önerilen temel meme MRG sekansları; aksiyel T1 ağırlıklı (T1A) yağ baskısız, kısa zamanlı uyarılmış ölçüm(STIR) veya yağ baskısız hızlı spin-eko (FSE) T2 ağırlıklı (T2A), 3D gradient eko (GRE) yağ baskılı

aksiyel veya sagittal planda dinamik kontrastlı incelemelerdir. Birçok klinikte olduğu gibi kliniğimizde de rutin sekanslara ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) de yapılmaktadır. Ayrıca gereklilik halinde perfüzyon ve spektro incelemeler de yapılabilmektedir.

Lezyonların kontrastlanma paternine göre 3 farklı kinetik eğrisi mevcuttur. Malign lezyonlar genelde hızlı kontrast alımı (uptake) ve hızlı boşalma (washout) gösterirler (tip 3 kinetik eğrisi). Bunu sebebi yüksek vaskülarizasyonlu olmalarıdır. Benign lezyonlar genelde yavaş ve devamlı kontrast alımı gösterirler (tip 1 kinetik eğrisi). Hızlı kontrast tutulumu gösterip daha sonra plato fazında devam eden lezyonlar ise benign veya malign olabilir (tip 2 kinetik eğrisi). Fakat bu kontrastlanma paternleri tek başına anlam ifade etmez ve mutlaka diğer sekanslardaki morfolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmelidir (61).

DAG meme değerlendirmesinde hem tamamlayıcı hem de alternatif bir teknik olarak ortaya çıkmıştır (62). Hücresel yoğunluğa bağlı olarak su moleküllerinin hareketinde izlenen değişikliğe bağlı ortaya çıkan kontrastsız bir incelemelerdir. DAG'ın kontrastlı meme MRG incelemelerine dahil edilmesi görüntülemenin özgüllüğünü artırmaktadır. 14 çalışmanın meta-analizi, DAG ile dinamik kontrastlı MR (DCE-MR) için %91,6 ve %85,5'lik birleştirilmiş duyarlılık ve özgüllük gösterdi; tek başına DAG (%86 ve %75,6) ve DCE-MR'den (%93,2 ve %71,1) üstündü (25). Bu bulgular, multiparametrik MRG ile lezyon karakterizasyonunun iyileştirildiğini öne süren diğer çalışmalarla uyumludur (63).

Meme MRG raporlaması bir standarda bağlanmak amacıyla ACR tarafında kategorize edilmiştir (tablo3)(55).

Tablo 3: ACR- 2013 BI-RADS-MRG raporlama şeması

Fibroglandular doku miktarı	Tama yakın yağlı Dağınık fibroglandüler Heterojen fibroglandüler Yoğun fibroglandüler	
Arka plan parankim kontrastlanması	Seviye	Minimal Hafif Orta Belirgin
	Simetrik veya asimetrik	
Fokus		
Kitle	Şekil	Oval Yuvarlak İrregüler
	Sınır	Düzensiz sınır Düzensiz sınırlı - İrregüler - spiküle
	İnternal kontrastlanma paterni	Homojen Heterojen Çepersel Koyu internal septasyonlar
Kitlesel olmayan kontrastlanma	Dağılım	Fokal Lineer Segmental Bölgesel Multiple bölgesel Difüz
	İnternal kontrastlanma paterni	Homojen Heterojen Kümelenmiş Halka tarında kümelenmiş
İntramamaryan lenf nodu		
Deri lezyonları		
Kontrastlanmayan bulgular	Prekontrast T1 yüksek duktus sinyali Kist Postoperatif koleksiyon(seroma veya hematoma) Tedavi sonrası cilt kalınlaşması ve trabeküler kalınlaşma Kontrastlanmayan kitle Yapısal distorsiyon Sinyal kaybı(yabancı cisim, klips)	

Eşlik eden bulgular	Meme başı retraksiyonu Meme başı invazyonu Cilt retraksiyonu Cilt kalınlaşması Cilt invazyonu - Direkt invazyon - Enflamatuvar kanser Aksiller lenfadenopati Pektoral kas invazyonu Göğüs duvarı invazyonu Yapısal distorsiyon	
Yağ içeren lezyonlar	Lenf nodları -normal -anormal Yağ nekrozu Hamartoma Yağ içeren Postoperatif seroma veya hematoma	
Lezyon lokasyonu	Lokasyon Derinlik	
Kinetik eğri değerlendirilmesi	Başlangıç fazı	Yavaş Orta Hızlı
	Gecikmiş faz	Persitan Plato Yıkanmış (washout)
İmplant	İmplant materyali ve lümen tipi	Salin Silikon -intakt - rüptüre Diğer implant materyalleri Lümen tipi - Tek - çift - diğer
	Lokasyonu	Retrograndular Retropektoral
	Anormal kontur	Fokal taşma
	İntrakapsular silikon bulguları	Radial katlantı Subkasüler çizgi Anahtar deliği bulgusu Linguin bulgusu
	Ekstrakapsüler silikon	Meme Lenf nodu
	Su damlası	
	İmplant çevresi sıvı	

BI-RADS kategorizasyonu

BI-RADS -0; ek görüntüleme gereklidir

BI-RADS -1; lezyon saptanmadı.

BI-RADS -2; benign lezyon

BI-RADS-3; muhtemelen benign, \geq %0 ama \leq %2 malignite olasılığı mevcuttur. Kısa intervaller ile takibi gerekir(6 ay'lık takip)

BI-RADS -4; şüpheli, biyopsi gerekir. $>$ %2 ama $<$ %95 malignite olasılığı mevcuttur.

Ultrason ve mamografide: BI-RADS -4A düşük şüpheli malignite riski

BI-RADS-4B orta şüpheli malignite riski

BI-RADS -4C yüksek şüpheli malignite riski

BI-RADS- 5; yüksek oranda maligniteyi düşündürür, biyopsi gerekir. \geq %95 malignite olasılığı mevcuttur.

BI-RADS -6; malignitesi histopatolojik olarak kanıtlanmış (55).

4.6.6 MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanserinde tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi, hormonal terapi, adjuvan ve NAK, hedefe yönelik tedavi yer almaktadır. Meme kanseri tedavisi hastalığın evresine, patolojisine, hasta tercihinine ve tedavi için sahip olunan imkanlara göre değişiklik göstermektedir. Temel olarak meme kanseri tedavisi erken evre meme kanseri, lokal ileri meme kanseri (LİMİK) ve metastatik meme kanseri olarak 3 farklı aşamada değerlendirilir (2).

Erken evre meme kanseri 5 cm'den küçük ve klinik olarak lenf nodu negatif olan hasta grubudur. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi ve moleküler subtipine göre hormonal tedavi veya kemoterapi yer alır. Cerrahi tedavide meme koruyucu cerrahi (MKC) veya total mastektomi tercih edilir. Ameliyat sırasında sentinel lenf bezi biyopsisi yapılır. Ekstranodal yayılım olmadan 2 ila 3 aksiller lenf nodu mikroskopik olarak pozitifse başka aksiller cerrahiye gerek yoktur. $>$ 3 pozitif lenf nodu veya ekstranodal yayılımı olan hastalarda tamamlayıcı aksiller diseksiyon veya aksiller radyasyon yapılır. HR pozitif tümörlerde kemoterapiye başlama kararı

genomik analizle yapılan risk sınıflandırmasına bağlı olarak alınır (64). 1 cm'den büyük HER2 pozitif hastalarda anti-HER2 tedavileri (ör; trastuzumab) verilir. 1 cm'den büyük triple negatif tümörlerde sistemik kemoterapi uygulanır. Tüm hormon pozitif hastalarda aromataz inhibitörleri veya anti-östrojen tedavileri uygulanır. MKC sonrası lokal rekürrensi azaltmak için radyoterapi uygulanır (64). Erken evre triple negatif ve HER2 pozitif hastalarda neoadjuvan kemoterapi kullanımı klinisyenler tarafından gittikçe artmaktadır (65).

LİMK 5 cm'den büyük veya klinik olarak lenf nodu tutulumu olan hasta gruplarından oluşur. LİMK'li hastaların çoğu, ek cerrahi ve radyasyon tedavisi ile birlikte bir tür neoadjuvan tedavi alırlar. LİMK'li hastalar tipik olarak başlangıçta bir meme MR'ına tabi tutulur. Tümörler tedaviden sonra küçülüp kaybolabileceğinden, primer tümöre kemoterapiye başlamadan önce radyografik olarak saptanabilir belirteçler yerleştirilmelidir (2).

Kemoterapi rejimleri, tümör patolojisine (örneğin, hormon reseptörü pozitif, HER2 pozitif veya triple negatif), hastanın yaşına, fiziksel durumuna ve mevcut kaynaklara göre değişir. Neoadjuvan kemoterapinin hedefleri primerin boyutunu küçültmek, mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmak ve tümörün kemoterapiye yanıtına dayalı olarak hastalık biyolojisini değerlendirmektir. Neoadjuvan kemoterapiden sonra kemoterapiye yanıtı değerlendirmek ve ileri tedaviyi belirlemek için meme ve aksilla görüntüleme tekrarlanır. Aksiller lenf nodu tutulumu olan hastada tedaviye yanıtı bakmaksızın aksiller diseksiyon uygulanır. Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ise sentinel lenf nodu biyopsisi yapılır (64).

Bir meta-analize göre aynı ilacı kullanan sistemik adjuvan ve NAK'larda klinik sonuçlar arasında belirgin fark saptanmamıştır. NAK alan hastalarda meme koruma oranı daha iyidir. Ancak NAK ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranının daha yüksek olduğunu açıklayan veriler de mevcuttur (66).

NAK sonrası patolojik tam yanıtın prognoz üzerinde büyük etkisi vardır. NAK sonrası radyolojik tam yanıt veren ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda cerrahi tedavi gerekliliği sorgulanmakta olup bu yönde çalışmalar devam etmektedir (67).

Metastatik meme kanserlerinin tedavisinde kemoterapi, hormon tedavisi, hedefe yönelik tedavi ve immunoterapinin yer aldığı sistemik tedaviler kullanılır (64).

Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi

NAK sonrası rezidü kitlesi bulunan hastalarda adjuvan kemoterapi tedavisi kullanılmaktadır. Triple negatif ve HER2 pozitif hasta gruplarında NAK sonrası %50'ye varan patolojik tam yanıt (pCR) oranları mevcuttur. Bu hasta gruplarında rezidü bulunması durumunda adjuvan kemoterapi sıklıkla uygulanmaktadır (68).

Görüntüleme yöntemleri arasına NAK'a yanıtı değerlendirmede en iyi yöntem MRG'dir (3).NAK sonrası tümörler tam yanıt, kısmi yanıt, stabil yanıt, progrese hastalık kategorilerinde radyolojik olarak değerlendirilir. Tam yanıtlı hastalarda tedavi sonrası tümör lojunun değerlendirilebilmesi için tedavi öncesi USG'de ve MMG'de görülebilen MRG uyumlu işaretleme yapılmalıdır. NAK sonrası MRG değerlendirmelerine lezyonun kinetik eğrilerinde tip III'ten tip I'e doğru değişim gösterdiği ve ADC değerlerinde artış saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (66). Tam yanıtlı olgularda lezyon lojunda kontrastlanma görülmez veya parankim ile benzer kontrastlanma izlenir. Standart kontrastlı meme MRG'nin DAG ile birlikte değerlendirilmesinin yanıt değerlendirme başarısını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3).

5.GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Etik kurul onayı

Tez çalışmamız İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde retrospektif olarak değerlendirilen hastaları içermekte olup İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 12.07.2023 tarihli 2023/103 numaralı kararıyla onay aldı.

5.2 Hasta seçimi, görüntülerin elde edilmesi ve verilerin toplanması

Çalışmamız İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma hastanesinde monosentrik ve retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastanemizde 2018-2023 yılları arasında patolojik tanı alıp NAK almış, NAK öncesi ve sonrası MRG'leri bulunan, Hastanemizde opere olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri aşağıda belirtildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 2018 ve 2023 yılları arasında hastanemizde meme kanseri tanısı almış hastalar
- 18 yaşından büyük olan hastalar
- Kadın hastalar
- Neo adjuvan kemoterapi almış hastalar
- Neo adjuvan kemoterapi öncesi ve sonrasında meme MRG görüntüleri bulunan hastalar
- Neoadjuvan kemoterapi sonrası hastanemizde opere olmuş ve patolojik yanıtın belirtildiği hastalar

Hariç bırakılma nedenleri:

- 18 yaşından küçük hastalar
- Erkek hastalar
- Neo adjuvan kemoterapi almamış hastalar

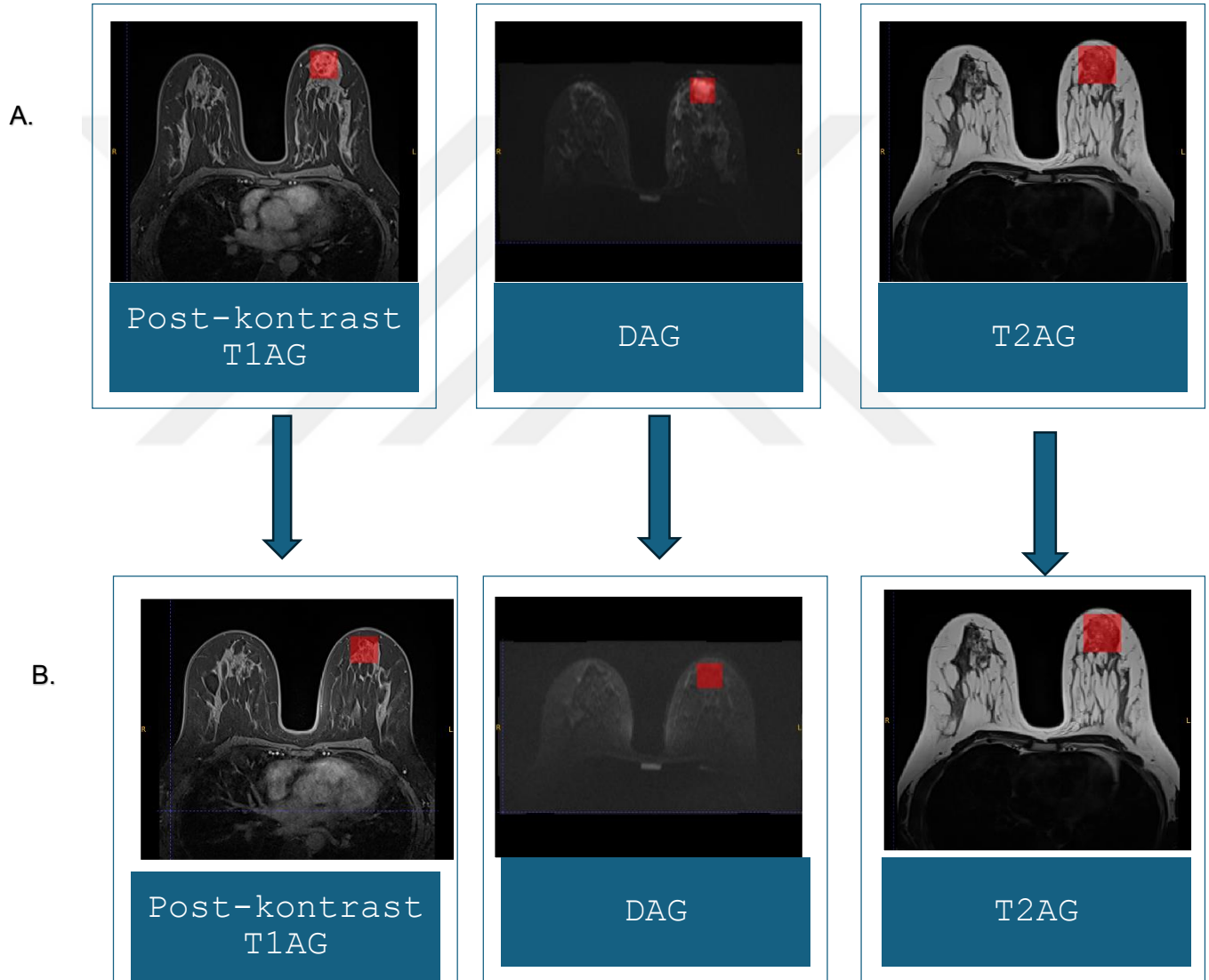
- Neo adjuvan kemoterapi öncesi veya sonrası MRG görüntülemeleri bulunmayan hastalar
- Neo adjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtın belirtilmediği hastalar
- Neo adjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası MRG görüntülemelerinin farklı cihazlarda yapıldığı hastalar

Hastaların MR görüntülemeleri, 1.5 Tesla MR görüntüleme ünitesinde (Magnetom Amira and Synmpphony, Siemens Healthineers, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hastalar yüzüstü pozisyonda, meme koil kullanılarak çekime alındı. MR görüntülerinden FSE T2AG, b800, DAG, yağ baskılı kontrast sonrası 180. saniye görüntüler işaretleme için kullanıldı. Kontrastlı görüntüler için 0.1 mmol/kg dozunda gadobutrol (Gadovist®, Bayer, Almanya) ve gadoterat (Clariscan®, GE Healthcare, Norveç) hızlı bolus enjeksiyonu ve ardından 2 mL/s hızında 10 mL salin yıkaması gerçekleştirilerek elde edildi. Kontrast madde enjeksiyonunun ardından 180. saniye görüntüler YZ algoritmasını beslemek için ayrıldı.

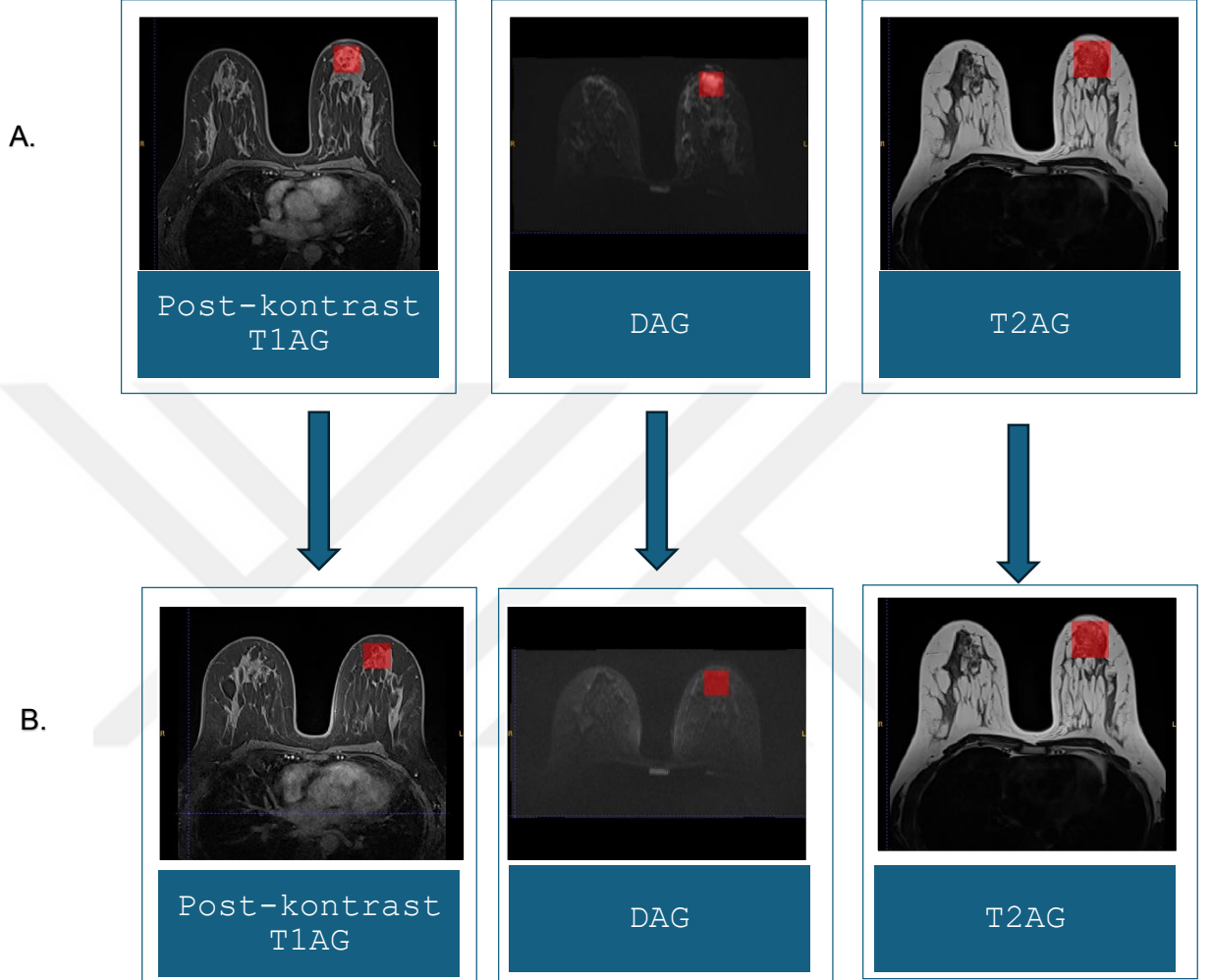
Hastanemizde 2018-2023 opere olmuş ve NAK almış 242 hasta mevcuttur. Bu hasta grubunda NAK öncesi ve sonrası görüntülemeleri hastanemizde bulunan 170 hasta mevcuttur. Çalışmaya dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri göz önünde tutularak 103 hasta dahil edilmiştir. 103 hastanın 13'ünde unilateral memede birden fazla lezyon, 90 hastada soliter lezyon mevcuttur.

Elde edilen görüntüler IMV anonimizer adlı programda anonimize edildi. Bu aşamada tüm etiketler ortadan kaldırıldı ve kişisel veri güvenliği kanununa uygun şekilde davranıldı. Daha sonrasında hastalara numaralar atandı. Görüntülemelerdeki tüm sekanslar arasından FSE T2AG, DAG ve postkontrast 180.sn yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler ayıklandı. Hastaların lezyonları 3 ayrı sekansta ITK-SNAP 4x açık kaynak kodlu program üzerinde kesit-kesit Bounding box yöntemi ile segmente edildi. Segmentasyon işlemi lezyonun tamamını içine alan en küçük boyuttaki kutucuklar şeklinde lezyonun bulunduğu tüm sekanslarda yapıldı. Patolojik tam yanıt olmayan hastalarda NAK sonrasındaki görüntülerde lezyonlar tedavi öncesindeki lezyon boyutlarından bağımsız olarak segmente edildi. Patolojik tam yanıtlı hastalarda ise

tedavi sonrasında lezyonun görülme olasılığı düşük olması ve standardize segmentasyon yapmak amacıyla NAK tedavisi öncesindeki lezyonun yeri ve boyutu aynı olacak şekilde segmente edildi. Patolojik tam yanıt (pCR) hastalarında NAK sonrası görüntülerde yüksek oranda lezyon izlenmediğinden standardize etmek amacıyla bu yöntem uygulandı.



Şekil 2. Patolojik tam yanıtli hastada NAK öncesi ve sonrası segmentasyon A. Pre-NAK görüntüler, B. Post-NAK görüntüler



Şekil 3. Patolojik tam yanıt olmayan hastada NAK öncesi ve sonrası segmentasyon
A. Pre-NAK görüntüler, B. Post-NAK görüntüler

Hastaların yaşı, östrojen ve progesteron reseptörü varlığı, c-erb-B2 (her2/neu) ekspresyonu, moleküler subtipleri, ki67 düzeyi, operasyon sonrası elde edilen lenf nodu sayıları, metastatik lenf nodu sayıları, tedavi sonrası patolojik olarak tümör hücrelerinin olmayıp DCIS varlığı not edildi.

Biri 30 yıllık meme radyolojisi deneyimi bulunan diğeri 5 yıllık radyoloji deneyimi bulunan 2 radyolog tarafından hasta görüntüleri kör ve randomize olarak değerlendirildi. Değerlendirme 3 sekansta yapıldı radyolojik olarak tam yanıt var ve

yok olarak 2 kategoride yapıldı. Görüntüler NAK öncesi ve sonrasında elde olunmuş 3 sekanda (DAG, T2 vE post kontrast 3.dk) değerlendirilip ortak sonuç olarak not edildi. Radyologlar birbirinden bağımsız olarak, yapay zeka değerlendirme sonuçlarından habersiz, patoloji sonuçlarını ve moleküler subtiplerini bilmeksizin görüntüleri değerlendirdi.

NAK sonrası, cerrahi olarak elde edilen spesimenlerde yapılan patolojik yanıt durumları Miller Payne sınıflamasına göre yapıldı (69). Bu sınıflamaya göre 5 adet kategori vardır. Grade 5 kategorideki veriler tam yanıt olarak kabul edilmiş olup diğer 4 kategori tam yanıt olmayan kabul edildi. Yapay zeka verileri ve her iki radyoloğun yaptığı radyolojik yanıt değerlendirmesi, Miller Payne sınıflandırmasına göre elde edilen patolojik yanıt kategorileriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

5.3 Yapay zeka algoritması

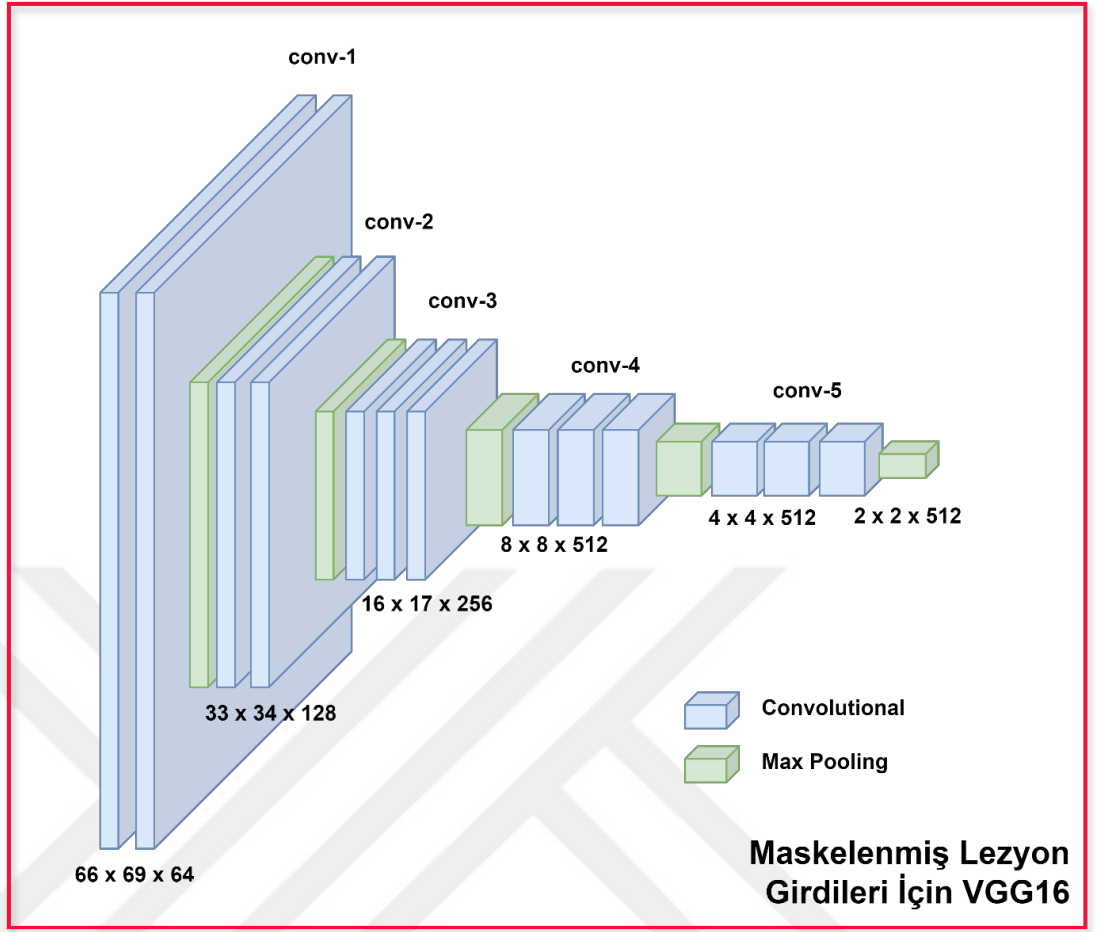
Bu tezde meme kanserli hastalara uygulanan NAK sonucu olan patolojik yanıtın, tedavi öncesi ve sonrası çekilen meme MR görüntüleri üzerinden eğitilen yapay zeka yazılımı ile tahmin edilmesi amaçlandı. Bu amaçla derin ağ modelini eğitebilmek adına tek merkezde 103 adet hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası olacak şekilde post-kontrast T1AG, T2AG ve DAG görüntüleri alındı. Alınan bu görüntüler üzerinde klinik çalışmalar yapılarak radyolojik yanıtlar oluşturuldu. Ayrıca tedavi sonrası hastaların ameliyat materyalleri patolojik olarak incelenerek patolojik yanıtlar da elde edildi. Çalışma sonucunda hem patolojik yanıtı elde etme başarımı, hem de radyologlarca yapılan yanıt tahmininin performansı ölçülerek karşılaştırıldı. Elde edilen radyolojik görüntülerden, çalışmaya uygun bulunan 103 hasta verisinin 31 adedi patolojik olarak tam yanıt, kalan 72 adedi ise tama yakın yanıt, kısmi yanıt veya yanıtı olarak değerlendirildi. Bu çalışmamızda tam yanıt ayırımı yapabilmeyi hedeflediğimiz için 31 tam yanıtı sahip hasta ile 72 tam yanıtı olmayan hasta sınıfları oluşturuldu. Oluşturulan veri setleri ön işlemlerden geçirilmiş ve derin öğrenme ile sınıflandırıldı. Derin öğrenme için 2014 yılında Oxford Üniversitesi'nden Visual Geometry Group (VGG) tarafından geliştirilen evrişimli sinir ağı (CNN) modelinden faydalanıldı.

5.3.1 Veri hazırlama

Hastalardan görüntüleme teknikleriyle elde edilen DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatındaki görüntü kesitleri üzerinde, alanında uzman radyologlarca lezyonlar tespit edilerek lezyon bölgeleri işaretlendi. Görüntü kesitlerinin bulunduğu DICOM dosyaları ve işaretleme bölgelerinin bulunduğu NII (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) işaretleme dosyaları python programlama dilinde okutularak eşleştirildi ve görüntüler üzerinde işaretleme istenen bölgeler maskelendi. Bunun yanında görüntü dosyaları piksel değerleri 0-1 aralığına MinMax yöntemi ile normalleştirildi. Normalleştirilen görüntü dosyaları ile maskelemeler birleştirilerek lezyon görüntülerinden bir veri seti oluşturuldu. Tüm lezyon kesitleri sıfır dolgusu ile aynı boyuta getirildi ve oluşan 3 boyutlu lezyon veri setleri rasgele eğitim, doğrulama ve test bölümlerine ayrıldı (random state=1453). Eğitim için 57 hasta (17 tam yanıt), doğrulama için 20 hasta (6 tam yanıt) ve son olarak test verisi için ise 26 hasta (8 tam yanıt) verisi seçildi. Bu tarz çalışmaların çoğunda olduğu gibi oluşturduğumuz veri setinde de dengesiz dağılım olduğu için eğitim veri setinde veri artırma uygulandı. Bu sebeple eksik olan sınıf için (tam yanıt) görüntüler rasgele açılarda çevrilerek ağı tekrar uygulandı.

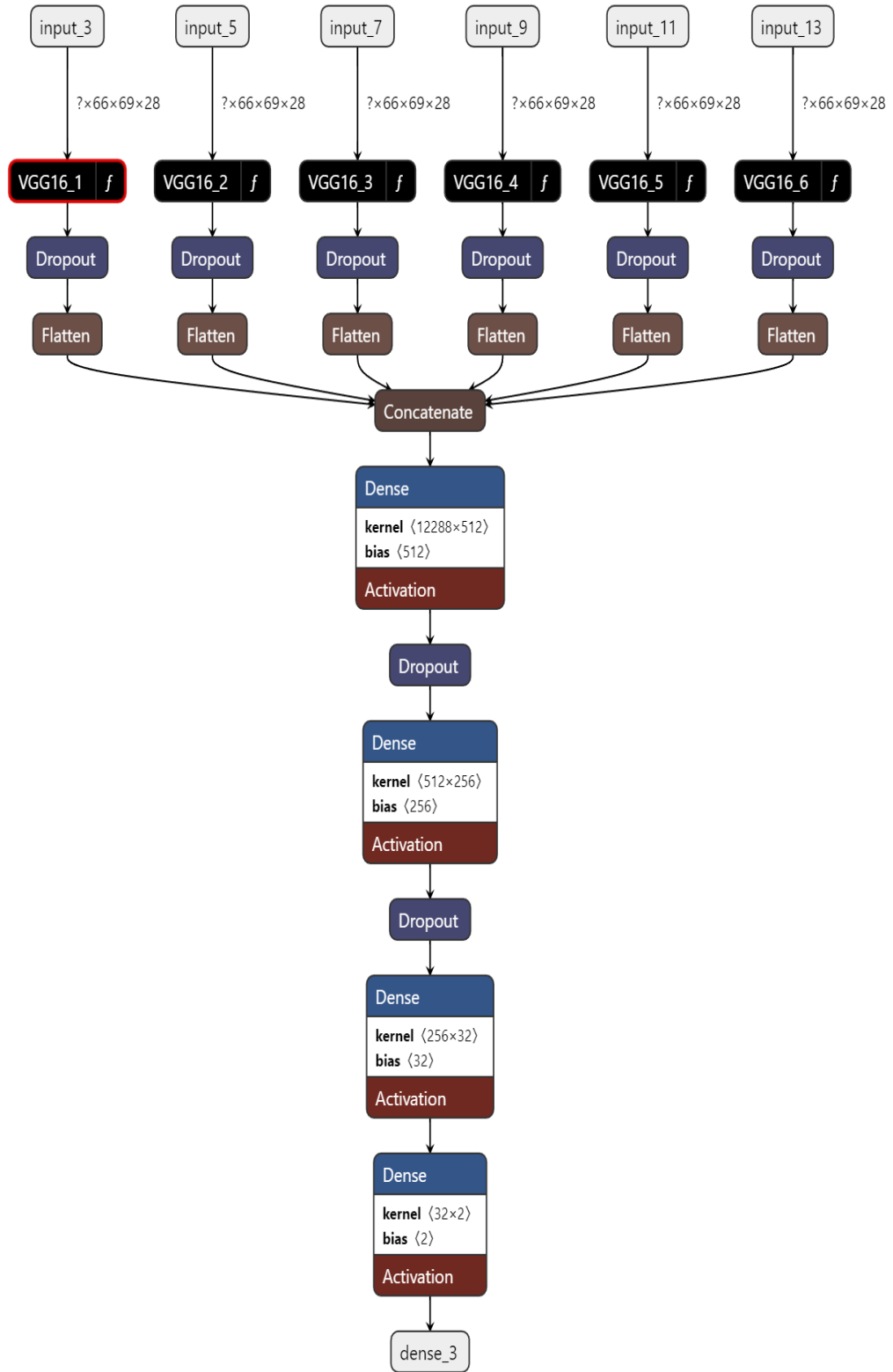
5.3.2 Derin öğrenme ağ modeli

Neoadjuvan tedavisinin patolojik yanıt kestirimini gerçekleştirebilmek için Oxford Üniversitesinin görüntü tanıma görevleri için önceden eğitilmiş olduğu VGG16 mimarisi referans alınarak yüksek başarılı bir model tasarlandı. Öğrenme aktarımı olarak da bilinen, önceden eğitilmiş VGG16 ağı modelimize dahil ederek az veri ile yüksek performanslı derin öğrenme modeli üretebilmek amaçlandı. Önceden eğitilmiş 14.729.088 parametrelili 6 adet VGG16 ağı üzerine lezyonlara ait maskelenmiş ve ön işlemlerden geçirilmiş görüntüler tedavi öncesi ve sonrası olacak şekilde farklı VGG16 modellerine girilmiş ve çıkışları birleştirilerek 6.431.586 eğitilebilir parametreye sahip derin ağ uygulanmıştır. Bu sayede 94.806.114 parametreye sahip bir ağ modeli ile çalışılabilir. Görüntü üzerinde sınıflama başarımı yüksek olan VGG16 ağı sayesinde de yüksek başarılı sonuçlar elde edildi.



Şekil 4: Önerilen Öğrenme Aktarımlı Derin Ağ Modeli İçin VGG16 Modeli

VGG16 ağları ile işlenen, tedavi öncesi ve sonrası lezyon görüntülerinin her birinden 12.288 farklı öznelik elde edildi (Şekil 4). Elde edilen bu öznelikler derin ağ üzerinde sınıflandırıldı. Tam bağlantılı derin ağ modelinde 512, 256 ve 32 nörona sahip 3 katman kullanıldı (Şekil 5). Bu kadar az nöron ile yüksek başarımlı elde edilebilmesinin sebebi ise VGG16 ağlarının görüntü sınıflandırmadaki yüksek başarımlıdır. Yüksek başarımlı sağlayan derin öğrenmenin getirdiği, ağın eğitim veri setini çok iyi öğrenip test veri setinde yüksek başarımlı göstermemesi durumu olarak da bilinen ezber problemi ise yüksek unutmaya faktörünün (Dropout) ağın pek çok katmanında kullanılması ile kaldırıldı. Bu sayede eğitim ve doğrulama verisi üzerinde olduğu gibi test verisinde de radyolojik yanıtta daha iyi bir başarımlı değerine ulaşılabilir.



Şekil 5 – Derin Öğrenme Modeli Blok Şeması

5.4 İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS Statistics 26 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenin merkezi eğilim ölçüsü için ortalama merkezi dağılım ölçüsü için standart sapma değerleri verildi. Ki67'nin tam yanıtı kestirim etkisi alıcı çalışma karakteristiği (ROC) analizi ile araştırıldı ve youden indeksine göre en uygun kesim değeri belirlendi. Bu değere göre dikotom değişken oluşturularak bağımsız kategorik değişkenlere dahil edildi. Bağımsız değişkenler çapraz tabloları sayı ve yüzdeler halinde hazırlandı, patolojik yanıt gruplardaki dağılım farkına Chi-Square testi ile bakıldı, Yates düzelmesi kullanıldı, beklenen değeri karşılamayan durumlarda Fisher's Exact Test yöntemi uygulandı. Sebep sonuç ilişkili ve anlamlı çıkan sonuçlarda tek değişkenli ODDS Oranları 95%CI ile hesaplandı. Bu değişkenler çok değişkenli "Logistic Regression" analizine bağımsız değişkenler olarak dahil edildi ve Backward Stepwise (Wald) yöntemi ile çok değişkenli ODDS oranları hesaplandı. Tam yanıt değerlendirmesi radyolojik ve patolojik (altın standart) olarak çaprazlandı tanısal test değerleri (sensitivite, spesivite vb.) 95%CI ile hesaplandı. Bağımlı kategorik değişkenlerde Mc Nemar testi uygulandı, Cohen Kappa uyum katsayıları hesaplandı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı $\alpha:0,05$ alındı ve çift kuyruklu test edildi.

6.BULGULAR

6.1 Hastaların ve Lezyonların Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 103 hastanın 72'si (%69.9) patolojik tam yanıt olmayan, 31'i (%30.1) patolojik tam yanıt olan hasta grubunu oluşturmaktadır.

Hastaların yaşları 24 ve 75 yaş aralıklarında değişmektedir. Ortalama yaş 54.5 (± 10.9) hesaplandı. Tam yanıt olanlarda ortalama yaş 55.1 (± 9.1), tam yanıt olmayanlarda 54.1 (± 10.3)'di.

Hastaların 74'ünde (%71,8) ER pozitif, 29'unda (%28,2) negatiftir. ER negatif 29 hastanın 20'sinde (%69) patolojik tam yanıt görülürken ER pozitif olan 74 hastanın 11'inde (%14,9) patolojik tam yanıt izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). ER negatif olan hastaların pozitif olanlara göre patolojik tam yanıt görülme olasılığı 12.7 kat daha fazladır (OR: 12.7 [4.6-35], $p < 0.001$) (Tablo 6).

Hastaların 71'inde (%68.9) PR pozitif, 32'sinde (%31.1) negatiftir. PR negatif 32 hastanın 18'inde (%56) patolojik tam yanıt görülürken PR pozitif olan 71 hastanın 13'ünde (%18) patolojik tam yanıt izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). PR negatif olan hastaların pozitif olanlara göre patolojik tam yanıt görülme olasılığı 5.7 kat daha fazladır (OR:5.7 [2.3-14.4], $p < 0.001$) (Tablo 6).

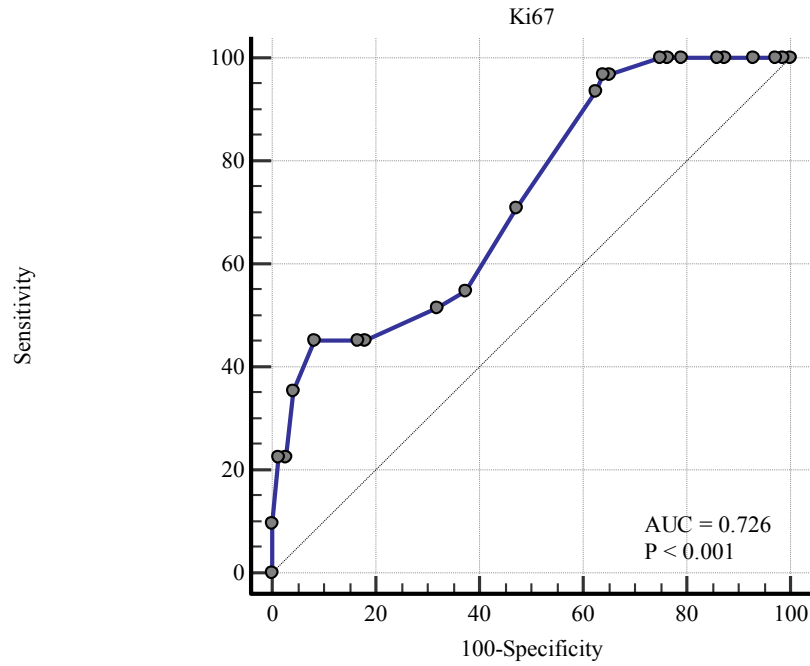
Hastaların 26'sında (% 25,2) c-erb-B2 ekspresyonu (HER2) pozitif , 77'sinde (%74,8) negatiftir. C-erb-2 pozitif 26 hastanın 14'ünde (%54) patolojik tam yanıt görülürken c-erb-B2 negatif olan 77 hastanın 17'inde (%22) patolojik tam yanıt izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.005$). C-erb-2 pozitif olan hastaların negatif olanlara göre patolojik tam yanıt görülme olasılığı 4.1 kat daha fazladır (OR:4.1 [1.6-10.5], $p = 0.003$) (Tablo 6).

Ki-67 skoru luminal A ve luminal B moleküler subtiplerinin ayrımında etkili bir faktör olup güncel verilerde luminal A'da Ki-67 % 20 nin altında kabul edilir. Hasta grubumuzda Ki-67 skorumuzun ortalama değeri %36.2 (± 21.3)'dir. Hastaların 77'sinde (%74.8) %20'nin üzerinde, 26'sında (%25.2) %20'nin altındadır ($p = 0,002$) (Tablo 6). Çalışmamızda ROC analizi kullanılarak yapılan istatistiksel değerlendirmede cut-off değeri %50 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Ki-67 değeri %50'nin üstünde olan 20 hastanın 14'ünde (%70) patolojik tam yanıt görülürken

%50'nin altında olan 83 hastanın 17'sinde (%20) patolojik tam yanıt görüldü ($p<0.001$). Ki-67 değeri %50'nin üstünde olan hastalarda altında olan hastalara kıyasla patolojik tam yanıt görülme olasılığı 9.1 kat daha fazladır (OR 9.1 [3-27.1], $p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 4: ROC Analizi, Ki67'nin Patolojik Tam Yanıt için en uygun kesim değeri (cut off).

	N	Patolojik Tam Yanıt		AUC (95%CI)	P _(Area=0.5)	Youden index J	Cut Off
		Pozitif Grup	Negatif Grup				
				0.726 (0.629-			
Ki67	103	31 (30.1%)	72 (69.9%)	0.809)	<0.0001	0.368	>50



Tablo 5 : Patolojik Tam Yanıt ve Moleküler Subtipler Arasındaki Dağılım			
Moleküler Subtip	Patolojik Tam Yanıt Var	Patolojik Tam Yanıt Yok	Toplam
Her 2 (+)	6 (75,0%)	2 (25,0%)	8
Triple negatif	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15
Luminal B / Her 2 (+)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	18
Luminal B / Her 2 (-)	9 (16,7%)	45 (83,3%)	54
Luminal A	0 (0,0%)	8 (100,0%)	8
Toplam	31 (30,1%)	72 (69,9%)	103

Hasta grubumuzun 8'i Her2(+), 15'i triple negatif, 18'i Luminal B / Her2 (+), 54'ü Luminal B / Her2 (-), 8'i Luminal A moleküler subtiplerinden oluşmaktadır. Hastalarımızın büyük çoğunluğu Luminal B / Her2 (-) grubundan oluşmaktadır. Patolojik tam yanıt görülme oranı en yüksek olan moleküler subtip Her2 (+)'tir (%75). Luminal A hastalarında patolojik tam yanıt izlenmedi. Luminal B / Her2 (+) hastalarında patolojik tam yanıt görülme oranı %44 iken Luminal B / Her2 (-) 'lerde % 16.7 'dir (Tablo 5).

Hastaların 46'sında (% 44.7) metastatik lenf nodu saptanmamış olup 57'sinde (%55.3) metastatik lenf nodu saptandı. Metastatik lenf nodu saptanmayan 46 hastanın 27'sinde (%59) patolojik tam yanıt görülürken, metastatik lenf nodu saptanan 57 hastanın 4'ünde(%7) patolojik tam yanıt izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Metastatik lenf nodu mevcut olan hastalarda patolojik tam yanıt olmayanların oranı %93'tür. Metastatik lenf nodu olmayanların metastatik lenf nodu olanlara göre patolojik tam yanıt görülme olasılığı 18.8 kat daha fazladır (OR=18.8 [5.8-60.9] $p<0.001$) (Tablo 6).

N1 evre hastalarda (1-3 lenf nodu) patolojik tam yanıt oranı %8, N2 ve N3 evre hastalarda patolojik tam yanıt oranı %5'tir. N evrelerinde artış olması patolojik tam yanıt oranında düşüşe neden olmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 6).

Patolojik tam yanıt varlığı için yapılan tek değişkenli analizde ER negatifliği, PR negatifliği, c-erb-B2 pozitifliği, Ki-67>%20 ve >%50 olması, metastatik lenf nodunun olmaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla <0.001 , <0.001 , $=0.003$, <0.001 , <0.001). Bu değişkenlerden ER, PR, c-erb-B2, Ki-67 cut off %50 ve metastatik lenf nodunun varlığı çok değişkenli analize bağımsız değişkenler olarak dahil edildi. Backward stepwise metoduyla lojistik regresyon analizi yapıldı, odds ratio'lar (OR) hesaplandı. Sırasıyla ER negatif olanların pozitif olanlara göre 7.5 kat (OR=7.5 [2.1-27.3], $p=0.002$), c-erb-B2 pozitif olanların negatif olanlara göre 3.7 kat (OR=3.7 [1-13.4], $p=0.048$), ki-67 skoru >%50 olanların <%50 olanlara göre 6.8 kat (OR=6.8 [1.5-31], $p=0.013$), metastatik lenf nodu olmayanların olanlara göre 12.3 kat (OR=12.3 [3.1-48.6], $p<0.001$) daha fazla patolojik tam yanıt görülme olasılığı mevcut olduğu hesaplandı. Yapılan analizde PR elendi (Tablo 6).

Tablo 6: Patolojik Tam Yanıt, tek değişkenli ve çok değişkenli risk analizi.

	Patolojik Tam Yanıt					Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	Var		Yok		P*	OR (95% CI)	P**	OR (95% CI)	P
	N	%	N	%					
ER									
<i>Negatif</i>	20	69%	9	31%	<0.001	12.7 (4.6-35.1)	<0.001	7.5 (2.1-27.3)	0.002
<i>Pozitif</i>	11	15%	63	85%		1	1		
PR									
<i>Negatif</i>	18	56%	14	44%	<0.001	5.7 (2.3-14.4)	<0.001	—	ns
<i>Pozitif</i>	13	18%	58	82%		1			
c-erb-B2									
<i>Pozitif</i>	14	54%	12	46%	0.005	4.1 (1.6-10.5)	0.003	3.7 (1-13.4)	0.048
<i>Negatif</i>	17	22%	60	78%		1	1		
Ki67 Cut Off (20)									
>20	30	39%	47	61%	0.002	16 (2.1-124)	0.008	—	ni
≤20	1	4%	25	96%		1			
Ki67 Cut Off (50)									
>50	14	70%	6	30%	<0.001	9.1 (3-27.1)	<0.001	6.8 (1.5-31)	0.013
≤50	17	20%	66	80%		1	1		
Metastatik lenf nodu									
<i>Yok</i>	27	59%	19	41%	<0.001	18.8 (5.8-60.9)	<0.001	12.3 (3.1-48.6)	<0.001
<i>Var</i>	4	7%	53	93%		1	1		
Metastatik lenf nodu									
<i>N0</i>	27	59%	19	41%	<0.001	—	na	—	ni
<i>N1</i>	3	8%	35	92%					
<i>N2-N3</i>	1	5%	18	95%					

* Chi-Square Tests, **Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate p value ***Multivar Logistic Regression Method=Backward Stepwise (Wald), na=not available Test için uygun değil., ni=not induce Çok değişkenli analize dahil edilmedi, ns=not significant p değeri anlamlı değil.ER: östrojen reseptör, PR: progesteron reseptörü

6.2 Radyolog Bakılarının Değerlendirilmesi ve Gözlemciler Arası Uyum

Çalışmamızda biri 5 yıllık radyoloji hekimi (gözlemci B) ve diğeri 30 yıllık meme alanında uzmanlaşmış radyoloji hekimi (gözlemci A) yer almaktadır. Gözlemci A 103 hastanın 19'unda radyolojik tam yanıt saptamış olup 84 hastada radyolojik tam yanıt saptamamıştır. Gözlemci B 103 hastanın 18'inde radyolojik tam yanıt saptamış olup 85 hastada radyolojik tam yanıt saptamamıştır. Radyolojik yanıt ile patolojik yanıt arasındaki uyum gözlemci A'da ekseriyetle uyumlu (kappa 0.43 ±0.09, p<0.001), gözlemci B'de orta derecede uyumlu (kappa 0.29 ± 0.10, p=0.002) fakat her iki gözlemci ile patolojik yanıt arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı farklıdır (P* sırasıyla 0.017,0.019) (Tablo 7).

Tablo 7: Radyolojik Yanıt değerlendirilmeleri ile Patolojik Yanıtın uyumu (N=103)

N=103		Patolojik Tam Yanıt (Gold)											P*	Kappa** ±SE p			
		Var				Yok				Toplam							
		n	Row %	Col.%	Top %	n	Row %	Col.%	Top %	N	Row %	Col.%					
Radyolojik Tam Yanıt	Gözlemci A	Var	14	74%	45%	14%	5	26%	7%	5%	19	100%	18%	0.017	0.43 ±0.09 p<0.001		
		Yok	17	20%	55%	17%	67	80%	93%	65%	84	100%	82%				
		Top.	31	30%	100%	30%	72	70%	100%	70%	103	100%	100%				
	Gözlemci B	Var	11	61%	35%	11%	7	39%	10%	7%	18	100%	17%			0.019	0.29 ±0.10 p=0.002
		Yok	20	24%	65%	19%	65	76%	90%	63%	85	100%	83%				
		Top.	31	30%	100%	30%	72	70%	100%	70%	103	100%	100%				

*McNemar Test p value., Obs.= Observer. SE=Standard Error. **Kappa (0.0-0.20 Önemsiz uyum, 0.21-0.40 Orta derecede uyum, 0.41-0.60 Ekseriyetle uyum, 0.61-0.80 Önemli derecede uyum, 0.81-1.00 Mükemmel uyum.

Gözlemci A'da sensitivite %45, spesifite %93 olup yüksek spesifite değeri dikkati çekmektedir. AUC 0.691 olarak hesaplandı. Pozitif prediktif değeri %74,

negatif prediktif değeri %80, pozitif test sonucu olasılık oranı 6.5, negatif test sonucu olasılık oranı 0.6, prevalansı %30 ve accuracy (doğruluk) %79 olarak hesaplandı (Tablo 8).

Gözlemci B'de sensitivite %35, spesifite %90 olup yüksek spesifite değeri dikkati çekmektedir. AUC 0.629 olarak hesaplandı. Pozitif prediktif değeri %61, negatif prediktif değeri %76, pozitif test sonucu olasılık oranı 3.7, negatif test sonucu olasılık oranı 0.7, prevalansı %30 ve accuracy (doğruluk) %74 olarak hesaplandı (Tablo 8).

Her iki gözlemcide spesifite değerleri anlamlı yüksek olup gözlemci A'da daha yüksektir. Sensitivite değerleri gözlemci A'da daha yüksektir. AUC değerleri her iki gözlemcide anlamlı yüksek olup gözlemci A'da görece daha yüksektir. Pozitif prediktif değeri gözlemci A'da daha yüksek seviyededir. Doğruluk gözlemci A'da daha yüksek seviyededir (Tablo 8).

Tablo 8: Her İki Gözlemcinin Patolojik Yanıtı Tahmin Etmede Tanısal Değerleri (N = 103)

N=103	Gözlemci – A		Gözlemci - B	
	Value	(95%CI)	Value	(95%CI)
Sensitivity %	45%	(27 – 64)	35%	(19-57)
Specificity %	93%	(85-98)	90%	(81-96)
AUC	0.691	(0.592-0.778)	0.629	(0.528-0.722)
Positive Likelihood Ratio	6.5	(2.6-16.5)	3.7	1.6-8.5)
Negative Likelihood Ratio	0.6	(0.4-0.8)	0.7	(0.5-0.9)
Prevalence %	30%	(21-40)	30%	(21-40)
Positive Predictive Value %	74%	(52-88)	61%	(40-79)
Negative Predictive Value %	80%	(74-85)	76%	(71-81)
Accuracy %	79%	(69-86)	74%	(64-82)

Çalışmamızda bulunan 103 hastalık hasta grubunda gözlemciler arasındaki uyum değerlendirildiğinde, gözlemci A ve B önemli derecede uyumlu bulundu (kappa 0.64 ±0.10, p<0.001). Gözlemciler arasındaki uyumda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1.00)(Tablo 9).

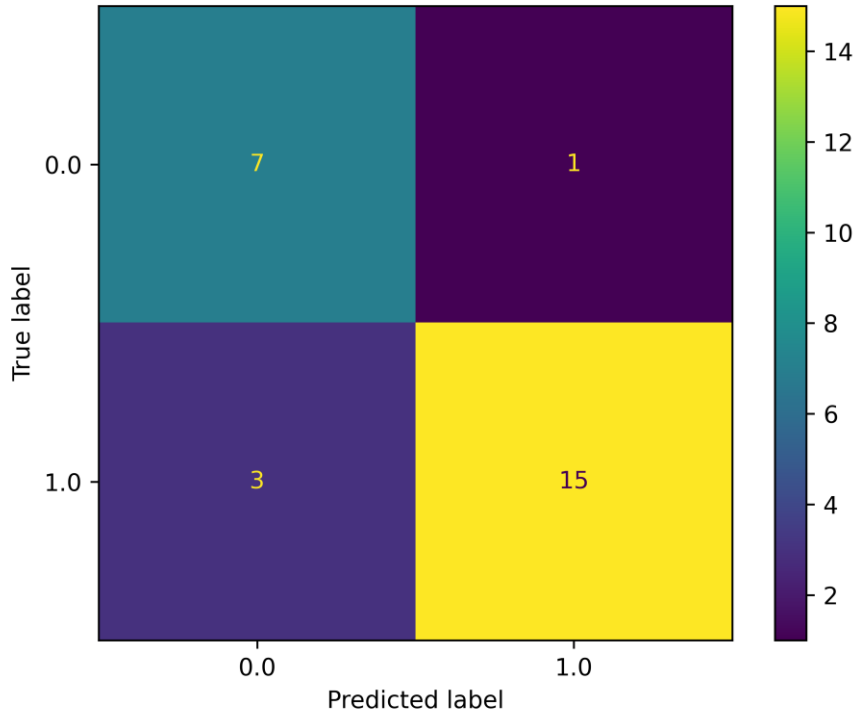
Tablo 9: Radyologlar arasındaki uyum, N=103

N=103		Gözlemci - B									P*	Kappa** ±SE p		
		Radyolojik Tam Yanıt												
		Var				Yok				Toplam				
		n	Ro w%	Col. %	Top %	n	Ro w%	Col. %	Top %	N	Ro w%	Col. %		
Gözlemci - A	Var	13	68	72%	13%	6	32%	7%	6%	19	100%	18%	1.00 0	0.64 ±0.10 p<0.001
	Yok	5	6%	28%	5%	79	94%	93%	77%	84	100%	82%		
	Top.	18	17%	100%	17%	85	83%	100%	83%	103	100%	100%		

6.3 Radyolojik Yanıt ile Patolojik Yanıt Kıyaslamasında Gözlemciler ile Yapay Zekanın Karşılaştırılması

Yapay zeka modelinde patolojik tam yanıt ve diğerleri şeklinde analizler yapılmıştır. Yapay zeka modellemesinde 103 hastadan “Eğitim” için 57 hasta, “Doğrulama” için 20 hasta ve “Test” için 26 hasta kullanıldı. Bu modellemede test hastalarında yapılan değerlendirmede F1 skoru 0.882, accuracy (doğruluk) %85 ve AUC 0.854 olarak hesaplandı.

Yapay zeka algoritması 26 test hastasında 10 hastada tam yanıt saptanmış olup 16 hastada tam yanıt saptanamamıştır. Konfüzyon matrisi şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Yapay zeka algoritmasının konfüzyon matrisi

26 test hastasında yapay zeka algoritmasının tam yanıtı saptamadaki performansı değerlendirildiğinde sensitivite %88, spesifite %83, AUC 0.854 pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer %94 ve doğruluk %85 olarak hesaplandı (Tablo 10). Yapay zeka modellemesi ile radyolog bakılarının kıyaslaması yapay zeka modelinde 26 hastada test yapıldığından değerlendirme bu grup üzerinden yapılmaktadır. Bu nedenle çalışmaya dahil olan tüm hasta grubundaki gözlemci değerlendirmeleri ile yapay zeka kıyaslamasında kullanılan parametreler farklıdır. Gözlemci A, Gözlemci B ve yapay zeka modellemesi karşılaştırıldığında sensitive oranı en yüksek olan yapay zeka modelidir. Spesifitesi en yüksek olan gözlemci A'dır. AUC'de yapay zeka algoritmasının değerleri radyologlara göre daha yüksektir. Doğruluk hesaplamasında gözlemci A %77, gözlemci B %69, yapay zeka modeli ise %85'tir. Karşılaştırmalı değerler tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Gözlemci A, Gözlemci B ve Yapay Zekanın Test Hastalarında Patolojik Tam Yanıtı Tahmin Etmede Elde Edilen Tanısal Değerler (N = 26)

N=26	Gözlemci - A		Gözlemci - B		AI (Yapay Zeka)	
	Value	(95%CI)	Value	(95%CI)	Value	(95%CI)
Sensitivity %	38%	(9-76)	25%	(3-65)	88%	(47-100)
Specificity %	94%	(73-100)	89%	(65-99)	83%	(59-96)
AUC	0.660	(0.449-0.832)	0.569	(0.362-0.760)	0.854	(0.661-0.961)
Positive Likelihood Ratio	6.8	(0.8-55.4)	2.3	(0.4-13.3)	5.3	(1.8-15.2)
Negative Likelihood Ratio	0.7	(0.4-1.1)	0.8	(0.5-1.3)	0.2	(0.1-0.9)
Prevalence %	31%	(14-52)	31%	(14-52)	31%	(14-52)
Positive Predictive Value %	75%	(27-96)	50%	(15-86)	70%	(45-87)
Negative Predictive Value %	77%	(66-86)	73%	(63-80)	94%	(70-99)
Accuracy %	77%	(56-91)	69%	(48-86)	85%	(65-96)

Her iki gözlemcide ve yapay zeka modelinde radyolojik yanıt ve patolojik yanıt arasındaki uyum değerlendirildiğinde gözlemci A’da orta derecede uyum (kappa 0.37 ±0.19, p=0.037), gözlemci B’de önemsiz uyum (kappa 0.16 ±19, p=0.365), yapay zeka modelinde önemli derecede uyum (kappa 0.66±15, p<0.001) saptanmıştır. Her iki gözlemci ve yapay zeka modeli ile patolojik yanıt arasındaki uyumda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Gözlemci A ve B ile Yapay Zekanın Radyolojik Yanıt Değerlendirmeleri ile Patolojik Yanıtın Uyumu (N = 26)

N=26		Patolojik Tam Yanıt (Gold)											p*	Kappa** ±SE p	
		Var				Yok				Toplam					
		n	Row %	Col.%	Top %	n	Row %	Col.%	Top %	N	Row %	Col.%			
Radyolojik Tam Yanıt	Gözlemci A	Var	3	75%	38%	12%	1	25%	6%	4%	4	100%	15%	0.219	0.37 ±0.19 p=0.037
		Yok	5	23%	63%	19%	17	77%	94%	65%	22	100%	85%		
		Top.	8	31%	100%	31%	18	69%	100%	69%	26	100%	100%		
	Gözlemci B	Var	2	50%	25%	8%	2	50%	11%	8%	4	100%	15%	0.289	0.16 ±.19 p=0.365
		Yok	6	27%	75%	23%	16	73%	89%	62%	22	100%	85%		
		Top.	8	31%	100%	31%	18	69%	100%	69%	26	100%	100%		
	AI (yapay zeka)	Var	7	70%	88%	27%	3	30%	17%	12%	10	100%	38%	0.625	0.66 ±15 p<0.001
		Yok	1	6%	13%	4%	15	94%	83%	58%	16	100%	62%		
		Top.	8	31%	100%	31%	18	69%	100%	69%	26	100%	100%		

7.TARTIŞMA

Meme kanseri 2022 yılı American Cancer Society verilerine göre cilt kanserleri dışında kadınlarda en sık görülen kanserdir. Ölüm oranlarında ise akciğer kanserinden sonra 2. Sırada yer almaktadır (1). Meme kanserinde birçok tedavi seçeneği yer almaktadır. Tedavi seçeneklerinden biri de hastanın evlendirmesine bağlı olarak yapılan NAK'tır. NAK'ta temel amacımız patolojik tam yanıtı ulaştırmaktır. Yapılan bazı çalışmalarda patolojik tam yanıtın prognoz üzerinde önemli derecede etkisi bulunmaktadır (67). NAK sonucu elde edilen patolojik yanıt hastanın tedavi planlamasında değişikliklere neden olabilmektedir. Güncel tedavi algoritmalarında NAK sonrası genelde cerrahi prosedürler uygulanmaktadır. Fakat henüz araştırma aşamasında olan ve bazı merkezlerde yürütülen çeşitli araştırmalarda hasta radyolojik olarak NAK'a tam yanıt verirse bu hastalarda radyolojik ve klinik takip yapılabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır (70). Bu nedenle NAK alan hastalarda tam yanıt saptanabilmesi hastanın tedavi planlamasını etkilemektedir ve gelecekte yeni tedavi algoritmalarının gelişebileceği ön görülmektedir. Görüntüleme yöntemleri arasında NAK'a yanıtı değerlendirmede en iyi yöntem MRG'dir (3). Çalışmamızda yapay zeka yazılımı ile tedavi öncesi ve sonrası MRG'ler kullanılarak patolojik tam yanıtı ön görme ve bunun radyolog değerlendirmeleri ile kıyaslaması ele alınmıştır. 103 hasta değerlendirmeye alınıp eğitim için 57 hasta (17 tam yanıt), doğrulama için 20 hasta (6 tam yanıt) ve son olarak test verisi için ise 26 hasta (8 tam yanıt) verisi seçilmiştir. 26 hastalık test verisinde yapay zeka yazılımında elde edilen AUC 0.854 (0.661-0.961) olup gözlemci A ve B 'de sırasıyla 0.660 (0.449-0.832) ,0.569(0.362-0.760) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca doğruluk verileri yapay zeka yazılımında 85% (65-96), gözlemci A ve B'de sırasıyla 77% (56-91), 69%(48-86) olarak hesaplandı. Yapay zeka yanıtı patolojik tam yanıtı tahmin etme olasılığı radyolog bakıları ile kıyaslandığında daha başarılı olduğu gözlemlenmektedir.

Qu ve ark yapmış olduğu prospektif tek merkezli çalışmada derin öğrenme ile NAK almış meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıtın tahminini araştırılmıştır. Çalışmada 302 hastanın tedavi öncesi ve sonrası meme MR görüntülerinden yağ baskılı kontrastlı T1AG görüntüler kullanılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer bir

şekilde patolojik tam yanıtli hastalarda post-NAK görüntülerde kontrastlanan kitlesel lezyon yok ise pre-NAK görüntülerde 2.fazda elde edilen kontrastlanan lezyon ile aynı lokalizasyon ve boyutta segmentasyon yapılmıştır. Qu ve ark yapmış olduğu çalışmada 244 hasta eğitim verisi ve 58 hasta da doğrulama verisi olarak kullanılmıştır. ROC eğrilerinde pre-NAK AUC 0.553 (0.416–0.683), post-NAK AUC 0.968 (0.885–0.997) ve her ikisi birlikte değerlendirildiğinde AUC 0.970 (0.887–0.997) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada yalnızca kontrastlı T1AG görüntüleri değerlendirilmiş olup çalışmamızda ise T2AG, DAG ve 3.dk post kontrast T1AG görüntüleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda AUC değeri 0.854 (0.661-0.961) olarak hesaplandı. Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası görüntüler ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilirken çalışmamızda pre-NAK ve post-NAK görüntüler birlikte değerlendirildi. Sonuç olarak her iki çalışma derin öğrenme bazlı yapay zeka yazılımları ile tedavi öncesi ve sonrası MR görüntüleri kullanılarak patolojik tam yanıtı elde etmede anlamlı başarı sağlamıştır (71).

Sutton ve ark. makine öğrenme modeli ile meme kanserinde NAK sonrası MRG 'de patolojik tam yanıtı ayırt edebilmeye çalışmıştır. Çalışmada 273 hastada 278 malign kitle değerlendirilmiştir. 222'si eğitim verisi 56'sı test verisi olarak kullanılmıştır. Recursive feature elimination random forest (RFE-RF) makine öğrenmesi ile 2 farklı model tasarlanmış olup 1. modelde yalnızca radyomiks 2. modelde ise radyomiks ve moleküler subtipleri kullanılmıştır. Pre-NAK ve post-NAK MRG'de 3 fazda post kontrast yağ baskılı T1AG görüntüleri kullanılmıştır. Bizim araştırmamızda ise derin öğrenme modeli uygulanmış olup, DAG, T2AG ve 3. Dk post-kontrast görüntüler kullanılmıştır. Tümör segmentasyonunda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde post-NAK görüntülerde lezyon saptanmamış ise fibrotik tümör yatağı, pre-NAK yerleştirilmiş marker veya anatomik belirteçlere göre segmentasyon yapılmıştır. AUC değerleri test verilerinde model 1'de 0.83 (0.71, 0.94), model 2'de 0.78 (0.62, 0.94) hesaplanmıştır. Çalışmamızda ise AUC değeri 0.854 (0.661-0.961) hesaplanmıştır. Çalışmamız Sutton ve ark.'nın çalışmasını destekler niteliktedir. İlerleyen dönemde benzer hasta grubunda makine öğrenmesi ve derin öğrenmeyi kıyaslayacak çalışmalar yapılabilir (72).

Zhou ve ark. derin öğrenme modelini kullanarak NAK öncesi ve sonrası MRG'de daha spesifik bir alanda yalnızca üçlü negatif meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıtı ön görmeyi hedeflemişlerdir. Bu çalışmada araştırmamıza benzer şekilde eğitim ve test uygulaması kullanılmış olup farklı olarak prospektif kör test yapılmıştır. Bu çalışmada postkontrast T1AG ve difüzyon haritalandırma kullanılmıştır. Çalışmamızda ek olarak T2AG sekanslar da kullanılmıştır. Test verilerinde AUC değerleri 0.86 ± 0.03 ile oldukça yüksek başarı elde etmiş olup çalışmamızı destekler niteliktedir. Ayrıca prospektif bağımsız kör testte AUC değeri 0.83 ± 0.02 hesaplanmıştır. İlerleyen dönemde çalışmamızda açık kaynak kullanarak prospektif kör test yapmayı planlamaktayız (73).

Mohamed ve ark. multiparametrik MRG'de radyomiks ile spesifik bir alan olan üçlü negatif meme kanserlerinde NAK tedavinde patolojik tam yanıtı ön görmeyi amaçlamışlardır. Bu araştırmada DAG, post kontrast T1AG sekansları ve çalışmamızdan farklı olarak ADC haritalandırmaları kullanılmıştır. En iyi sonucu veren 3 modelde AUC değerleri 0.80, 0.80 ve 0.79 hesaplanmıştır. Bu çalışma araştırmamızdan farklı yapay zeka modellemesi kullanarak meme kanserli hastalarda yapay zekanın farklı modellemelerinin patolojik yanıtı ön görmede etkili bir yöntem olduğunu desteklemektedir (74).

Gampenrieder ve ark. yapmış olduğu çalışmada NAK sonrası radyolojik tam yanıt ile patolojik tam yanıt arasındaki ilişki ele alınmıştır. Radyolojik ve patolojik yanıt arasındaki uyum düşük bulunmuştur (Cohen's kappa-0.1). rCR (radyolojik tam yanıt)'lerin %48'inde pCR izlenmektedir (pozitif prediktif değer). Patolojik tam yanıt saptamada sensitivite %75 (53/71; 95% CI 63–84%), spesifite %67 (117/175; 95% CI 59–74%), doğruluk %69 (170/246; 95% CI 63–75%) olarak hesaplanmıştır. Tez çalışmamızda ise radyolojik yanıt ile patolojik yanıt arasındaki uyum gözlemci A'da ekseriyetle uyumlu (kappa 0.43 ± 0.09 , $p < 0.001$), gözlemci B'de orta derecede uyumlu (kappa 0.29 ± 0.10 , $p = 0.002$) saptanmış, fakat her iki gözlemci ile patolojik yanıt arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı farklıdır. Gözlemci A'da pCR saptamada sensitivite %45 (27-64), spesifite %93 (85-98), doğruluk %79 (69-86), PPV %74 (52-88) hesaplanmış olup gözlemci B'de ise pCR saptamada sensitivite %35 (19-57), spesifite %90 (81-96), doğruluk %74 (64-82), PPV %61 (40-79) olarak hesaplandı. Gampenrieder ve ark. araştırması göz önüne alındığında çalışmamızdaki her iki

gözlemcinin patolojik yanıtı saptanmadaki yüksek spesifite, doğruluk ve PPV değerleri dikkati çekmektedir (4).

Çalışmamızda ER negatif hastaların %69'unda patolojik tam yanıt görülürken ER pozitif olanlarda %14 patolojik tam yanıt görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). ER negatif olan hastaların ER pozitif olanlara göre patolojik tam yanıt görülme olasılığı 12.7 kat daha fazladır. PR negatif hastaların %68.9'unda patolojik tam yanıt görülürken PR pozitif hastalarda %31.1 patolojik tam yanıt görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). PR negatif olan hastaların pozitif olanlara göre patolojik tam yanıt görülme olasılığı 5.7 kat daha fazladır. Boughey ve ark. yapmış olduğu çalışmada hormon reseptör negatif olanlarda patolojik tam yanıtın hormon reseptör pozitif olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız literatürü destekler niteliktedir (75).

Araştırmamızda c-erb-B2 (HER2) ekspresyonu pozitif olan hastaların %54'ünde pCR var iken c-erb-B2 ekspresyonu negatif olan hastaların %22'sinde pCR saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). C-erb-B2 pozitif olan hastaların negatif olanlara göre pCR görülme olasılığı 4.1 kat daha fazladır. Sibylla loibl'in yaptığı çalışmada HER2 pozitifliği olan meme kanserli hastalarda pCR oranının negatif olan hastalara göre belirgin arttığı saptanmıştır (76). Untch ve ark. çalışmasında HER 2 pozitif olan hastalarda pCR oranının arttığı saptanmıştır ve pCR olan hastalarda 3 yıllık sağ kalım oranının %96, pCR olmayan hastalarda ise %86 olarak hesaplanmıştır. Literatürdeki çalışmalar araştırmamızı destekler niteliktedir (77).

103 hastamızda ortalama Ki-67 skoru %36.2 (± 21.3) hesaplandı. NAK sonrasındaki patolojik yanıt tahminindeki optimal cut-off değerini kategorize etmek amacıyla ROC analizi kullanıldı. ROC eğrisinde AUC 0.726 (0.629-0.809) olarak hesaplanmış olup cut-off değerimizin patolojik yanıtı belirlemede anlamlı bir parametre olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda Ki-67 cut-off değeri %50 olarak hesaplanmıştır. Bu değer üstünde olan hastaların %70'inde , altında olan hastaların ise %20'sinde pCR görülmektedir. Ki-67 değeri %50'nin üstünde olan hastalarda altında olan hastalara kıyasla patolojik tam yanıt görülme olasılığı 9.1 kat daha fazladır. Jain ve ark yapmış olduğu çalışmada Ki-67 skorunu ortalaması $31.2 \pm 27.6\%$,

ROC analizi kullanılarak yapılan hesaplamada cut-off değeri %35, AUC 0.742 ($P < 0.0001$; 0.660–0.814) olarak hesaplanmıştır. Literatürdeki bir çok çalışma bu çalışmada da olduğu gibi Ki-67 değerinin yüksek olması ile pCR arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir (78). Ki-67 indeksinin yüksek olması pCR ihtimalini artırmasına karşın kötü pronostik faktörlerdendir (53).

Çalışmamızda metastatik lenf nodu saptanmayan hastaların %59'unda pCR görülürken metastatik lenf nodu saptanan hastaların %7'sinde pCR izlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Metastatik lenf nodu var olan hastalarda pCR görülme olasılığı var olmayanlara kıyasla 18.8 kat daha fazla olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır (OR=18.8 [5.8-60.9] $p < 0.001$). Gerber ve ark. yapmış olduğu araştırmada axillar lenf nodu metastazının olmayışı ile memedeki pCR arasında yüksek derecede bir ilişki saptanmıştır ve bu araştırmada yapılan multivariant lojistik regresyon analizinde NAK tedavisi sonrası aksillada patolojik tam yanıt tahmin etmede en güçlü değişkenin memede pCR olduğu saptanmıştır. Bulgular çalışmamızı destekler niteliktedir (79). Meme kanserinde prognozu etkileyen birçok faktör mevcuttur. Prognozu etkileyen en önemli faktör TNM evrelemesidir. TNM evrelemesindeki tüm faktörler başlı başına prognoza etki eder (44). Lenf düğümlerinin durumu (N), en önemli prognostik faktörlerden biridir. SEER verilerine göre, bölgesel lenf düğümlerinde metastaz bulunmayan hastaların 5 yıllık genel sağkalımı (OS) %92 iken, 1-3 lenf düğümünde metastaz saptananlarda bu oran %81'e düşer ve dört veya daha fazla lenf düğümünde metastaz bulunduğu ise %57'ye kadar düşer (45). İlerleyen dönemlerde hasta grubumuzda retrospektif olarak lenf nodu metastazı ve sağ kalım arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapmayı planlamaktayız.

Çalışmamızda Backward stepwise metoduyla yapılan lojistik regresyon analizine bağımsız değişkenlerden ER, c-erb-B2 , Ki-67 skoru ve metastatik lenf nodu varlığı dahil edildi. Metastatik lenf nodu olmayanlarda olanlara kıyasla patolojik tam yanıt görülme olasılığı 12.3 kat daha fazla olduğu saptandı. Metastatik lenf nodu varlığının olmayışı diğer değişkenlere kıyasla pCR ile daha yüksek ilişkili olduğu saptandı. Gerber ve ark. yapmış olduğu araştırmada da multivariant lojistik regresyon analizinde NAK sonrası aksillada pCR tahmin etmede en güçlü değişkenin memede

pCR olduğu saptanmıştır. Literatürde yapılan benzeri çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir (79).

Moleküler subtipleri incelediğimizde HER2+ hastalarda pCR oranı %75 iken luminal A 'da ise patolojik tam yanıt saptanmamıştır. pCR görülme oranları moleküler subtipler arasında en yüksek oranda HER2+ grubunda en düşük oranda ise luminal A grubunda gözlemlenmiştir. Haque ve ark. yapmış olduğu Amerikan ulusal kanser veri tabanında yaklaşık 13.939 meme kanserli hastada yapmış olduğu geniş çaplı araştırmada pCR görülme oranı en düşük grup luminal A (%0.03) ve en yüksek grup ise HER2+ (%38.7) olduğu saptanmıştır. Tez çalışmamız yapılan araştırmayı destekleyici bulgular içermektedir (80).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar her ne kadar literatürde yer alan diğer çalışmalar tarafından desteklense de ve gelecekte klinik kullanımda umut vadetse de çeşitli kısıtlayıcıları mevcuttur. Bunlardan biri de retrospektif çalışma olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının (103 hasta) derin öğrenme metoduyla yapılan yapay zeka çalışmalarına kıyasla az olması kısıtlayıcı faktörlerden biridir. Çalışmamız tek merkezli olup çok merkezli çalışmalarda genellenebilirlik daha fazladır.

Yapay zeka ile kıyaslamalı değerlendirmede biri 5 yıllık diğeri ise 30 yıllık meme üzerine ihtisas yapmış akademisyen 2 radyolog tarafından yapılmıştır. Gözlemci sayısının daha fazla olması çalışmanın kıyaslanabilirliğini artırmaktadır. Gözlemci sayısının az oluşu çalışmadaki kısıtlayıcı diğer faktörlerden biridir.

MRG sekanslarından T2AG, DAG ve 3.dk post kontrast T1AG kullanılmıştır. Veri çeşitliliği açısından diğer sekanslardan yararlanılabilir. Ayrıca patolojik yanıt tahmin etme 3 sekansın ortak değerlendirmesi sonucu elde edilmiştir. Her sekansta ayrı ayrı patolojik yanıtın tahmini ve derin öğrenme algoritmasıyla kıyaslanması sekansların etkinliğini ölçmede daha faydalı olabilir. Gelecekte bu alanda çalışma yapmayı planlamaktayız.

Çalışmanın diğer bir kısıtlayıcısı ise hastaların klinik evrelerine göre sınıflandırılmamış olması ve daha spesifik bir alanda çalışılmamış olmasıdır. Farklı evrelerde ve farklı moleküler subtiplerde olması çalışmanın heterojenitesini artırmıştır. Fakat araştırma grubumuzda hastaları daha spesifik bir gruba indirgeyip çalışılması

halinde veri setinin daha da küçüleceği ve derin öğrenme algoritması için test örnekleminin oldukça kısıtlanacağı göz önüne alınmalıdır.

Patolojik tam yanıtlı hastalarda post-NAK MR görüntülerinde kitlesel şekillenen lezyon olmaması durumunda pre-NAK görüntülerdeki lezyonun varsa marker ve anatomik belirteçler kullanılarak yeri ve boyutu aynı olacak şekilde segmentasyonu yapılmıştır. Kısıtlayıcılardan biri de tez çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hasta çekimlerinde pozisyona ve kesit geçişlerine müdahale edilememesidir; bu durum, post-NAK görüntülerde segmentasyonların bazen tam olarak aynı lokalizasyonda olamamasına neden olabilmektedir. Fakat literatürdeki Qu ve ark, Sutton ve ark., Zhou ve ark. yapmış olduğu araştırmalarda çalışmamızla benzer yöntemi kullanmıştır (71–73).

8. SONUÇ

Yapay zekayı günlük pratiğimize klinik kullanımda faydalanabileceğimiz bir şekilde entegre etmeyi amaçlayarak yola çıktığımız tez çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar gelecek için umut verici ve yol açıcı niteliktedir. Tez çalışmamızda meme kanserli hastalarda NAK'a yanıtı değerlendirmede derin öğrenme bazlı yapay zeka modeli ile geleneksel radyolog bakışı kıyaslandığında yapay zekanın üstünlüğü görülmüştür. Literatürde var olan çeşitli araştırmalarda elde edilmiş sonuçlar çalışmamızı destekleyici niteliktedir. Fakat meme kanserinde moleküler subtipleri ayırt edilmeksizin, 3 farklı meme MRG sekansı, tedavi öncesi ve sonrası görüntülemelerin kullanıldığı yapay zeka çalışması bildiğimiz kadarıyla literatürde bulunmamaktadır. Ayrıca derin öğrenme modelini kullanarak yapılan ve geleneksel radyolog bakışlarıyla kıyaslanan çalışma da literatürde mevcut değildir. Bu yönleriyle literatüre katkı sağladığımızı düşünmekteyiz.

Tez çalışmamızda yapay zeka modellememizin yanı sıra hastaların patolojik ve radyolojik özelliklerini kullanarak elde ettiğimiz çeşitli sonuçlar literatürde var olan çalışmaları desteklemektedir. Bunlardan bazıları ER, PR, c-er-B2, Ki-67 ve metastatik lenf nodlarının varlığı ile pCR ilişkisini incelediğimizde elde ettiğimiz sonuçlardır.

Sonuç olarak tez çalışmamızda ortaya konan bulgular yapay zeka algoritmalarının klinik çalışmalarla elde ettiğimiz verilerle harmanlanmasıyla birlikte günlük pratiğimizde rahatlıkla faydalanabileceğimiz ve gelecekte yeni tedavi algoritmalarının oluşmasına katkı sağlayacak yeni ufuklar açmaktadır. Gelecekte daha geniş hasta örneklemeleri ve daha geniş veri setleriyle literatüre katkı sağlayabilecek çalışmaları yapmayı hedeflemekteyiz.

9.KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. Ocak 2022;72(1):7-33.
2. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, vd. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. Haziran 2022;20(6):691-722.
3. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. Radiology. Kasım 2017;285(2):358-75.
4. Gampenrieder SP, Peer A, Weismann C, Meissnitzer M, Rinnerthaler G, Webhofer J, vd. Radiologic complete response (rCR) in contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) after neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer predicts recurrence-free survival but not pathologic complete response (pCR). Breast Cancer Res BCR. 31 Ocak 2019;21:19.
5. Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, Gibbs JE, Chenevert TL, Rosen MA, vd. Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. Radiology. Aralık 2018;289(3):618-27.
6. Lemaine V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. Clin Anat N Y N. Ocak 2013;26(1):22-8.
7. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1028 s.
8. Russo J, M.D. I. Histological Evaluation of the Normal Breast. Tech Methodol Approaches Breast Cancer Res. 01 Mart 2014;45-73.
9. Türkiye meme hastalıkları dernekleri federasyonu/https://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/Meme_Hastaliklari_Kitabi_Baski2.pdf.
10. Romrell L, Bland K. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites. İçinde 2009. s. 21-38.
11. turkcerrahi.com | Genel & Laparoskopik Cerrahi [İnternet]. [a.yer 11 Mayıs 2024]. Meme Anatomisi | turkcerrahi.com. Erişim adresi: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/>
12. Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer? [İnternet]. [a.yer 10 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>
13. Tabár L, Dean PB, Chen THH, Yen AMF, Chen SLS, Fann JCY, vd. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. Cancer. 15 Şubat 2019;125(4):515-23.

14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* Ocak 2020;70(1):7-30.
15. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 14 Ekim 2016;65(40):1093-8.
16. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers.* 25 Ağustos 2021;13(17):4287.
17. Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. *Cancer Manag Res.* 2015;7:1-11.
18. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* Ocak 2002;7(1):3-15.
19. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer.* 17 Ocak 2005;92(1):167-75.
20. Husby A, Wohlfahrt J, Øyen N, Melbye M. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nat Commun.* 23 Ekim 2018;9(1):4255.
21. Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, Karim R, Deapen D, Press MF, vd. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer.* 08 Ağustos 2005;93(3):364-71.
22. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol.* Mart 2012;198(3):W292-295.
23. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women - Kim - 2020 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 11 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33138>
24. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 28 Ekim 2020;371:m3873.
25. Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA. Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Nisan 2009;18(4):284-90.
26. Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of alcohol on the endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Eylül 2013;42(3):593-615.
27. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* Nisan 2015;12(4):227-38.

28. Wysocka J. New WHO classification of breast tumours – as published in 2019. *Nowotw J Oncol.* 2020;70(6):250-2.
29. Obeng-Gyasi S, Ong C, Hwang ES. Contemporary management of ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. *Chin Clin Oncol.* Haziran 2016;5(3):32.
30. Stanciu-Pop C, Nolleaux MC, Berlière M, Duhoux FP, Fellah L, Galant C, vd. Morphological intratumor heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *Virchows Arch Int J Pathol.* Temmuz 2021;479(1):33-43.
31. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer.* 01 Şubat 1990;65(3):518-29.
32. Henry NL, Cannon-Albright LA. Breast cancer histologic subtypes show excess familial clustering. *Cancer.* 15 Eylül 2019;125(18):3131-8.
33. Masood S. Breast cancer subtypes: morphologic and biologic characterization. *Womens Health Lond Engl.* Ocak 2016;12(1):103-19.
34. Silver SA, Tavassoli FA. Pleomorphic carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 26 cases of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology.* Haziran 2000;36(6):505-14.
35. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, vd. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 Aralık 2010;16(24):6100-10.
36. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Haziran 2018;27(6):619-26.
37. Vranic S, Schmitt F, Sapino A, Costa JL, Reddy S, Castro M, vd. Apocrine carcinoma of the breast: a comprehensive review. *Histol Histopathol.* Kasım 2013;28(11):1393-409.
38. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* Ekim 2008;111(3):541-7.
39. Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology.* Mart 2007;242(3):683-94.
40. Koh J, Kim MJ. Erratum: Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean J Radiol.* Mayıs 2022;23(5):570.
41. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg.* Haziran 2001;88(6):860-4.

42. Shaath H, Elango R, Alajez NM. Molecular Classification of Breast Cancer Utilizing Long Non-Coding RNA (lncRNA) Transcriptomes Identifies Novel Diagnostic lncRNA Panel for Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*. 26 Ekim 2021;13(21):5350.
43. Higgins MJ, Stearns V. Understanding resistance to tamoxifen in hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Chem*. Ağustos 2009;55(8):1453-5.
44. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. Ocak 2018;27(1):95-120.
45. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Adv Anat Pathol*. Mart 2014;21(2):100-7.
46. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 - ScienceDirect [Internet]. [a.yer 07 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419369649>
47. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*. 23 Mayıs 2022;14(10):2569.
48. SEER [Internet]. [a.yer 14 Mayıs 2024]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Erişim adresi: <https://seer.cancer.gov/index.html>
49. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. Ekim 2001;6(4):375-92.
50. de Boer M, van Dijck J a. a. M, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VCG. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 17 Mart 2010;102(6):410-25.
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, vd. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 27 Ağustos 2011;378(9793):771-84.
52. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, vd. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 Nisan 2012;2012(4):CD006243.
53. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [a.yer 14 Mayıs 2024]. Erişim adresi: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.512
54. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, vd. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of

- 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet Lond Engl*. 01 Ocak 2005;365(9453):60-2.
55. Breast Imaging Reporting & Data System [Internet]. [a.yer 20 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
56. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast Ultrasonography: State of the Art. *Radiology*. Eylül 2013;268(3):642-59.
57. Stavros AT. *Breast Ultrasound*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 1030 s.
58. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*. Kasım 2017;55(6):1145-62.
59. Brown AL, Phillips J, Mehta TS, Brook A, Sharpe RE, Slanetz PJ, vd. Breast MRI ordering practices in a large health care network. *Breast J*. Mart 2019;25(2):262-8.
60. Gunduru M, Grigorian C. Breast Magnetic Resonance Imaging. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 20 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539727/>
61. Leithner D, Wengert GJ, Helbich TH, Thakur S, Ochoa-Albiztegui RE, Morris EA, vd. Clinical role of breast MRI now and going forward. *Clin Radiol*. Ağustos 2018;73(8):700-14.
62. Mendez AM, Fang LK, Meriwether CH, Batasin SJ, Loubrie S, Rodríguez-Soto AE, vd. Diffusion Breast MRI: Current Standard and Emerging Techniques. *Front Oncol*. 08 Temmuz 2022;12:844790.
63. Pinker K, Baltzer P, Bogner W, Leithner D, Trattnig S, Zaric O, vd. Multiparametric MR Imaging with High-Resolution Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted Imaging at 7 T Improves the Assessment of Breast Tumors: A Feasibility Study. *Radiology*. Ağustos 2015;276(2):360-70.
64. Alkabban FM, Menon G, Ferguson T. Breast Cancer. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 21 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
65. Kerr AJ, Dodwell D, McGale P, Holt F, Duane F, Mannu G, vd. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer Treat Rev*. Nisan 2022;105:None.
66. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 09 Mart 2020;50(3):225-9.
67. Magnoni F, Alessandrini S, Alberti L, Polizzi A, Rotili A, Veronesi P, vd. Breast Cancer Surgery: New Issues. *Curr Oncol*. 11 Ekim 2021;28(5):4053-66.
68. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, vd. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 01 Haziran 2017;376(22):2147-59.

69. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, vd. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast Edinb Scotl. Ekim* 2003;12(5):320-7.
70. Apte A, Marsh S, Chandrasekharan S, Chakravorty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes. *Ann Med Surg* 2012. Haziran 2021;66:102380.
71. Qu YH, Zhu HT, Cao K, Li XT, Ye M, Sun YS. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using a deep learning (DL) method. *Thorac Cancer*. 16 Ocak 2020;11(3):651.
72. Sutton EJ, Onishi N, Fehr DA, Dashevsky BZ, Sadinski M, Pinker K, vd. A machine learning model that classifies breast cancer pathologic complete response on MRI post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res BCR*. 28 Mayıs 2020;22:57.
73. Zhou Z, Adrada BE, Candelaria RP, Elshafeey NA, Boge M, Mohamed RM, vd. Prediction of pathologic complete response to neoadjuvant systemic therapy in triple negative breast cancer using deep learning on multiparametric MRI. *Sci Rep*. 20 Ocak 2023;13:1171.
74. Mohamed RM, Panthi B, Adrada BE, Boge M, Candelaria RP, Chen H, vd. Multiparametric MRI-based radiomic models for early prediction of response to neoadjuvant systemic therapy in triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 12 Temmuz 2024;14:16073.
75. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, vd. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg. Ekim* 2014;260(4):608.
76. Loibl S. Neoadjuvant treatment of breast cancer: maximizing pathologic complete response rates to improve prognosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Şubat 2015;27(1):85-91.
77. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, vd. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Eylül 2011;29(25):3351-7.
78. Jain P, Doval DC, Batra U, Goyal P, Bothra SJ, Agarwal C, vd. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 01 Nisan 2019;49(4):329-38.
79. Gerber B, Schneeweiss A, Möbus V, Golatta M, Tesch H, Krug D, vd. Pathological Response in the Breast and Axillary Lymph Nodes after Neoadjuvant Systemic Treatment in Patients with Initially Node-Positive Breast Cancer

Correlates with Disease Free Survival: An Exploratory Analysis of the GeparOcto Trial. *Cancers*. 20 Ocak 2022;14(3):521.

80. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. Ağustos 2018;170(3):559-67.

