



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ TEDAVİSİ ALAN LOKAL İLERİ MEME
KANSERLERİNDE TEDAVİ YANITINI DEĞERLENDİRMEDE DİFÜZYON
AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE ADC DEĞERİ**

Dr. Leyla TURGUT ÇOBAN
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nurşen TOPRAK

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ TEDAVİSİ ALAN LOKAL İLERİ MEME
KANSERLERİNDE TEDAVİ YANITINI DEĞERLENDİRMEDE DİFÜZYON
AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE ADC DEĞERİ**

Dr. Leyla TURGUT ÇOBAN
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nurşen TOPRAK

VAN-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman tez hocam Doç. Dr. Nurşen TOPRAK'a, uzmanlık eğitimim sırasında bilimsel katkı, destek ve ilgilerini esirgemeyen uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Cemil Göya, Doç. Dr. Harun ARSLAN, Doç. Dr. Mesut ÖZGÖKÇE, Doç. Dr. Ali Mahir GÜNDÜZ, Doç. Dr. Hüseyin AKDENİZ, Dr. Öğr. Üyesi Adem YOKUŞ, Doç. Dr. İlyas DÜNDAR, Doç. Dr. Sercan ÖZKAÇMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Zülküf AKDEMİR, Doç. Dr. Fatma DURMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Ensar TURKO'ya;

İstatistik analizinde büyük emek veren Atilla BOZDOĞAN'a

5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, pek çok zorluğun üstesinden birlikte geldiğimiz, tek tek her birini tanımaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma; bölümümüzdeki tüm raportör, teknisyen, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma, hasta MRG çekimlerine büyük emek veren teknisyen arkadaşım Yakup Gürbüz'e;

Hayatımın her alanında sevgi, ilgi ve desteği ile her zaman yanımda olan, attığım her adımda beni cesaretlendirerek yol gösteren hayat arkadaşım İzzet ÇOBAN'a, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen başta annem ve kardeşlerim olmak üzere tüm aile fertlerime ve hayatımın anlamları olan bu süreçte motivasyon kaynaklarım canım kızım Zerya'ya ve canım oğlum Aren'e en derin duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

TURGUT ÇOBAN, L. (2023). Neoadjuvan Kemoterapi Tedavisi Alan Lokal İleri Meme Kanserlerinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme ve ADC Değeri. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Van.

Giriş -Amaç: Meme kanseri kadınlar arasında en sık karşılaşılan kanser türü olup yaklaşık her 8 kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Meme kanserinin erken tanısında tarama programları sayesinde, meme kanserine bağlı görülen ölüm oranı son yıllarda azalma eğilimindedir. Lokal ileri meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Hastalığın evresinin düşürülmesi ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlaması NAK tedavisinin en önemli faydalarındandır. Manyetik Rezonans Görüntüleme meme kanserli hastalarda tanı ve tedavi sürecinde gittikçe yaygınlaşan vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme sekansı doku selülaritesine yönelik incelemeler ve DAG nin tümör hücrelerinde NAK yanıtın değerlendirilmesinde erken dönemde yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar vardır. LİMK de DAG'nin NAK yanıtının değerlendirilmesinde rutin meme MRG incelemeye dahil edilmesini önermektedir. Bu çalışmanın amacı LİMK de tedavi öncesi ve tedavi sonrası DAG ve ADC değerleri kullanılarak NAK değerlendirmek ve patolojik yanıtlarla korelasyonunu göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2019 – Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemiz genel cerrahi kliniğinde meme hastalıkları polikliniğine başvurup klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular doğrultusunda hastanemiz tümör konseyinde değerlendirilip LİMK tanısı alan ve NAK tedavisi başlanacak 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar östrojen ve progesteron reseptör varlığı, HER2 durumu, Ki-67 proliferasyon değeri, tümör grade'ine göre moleküler subtiplerine ayrıldı. NAK öncesi memedeki kitlenin ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritasında en çok difüzyon kısıtlılığına karşılık gelen bölgeye kullanıcı bağımlı ROI yerleştirildi.

Tedavi sonrası difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden elde olunan ADC haritalarından yapılan ölçümler, tedavi öncesi yapılan ölçümler ile karşılaştırıldı ve histopatolojik sonuçlar ile korele edildi.

Bulgular: NAK öncesi ve sonrası lezyon DAG-ADC değerleri sırasıyla ortalama $0,82 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ ve $1,22 \pm 0,27 \times 10^{-3}$ olarak ölçüldü. NAK öncesine göre NAK sonrası lezyon ADC değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede ortalama 0,40 (%95 GA:0,32;0,49) puanlık bir artış olduğu saptandı ($t=9,720$; $p<0,001$). Patolojik tümör yanıtına göre NAK öncesi lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Patolojik olarak tam, kısmi yanıt alınan ve yanıtsız tümörlerin NAK sonrası yapılan radyolojik değerlendirmesinde, DAG-ADC değerlerinin sırasıyla ortalama $1,48 \pm 0,19 \times 10^{-3}$, $1,20 \pm 0,21 \times 10^{-3}$ ve $1,00 \pm 0,24 \times 10^{-3}$ olduğu saptanırken; patolojik tümör yanıtına göre NAK sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($F=15,795$; $p<0,001$). Moleküler alt gruplara göre NAK öncesi ve sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). NAK öncesine göre NAK sonrası lüminal-B grup DAG-ADC değerlerinde 0,39 (0,30±0,48), HER2-pozitif grupta 0,34 (0,10;0,57) ve triple negatif grupta ise 0,61 (0,11;1,11) puanlık istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Sonuç: Görüntüleme yöntemlerinden DAG görüntüleme ve ADC haritalama, lokal ileri meme kanserlerinin NAK'a cevabını tahmin etmede yeni bir prognostik parametre olup gelecekte umud vaat etmektedir. DAG meme hastalıklarında kullanımı yaygınlaştıkça literatürdeki yeni çalışmalarda bu modalitenin LİMK kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede çok önemli bir yere sahip olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, Lokal ileri meme kanseri, Neoadjuvan kemoterapi.

ABSTRACT

TURGUT ÇOBAN, L. (2023). Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and ADC Value in Evaluating Treatment Response in Locally Advanced Breast Cancers Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Treatment. Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Radiology. Master thesis. Van.

Objective: Breast cancer is the most common type of cancer among women, and approximately one out of every eight women is diagnosed with breast cancer. Thanks to screening programs in the early diagnosis of breast cancer, the mortality rate due to breast cancer tends to decrease in recent years. Neoadjuvant chemotherapy has become a standard treatment for patients with locally advanced breast cancer. Reducing the stage of the disease and enabling breast-conserving surgery are among the most important benefits of NAC treatment. Magnetic Resonance Imaging has become an indispensable imaging method in the diagnosis and treatment process of breast cancer patients. The DAG sequence is an examination for tissue cellularity, and there are studies showing that DAG shows high sensitivity in the early period in the evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy in tumor cells. It recommends inclusion of DWI in the routine breast MRI examination in the evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancers. The aim of this study is to evaluate the neoadjuvant chemotherapy response and to show its correlation with pathological responses by using DAG and ADC values before and after treatment in locally advanced breast cancer.

Material and Method: Between May 2019 and December 2022, 78 patients who applied to the breast diseases outpatient clinic of our hospital's general surgery clinic and were evaluated in the tumor council of our hospital in accordance with clinical, radiological and histopathological findings and diagnosed with locally advanced breast cancer and started NAC treatment were included in the study. Before neoadjuvant chemotherapy, a user-dependent ROI was placed in the region corresponding to the most diffusion restriction in the ADC map of the breast mass. The measurements made from the ADC maps obtained on the post-treatment diffusion-weighted images were compared with the pre-treatment measurements and whether they were compatible with the size assessment. The measurements made from the ADC maps obtained on the post-treatment diffusion-weighted images were compared with the pre-treatment measurements and whether they were compatible with the size assessment. During the study, in patients with locally advanced breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy, clinical information such as pathological diagnosis, estrogen and progesterone receptor status, HER2 status, Ki-67 proliferation value, tumor grade, treatment responses were obtained, and patient classification was made according to histological, grade and molecular subtypes. Accordingly, treatment responses were determined.

Results: The mean lesion MRI ADC values before and after NAC were measured as $0.82 \pm 0.12 \times 10^{-3}$ and $1.22 \pm 0.27 \times 10^{-3}$, respectively. It was determined that there was a statistically significant mean increase of 0.40 (95% CI: 0.32; 0.49) in the lesion ADC after NAC compared to before NAC ($t=9.720$; $p<0.001$). According to the pathological tumor response, there was no statistically significant difference in pre-NAC lesion MRI ADC values ($p>0.05$). In the radiological evaluation after NAC of tumors with pathological complete, partial response and no signs of regression, the mean MRI ADC values were $1.48 \pm 0.19 \times 10^{-3}$, $1.20 \pm 0.21 \times 10^{-3}$ and 1.00 ± 0 , respectively. While it was determined that it was 24×10^{-3} ; A statistically significant difference was found in the lesion MRI ADC values after NAC according to the pathological tumor response ($F=15.795$; $p<0.001$). There was no statistically significant difference in lesion MRI ADC values before and after NAC according to molecular subgroups ($p>0.05$). Compared to pre-NAC, the luminal-B group MRI ADC values were 0.39 (0.30;0.48), 0.34 (0.10;0.57) in the HER2-positive group and 0.61(A statistically significant increase of 0.11;1.11 points was detected ($p<0.001$ and $p<0.05$).

Conclusion: DWI imaging and ADC mapping, which are imaging modalities, are new prognostic parameters in predicting the response of locally advanced breast cancers to NAC and are promising in the future. As the use of DWI in breast diseases becomes widespread, we think that this modality will have a very important place in evaluating the treatment response in LIMT cancers in new studies in the literature.

Key words: Magnetic resonance imaging, Diffusion-weighted imaging, Locally advanced breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Hakkında Genel Bilgiler	4
2.2. Memenin Embriyolojik Gelişimi, Fizyolojisi Ve Anatomisi	4
2.3. Meme Kanseri	11
2.3.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri.....	11
2.3.2. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması.....	13
2.3.3. Karsinoma in situ.....	15
2.3.4. İnvaziv meme karsinomu	16
2.3.5. Meme kanseri moleküler sınıflama	17
2.3.6. Meme kanseri TNM evreleme	17
2.3.7. Lokal ileri invaziv meme kanseri ve neoadjuvan kemoterapi	20
2.4. Memede Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.4.1. Mamografi.....	22
2.4.2. Ultrasonografi (USG).....	25
2.4.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	27
2.4.4. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hasta Seçimi.....	37
3.2. MR Protokolü.....	37
3.3. Radyolojik Analiz	39
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	40
5. BULGULAR.....	41
4.1. Olgu Örnekleri	50
5. TARTIŞMA	55

6. SONUÇ.....	64
KAYNAKLAR.....	65



KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji
ADC	: Apperent Diffusion Coefficient
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKİS	: Duktal karsinoma in situ
ER	: Östrojen reseptör
FID	: Free induction decay
FSE	: Fast spin eko
HER-2	: Human epidermal growth factor receptor-2
İDK	: İnvaziv duktal karsinoma
İLK	: İnvaziv lobüler karsinoma
İMK	: İnflamatuvar meme kanseri
kV	: Kilovolt
LİMK	: Lokal ileri meme kanseri
LKİS	: Lobuler karsinoma in situ
M	: Metastaz
mA	: Miliamper
MHz	: Megahertz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
N	: Lenf nodu yayılımı
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
NPD	: Negatif Prediktif değer
PACS	: Picture Archive and Communication Systems
PPD	: Pozitif prediktif değer
PR	: Progesteron reseptör
RF	: Radyofrekans
T	: Tümör boyutu
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı

TDLU	: Terminal Duktolobüler Ünit
TSE	: Turbo spin eko
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya sağlık örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Süt çizgisi.	5
Şekil 2.	İlkel süt çizgisi ve ektodermal kabarılaşma, primer meme tomurcuğu küçük tomurcuklanmalarla sekonder tomurcuğu oluşturur.....	5
Şekil 3.	Memenin terminal duktal lobüler ünitesi.	6
Şekil 4.	Hormonal etki ile memede oluşan değişimler (A. Gebelik öncesi erişkin dönem, B. Gebelik dönemi, C. Süt verme dönemi, D. Menopoz).	8
Şekil 5.	Meme anatomisi.	8
Şekil 6.	Memenin arteriyel dolaşımı.....	9
Şekil 7.	Memenin lenfatik drenajı.	11
Şekil 8.	Kinetik eğri.....	33
Şekil 9.	İzotropik ve anizotropik difüzyon.	35
Şekil 10.	NAK Patolojik tümör yanıtı.	42
Şekil 11.	NAK Radyolojik (MRG) yanıt değerlendirmesi.	42
Şekil 12.	NAK sonrası tedavi yanıtını belirlemede NAK sonrası DAG-ADC değerinin ROC eğrisi.....	48
Şekil 13.		51
Şekil 14.		52
Şekil 15.		53

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Dünya Sağlık Örgütü 2012 meme karsinomları sınıflaması.	14
Tablo 2.	Meme kanseri moleküler sınıflama.	17
Tablo 3.	Meme Kanserinde TNM Evrelemesi.	19
Tablo 4.	Yanıt değerlendirilmesinde RECIST ve WHO kriterleri.	22
Tablo 5.	Meme mamografi BI-RADS kategorizasyonu.	24
Tablo 6.	Meme ultrasonografi BI-RADS kategorizasyonu.	26
Tablo 7.	Meme MRG BI-RADS kategorizasyonu.	33
Tablo 8.	Hasta özellikleri.	41
Tablo 9.	Radyolojik ve patolojik tümör yanıtı.	42
Tablo 10.	Patolojik yanıtı göre hastaların DAG-ADC değerleri.	44
Tablo 11.	Yaş gruplarına göre hastaların DAG-ADC değerleri.	45
Tablo 12.	Histolojik tümör tipine göre hastaların DAG-ADC değerleri.	46
Tablo 13.	Tümör grade derecesine göre hastaların DAG-ADC değerleri.	47
Tablo 14.	Moleküler alt grup sınıflamasına göre hastaların DAG-ADC değerleri.	48
Tablo 15.	NAK sonrası tedavi yanıtını (tam cevap) belirlemede NAK sonrası DAG-ADC değerinin ROC analizi ile belirlenmesi.	49
Tablo 16.	Hasta özelliklerine göre patolojik tam cevap oranları.	49
Tablo 17.	NAK sonrası tedavi yanıtını belirlemede ADC ve patoloji uyumu.	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık karşılaşılan kanser türü olup yaklaşık her 1/8 kadın meme kanserine yakalanmaktadır [1]. Meme kanseri kadınlarda akciğer kanserinden sonra ölümlerin en sık ikinci sırasında yer almakta olup erken tanı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır [2, 3]. Meme kanserinin erken tanısında tarama programları sayesinde, meme kanserine bağlı görülen ölüm oranı son yıllarda azalma eğilimindedir. Meme kanserinde hastalığın erken evrede teşhisi ile hastaların yaşam sürelerinin uzatılması mümkündür. Gelişmiş ülkelerde düzenli toplum taramaları sonucunda hastaların çoğu erken evrelerde tanı almaktadır. Uygulanan tedavilerin başarı şansını artırdığı için hastalığın erken evrede tanı alması önemlidir.

Artan meme kanseri sıklığı, meme kanseri tedavisinde ve tedavi sürecinin planlanmasında multidisipliner bir yaklaşımı ortaya çıkarmıştır. Bu multidisipliner yaklaşımla ortaya çıkan tedavi yönteminde lokal veya sistematik tedavi kararı verilir. Lokal ileri meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Hastalığın evresinin düşürülmesi ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlaması NAK tedavisinin en önemli faydalarındandır [4, 5].

Meme hastalıklarının taramasında, tanısında ve izleminde görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Mamografi meme lezyonlarının taraması ve tanısında sensitivitesi en yüksek (%69-90) görüntüleme yöntemi olma özelliğini korumakla beraber spesifitesi düşüktür [6]. Dens meme dokusu olan hastalarda mamografinin duyarlılığı azalır. Dens meme yapısında ve lezyonların solid-kistik ayrımının yapılmasında kullanılacak görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ancak standart yöntemler istenen duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olmadığından modern tanı yöntemlerini gerektirir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme meme kanserli hastalarda tanı ve tedavi sürecinde gittikçe yaygınlaşan vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG tümör boyutunu değerlendirmede, tümörün multisentrik-multifokal ve bilateralitesinin değerlendirilmesinde tedavi yanıtını değerlendirmede, rezidüel lezyon ve granülasyon dokusu ayrımını yapmada ve meme koruyucu cerrahide USG ve mamografiden daha güvenilir bir yöntemdir [6-8]. Konvansiyonel MRG sekansları

kanserin tanımında morfolojik bilgi yanında kontrastlanma dinamiği, perfüzyon ve difüzyon gibi fonksiyonel bilgiler sağlayabilmektedir. Yapılan birçok çalışma NAK cevabının değerlendirilmesinde kontrastlı dinamik MRG kullanımının etkin olduğunu göstermiştir [9, 10]. MRG aynı zamanda in vivo olarak tümörün ilaca cevabının gözlenebilmesine ve tedavi cevabının yetersiz olduğu durumlarda tedavinin erken aşamasında değiştirilebilmesine olanak sağlar. Ancak kontrast madde kullanımı gerektirmesi, yüksek maliyeti ve çekim sürelerinin uzun olması dezavantajlarındandır [11]. Bu sebeplerle yüksek maliyetleri azaltan, çekim sürelerini kısaltan lezyonlarda ayırıcı tanıya ve daha detaylı değerlendirme yapılmasına olanak sağlayan ek sekanslar araştırılmaktadır. Bu ek sekanslardan biride DAG'dır. DAG temel olarak su moleküllerinin hücre içi ve hücre dışı boşluktaki hareketini ölçmeye yarayan bir MRG sekansı olup su moleküllerinin hareketine bağlı doku içinde oluşan fonksiyonel bilgiyi gösterir [12].

Difüzyonun kantitatif tahmini değerini sağlayan görünür difüzyon katsayısı (ADC) difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden yüksek işlem kapasiteli bilgisayarlarca matematiksel bir formül ile otomatik olarak hesaplanan haritalar olup bu haritalar üzerinden ölçümler yapılabilmektedir [12]. Ayrıca bu sekans kontrast kullanımını gerektirmeyip çok kısa bir çekim süresinde görüntüleri elde edilebilir.

DAG sıklıkla nöroradyolojide iskemi, stroke normal ve tümöral dokunun ayırımında kullanılırken görüntü tekniklerindeki gelişmeler sayesinde nöroradyoloji dışında da kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar DAG nin değişik bölgelerde saptanan tümörlerde tümörün malign-benign ayırımını yapmada etkin olduğunu göstermiştir [13]. Malign lezyonlarda kontrolsüz çoğalan hücreler ekstraselüler boşluktaki su hareketini kısıtlar ve bu kısıtlama erken dönemde ADC haritalarında ölçüm yapılarak gösterilebilir. Yapılan çalışmalar meme tümörlerinde tümör selüleritesini göstermede ADC ölçümlerinin yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu belirlemiştir [14]. Meme tümörlerindeki yüksek hücresel yoğunluk ADC haritalarında düşük sinyal olarak izlenmektedir [13, 15].

DAG sekansı doku selüleritesine yönelik incelemeler ve DAG nin tümör hücrelerinde NAK yanıtının değerlendirilmesinde erken dönemde yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar vardır [16-18]. Özellikle LİMK de DAG'nin

NAK yanıtının değeriendirilmesinde rutin meme MRG incelemeye dahil edilmesini önermektedir [19, 20].

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmanın amacı lokal ileri meme kanserinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası DAG ve ADC değerieleri kullanarak NAK yanıtını değeriendirmek ve patolojik yanıtlarla korelasyonunu göstermektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Hakkında Genel Bilgiler

Meme dokusu hem kadınlarda hem erkeklerde bulunan embriyonel hayatta gövdenin her iki yanında bir tomurcuklanmayla başlayan bir çift modifiye apokrin bezdir. Erkeklerde meme dokusu rudimenter kalıp gelişmez. Kadınlarda pubertenin gelişimiyle memedeki değişiklikler başlar ve kadının yaşamı boyunca hormonal değişikliklere bağlı sürekli değişim gösterir. Puberte sonrasında menstrüel siklusun başlamasıyla salgılanan hormonlara bağlı memenin ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi hızlanır [21, 22]. Puberte dönemindeki belirgin gelişimsel doku değişikliğini menstrüel siklus, gebelik ve laktasyondaki değişiklikler izler. Menopozda ise memeler bir tür dinlenme evresine geçer ve yağ dokusu involusyonu gelişir.

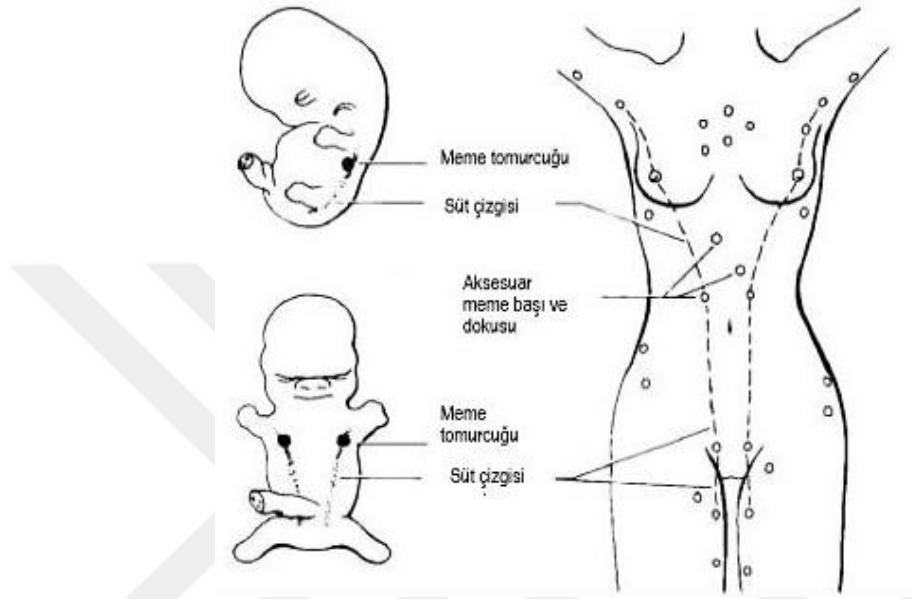
2.2. Memenin Embriyolojik Gelişimi, Fizyolojisi Ve Anatomisi

➤ Meme Embriyolojisi

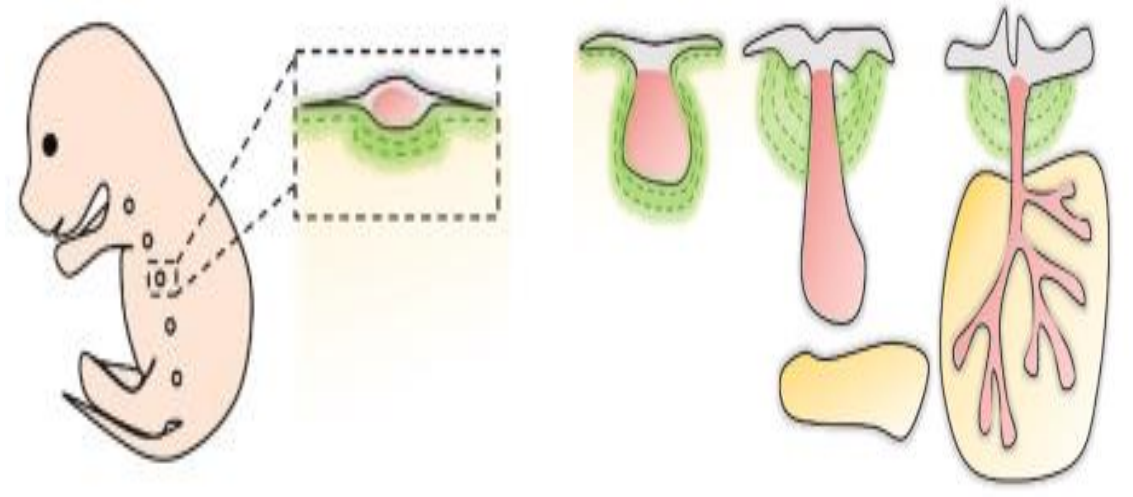
Meme gelişimi intrauterin hayatta embriyoda 5.ve 6.gestasyonel haftada gövdenin her iki yanında aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanan ‘meme çizgisi ya da ilkel süt çizgisi olarak adlandırılan ektodermal kabarıklık olarak başlar. Embriyolojik süreçte süt çizgisinin 1/3 üst kısmı hariç geriye kalanı 2/3 alt kısmı dokuzuncu haftaya kadar hızla atrofiye uğrar ve silinir. Embriyoloji dönemde süt çizgisinin (Şekil 1) yetersiz regresyonundan kaynaklanan aksesuar meme dokusu ve aksesuar meme başları gelişebilir [23]. Aksesuar meme dokusunun en sık bulunduğu yer aksiller bölgedir. Aksesuar meme başları normal meme başı ile simfizis pubis arasında yer alabilir. Çok nadirde olsa rudimenter kalan aksesuar meme başı ve meme dokusundan malign veya benign meme kitleleri gelişebilir [24].

Embriyolojik olarak 12. haftada meme çizgisinin silinmeyen 1/3'lük üst kısmı, basal hücrelerden oluşan meme başı tomurcuğu olup burada meme başı-areola kompleksini oluşturur. 16. haftada tomurcukların uçları salgı alveollerine dönüşür. Her bir primer meme tomurcuğuda küçük tomurcuklanmalarla 16-24 sekonder tomurcuğu oluşturur (Şekil 2). Bu epitelyal tomurcuklar büyüyerek prenatal yaşamın sonunda süt

kanalları ve dallarını oluştururlar. Bu kanallar meme başı areola kompleksine dönüşecek sığ meme çukuruna açılır. Bu ukur blęe daha sonra kabarıklaşarak meme başını meydana getirir. Prenatal yaşamın sonunda (32. ile 40. Haftalar arası) alveoller ve lobüller gelişimlerini tamamlar. En sonunda meme başı-areolar kompleks pigmentasyonu oluşur [25, 26].



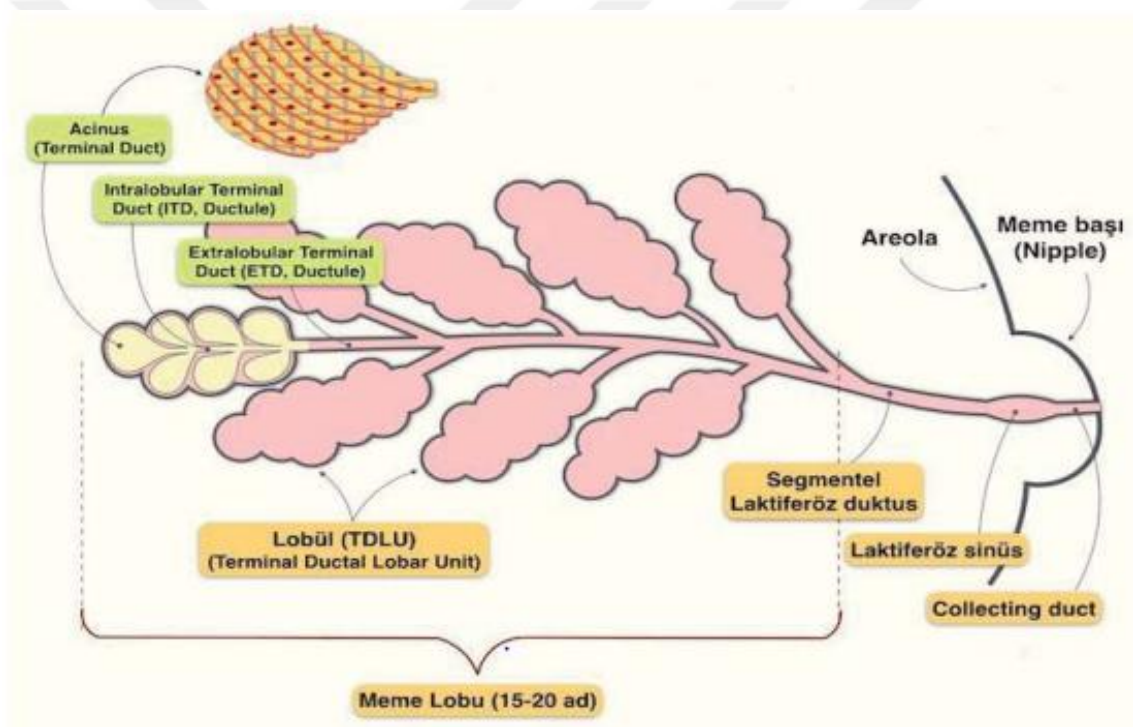
Şekil 1. Süt izgisi.



Şekil 2. İlkel süt çizgisi ve ektodermal kabarıklaşma, primer meme tomurcuğu küçük tomurcuklanmalarla sekonder tomurcuğu oluşturur.

Meme dokusu ektoderm tabakasından gelişen tubuloalveolar tipte apokrin bir bezdir. Meme bezi meme başına doğru ışınsal uzanım gösteren, her biri destekleyici

güçlü bağ dokusu ile çevrelenmiş ve çokça yağ dokusu ile birbirinde ayrılan yaklaşık 15-20 lobdan oluşur. Her lob 20-40 arası lobulus içerir ve her lobulus da 10-100 arası değişen asinus (duktül) içerir. Asinuslar birleşerek intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşan terminal duktusa açılır. Lobül ve lobülün ekstralobüler duktusu memenin terminal duktalobüler ünitesini (TDLU) oluşturur. TDLU memenin en küçük fonksiyonel ünitesidir. Terminal duktuslar diğer lobüluslardan gelen terminal duktuslarla birleşerek subsegmental duktusları, subsegmental duktusların birleşmesiyle de segmental (laktifer) duktuslar oluşur. Laktifer duktus meme başında hafif genişleyerek laktifer sinüs adını alır. Laktifer sinüsler yaklaşık 2-5 mm çaplarında olup ampulla ile meme başına açılırlar [27] (Şekil 3).



Şekil 3. Memenin terminal duktal lobüler ünitesi.

➤ Meme Fizyolojisi

Meme gelişiminde nöroendokrin sistemin parçası olan hipotalamus, hipofiz bezi, böbreküstü bezleri ve overler başlıca rol alır [28]. Meme gelişimi ve meme fonksiyonları bu dokulardan salgılanan hormonların (östrojen, progesteron, prolaktin ve oksitosin) etkisi altındadır. Meme duktus gelişimini başlatan hormon östrojen hormonudur, meme alveol gelişimini başlatan hormon ise progesterondur. Prolaktin ve

oksitosin hormonu ise gebelik ve laktasyon döneminde süt gelişiminde ve süt salınımında rol almaktadır.

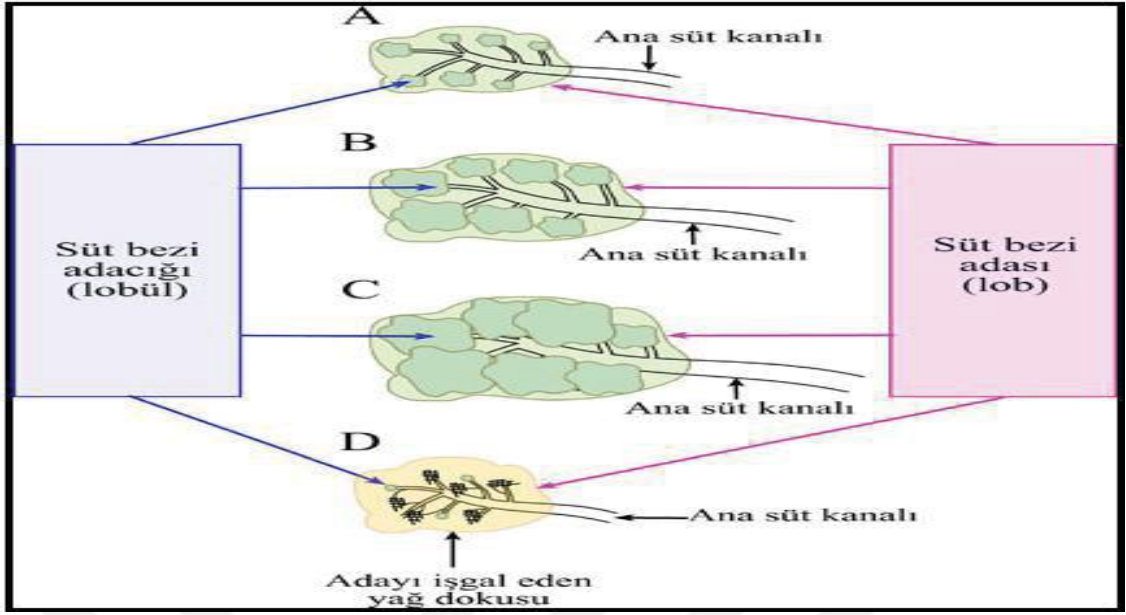
Puberte öncesinde meme dokusu gelişimi oldukça yavaştır. Puberteyle beraber hipofizden salgılanan FSH ve LH hormonları overlerden östrojen salgılar. Östrojen erken adolesan dönemde meme dokusunda duktal büyümeyi ve terminal duktal tomurcuklanmayı uyarır [29]. Yine bu dönemde meme yapısında mezenşimden gelişen periduktal yağ dokusu ve destek bağ dokusu artar [30]. Erişkin dönemde progesteron etkisiyle lobüller gelişir ve memenin glandüler doku yapısı oluşur [31].

Meme menstrüel siklus evresine göre değişkenlik gösteren dinamik bir organdır. Menstruasyondan önceki birkaç günde meme hacminde genişleme-dolgunluk, ağrı ve hassasiyet gelişir. Meme bu dönemde nodüler bir hal alır. Siklusun sonuna doğru progesteron hakimiyetinin etkisiyle bu dolgunluk ve hassasiyet azalır [32].

Gebelik döneminde gebeliğin ilk yarısında meme dokusunda hem duktal yapılar hemde lobüler yapılar plesentadan salgılanan östrojen ve progesteron etkisiyle belirgin proliferasyon gösterir. Meme başı ve areola kompleksinin gebeliğin 5-9. haftalarında pigmentasyonu artar.

Gebeliğin ikinci yarısında stroma ve yağ dokusundaki artışla beraber kolostrum birikir. Laktasyon döneminde periduktal ve perivasküler stromal bağ dokusu artar. Kolostrum birikimine bağlı memede genişleme olur. Laktasyon döneminde prolaktin uyarısı ile süt yapımı, oksitosin uyarısı ile de süt salınımı gerçekleşir (Şekil 4).

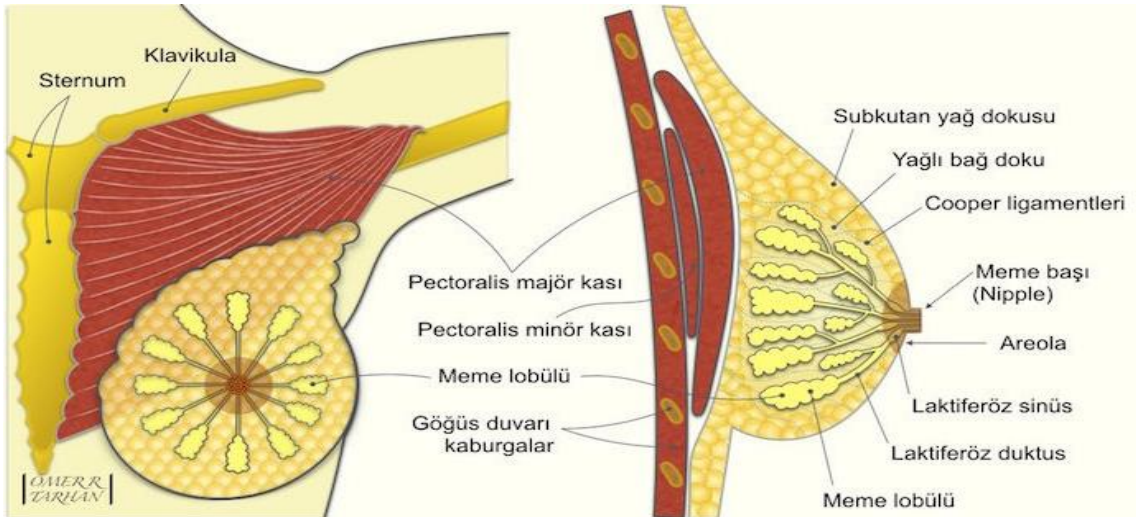
Menopoz döneminde ise meme dokusunda yağlı değişim, epitel ve stromal atrofi ile beraber meme involusyonu gelişir. Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda replasman tedavisi rezidüel dokuları etkileyerek mamografik dansiteyi artırabilir [33].



Şekil 4. Hormonal etki ile memede oluşan değişimler (A. Gebelik öncesi erişkin dönem, B. Gebelik dönemi, C. Süt verme dönemi, D. Menopoz).

➤ Meme Anatomisi

Meme dokusu cilt, cilt-altı yağ dokusu, meme parankimi ve stromal bağ dokudan oluşur. Kızlarda pubertede gelişir erkeklerde ise rudimenter kalır. Meme boyutları kişiden kişiye farklılık göstermekle beraber ortalama 10-12 cm çapında, 150-400 gr ağırlığındadır. Gebelik ve laktasyonda ise meme boyutlarında artış izlenir [34].



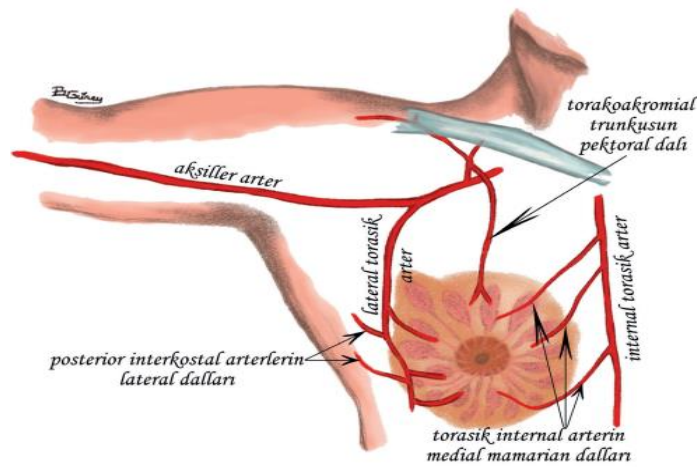
Şekil 5. Meme anatomisi.

Meme toraks ön duvarında 2-6 interkostal aralıkta yer alan, medialde sternum, lateralde ön aksiller çizgi ile sınırlanmış, pectoralis kasının yüzeysel ve derin fasyası

arasına yerleşmiş modifiye bir bezdir (Şekil 5). Meme üst dış kadranının küçük bir kısmı aksillaya doğru uzanım gösterir (Spence'nin aksiller kuyruğu) [35]. Derin planda meme pektoralis majör ve serratus anterior kaslarının ön yüzünü örten derin pektoral fasyanın önünde yer alır. Derin pektoral fasya ile meme parankimi arasında memenin pektoral kas üzerinde rahatça hareketine izin veren retromammariyan aralık yer alır [36]. Yüzeyel fasya fibröz asıcı bağlar ile meme derisine ve meme başına uzanır. Bu asıcı bağlar (Cooper ligamanları) meme dokusunu septasyonlara ayıran, meme parankimini destekleyen ve meme dokusunu derinin dermis tabakasına tutturarak fibröz yapılarıdır. Meme dokusunun duruşunu sağlayan Cooper ligamanlarıdır [37]. Meme tümörlerinde Cooper ligamanlarının infiltre olması durumunda tümör üzerindeki meme derisinde çekintiler meydana gelir. Portakal kabuğu görünümüne neden olan bu çekintiler bu yapıların invaze olması ve fibrozisinden kaynaklanır [38].

➤ Memenin arteriyel dolaşımı

Memenin arteriyel dolaşımı başlıca, subklavianın dalı olan internal torasik arter (internal mammaryan arter), aksiller arterin dalları olan lateral torasik arter (external mammaryan arter) ve torasika suprema tarafından sağlanmaktadır. İnternal torasik arter subklavianın sternum laterali boyunca uzanan en büyük daldır. Memenin medial ve santral kesiminin çoğunu besler. Torasik lateral arter pektoralis majör kasını, serratus anterior kasını ve meme üst dış kadranın besler. Ayrıca posterior 3, 4. ve 5. interkostal arterler, torakoakromiyal arterin pektoral dalları, subskapular arterler meme beslenmesini sağlayan minör arteriyel yapılardır (Şekil 6).



Şekil 6. Memenin arteriyel dolaşımı.

➤ **Memenin venöz dolaşımı;**

Memenin venöz dolaşımı yüzeysel ve derin venler olarak iki grupta sınıflandırılabilirler. Yüzeysel venöz sistemi areola etrafında ve cildin hemen altında geniş sirküler bir ağ oluşturur. Yüzeysel venler; sternum kenarı yönünde birbirine yaklaşır, internal mammarian vene açılmak üzere perforan venlere dökülür. Memenin derin venöz sistemi; genellikle arteriyel yapılara eşlik ederler. Derin venöz sistemi posteriyor interkostal ven dalları, aksiller ven dalları ve internal mammaryan ven dalları oluşturur. İnterkostal venler ayrıca vertebral venler ile doğrudan ilişkilidir. Bu vertebral venöz yapılara Batson Pleksusu adı verilir. Bu venöz yapılar kapaksız olduğundan akım iki yönlüdür ve meme kanserlerinde vertebra metastazlarından sorumlu olan asıl mekanizmadır [39].

➤ **Memenin lenfatik dolaşımı**

Meme dokusu lenfatik drenaj açısından oldukça zengindir. Meme kanserleri metastazları genellikle lenfojendir. Bu nedenle memenin lenfatik sisteminin ayrıntılı bilinmesi önemlidir. Memenin lenfatik sistemi yüzeysel ve derin lenfatik zincir olarak iki gruba ayrılır. Areola altındaki pleksus yüzeysel pleksusu, pektoralis majör önündeki pleksus ise derin pleksusu oluşturur (Şekil 7).

Memenin derin lenfatik drenajı;

a) Aksiller lenf nodları

Level 1: pektoralis minör kasının lateralinde (aksiller ven grubu, eksternal meme grubu, skapuler grup)

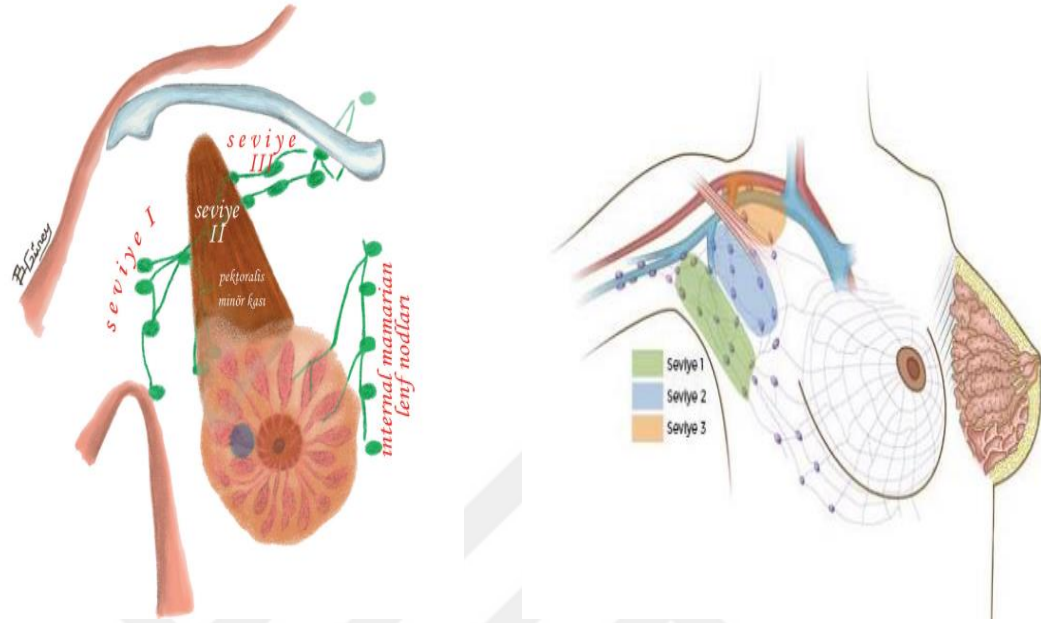
Level 2: pektoralis minör kası arkasında (santral ve interpektoral grup)

Level 3: pektoralis minör kasının medialinde (subklaviküler grup)

b) İnternal mammarian lenf nodları: Endotorasik fasyada, sternum kenarı boyunca yerleşmiş inter- kostal boşluktaki lenf nodlarıdır.

c) Supraklavikuler: Supraklavikuler boşlukta yer alan lenf nodlarıdır.

d) İntramammariyan lenf nodları: Meme içindeki lenf nodlarıdır.



Şekil 7. Memenin lenfatik drenajı.

2.3. Meme Kanseri

2.3.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen malign tümör olup onkolojik hastaların yaklaşık %36 sını oluşturmaktadır. Meme kanseri kadınlarda akciğer kanserinden sonra ölümlerin en sık ikinci sırasında yer almakta olup erken tanı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır [2, 3]. Meme kanseri insidansı tüm ülkelerde giderek artmakla birlikte en yüksek insidans gelişmiş sanayi ülkelerindedir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre her yıl yaklaşık 2 milyon kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır [40]. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de kadınlarda meme kanseri insidansı %35 oranlarındadır [41].

Çoğu kanser türünde olduğu gibi meme kanserinde etyolojisi de çoğunlukla bilinmemektedir. Hastalığın gelişiminde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki ayrı gruba ayrılabilir.

a) Değiştirilemez risk faktörleri

Cinsiyet; bilinen risk faktörleri arasında en önemlisi olup kadınlarda meme kanseri erkeklere göre yaklaşık 100 kat daha fazladır.

Yaş; ileri yaş da kadın cinsiyet kadar en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. İnvaziv kanserli üç kadından ikisine 55 yaşından sonra teşhis konur.

Ailesel/genetik risk faktörleri; Aile öyküsü varlığı meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Kadınların birinci derece yakınlarından bir tanesinde meme kanseri olma riskini yaklaşık iki kat arttırırken, birinci derece yakınlarından iki tanesinde meme kanseri olması riski yaklaşık üç kat arttırmaktadır [42]. Moleküler genetik alanındaki gelişmelerle, kansere yatkınlığın kalıtılmasına yol açan farklı genler tanımlanmıştır. Bu genlere ait mutasyonları taşıyan ailelerin/bireylerin yüksek kanser riski taşıdığı bilinmektedir. BRCA1 ve BRCA2, Li Fraumeni sendromundan sorumlu TP53 ve Cowden sendromundan sorumlu PTEN genleri gibi belirli genlerdeki mutasyonlar meme kanseri riskini artırır [43].

Bireysel meme kanseri öyküsü; Bir memede meme kanseri teşhisi konulmuş olması, diğer memede de gelecekte kanser riskini artırmaktadır.

Reprodüktif öykü; . Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması meme kanseri meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir. Östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise meme kanserine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Erken menarş, geç menopoz, hiç doğum yapmamış olmak, hiç emzirmemiş olmak, ilk çocuğunu geç doğurmak, meme kanseri riskini artırır [44, 45].

Dens Meme Dokusu; Yoğun meme dokusuna sahip kadınların meme kanseri riski daha fazladır. Mamografik olarak dens meme yapısına sahip olan kadınların meme kanseri riskinin 4-5 kat arttığı düşünülmektedir [46].

Proliferatif meme lezyonları; Atipi içeren ve içermeyen proliferatif meme lezyonları meme kanseri için risk faktörüdürler. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (fibroadenom, moderate veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal

papillom) hafif bir artış söz konusu iken, atipi içeren proliferatif lezyonlarda (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk daha yüksektir

b) Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Fiziksel Aktivite; Fiziksel aktivite yetersizliği ve sedanter yaşam tarzı meme kanseri riskini artırır. Düzenli egzersiz yapılmasının anovulatuvar siklusların sayısını artırarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir.

Beslenme ve Obezite; Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli alkol ve sigara tüketimi, vücut kitle indeksinin yüksek olması özellikle menopozdan sonra meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir.

Östrojen Alımı ve Hormon Replasman Tedavisi; HRT alan kadınlarda ve oral kontraseptif olarak alınan östrojen replasmanının, meme kanserine yakalanma riskini artırdığı ortaya konmuştur [47].

Radyasyon; 30 yaşından önce göğüs bölgesine radyasyon almak meme kanseri riskini artırır.

2.3.2. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması

Meme kanseri çok farklı morfolojik ve immunohistokimyasal özellik gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Meme kanserinde aynı evredeki meme tümörleri bile bu heterojeniteden dolayı çok farklı prognoz ve davranışa sahiptir. Aynı evredeki meme tümörlerinin tedavi cevabı da birbirinden farklı olmaktadır [48]. Geliştirilen moleküler teknikler sayesinde, farklı gen ekspresyonlarına ve farklı gen fonksiyonlarındaki kayıplara bağlı olarak, histopatolojik özellikleri aynı bile olsa tümörlerin farklı davranış, prognoz ve tedavi yanıtı gösterdikleri görülmüştür [49-51].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2012 yılında yayınlanan ve 2019 yılında revize edilen tümör sınıflaması klasik morfolojik değerlendirmenin yanı sıra, bugüne kadar belirlenen genetik ve moleküler meme kanseri belirteçlerinden de yararlanarak meme kanserlerini alt gruplara ayırmıştır [52]. Buna göre meme tümörleri epitelyal tümörler, mezenşimal tümörler, fibroepitelyal tümörler, meme başının

tümörleri, malign lenfomalar, metastatik tümörler, erkek memesinin tümörleri ve klinik tümörler paternleri olmak üzere 8 ana başlığa ayrılmaktadır (Tablo 1).

DSÖ'nün 2012 yılına ait meme meme karsinomları sınıflaması aşağıdaki gibidir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2012 meme karsinomları sınıflaması.

EPİTELYAL TÜMÖRLER	Mikroinvaziv karsinom			
	İnvaziv meme karsinomu	İnvaziv karsinom, özel tipi olmayan		
		İnvaziv lobüler karsinom		
		Tübüler karsinom		
		Kribriform karsinom		
		Müsinöz karsinom		
		Medüller özellik gösteren karsinom		
		Apokrin diferansiasyon içeren karsinom		
		Taşlı yüzük hücreli diferansiasyon içeren		
		İnvaziv mikropapiller karsinom		
		Metaplastik karsinom (spesifik olmayan tip)		
		Nadir tipler	Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom	
			Sekretuar karsinom	
			İnvaziv papiller karsinom	
			Asinik hücreli karsinom	
			Mukoepidermoid karsinom	
			Polimorföz karsinom	
			Onkositik karsinom	
			Lipidden zengin karsinom	
			Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom	
	Sebasöz karsinom			
	Tükrük bezi/ deri adneks tipi karsinom			
	Epitelyal- myoepitelyal tümörler	Pleomorfik adenom		
		Adenomyoepitelyoma		
		Adenoid kistik karsinom		
	Öncü Lezyonlar	Duktal karsinoma in situ (DKİS)		
		Lobüler neoplazi		
	İntraduktal proliferatif lezyonlar	Olağan duktal hiperplazi		
		Kolumnar hücre lezyonları		
		Atipik duktal hiperplazi		
	Papiller lezyonlar	İntraduktal papillom		
		İntraduktal papiller karsinom		
		Kapsüllü papiller karsinom		
		Solid papiller karsinom		
	Benign epitelyal proliferasyonlar	Sklerozan adenozis		
		Apokrin adenozis		
		Mikroglandular adenozis		
		Radial skar / kompleks sklerozan lezyon		
		Adenomlar		

Tablo 1'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 1 (devamı). Dünya Sağlık Örgütü 2012 meme karsinomları sınıflaması.

MEZENŞİMAL TÜMÖRLER	Nodüler fasit		
	Myofibroblastom		
	Desmoid tip fibromatozis		
	İnflamatuvar myofibroblastom		
	İnflamatuvar miyofibroblastik tümör		
	Benign vasküler lezyonlar		
	Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi		
	Granüler hücreli tümör		
	Benign periferik sinir kılıfı tümörü		
	Nörofibrom		
	Schwannoma		
	Lipom		
	Anjiyolipom		
	Liposarkom		
	Anjiyosarkoma		
	Rabdomiyosarkom		
	Osteosarkom		
	Leiomyom		
	Leiomyosarkom		
FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER	Fibroadenom		
	Filloides tümör		
	Hamartom		
MEME BAŞI TÜMÖRLERİ	Meme başı adenomu		
	Siringomatöz adenom		
	Meme başının paget hastalığı		
MALİGN LENFOMA	Diffüz büyük B hücreli lenfoma		
	Burkitt lenfoma		
	T hücreli lenfoma		
METASTATİK TÜMÖRLER			
ERKEK MEME TÜMÖRLERİ			
KLİNİK PATERNLER	İnflamatuvar meme karsinomu		
	Bilateral meme karsinomu		

2.3.3. Karsinoma in situ

Karsinoma in situ, malign hücrelerin duktuslar ve asinuslar boyunca yayıldığı ancak bazal membranı aşmadığı noninaziv meme karsinomlarıdır [53]. Duktal karsinoma in situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) olarak 2 gruba ayrılır. Yeni WHO sınıflamasına göre de memenin prekürsör lezyonları olarak gruplandırılmıştır.

Duktal karsinoma in situ (DKİS): DKİS tüm meme kanserlerinin %0.8-5'ini oluşturur. Malign hücreler duktus boyunca ilerleyip yalnızca duktal yapılar içerisinde

bulunurlar ve bazal membranı aşmazlar. En sık 40-60 yaş aralığında izlenir. Tarama mammografilerinin kullanılması ile meme kanserlerinin %20-25'inde DKİS tanısı konulmuş olup DKİS vakalarında artış sağlanmıştır [54]. DKİS in en sık mamografik bulgusu mikrokalsifikasyonlardır. Bir duktus boyunca yayılım gösteren, ince lineer dallananan, pleomorfik, küme yapan ve granüler mikrokalsifikasyonlardır. DKİS klinik olarak genellikle asemptomatiktir. Nadirde olsa bazen kanlı meme başı akıntısı, meme başı çekintisi, palpabl kitle eşlik edebilir.

Lobuler karsinoma in situ (LKİS): LKİS meme kanserlerinin yaklaşık %0.8-6'sını oluşturur. LKİS ların en önemli özelliği sıklıkla %30 oranında bileteral ve %50 üzerinde multisentrik olarak görülebilmeleridir. Klinik olarak asemptomatiktirler ve başka nedenlerle yapılan meme biyopsilerinde insidental olarak saptanırlar [55]. En sık 40-50 yaş arası premenopozal hastalarda görülsede LKİS in gerçek insidansı bilinmemektedir. Mamografide spesifik bir bulgu vermez ancak nadiren de olsa asimetrik opasite şeklinde bulgu verebilir. İnfiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyona göre dokuz kat fazladır [55].

2.3.4. İnvaziv meme karsinomu

DSÖ 2012 Meme Kanseri Sınıflaması'na göre başka türlü sınıflandırılmamış (NOS) invaziv duktal karsinom, spesifiye edilmemiş (NST) invaziv karsinom adını almıştır. İnvaziv meme karsinomu farklı morfolojik ve moleküler tiplere sahip ve farklı klinik gidişleri olan heterojen bir tümör grubudur [56].

Spesifik diferansiasyon göstermeyen, spesifik bir tümör tipini düşündürecek yeterli bulgusu olmayan tüm meme tümörleri bu grup meme kanserini kapsamaktadır. Eski adıyla başka türlü sınıflandırılmamış (NOS) invaziv duktal karsinom, yeni adıyla spesifiye edilmemiş (NST) invaziv meme karsinomu, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur.

İnvaziv meme karsinomları; spesifiye edilmemiş invaziv karsinom, invaziv lobüler karsinom, tubuler karsinom, kribriform karsinom, müsinöz karsinom, medüller özellikli karsinom, apokrin diferansiasyonlu karsinom, taşlı yüzük diferansiasyonlu karsinom ve invazif mikropapiller karsinom olarak sınıflanmıştır.

2.3.5. Meme kanseri moleküler sınıflama

Meme kanserinde “Moleküler Sınıflama” terminolojisi, ilk olarak 2000 yılında Perou ve Sorlie tarafından yapılan gen ekspresyon farklılıklarını gösteren kapsamlı bir çalışma ile tanımlanmıştır [50]. Moleküler tekniklerin ilerlemesi ile gen ekspresyon profili ortaya çıkmış ve “meme kanserinde heterojenite kavramı” artık genel kabul görür hale gelmiştir. Bugün için, geçerli moleküler sınıflama ile meme kanserleri, lüminal A, lüminal B, HER-2, bazal ve normal meme benzeri olmak üzere beş gruba ayrılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Meme kanseri moleküler sınıflama.

Moleküler Subtip	Gen ekspresyonu
Luminal-A	ER ve/veya PR pozitif HER-2 /neu negatif, Düşük KI-67 ekspresyonu (<14%) Proliferasyon indeksi düşük
Luminal-B	ER ve/veya PR pozitif HER-2 /neu negatif, Ki-67 $\geq$ 14 ya da HER-2 /neu pozitif, Ki-67 düzeyi yüksek ya da düşük
Bazal Hücre Benzeri (Triple negatif)	ER ve PR negatif, HER-2 /neu negatif Prognozları kötü Tedaviye düşük yanıt
HER2 /neu pozitif	ER ve PR negatif HER-2 /neu pozitif, Ki-67 düzeyi yüksek Kemoterapi ve anti-HER-2/neu tedavilere yanıt verir
Normal Epitelyum Benzer	ER pozitif, Her-2 /neu negatif İnvaziv duktal karsinomların %6-10'unu oluşturur Normal meme dokusu ve fibroadenoma benzer patern

2.3.6. Meme kanseri TNM evreleme

Evrelemede Amerikan Kanser Komitesi'nin (American Joint Committee on Cancer, AJCC) “Tümör, Nod, Metastaz” (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır [57].

T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, M; uzak metastaz durumunu gösterir (Tablo 3).

Primer Tümör (T):

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör görüntülenemiyor.

Tis: Karsinoma in situ

Tis: (DKİS) Duktal Karsinoma in situ

Tis: (LKİS) Lobular Karsinoma in situ

Tis: Paget Hastalığı

T1: Tümör 2 cm'den küçük ise

T1mic: Mikroinvazyon 0.1 cm den küçük ise

T1a: Tümörün en geniş çapı 0.1 cm ile 0.5 cm arasında

T1b: Tümörün en geniş çapı 0.5 cm ile 1 cm arasında

T1c: Tümörün en geniş çapı 1.0 cm ile 2 cm arasında

T2: Tümörün en geniş çapı 2 cm ile 5 cm arasında

T3: Tümörün en geniş çapı 5 cm'den büyüktür.

T4: Tümör çapı ne olursa olsun göğüs duvarı, cilt invazyonu veya aşağıdakilerden herhangi biri var ise

T4a: Pektoral kası içermeyen göğüs duvarı invazyonu

T4b: Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satellite deri nodüllerinin olması

T4c: T4a ve T4b'nin bir arada olması

T4d: İnflamatuvar kanser

Lenf Nodu (N):

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Sadece ipsilateral mobil aksiller lenf nodlarına metastaz,

N2: İpsilateral aksiler lenf nodlarına metastaz veya aksiler lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mamarian nod metastazı

N2a İpsilateral aksiler lenf nodu metastazı

N2b Aksiller nod metastazı olmadan, klinik olarak belirgin olan ipsilateral internal mamarian nod metastazı

N3: İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı ve eşlik eden aksiller lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı ve/veya aksiller ve ya internal mamarian lenf nodu metastazı

N3a İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı ve aksiler lenf nodları

N3b İpsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları

N3c İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M):

MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 3. Meme Kanseriinde TNM Evrelemesi.

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

Tablo 3'ün devamı arka sayfadadır.

Tablo 3 (devamı). Meme Kanserinde TNM Evrelemesi.

Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

2.3.7. Lokal ileri invaziv meme kanseri ve neoadjuvan kemoterapi

LİMK, meme kanserlerinin yaklaşık %5-20'sini oluşturan nadir görülen özel bir tümör grubunu kapsar. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir [58]. LİMK yavaş seyirli tümörler olabildiği gibi biyolojik olarak agresif tümörleri de içerebilen birbirinden farklı klinik ve biyolojik davranış gösterebilen heterojen bir tümör grubudur. Evre IIB içerisinde yer alan T3 N0 M0, evre IIIA, IIIB, IIIC lokal ileri meme kanseri olarak değerlendirilir.

- Tümör boyutunun >5 cm olması (T3) ve aynı tarafta aksillada mobil lenf bezlerinin ele gelmesi
- Tümörün boyutu ne olursa olsun göğüs duvarına invazyon (yalnız pektoral kas tutulumu olmayan) olması ve/veya cilt tutulumu (aynı taraf memede ülserasyon ve/veya satellit nodüller veya inflamatuvar meme kanseri kriterlerine uymayan ödem) (T4a ve T4b)
- Aynı taraf aksillada birbirlerine veya çevre dokulara yapışık aksiller lenf bezlerinin bulunması (N2a)
- Aynı taraf internal mamari lenf nodlarında aksiller tutulum olmaksızın metastaz (N2b)
- Aynı tarafta aksilla ve internal mamari lenf nodlarına metastaz (N3b)
- Aynı taraf infra veya supraklaviküler lenf bezi metastazı (N3a ve N3c)
- İnflamatuvar meme kanseri (İMK): Meme derisinin >1/3'ünü tutan ödem, eritem, portakal kabuğu görünümü (T4d)

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve inflamatuvar meme kanseri olup olmamasına bağlı LİMK lerin prognozu belirlenir [59]. Evre IIB ve evre T3 N1 M0- IIIA hastalar operable LİMK; evre T0-3 N2 M0-IIIA ve evre IIIB ve evre IIIC hastalar inoperable LİMK olarak gruplara ayrılmaktadır. Operabl LİMK de amaç meme koruyucu cerrahiye (MKC) mümkün kılarak mastektomiye azaltmak, böylece memenin korunmasını sağlamaktır. Nonoperabl LİMK de ise amaç ilk etapta cerrahiye uygun olmayan memeyi rezektabl hale getirmektir.

Günümüzde LİMK'e en iyi yaklaşım başvuru anından itibaren tüm tanı ve tedavi stratejilerinin medikal onkolojist, cerrah, patolog, radyasyon onkoloğu ve radyologların beraber yürüttüğü multidisipliner konsey yaklaşımlarıdır. Bu durum tedavi başarısını arttırmada en önemli basamaklardan birisidir.

NAK, LİMK tanısı alan hastalar için standart bir tedavi haline gelen cerrahi öncesi verilen kemoterapi uygulamasıdır. Multidisipliner tedavi yaklaşımlarıyla, LİMK'de tedaviye KT'nin eklenmesiyle sağ kalım oranları artmıştır. Yalnız lokal tedavilerle 5 yıllık sağkalım %29-36 iken KT eklenmesiyle bu oran %63'lere çıkmıştır [60]. Adjuvan tedavi ile karşılaştırıldığında NAK'nin en önemli klinik faydası, tümörün evresinin düşürülmesi, in vivo kemorezistansı değerlendirmesi, mikrometastazların eradikasyonunun sağlanması ve MKC ye olanak sağlamasıdır [4, 5]. Cerrahi öncesi NAK tedavisi verilen hastalarda MKC oranları giderek artış göstermektedir. Bazı hastalarda hormon reseptörü pozitifliğinde NAK tedavisinin yanında tedavi yanıtını artırmak amacıyla hastalara hormonoterapi tedavisi de eklenmektedir. Ayrıca NAK hastanın kemoterapiye klinik ve ameliyat sonrası patolojik cevabını tespit edebilmesi açısından da önemlidir. Bütün meme kanseri alt tiplerinde NAK sonrası patolojik tam cevap elde edilmiş olması hastalarda daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır [61].

Tedavi periyodu boyunca verilen ilaç veya ilaçlara yanıt alınıp alınmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle yanıt değerlendirmesi açısından birçok çalışma yapılmıştır. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ve WHO kriterleri yanıt değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Yanıt değerlendirilmesinde RECIST ve WHO kriterleri.

	WHO	RECIST
Ölçülebilirlik	Ölçülebilir, iki boyutta ölçülemeyen	Ölçülebilir, tek boyutta ölçülemeyen
Tam yanıt	Bilinen tüm lezyonlarda kaybolma	Bilinen tüm lezyonlarda kaybolma
Kısmi yanıt Küçülme	%50'den fazla Küçülme	%30'dan fazla
Stabil hastalık	Ne cevap ne de ilerleme olmaması	Ne cevap ne de ilerleme olmaması
İlerleyici hastalık	Tam yanıt, kısmi yanıt veya stabil hastalık bulguları göstermeden lezyon boyutunda %25 artış	Tam yanıt, kısmi yanıt veya stabil hastalık bulguları göstermeden lezyon boyutunda %20 artış

2.4. Memede Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1. Mamografi

Mamografi memenin yumuşak dokusunu ve patolojik değişikliklerini gösteren primer görüntüleme yöntemidir. X ışını kullanılarak özel yumuşak doku tekniği ile yoğunlukları birbirine yakın olan kas, yağ ve memenin glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılır. Mamografi, hem tanı hem de tarama amaçlı uygulamalarda meme kanserinin saptanmasında kullanılan altın standart yöntemdir. Mamografi tekniğinde klasik röntgen incelemelerine göre bazı farklı teknikler kullanılır. Mamografide; düşük dozajlı X-ışını, yüksek kontrastlı ve yüksek yoğunluklu filmler ve özel olarak dizayn edilmiş röntgen cihazları kullanılır. Mamografide yumuşak doku elamanlarının birbirinden daha iyi ayırt edilebilmesi için, diferansiyel absorpsiyonun daha yüksek olduğu düşük kilovolt (kV) değerleri kullanılır. Mamografi cihazlarında düşük kilovoltaj (25-50 arası kV), 25-100 arası miliamper (mA), 0.1-0.2 saniyelik süreler ve genel olarak 0,3 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. İstenilen yumuşak doku kontrastını sağlayabilmesi için X-ışını tüpünde anot materyali olarak molibden kullanılır. Tüpün penceresinde X-ışını absorpsiyonunu minimuma indirmek için berilyum filtre kullanılır. Düşük enerjili ışınlar, molibden ya da alüminyum filtreler kullanılarak filtrelenir. Radyografik ekspozür süresi, en iyi otomatik ekspozür sistemiyle belirlenir [62].

Mamografik incelemelerde kullanılan iki temel pozisyon memenin komprese edildiği kranikaudal (CC) ve mediolateral-oblik (MLO) pozisyonlardır. Memeyi sabit tutarak harekete bağlı görüntü bulanıklığını azaltmak, meme yapılarının birbirinden ayrılmasını sağlayarak doku süper pozisyonlarını ortadan kaldırmak, kullanılan

radasyon dozunu azaltmak ve görüntü kalitesini arttırmak için çekim sırasında meme kompresyonu sağlanır.

Günümüzde konvansiyonel mamografi yerini büyük oranda dijital mamografiye bırakmıştır. Dijital mamografi teknolojisinin avantajları; alınan ortalama glandüler dozunun düşük olması, görüntüleme ve filme kaydetme işleminin daha hızlı olması, görüntülerin arşivlenebilmesi ve yeniden gözden geçirilebilmesi, görüntünün cihazlar arası kolay transferi ve yüksek tanısal doğruluktur. Yöntemin dezavantajları ise yüksek kurulum maliyeti, uzaysal rezolüsyonun konvansiyonel mamografiye göre daha düşük olması, elde edilen verilerde görüntüye dönüştürülme ya da ekrana yansıtılma sırasında kayıp gözlenebilmesidir [63, 64].

Kullanım amacına göre; asemptomatik kadınlarda meme kanserinin saptanması için tarama mamografisi ve meme yakınması olan kadınlarda problem çözücü yöntem olarak tanısal mamografi kullanılır. Mamografi meme lezyonlarının taraması ve tanısında sensitivitesi en yüksek (%69-90) görüntüleme yöntemidir [6].

Tarama yöntemi olarak kullanıldığında; insitu duktal karsinom evresindeki lezyonları, 1 cm ve altındaki küçük çaplı tümörleri erken evrede saptama özelliğiyle diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür. Mamografik tarama ile saptanan meme kanseri olgularında mortalitenin %20-30 oranında düştüğü saptanmıştır [65]. Türk Radyoloji Derneği meme kanseri tarama rehberi ülkemizde mamografik taramaya 40 yaşında başlanılmasını ve her yıl tekrarlanmasını önermektedir.

Tanısal mamografi meme yakınması olan (ağrı, ele gelen kitle ya da meme başı akıntısı gibi) kadınlarda problemi çözmek ya da tarama mamografisi ile saptanan meme patolojilerini değerlendirmek amacıyla yapılır.

Mamografide normal meme için kabul edilen standart bir görünüm bulunmaz. Yaşam boyunca sürekli değişen hormonal aktiviteye bağlı olarak parankimal görünüm değişmektedir. Normal görünüme ait bir prototip bulunmadığı için özellikle patolojik bulguların tanınması mamografik tanının özünü oluşturmaktadır. Anormal mamografik görünümüler kalsifikasyonlar ve özel şekilli artmış dansite bölgeleridirler. Lezyonlar mamografide biçim ve sınır özellikleri ile tanınırlar [66, 67]. Malign lezyonlar düzensiz,

çevre dokuya spiküle uzanımları bulunan kitleler şeklinde gözlenirken benign lezyonlar genelde düzgün sınırlıdır. Mamografinin sensitivitesi yağlı meme dokusuna sahip memelerde çok yüksektir (%100'e yakın), meme dansitesi arttıkça yöntemin duyarlılığı düşer. Yüksek dansiteli meme dokularında malign lezyonlar meme dansitesi ile aynı olup meme parankiminden ayrımları güçtür [6, 66]. Mamografideki temel amaç malignite bulgusu sayılabilecek kitle, asimetri, yapısal bozulma, ciltte ve meme başında meydana gelen değişiklikler, aksiller lenf nodları ile bir tümörle birlikte olsun ya da olmasın mikrokalsifikasyonların saptanması ve meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamanın yanı sıra, gereksiz biyopsi işlemlerini en aza indirmektedir.

Mamografi bulgularının değerlendirme ve raporlanmasında Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen ve uluslararası standardizasyonu sağlayan BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sistemi kullanılmaktadır. (Tablo 5) BI-RADS sistemi mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde saptanan lezyonların evrensel bir şekilde raporlanmasına olanak sağlayan ve günümüzde yaygın olarak kullanılan raporlama sistemidir [68].

Tablo 5. Meme mamografi BI-RADS kategorizasyonu.

Kategori	Tanım	
0	Ek inceleme gereklidir	Bulgular tanı için yetersiz olup ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. (USG, MRG..).
1	Negatif	Normal mamografi Memeler simetrik, kitle, distorsiyon veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur. Yıllık mamografik tarama yeterlidir. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilir.
2	Benign bulgular	Kalsifiye fibroadenom, multiple sekretuar kalsifikasyonlar, yuvarlak kalsifikasyonlar, lipom, yağ kisti gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ve mikst dansiteli hamartomlar gibi benign bulgular mevcuttur. Yaşa göre rutin yıllık izlem yeterlidir.
3	Olası benign	Kesin tanısal olmayan ancak benign özellikler gösteren, nonkalsifiye yuvarlak solid kitleler, fokal asimetri ve yuvarlak (pункtat) mikrokalsifikasyon kümeleri gibi lezyonlardır. Bu grupta %2'den daha az oranda malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk tespitinden sonraki 6. ayda kontrol edilmeli, değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir. Takipte amaç, benign morfolojiye sahip malignitelere erken tanı koymak ve gereksiz biyopsileri önlemektir.
4	Şüpheli	Malignite için klasik bulgular göstermeyen ancak kategori 3'e göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Nonpalpabl ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girer. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %2-95 arasındadır.

Tablo 5'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 5 (devamı). Meme mamografi BI-RADS kategorizasyonu.

Kategori	Tanım	
5	Yüksek olasılıkla malign	Morfolojik olarak tipik malign görünümde, malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Spiküler kitleler, çizgisel dağılım gösteren pleomorfik kalsifikasyonlar örnek verilebilir.
6	Bilinen malignite	Kanıtlanmış malignite: Biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

Yapılan çalışmalarda BI-RADS kriterlerinden spiküler kenar ve şekilsiz biçim, ince-lineer ve segmental kalsifikasyonların malignite için en yüksek duyarlılığa sahip olduğu ortaya konulmuştur [69].

2.4.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, yüksek frekanslı ultra sesin (ultrasound) oluşturduğu dalgaların transdüserler aracılığı ile incelenen dokularda gri skala oluşturulan ve meme görüntülemesinde oldukça yaygın kullanımı olan bir görüntüleme yöntemidir. Meme incelemesinde kullanılan problar 7.5-12 MHz, yüksek frekanslı ve yeterli penetrasyon sağlayan lineer problardır. Memedeki solid ve kistik kitleleri birbirinden en iyi şekilde ayırt edebilen radyolojik yöntemdir. USG mamografide saptanan dens lezyonların karakterizasyonunda, mamografi görüntü alanına girmeyen veya meme dansitesi nedeniyle mamografide görüntülenemeyen ele gelen lezyonların değerlendirilmesinde, silikon implantları değerlendirilmesinde, aksiller lenfadenopatilerin değerlendirilmesinde, mastit ve abse gibi inflamasyonlarda, hormon replasman tedavisi alan olgularda ve ışın tedavisi alan hastalarda başvurulabilecek mamografiyi tamamlayıcı, ucuz, kolay ulaşılabilir ve radyasyon içermeyen güvenilir bir yöntemdir [70]. Ayrıca biopsi gibi girişimsel işlemlere kılavuzlukta önemli bir rol oynar. Yine gebelik ve laktasyon süresinde meme şikayeti ile başvuran kadınlarda ilk başvuru olan görüntüleme modalitesidir.

Günümüz teknolojileri ile yüksek frekanslı probların geliştirilmesi, artan uzaysal rezölüsyon ile küçük lezyonlar ultrasonografide rahatlıkla tespit edilebilir. USG'nin en önemli kısıtlılıkları duktal karsinoma insitu varlığında mikrokalsifikasyonları tespit edememesi, inceleme süresinin uzunluğu ve uygulayıcı bağımlı olmasıdır.

Ultrasonografik incelemelerde saptanan lezyonlarda düzensiz kenar özellikleri, spikülasyon, belirgin hipoekojenite, arka akustik gölgelenme, kalsifikasyon, duktal uzanım, dallanma paterni, cilde vertikal uzanım ve mikrobülasyon olması meme kanseri açısından en sık şüphe uyandıran sonografik özelliklerdir [71].

Yeni gelişen teknolojilerle ultrasonografi cihazlarına eklenen elastografi yöntemleriyle lezyonlar daha rahat karakterize edilmektedir. Elastosonografi, incelenen dokuların sertliğini kalitatif ve kantitatif olarak incelemeyi sağlayan son yıllarda giderek artan bir sıklıkla kullanılan bir USG tekniğidir. Elastografi çalışmalarında sert olarak ölçülen lezyonlar malignite açısından yüksek şüphe uyandırmaktadır ve malign lezyonların benign lezyonlara göre daha sert olduğu izlenmiştir. Sert dokular kompresyona daha fazla direnç gösterir ve elastografide düşük ekolu görüntü verir.

Doppler USG, malign lezyonlardaki neoanjiogenezin prognostik bir faktör olması nedeniyle, vasküler sinyalleri saptayarak kitlelerin benign ve malign ayırımında kullanılmaktadır. Doppler USG de tümöral dokudaki A-V şantlar, lümenal düzensizlikler, kapiller yatak ile devamlılığı bulunmayan kör sonlanan vasküler yapılar ve dağınık yapılanma malign tümörlerde neovaskülarizasyona ait ortak morfolojik özelliklerdir [72].

ACR tarafından 2003 yılında mamografideki benzer şekilde USG incelemede de BI-RADS terimler sözlüğü geliştirilmiştir [73] (Tablo 6).

Tablo 6. Meme ultrasonografi BI-RADS kategorizasyonu.

Kategori	Tanım	
0	Ek inceleme gereklidir	
1	Negatif	Normal meme, kitle, distorsiyon veya mikrokalsifikasyonlar ya da ciltte kalınlaşma gibi hiçbir lezyon bulunmamaktadır.
2	Benign bulgular	Basit kistler, meme implantları, stabil postoperatif değişiklikler, USG takibiyle değişmediği gösterilen fibroadenomlar bu gruptadır.
3	Olası benign	Yuvarlak ya da oval şekilli, horizontal yerleşimli solid kitleler, nonpalpabl komplike kistler ve kümelenmiş mikrokistler bu gruptadır. Bu grupta %2'den az oranında malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk tespitinden sonraki 6. ayda kontrol edilmeli değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir

Tablo 6'nın devamı arka sayfadadır.

Tablo 6 (devamı). Meme ultrasonografi BI-RADS kategorizasyonu.

Kategori	Tanım	
4	Şüpheli	Kategori 3'ten fazla ancak kategori 5'ten daha az malignite riski taşıyan ve doku örnekleme gerektiren, fibroadenomlar ve diğer benign lezyonların özelliklerini göstermeyen lezyonlardır. Malignite oranı %2-95 arasındadır.
5	Yüksek olasılıkla malign	Yüksek olasılıkla malign lezyonlar. Malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz sınırlı lezyon, lenf nodu metastazı gibi.
6	Bilinen malignite	Biopsi ile kanıtlanmış bilinen malignite

2.4.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, güçlü bir manyetik alan içerisinde, elektromanyetik radyo dalgalarının dokulara gönderilmesiyle bu dokulardan alınan sinyalleri görüntüye dönüştürme esasına dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrastı görüntüleme gücü en yüksek olan görüntüleme yöntemi MRG'dir. Fizik prensipleri 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından tanımlanmıştır. Lauterber tarafından ilk kez 1973 yılında görüntüleme yöntemi olarak kullanılmıştır.

MRG'de görüntü oluşturmak için radyofrekans dalgası (RF) ve sinyal kaynağı olarak da insan vücudunda en fazla bulunan hidrojen atomu kullanılır. İncelencek dokudaki hidrojen atomları, güçlü bir manyetik alan oluşturan magnet içerisinde uygun frekanstaki RF pulsları ile uyarılır. Protonlar (H + atomları) enerjiyi soğurarak manyetik sapmaya uğrar. H+ atomları manyetik sapmaya uğrarken soğurdukları enerjiyi eski konumlarına dönmek için ortama verirler. Ortama salınan bu enerji, sistemdeki alıcı sargıda sinyale değişikliğine neden olur ve algılanan sinyaller alternatif akıma ve sonrasında da bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür [62]. Buradaki manyetik alanın gücü cihazdan cihaza değişmekle birlikte, çoğunlukla 1,5 Tesla ya da 3 Tesla manyetik alana sahip MRG aygıtları klinik kullanımdadır.

MRG inceleme; mamografi veya ultrasonografiye ek olarak seçilmiş olgularda problem çözücü bir görüntüleme yöntemidir [74]. Standart yöntemler istenen duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olmadığından bu durum yeni arayışlara yol açmış ve 1990'lerden başlayarak MRG memenin incelenmesinde artan sıklıkta kullanılan bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Meme lezyonlarının

karakterizasyonunda ve lokal hastalık yayılımının değerlendirilmesinde ümit verici bir modalitedir [75]. Son yayınlarda memenin malign lezyonlarının saptanmasında duyarlılığı en yüksek yöntemin MRG olduğu gösterilmiştir. Çeşitli yayınlarda duyarlılığı %90-95, özgüllüğü % 37-97 arasında değişmektedir [76, 77].

MRG nin avantajları; yumuşak dokularda yüksek kontrast çözünürlüğü, iyonizan radyasyon riski olmadığından çocukluk yaş grubunda ve hamilelerde kullanılabilmesi, multiplanar görüntülemeye imkânı sağlaması ve dinamik kontrastlı görüntülemeye imkân sağlayabilmesidir. MRG nin dezavantajları; maliyetinin yüksekliği, inceleme süresinin uzunluğu, ulaşılabilirliğinin sınırlı olması, kapalı alan korkusu olan hastalarda uygulanamaması, kardiyak pace-maker ve metal protezi olan hastalarda kontrendike olması ve değerlendirici tecrübesi gerektirdiğidir.

Meme MRG endikasyonları:

Meme MRG için güncel endikasyonlar Amerikan Radyoloji Kolejinin belirttiği kılavuzda aşağıdaki gibidir;

- Lezyon karakterizasyonu: Diğer görüntüleme modeliteleri ile saptanan ve arada kalınan şüpheli lezyonların değerlendirilmesi
- Yüksek riskli olgularda tarama
- Operasyon öncesi tümör evrelemesi: Cerrahi öncesi tümör boyutunu, uzanımını, multifokalite ve multisentrisiteyi değerlendirmede
- Erken postop dönemde rezidüel tümörün saptanması ve meme kanserli olgularda olası nükslerin değerlendirilmesi
- Lumpektomi sonrası pozitif cerrahi sınır
- Meme implantlarının değerlendirilmesi
- NAK yanıtının değerlendirilmesi
- Patolojik meme akıntısının değerlendirilmesi
- Fasya invazyonu
- Primeri bilinmeyen ve meme kökenli olduğu düşünülen okkült metastatik kanser
- Postoperatif doku rekonstrüksiyonu

- MR eşliğinde biyopsi

Meme MRG tekniği ve hasta hazırlığı:

Menstrüel siklus sırasında meme dokusunda izlenen değişiklikler sebebiyle memenin kendi dokusunda kontrast tutulumu olabilir. Bu kontrastlanmaya arka plan kontrastlanması denir ve bu nedenle meme manyetik rezonans görüntüleme mümkün ise, normal meme dokusunda kontrast tutulumunun en az olduğu adet başlangıcının 7-14. günleri arasında yapılması önerilmektedir [78]. Postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda yanlış pozitifliklerin önüne geçmek için tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra çekimin gerçekleştirilmesi önerilmektedir [78].

Çekimden önce hasta güvenliği açısından inceleme öncesinde hasta tarafından MRG güvenlik formu doldurulmalıdır. Hastaların, metalik protez, kardiyak pace-maker, oküler metalik cisimler ve elektromanyetik implantlar gibi güçlü manyetik alan için var olan kontrendikasyonlar açısından sorgulanması gerekir. Ek olarak hasta kontrast alerjisi açısından sorgulanmalı ve kontrast enjeksiyonu ile ilgili bilgi verilmelidir.

Görüntüleme planı ve sekanslar:

Meme MRG incelemeleri hasta pron pozisyonunda yatırıldıktan sonra her iki meme memelerin içine girdiği, bazılarında kompresyon uygulanabildiği meme koili içine yerleştirilir. Meme koilleri her iki memenin içine yerleştirildiği iki açıklığa sahiptir. Meme başının orta hatta ve düzgün pozisyonda aşağı doğru uzanması ve memenin olabildiğince koilin içine yerleşmiş olması gerekmektedir. Bu memelerin göğüs duvarından uzaklaşmasını sağlayarak kardiyak ve solunum artefaktlarını azaltır [79, 80]. Aksiyel görüntülerde kol artefaktlarını azaltmak amacıyla hastanın kolları başının üzerine kaldırılır.

İnceleme mümkün olan her durumda bilateral yapılmalıdır. Bilateral meme görüntülemeye aksiyal, ipsilateral meme görüntülemeye sagittal planda görüntü alınmalıdır. Bu; memedeki asimetric kontrastlanmaların saptanabilmesini, gerek preoperatif evreleme, gerekse tarama hastalarında her iki memenin birden değerlendirilebilmesini sağlar. Görüntüleme alanı (FOV) memeleri ve aksiller bölgeyi içine almalıdır. Kardiyak pulsasyon artefaktından etkilenmemek için faz kodlama

yönleri aksiyel imajlarda sağdan -sola, sagittal imajlarda aşağıdan-yukarıya olmalıdır [81]. Meme başı ve pektoral kas invazyonu değerlendirilemediğinden ayrıca solunum-kardiak pulsasyondan kaynaklanan hareket artefaktlarına daha duyarlı olduğundan koronal planda inceleme önerilmez.

T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar: Konvansiyonel meme MRG prekontrast T2 ağırlıklı (T2A) görüntüler ile başlar. TSE, FSE ya da RARE gibi hızlı sekanslar kullanılır. Bu sekansın faydası kist, ödem, meme içi lenf nodu ve bazı fibroadenomlar bu sekansta hiperintensolarak görülüp kolayca ayırt edilebilirler.

T1 ağırlıklı (T1A) sekanslar: Bu sekans kontrast madde uygulanmadan yağ baskılı ve baskısız gerçekleştirilerek meme yapısını değerlendirmede, yağ doku ihtiva içeren lezyonların ayırımında ve proteinöz içerikli kistleri ayırt edebilmek için önemlidir. Ayrıca yağ nekrozu gibi kinetik ya da morfolojik özellikleri ile maligniteyi taklit edebilecek benign lezyonların tanınabilmesi için gereklidir.

Kontrastlı sekanslar: Tanıda en etkin sekanstır. Lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda asıl önemi olan, dinamik fazlı T1A kontrastlı görüntülerdir. Optimal sensitivite için yağ baskılı veya baskısız, ince kesit T1A imajlar alınmalıdır. Bu incelemeler

3D GRE sekansları ile iki dakikadan daha kısa sürede yapılmalıdır. Hızlı görüntüleme ile lezyonun morfolojik özellikleri ve kontrastlanma eğrilerini elde edebilmek için tek incelemede birbirini takip eden birkaç adet kontrastlı sekans alınır.

Çıkarma görüntüler (postprocessing subtraction), tüm kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntüler çıkarılarak kontrast tutan lezyonun, sinyal intensitesi yüksek olan yağ dokusundan ayırt edilebilmesi için yağa ait sinyalin ortadan kaldırılması sağlanır. Böylece çıkarma görüntülerde sadece kontrastlanan odaklar saptanır [82].

Kontrast madde olarak düşük moleküler ağırlıklı gadolinyum kontrast kullanılır. Enjeksiyon pompası ile en az 0,1 mmol/kg ve 2 ml/sn hızında verilmelidir. Kontrast arkasından da yaklaşık 20 ml serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu gönderilerek tüm kontrast ajanının damara ulaştığından emin olunmalıdır.

Uzaysal rezolüsyon, görüntüleme alanının boyutu (FOV), kesit kalınlığı ve matrikse bağlıdır. Meme MRG ile 5 mm ve üstü lezyonların tespit edilebilir olması hedeflenmektedir. Doku keskinliğinin artması ve morfolojik bulguların değerlendirilebilmesi için kesit kalınlığı az olmalıdır. Bunun için kesit kalınlığı en fazla 3 mm tercihen de 2 mm olmalıdır [83]. Matriks ise yüksek seçilmelidir (en az 512x 256).

Meme MRG değerlendirilmesi:

ACR'nin 2013 yılında yayınladığı BI-RADS MRG Atlasının 5. baskısında meme lezyonları esas olarak morfolojilerine ve dinamik boyanma paternlerine göre sınıflanmaktadır (Tablo 7). Bu sınıflamada meme lezyonlarının değerlendirilmesi morfolojik kriterlere ve kitlesel lezyonun kontrast tutulum kinetiğine bakılarak yapılır.

1) Morfolojik değerlendirme

Lezyonlar fokus, kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde değerlendirilir.

Fokus; meme MRG incelemesinde 5 mm'nin altında kontrast tutan, kitle yönünden kuşku özellik taşımayan ve şekil, sınır gibi morfolojik özellikleri tanımlanamayacak kadar küçük alanlara denir. Sıklıkla fokal glandüler doku proliferasyonu, intramamaryan lenf nodu, fibroadenom, papillom gibi benign lezyonlar ya da premenopozal dönemde menstrual siklusun fazı ile ilgili, postmenopozal dönemde ise alınan hormon replasman tedavisine bağlı olabilir. Genellikle bilateral dağınık yerleşimli ve multiple sayıdadırlar. Genellikle bu alanların önemi yoktur ve ek bulgu yoksa takip gerektirmemektedir. Ancak bilinenen duktal karsinoma in-situ olgularında DKİS veya invaziv kanser fokus şeklinde boyanabilir [84].

Kitle; üç boyutlu, çevre dokulardan tanımlanabilir sınırlar ile ayrılan, patolojik bir oluşumu temsil eden bir yapıdır. Şekil, sınır, içyapı (kontrastlanma) özellikleri ile değerlendirilirler. Şekil özelliklerine göre yuvarlak, oval, şekilsiz (düzensiz, irregüler), kenar özelliğine göre keskin sınırlı, keskin olmayan (ışınal düzensiz) ve kontrast tutma paternine göre de homojen, heterojen, halkasal kontrastlanan ve kontrast tutmayan siyah septa olarak değerlendirilir [85]. Kitle varlığında düzensiz şekil, ışınal sınır, halkasal

kontrastlanma, heterojen içyapı malignite yönünden en yüksek pozitif öngörü değerine sahip belirteçlerdir [86]. Benzer şekilde düzgün sınır, homojen iç yapı, kontrastlanmanın olmaması veya kontrast tutmayan siyah septalar benign tanıyı düşündürmektedir.

Kitlesel olmayan kontrastlanma; Kitle etkisi olmayan, çevre dokulardan keskin sınırlar ile ayrılamayan kontrastlanma alanlarıdır. Hem normal hem de patolojik yapıyı temsil edebilir. Kitlesel olmayan kontrast tutulumları dağılım ve iç yapı özelliklerine göre değerlendirilir. Dağılım olarak fokal, lineer (çizgisel), segmenter, bölgesel, çoklu bölgesel ve yaygın (diffüz) olarak sınıflandırılır. İçyapı özellikleri (kontrastlanma) bakımından homojen, heterojen, kaldırım taşı/küme ve kümeleşmiş halkalar şeklinde sınıflandırılır. Lineer dallanan bir duktusa uyan şekilde veya segmental bir dağılımla kaldırım taşına benzeyen nodüler şeklinde kontrastlanma in situ duktal karsinom için oldukça anlamlıdır [87].

2) Kinetik değerlendirme

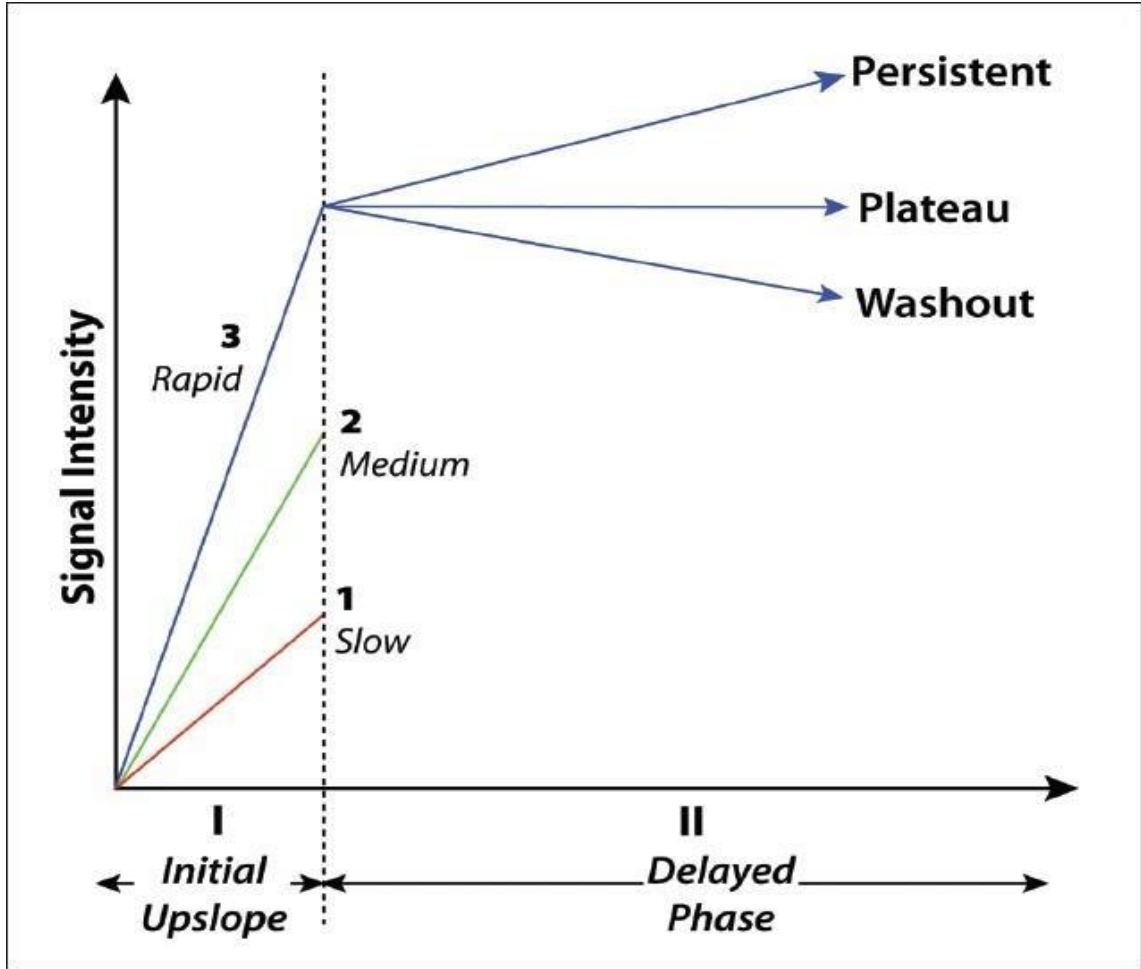
Meme incelemesinde lezyonların kontrast tutulum kinetiğinin belirlenebilmesi için temporal rezolüsyonunun yüksek olduğu hızlı sekanslar kullanılmalıdır. Hızlı sekanslar meme tetkiklerinde çok önemli olan dinamik incelemeye olanak sağlar. Dinamik incelemelerde kontrast tutan bir lezyonda meme dokusunda sinyal özelliklerinin zamanla değişimine bakılarak, kontrast kinetik eğrileri ile kalitatif olarak kontrast tutulumu 3 paternde değerlendirilir.

Tip 1 kontrast eğrisi; progresif olarak giderek artan kontrastlanmayı gösterir. Birbirini izleyen herkontrastlı görüntüde sinyal intensitesinde devamlı artış vardır. Bu tipte bir kontrastlanma kinetiği genellikle benign lezyonlarda görülmektedir [88]. Benign lezyon için sensitivitesi %52,2, spesifitesi %71'dir [89].

Tip 2 kontrast eğrisi; plato paterndir. Başlangıçta sinyal intensitesinde artış sabit bir plato ile devam eder. Bu patern malignite saptamada %42 sensitivite, %75 spesitiviteye sahiptir [89].

Tip 3 kontrast eğrisi; washout kontrastlanma paternidir. Sinyal intensitesinde başlangıçta hızlı artış ve ardından takip eden azalışı gösterir. Benign lezyonlarda bu

patern genellikle görülmez [88]. Spesifitesi %90,4 iken sensitivitesi %20,5'tir [89]. Tip 2 ve tip 3 eğriler malignite olasılığı yönünden değerlendirilmelidir.



Şekil 8. Kinetik eğri.

Tablo 7. Meme MRG BI-RADS kategorizasyonu.

Kategori	Tanım	
0	Ek inceleme gereklidir	
1	Negatif	MRG'de normal dışı kontrast tutulumu yoktur. Tanımlamaya meme parankim yapısı ve arka plan kontrastlanma özellikleri eklenir.
2	Benign bulgular	Tümüyle benign lezyonlar tanımlanır. Meme içi lenf bezi, kist, duktal ektazi, postoperatif sıvı kontrast tutmayan fibroadenom, eski skar dokusu, yağ nekrozu, yağ içeren lezyonlar gibi hem morfolojisi hem de kinetik özellikleri benign olan lezyonları tanımlar.

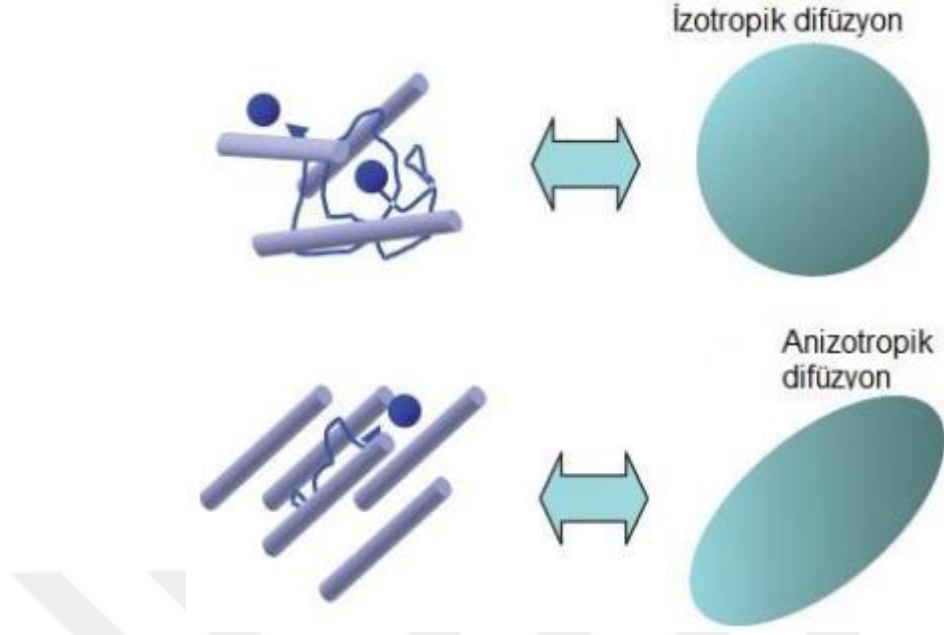
Tablo 7'nin devamı arka sayfadadır.

Tablo 7 (devamı). Meme MRG BI-RADS kategorizasyonu.

Kategori	Tanım	
3	Olası benign	Yakın izlem (6 ay) gerektirir. Benign morfolojik ve kinetik özelliklere sahip yeni gelişen odak, kitle veya kitle dışı kontrastlanma
4	Şüpheli	En fazla girişimsel işleme maruz kalan kategoridir. %2-95 arası malignite olasılığı içerir. Bu grupta kaldırım taşı, çizgisel veya segmental dağılım gösteren kitle dışı kontrastlanma; düzensiz, heterojen halkasal kontrastlanan kitleler; morfoloji veya kinetik özellikleri kuşku taşıyan odaklar yer alır.
5	Yüksek olasılıkla malign	%95'in üzerinde malignite olasılığı söz konusudur. Bu lezyonla genellikle ışınsal sınır, halkasal kontrastlanma, kinetik eğride hızlı yıkanma (tip 3 eğri) özellikleri taşıyan lezyonlardır.
6	Bilinen malignite	Bilinen maligniteyi bildirir. Biyopsi ile kanıtlı olgularda evrelemede, kalıntı saptanması veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla MRG yapılmıştır.

2.4.4. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)

Difüzyon brownian hareket adı verilen sıvı durumundaki su moleküllerin randomize hareketini ifade için kullanılan terimdir. Bu hareket dokunun ısısına bağlı olarak oluşan mikroskopik bir harekettir. Difüzyon mikroyapıları rastgele dağılan izotropik difüzyon ile mikroyapıları belirgin bir sıra halinde dizilmiş anizotropik difüzyon olarak sınıflandırılır.



Şekil 9. İzotropik ve anizotropik difüzyon.

DAG ise su moleküllerinin ortamın ısısından kaynaklanan enerji ile farklı yönlerde yaptığı brownian hareketlerinin haritalanmasına sağlayan difüzyon farklarını ön plana çıkartacak şekilde sekans özellikleri kullanılan MRG tekniğidir [90]. DAG temel olarak su moleküllerinin hücre içi ve hücre dışı boşluktaki hareketini ölçerek doku içinde oluşan fonksiyonel bilgiyi gösterir [12].

Klinik uygulamalarda oldukça hızlı görüntüleme olanağı sağladığı için difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde eko planar imaging (EPI) gibi T2 sekanslar kullanılır. Dokudaki difüzyonu ölçebilmek için kullanılacak sekansa, biri 180 derece pulsunun önüne, diğeri arkasına olmak üzere güçleri eşit iki adet güçlü gradient (difüzyon gradientleri) eklenir [62]. Uyarılan protonlar birinci gradientle defaze, ikinci gradientle refaze edilir. Hareketi kısıtlı olan yapılar bu gradientlerin sonrasında sinyal kaybına uğramazken, hareketli dokular ise sinyal kaybına uğrar. ADC haritaları elde etmek için biri difüzyon gradientli diğeri gradientsiz iki görüntü alınır. Bu iki görüntünün sinyal oranlarının negatif logaritması ADC değeridir [91].

DAG ‘da gradient gücünü gösteren “b” değeri ile karakterizedir. Kullanılan “b” değeri arttıkça difüzyonun ağırlığı artar. Literatürde “b” değeri yapılan çalışmalarda 750-1000 s/mm² “b” değeri kullanılması önerilmektedir.

Eko-planar difüzyon MRG’de ADC değerleri iki şekilde ölçülmektedir. Birincisi yöntem Stejskal-Tanner formülüdür, diğeri ise ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplamadır.

ADC değer ölçümleriyle birlikte difüzyon MRG bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir. Uygulama süresinin çok kısa olması, uygulamada kontrast kullanılmaması ve ucuz olması önemli avantajlarıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmamız, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu çalışma öncesi, Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı.

3.1. Hasta Seçimi

Mayıs 2019 – Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemiz genel cerrahi kliniğinde meme hastalıkları polikliniğine başvurup klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular doğrultusunda hastanemiz tümör konseyinde değerlendirilip LİMK tanısı alan ve NAK tedavisi başlanacak 78 hasta değerlendirildi. Tüm hastalar USG eşliğinde yapılan tru-cut biopsi ile tanı aldı. Çeşitli nedenlerle hastanemizde takip edilemeyen ve NAK tedavisi almayı reddeden 18 hasta çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca NAK tedavisi sırasında çeşitli nedenlerle tedaviye devam edemeyen ve teknik nedenlerle DAG ve ADC görüntüleri diagnostik yeterli kalitede olmayan 12 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 48 hastaya NAK rejiminden 1 hafta öncesinde ve tedavi bitiminden 4 hafta sonrasında mamografi ve USG çekimlerinden sonra MRG çekimleri uygulandı. Çalışmaya dahil edilen 48 LİMK olgunun yaşları 26-69 arasında olup, ortalama yaş 40 idi.

Olguların tedavisinde antrasiklin-siklofosamid ve taksan grubu kemoterapetik ilaçlar kombine kullanılmış ve 4 + 12 kürlük tedavi verilmiştir. Kırk sekiz olgudan 10 tanesinde HER-2 reseptörü pozitif olup bu olguların tedavisine trastuzumab-pertuzumab eklendiği gözlenmiştir.

3.2. MR Protokolü

Tüm hastaların meme MR görüntülemesi bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla gücündeki MRG cihazı (MAGNETOM Amira A Tim System, Siemens, Almanya) ile 16 kanallı çift yüzeyel meme koilleri kullanılarak pron pozisyonda yapıldı. Meme dokusunun hareketsiz kalması için her iki memeye lateralden hafif bası uygulandı. MRG öncesinde tüm hastalara antekübital bölgeden intravenöz (İV) damar yolu açıldı. Rutin manyetik rezonans parametreleri olarak tüm hastalardan TSE T1 ve T2 ağırlıklı

yağ baskılamalı aksiyal, gradient eko T1 ağırlıklı aksiyal, kontrastlı dinamik T1 ağırlıklı aksiyal ve postkontrast T1 ağırlıklı aksiyal sekanslar uygulandı. Kontrast madde olarak gadolinyum içeren kontrast madde (Gadoterik asit) 0,1 mmol/kg dozajında kullanıldı ve hemen ardından 20 cc serum fizyolojik otomatik enjektör ile bolus enjeksiyonu tarzında toplam 40 sn içerisinde verildi.

T2A TSE (aksiyel plan): FOV: 280-134 mm; TE: 67 ms; TR: 5340 ms; kesit sayısı: 30; kesit kalınlığı: 3 mm, kesit aralığı: 3 mm ve matriks: 771x574 değerleri ile elde olundu.

T1A TSE (aksiyel plan): FOV: 280-134 mm; TE: 10 ms; TR: 600 ms; kesit sayısı: 30; kesit kalınlığı: 3 mm, kesit aralığı: 3 mm ve matriks: 789x574 değerleri ile elde olundu.

Yağ baskılı DAG SENSE görüntüler (aksiyel plan): FOV: 70-350 mm; TE: 75-78 ms; TR: 5600-5700 ms; kesit sayısı: 30; kesit kalınlığı: 4 mm; kesit aralığı: 0,5 mm; matriks: 575x840; Nex:3; FA: 90 değerleri ile elde olundu. 3 düzlemde (x,y,z) ve 2 farklı b değerinde ($b=0 - 800 \text{ s/mm}^2$) alındı. MRG cihazının konsolunda, özel bir program aracılığı ile ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC ($b=0 - 800$) harita görüntüler hazırlandı.

Dinamik kontrastlı eTHRIVE (aksiyel plan): Kontrastsız eTHRIVE sekansını takiben İV yolla kontrast madde enjeksiyonu sonrası eTHRIVE sekansının 1+5 kere tekrarlanması ile elde edildi. İV yolla hastanın vücut ağırlığına göre kontrast madde verilmesini takiben ilk görüntüler 60. saniyede alındı. Her eTHRIVE sekans süresi 60 saniye ve toplam kontrastlı görüntüleme süresi 7 dk 51 s (378 s) olarak belirlendi. Görüntüler aksiyel planda, FOV: 112-300 mm; TE: 1,8-2,3 ms; TR: 4,6-4,8 ms; kesit sayısı: 80; kesit kalınlığı: 2 mm, kesit aralığı: 1 mm ve matriks: 575x646- 574x648 değerleri ile elde olundu.

İş istasyonunda dinamik kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntüler çıkartılarak substraksiyon görüntüleri oluşturuldu. Dinamik meme MRG sonrasında veriler iş istasyonunda değerlendirilerek kinetik eğriler elde edilmiş ve Picture archiving and communication system (PACS) sistemi ile kayıt edilmiştir.

3.3. Radyolojik Analiz

Görüntüler radyolog tarafından (4 yıllık radyoloji deneyimine sahip) değerlendirildi. DAG üzerinden iki aşamalı değerlendirme yapıldı. İlk aşamada asıl çalışma grubumuzu oluşturan LİMK tanısı ile NAK tedavisi alan 48 hasta değerlendirmeye alındı. Elde olunan konvansiyonel sekanslar ve çıkarmalı görüntüler kullanılarak tedavi öncesi lezyonların kontrastlanma paternleri, en uzun boyutları, morfolojik özellikleri değerlendirildi. Tedavi sonrası elde olunan konvansiyonel ve çıkarmalı görüntüler, tedavi öncesi görüntüler ile karşılaştırıldı. Tedaviye yanıt öncelikle en uzun boyuta dayalı RECIST ölçütleri kullanılarak değerlendirildi. Ardından difüzyon ağırlıklı görüntüler değerlendirmeye alındı. NAK öncesi memedeki kitlenin ADC haritasında en çok difüzyon kısıtlılığına karşılık gelen bölgeye kullanıcı bağımlı ROI yerleştirildi. Ölçümler kitleden ve aynı memenin normal fibroglandüler dokusundan manuel ROI yerleştirilerek değerlendirildi. Ölçümler her lezyon için, nekrotik ve kistik alan içermeyen en çok difüzyon kısıtlılığına karşılık gelen noktalardan gerçekleştirildi ve ortalama ADC değerleri hesaplandı. ROI büyüklüğü $0,25\pm0,5$ olarak alındı ve ölçümler 5 kez tekrarlandı. Tedavi sonrası DAG üzerinden elde olunan ADC haritalarından yapılan ölçümler, tedavi öncesi yapılan ölçümler ile karşılaştırıldı ve histopatolojik sonuçlar ile korele edildi.

İkinci aşama olarak NAK öncesi lezyon olmayan karşı taraf normal meme fibroglandüler dokudan ADC değerleri ölçüldü. Tedavi sonrası lezyon bulunmayan normal meme dokusuna ait ADC değerleri tedavi öncesi ADC değerleri ile karşılaştırılarak, kemoterapotik ajanların normal meme parankimi üzerine etkileri araştırıldı. Bu ölçümler kemoterapinin normal meme dokusuna etkisini değerlendirmek amacı ile gerçekleştirildi.

Çalışma sırasında NAK almış LİMK li hastalarda patolojik tanı, östrojen ve progesteron reseptör durumları, HER-2 durumu, Ki-67 proliferasyon değeri, tümör grade'i, tedavi yanıtları, gibi klinik bilgileri hasta veya hasta yakınlarından yazılı ve sözlü izin alınarak hasta dosyalarından incelendi. Daha sonra histolojik tip, tümör grade'i ve moleküler alt tiplere göre hasta sınıflamaları yapıp buna göre tedavi yanıtları belirlendi.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel, grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle incelendi. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Shapiro–Wilk testinden yararlanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma vb.) kullanıldı. Nicel verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar Bağımsız Örneklem t Testi ile; ikiden fazla grup karşılaştırmalarda: One-way ANOVA testi ile yapıldı. ANOVA test sonucu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Scheffe testi kullanıldı. Gruplar arasındaki nitel karşılaştırmalar Yates Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi ile yapıldı. Nicel tekrarlı ölçümler “Paired Samples T-Testi” ile değerlendirildi. Araştırmada ROC analizi ile kesim noktası (cut-off), duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Sonuçlar; %95 güven aralığında anlamlılık ise $p < 0.05$ altında değerlendirildi.

5. BULGULAR

Tablo 1’de hasta özellikleri incelendi.

Araştırmaya, median yaşı 40 (yaş aralık:26-69) olan (40 yaş ve altı (%52,1)), 48 lokal ileri meme kanseri tanısı (klinik evre 2B ve üzeri) alan hasta dahil edildi. Hastaların tamamına NAK uygulandı. Hastaların %85’inin tümör tipi invaziv duktal karsinom (İDK), %42’si yüksek histolojik grade derecesine sahipti. Moleküler alt grup olarak hastaların %69’u lüminal-B, %21’i Her2-pozitif grup ve %10’u triple (üçlü) negatif grupta yer alıyordu (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta özellikleri.

Değişkenler (N=48)	n (%)
Yaş, median (en az-en çok)	40 (26-69)
Yaş grup	
≤40	25 (52,1)
>40	23 (47,9)
Tümör tipi	
İnvaziv duktal karsinom	41 (85,4)
İnvaziv lobüler karsinom	3 (6,3)
Diğer	4 (8,3)
Histolojik grade	
I	3 (6,3)
II	25 (52,1)
III	20 (41,7)
Moleküler alt tip	
Lüminal-B	33 (68,8)
HER2-pozitif	10 (20,8)
Triple negatif	5 (10,4)

Tablo 8’de NAK sonrası hastaların radyolojik (MRG) ve patolojik tümör yanıt oranları incelendi.

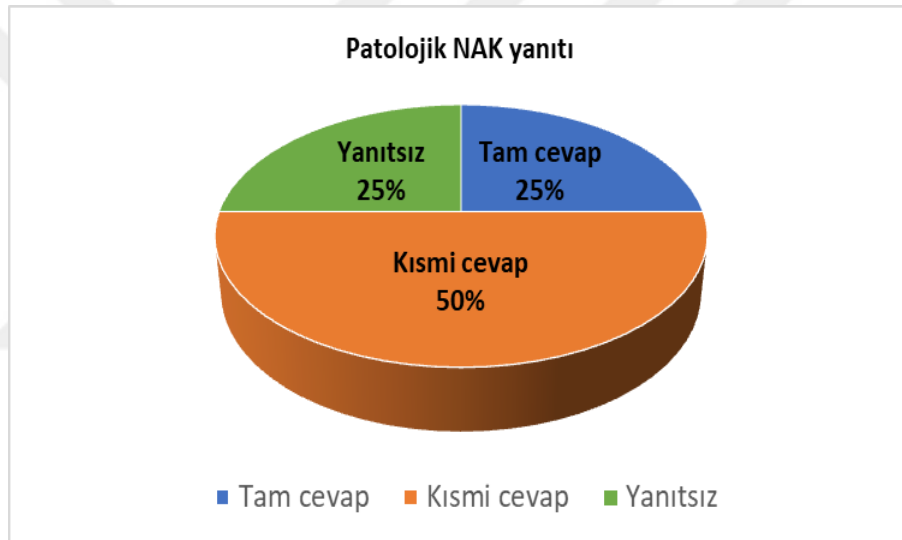
NAK sonrası yapılan MRG değerlendirmesinde RECİST kriterlerine göre lezyonların en uzun aksı baz alınarak, hastaların %22,9’unda kemoterapiye tam, %66,7’sinde kısmi yanıt alındığı ve %10,4’ünde ise tedaviye yanıt alınamadığı saptandı.

NAK sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmede hastaların %25’inde patolojik tam cevap alındığı, %50’sinde regresyonel değişikliklerle birlikte rezidü tümör

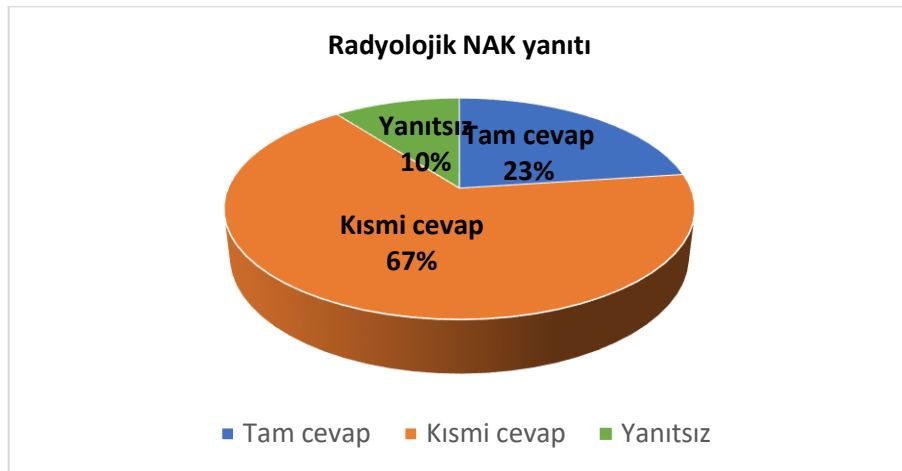
saptandığı ve %25'inde ise tümörde regresyon bulgusuna rastlanmadığı saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Radyolojik ve patolojik tümör yanıtı.

Değişkenler	n	%
Radyolojik MRG tümör yanıtı (RECIST)		
Tam cevap	11	22,9
Kısmi cevap	32	66,7
Yanıtsız	5	10,4
Patolojik tümör yanıtı		
Tam cevap	12	25,0
Kısmi cevap	24	50,0
Yanıtsız	12	25,0



Şekil 10. NAK Patolojik tümör yanıtı.



Şekil 11. NAK Radyolojik (MRG) yanıt değerlendirme.

Tablo 10’da Patolojik yanıtı göre hastaların ölçülen DAG-ADC değerleri incelendi.

NAK öncesi ve sonrası lezyon DAG-ADC değerleri sırasıyla ortalama $0,82 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ ve $1,22 \pm 0,27 \times 10^{-3}$ olarak ölçüldü. NAK öncesine göre NAK sonrası lezyon ADC değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede ortalama 0,40 (%95 GA:0,32;0,49) puanlık bir artış olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Patolojik tümör yanıtına göre NAK öncesi lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Patolojik tam, kısmi yanıt alınan ve regresyon bulgusu saptanmayan tümörlerin NAK sonrası yapılan radyolojik değerlendirmede, DAG-ADC değerlerinin sırasıyla ortalama $1,48 \pm 0,19 \times 10^{-3}$, $1,20 \pm 0,21 \times 10^{-3}$ ve $1,00 \pm 0,24 \times 10^{-3}$ olduğu saptanırken; patolojik tümör yanıtına göre NAK sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($F=15,795$; $p < 0,001$). Yapılan alt grup analizlerinde bu farklılığın tüm yanıt grupları arasında olduğu belirlendi. Bu bulgudan patolojik tam yanıt sağlandıkça NAK sonrası DAG-ADC değerinin arttığı belirlendi. Patolojik bütün tümör yanıt gruplarında (tam, kısmi yanıt ve yanıtız) NAK öncesine göre NAK sonrası DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış olduğu saptandı ($p < 0,001$ ve $p < 0,05$).

Patolojik tümör yanıtına göre NAK öncesi ve sonrası kanserli meme fibroglandular (FG) doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$). NAK öncesine göre NAK sonrası, sadece tam cevap görülen tümörlerde aynı meme FG doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede -0,19 (%95 GA:-0,35;-0,02) puanlık bir düşüş olduğu saptandı ($t=2,472$; $p=0,031$).

Patolojik tümör yanıtına göre NAK öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi karşı meme FG doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (**Tablo 10**).

Tablo 10. Patolojik yanıtta göre hastaların DAG-ADC değerleri.

			NAK Öncesi	NAK Sonrası	Fark	
MRG ADC Düzeyi	Patolojik yanıt	n	Ort.±Ss	Ort.±Ss	Ort.(%95 GA)	<i>p- değeri</i>
Lezyon [‡]	Tam cevap	1 2	0,84±0,15	1,48±0,19	0,64 (0,46;0,82)	<0,001*
	Kısmi cevap	2 4	0,81±0,09	1,20±0,21	0,39 (0,30;0,48)	<0,001*
	Yanıtsız	1 2	0,80±0,14	1,00±0,24	0,19 (0,02;0,37)	0,031*
	Toplam	4 8	0,82±0,12	1,22±0,27	0,40 (0,32;0,49)	<0,001*
	<i>Test değeri^b</i>		0,387	15,795		
	<i>p-değeri</i>		0,681	<0,001*		
	<i>Farklılık**</i>		-	<i>f=1>2>3</i>		
Kanserli meme FG doku [‡]	Tam cevap	1 2	1,72±0,41	1,53±0,27	-0,19 (-0,35;-0,02)	0,031*
	Kısmi cevap	2 4	1,59±0,29	1,60±0,32	0,01 (-0,10;0,11)	0,900
	Yanıtsız	1 2	1,51±0,26	1,54±0,21	0,03 (-0,11;0,17)	0,624
	Toplam	4 8	1,60±0,32	1,57±0,28	-0,04 (-0,11;0,04)	0,335
	<i>Test değeri^b</i>		1,340	0,304		
	<i>p-değeri</i>		0,272	0,740		
Karşı meme FG doku [‡]	Tam cevap	1 2	1,64±0,29	1,54±0,28	-0,10 (-0,24;0,04)	0,137
	Kısmi cevap	2 4	1,60±0,31	1,55±0,31	-0,05 (-0,18;0,07)	0,373
	Yanıtsız	1 2	1,42±0,23	1,49±0,18	0,08 (-0,05;0,20)	0,206
	Toplam	4 8	1,57±0,30	1,53±0,27	-0,03 (-0,11;0,04)	0,371
	<i>p-değeri</i>		0,121	0,828		

*:p<0,05; a:Bağımlı örneklem t testi, b:ANOVA (varyans) testi, **: Scheffe testi, Ss: standart sapma
[‡]:*10⁻³mm²/saniye.

Tablo 11’de Yaş gruplarına göre hastaların ölçülen DAG-ADC değerleri incelendi.

Yaş gruplarına göre NAK öncesi ve sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05). Hem 40 yaş ve altı hem de 40 yaş üzeri hasta grubunda NAK öncesine göre NAK sonrası, lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış [≤ 40 yaş: 0,42 (%95 GA:0,28;0,56) ve >40 yaş: 0,38 ((%95 GA:0,28;0,48)] olduğu saptandı (p<0,001).

Yaş gruplarına göre NAK öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi kanserli meme FG doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

≤ 40 yaş ve >40 yaş grubu hastaların NAK öncesi karşı meme FG doku DAG-ADC değerlerinin sırasıyla ortalama $1,66\pm 0,32 \times 10^{-3}$ ve $1,46\pm 0,24 \times 10^{-3}$ olduğu saptanırken; 40 yaş ve altı hastalarda NAK öncesi karşı meme FG doku DAG-ADC değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($t=2,402$; $p=0,021$) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Yaş gruplarına göre hastaların DAG-ADC değerleri.

DAG-ADC Düzeyi	Yaş grup	n	NAK	NAK	Fark	p-değeri
			Öncesi	Sonrası		
Lezyon [‡]	≤ 40	25	$0,81\pm 0,11$	$1,23\pm 0,32$	$0,42 (0,28;0,56)$	$<0,001^*$
	>40	23	$0,83\pm 0,12$	$1,21\pm 0,22$	$0,38 (0,28;0,48)$	$<0,001^*$
	<i>Test değeri^b</i>		<i>0,724</i>	<i>0,225</i>		
	<i>p-değeri</i>		<i>0,473</i>	<i>0,823</i>		
Kanserli meme FG doku [‡]	≤ 40	25	$1,64\pm 0,35$	$1,57\pm 0,31$	$-0,07 (-0,16;0,02)$	<i>0,144</i>
	>40	23	$1,56\pm 0,28$	$1,56\pm 0,24$	$0,00 (-0,12;0,12)$	<i>0,994</i>
	<i>Test değeri^b</i>		<i>0,921</i>	<i>0,221</i>		
	<i>p-değeri</i>		<i>0,362</i>	<i>0,826</i>		
Karşı meme FG doku [‡]	≤ 40	25	$1,66\pm 0,32$	$1,58\pm 0,29$	$-0,07 (-0,18;0,03)$	<i>0,168</i>
	>40	23	$1,46\pm 0,24$	$1,48\pm 0,24$	$0,01 (-0,10;0,12)$	<i>0,839</i>
	<i>p-değeri</i>		<i>0,021^*</i>	<i>0,162</i>		

*: $p<0,05$; a:Bağımlı örneklem t testi, b:Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma.

[‡]: $10^{-3}\text{mm}^2/\text{saniye}$.

Tablo 12’de Histolojik tümör tipine göre hastaların ölçülen DAG-ADC değerleri incelendi.

Tümör tipine göre NAK öncesi ve sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Hem intraduktal karsinom hem de diğer tümör tiplerinde NAK öncesine göre NAK sonrası, lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış [idk: $0,40$ (%95 GA: $0,31;0,49$) ve diğer: $0,41$ (%95 GA: $0,15;0,66$)] olduğu saptandı ($t=8,818$; $p<0,001$ ve $t=3,870$; $p=0,008$).

Tümör tipine göre NAK öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi kanserli meme ile karşı meme FG doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (**Tablo 12**).

Tablo 12. Histolojik tümör tipine göre hastaların DAG-ADC değerleri.

			NAK			
			Öncesi	NAK Sonrası	Fark	
DAG-ADC Düzeyi	Tümör tipi	n	Ort.±Ss	Ort.±Ss	Ort. (%95 GA)	<i>p-değeri</i>
Lezyon [‡]	İdk	41	0,82±0,12	1,22±0,26	0,40 (0,31;0,49)	<0,001*
	Diğer	7	0,79±0,10	1,20±0,37	0,41 (0,15;0,66)	0,008*
	<i>Test değeri^b</i>		0,563	0,200		
	<i>p-değeri</i>		0,576	0,843		
Kanserli meme FG doku [‡]	İdk	41	1,63±0,33	1,58±0,29	-0,05 (-0,14;0,03)	0,203
	Diğer	7	1,43±0,22	1,49±0,21	0,07 (-0,06;0,20)	0,245
	<i>Test değeri^b</i>		1,595	0,728		
	<i>p-değeri</i>		0,117	0,470		
Karşı meme FG doku [‡]	İdk	41	1,58±0,30	1,53±0,26	-0,05 (-0,13;0,03)	0,214
	Diğer	7	1,47±0,31	1,53±0,32	0,06 (-0,22;0,34)	0,616
	<i>p-değeri</i>		0,370	0,996		

*:p<0,05; a:Bağımlı örneklem t testi, b:Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma, İdk:İnvaziv duktal karsinom, ‡:*10⁻³mm²/saniye.

Tablo 13'te Histolojik tümör grade derecesine göre hastaların ölçülen DAG-ADC değerleri incelendi.

Grade derecesine göre NAK öncesi ve sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05). Hem grade 1-2 hem de grade 3 tümörlerde NAK öncesine göre NAK sonrası, lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış [idk: 0,42 (%95 GA:0,31;0,53) ve diğer: 0,38 (%95 GA:0,25;0,52)] olduğu saptandı (t=7,716 ve 5,806; p<0,001).

NAK öncesine göre NAK sonrası, sadece grade 1-2 tümörlerde aynı meme FG doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede -0,09 (%95 GA:-0,18;-0,00) puanlık bir düşüş olduğu saptandı (t=2,081; p=0,047).

Grade derecesine göre NAK öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi karşı meme FG doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Tümör grade derecesine göre hastaların DAG-ADC değerleri.

		NAK Öncesi		NAK Sonrası	Fark	
DAG-ADC Düzeyi	Grade	n	Ort.±Ss	Ort.±Ss	Ort. (%95 GA)	p- değeri
Lezyon [‡]	I-II	28	0,81±0,13	1,22±0,26	0,42 (0,31;0,53)	<0,001*
	III	20	0,83±0,10	1,22±0,29	0,38 (0,25;0,52)	<0,001*
	<i>Test değeri</i>		0,713	0,098		
	<i>p-değeri</i>		0,480	0,922		
Kanserli meme FG doku [‡]	I-II	28	1,65±0,31	1,56±0,24	-0,09 (-0,18;0,00)	0,047*
	III	20	1,54±0,33	1,58±0,33	0,04 (-0,09;0,17)	0,510
	<i>Test değeri</i>		1,137	0,293		
	<i>p-değeri</i>		0,261	0,770		
Karşı meme FG doku [‡]	I-II	28	1,62±0,29	1,56±0,27	-0,06 (-0,17;0,05)	0,265
	III	20	1,49±0,29	1,50±0,27	0,003 (-0,10;0,11)	0,954
	<i>p-değeri</i>		0,158	0,445		

*:p<0,05; a:Bağımlı örneklem t testi, b:Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma, ‡:*10⁻³mm²/saniye.

Tablo 14'te Moleküler alt grup sınıflamasına göre hastaların ölçülen DAG-ADC değerleri incelendi.

Moleküler alt gruplara göre NAK öncesi ve sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05). NAK öncesine göre NAK sonrası lüminal-B grup DAG-ADC değerlerinde 0,39 (0,30;0,48), HER2-pozitif grupta 0,34 (0,10;0,57) ve triple negatif grupta ise 0,61 (0,11;1,11) puanlık istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı (p<0,001 ve p<0,05).

Moleküler alt gruplara göre NAK öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi kanserli meme ile karşı meme FG doku DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05) (**Tablo 14**).

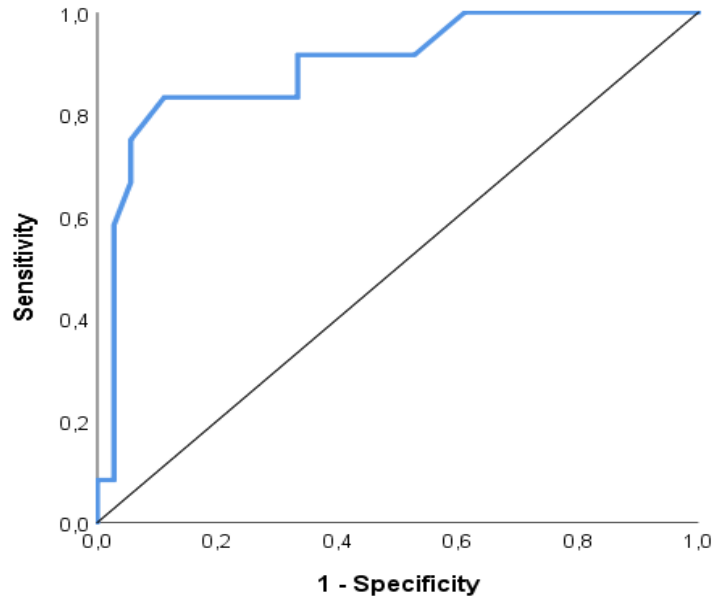
Tablo 14. Moleküler alt grup sınıflamasına göre hastaların DAG-ADC değerleri.

DAG-ADC Düzeyi	Moleküler alt tip	n	NAK Öncesi		NAK Sonrası Fark		p-değeri
			Ort.±Ss	Ort.±Ss	Ort. (%95 GA)		
Lezyon [‡]	Luminal B	33	0,80±0,10	1,19±0,26	0,39 (0,30;0,48)		<0,001*
	HER2-pozitif	10	0,86±0,13	1,20±0,29	0,34 (0,10;0,57)		0,010*
	Triple negatif	5	0,85±0,17	1,46±0,30	0,61 (0,11;1,11)		0,027*
	<i>Test değeri^b</i>		1,159	2,228			
	<i>p-değeri</i>		0,323	0,120			
Kanserli meme FG doku [‡]	Luminal B	33	1,58±0,26	1,54±0,25	-0,04 (-0,12;0,04)		0,335
	HER2-pozitif	10	1,67±0,47	1,72±0,38	0,05 (-0,14;0,24)		0,561
	Triple negatif	5	1,63±0,39	1,44±0,09	-0,19 (-0,67;0,29)		0,331
	<i>Test değeri^b</i>		0,327	2,303			
	<i>p-değeri</i>		0,723	0,112			
Karşı meme FG doku [‡]	Luminal B	33	1,55±0,28	1,51±0,24	-0,04 (-0,13;0,06)		0,456
	HER2-pozitif	10	1,64±0,37	1,65±0,34	0,01 (-0,14;0,17)		0,853
	Triple negatif	5	1,54±0,26	1,42±0,26	-0,11 (-0,46;0,23)		0,413
	<i>p-değeri</i>		0,709	0,240			

*:p<0,05; a:Bağımlı örneklem t testi, b:ANOVA (varyans) testi, Ss: standart sapma, ‡:*10⁻³mm²/saniye.

Tablo 15'te NAK sonrası tedavi tam cevabını belirlemede NAK sonrası DAG-ADC değerinin ROC analiz sonuçları incelendi.

Patolojik tam cevap ayırıcı tanısında NAK sonrası DAG-ADC eşik değeri 1,41 olarak belirlendi. Eşik değer için AUC değeri 0,896 (%95 GA:0,787-1) olarak hesaplanırken; 1.41 ADC düzeyi için duyarlılık %83,3, özgüllük %88,9, PPD %71,4, NPĐ %94,1 ve doğruluk %87,5 olarak hesaplandı (Tablo 15 ve Şekil 12).



Şekil 12. NAK sonrası tedavi yanıtını belirlemede NAK sonrası DAG-ADC değerinin ROC eğrisi.

Tablo 15. NAK sonrası tedavi yanıtını (tam cevap) belirlemede NAK sonrası DAG-ADC değerinin ROC analizi ile belirlenmesi.

Tanı Değerleri	NAK sonrası DAG-ADC
AUC (%95 GA)	0,896 (0,787-1)
p-değeri	<0.001
Tam cevap pozitif kestirim değeri	1,41
Duyarlılık	%83,3
Özgüllük	%88,9
Pozitif prediktif değer	%71,4
Negatif prediktif değer	%94,1
Doğruluk	%87,5

AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı.

Tablo 16'da Hasta özelliklerine göre patolojik tam cevap oranları incelendi.

Yaş, tümör tipi ve histolojik grade derecesine göre hastaların patolojik tam cevap oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Moleküler alt grup patolojik tümör tam cevap oranları; lüminal-B grupta %15,2, HER2-pozitif grupta %40 ve triple negatif grupta ise %60 olduğu belirlendi. Moleküler alt grup sınıflamasına göre tümör tam cevap oranlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p=0,039$) (**Tablo 16**).

Tablo 16. Hasta özelliklerine göre patolojik tam cevap oranları.

Değişkenler (N=48)	Bütün n	Patolojik tam cevap n (%)	p-değeri
Yaş grup			0,868
≤40	25	7 (28,0)	
>40	23	5 (21,7)	
Tümör tipi			0,169
İnvaziv duktal karsinom	41	12 (29,3)	
Diğer	7	0 (0,0)	
Histolojik grade			1,000
I-II	28	7 (25,0)	
III	20	5 (25,0)	
Moleküler alt tip			0,039*
Luminal B	33	5 (15,2)	
HER2-pozitif	10	4 (40,0)	
Triple negatif	5	3 (60,0)	

*: $p<0,05$; a: Yates Ki-Kare Testi, b: Fisher's Exact Testi.

Tablo 17’de NAK sonrası tedavi yanıtını belirlemede MRG ve patoloji uyumu incelendi.

NAK sonrası DAG-ADC ile patoloji uyumu yüksek düzeyde olduğu saptandı ($\kappa=0,643$; $p<0,001$). NAK sonrası DAG-ADC değerinin tam cevabı öngörme duyarlılığı %83, kısmi yanıtı ön görme duyarlılığı %96 ve yanıt alınmayan tümörleri ön görme duyarlılığı %42 olduğu saptandı. NAK sonrası DAG-ADC tanı değeri sonuçları Tablo 17’de detaylı olarak verilmiştir.

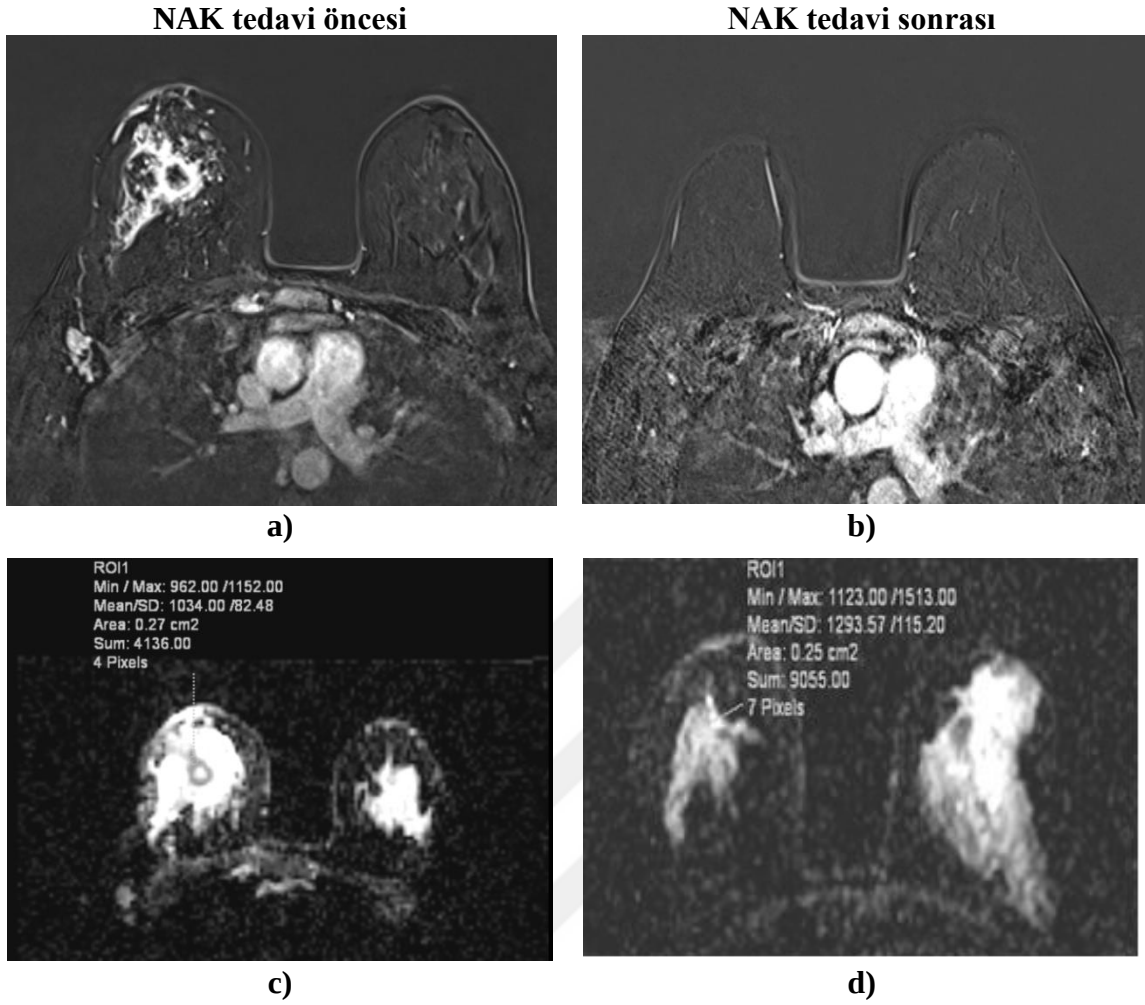
Tablo 17. NAK sonrası tedavi yanıtını belirlemede ADC ve patoloji uyumu.

	Patolojik cevap				p-değeri
	Tam cevap	Kısmi cevap	Yanıtsız	Toplam	
MRG yanıt	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Tam cevap	10	1	0	11	<0,001*
Kısmi cevap	2	23	7	32	
Yanıtsız	0	0	5	5	
Toplam	12	24	12	48	
	Tam cevap	Kısmi	Yanıtsız		
Duyarlılık	%83,3	%95,8	%41,7		
Özgüllük	%97,2	%62,5	%100		
PPD	%90,9	%71,9	%100		
NPD	%94,6	%93,8	%83,7		

*: $p<0,05$; κ =Kappa testi.

4.1. Olgu Örnekleri

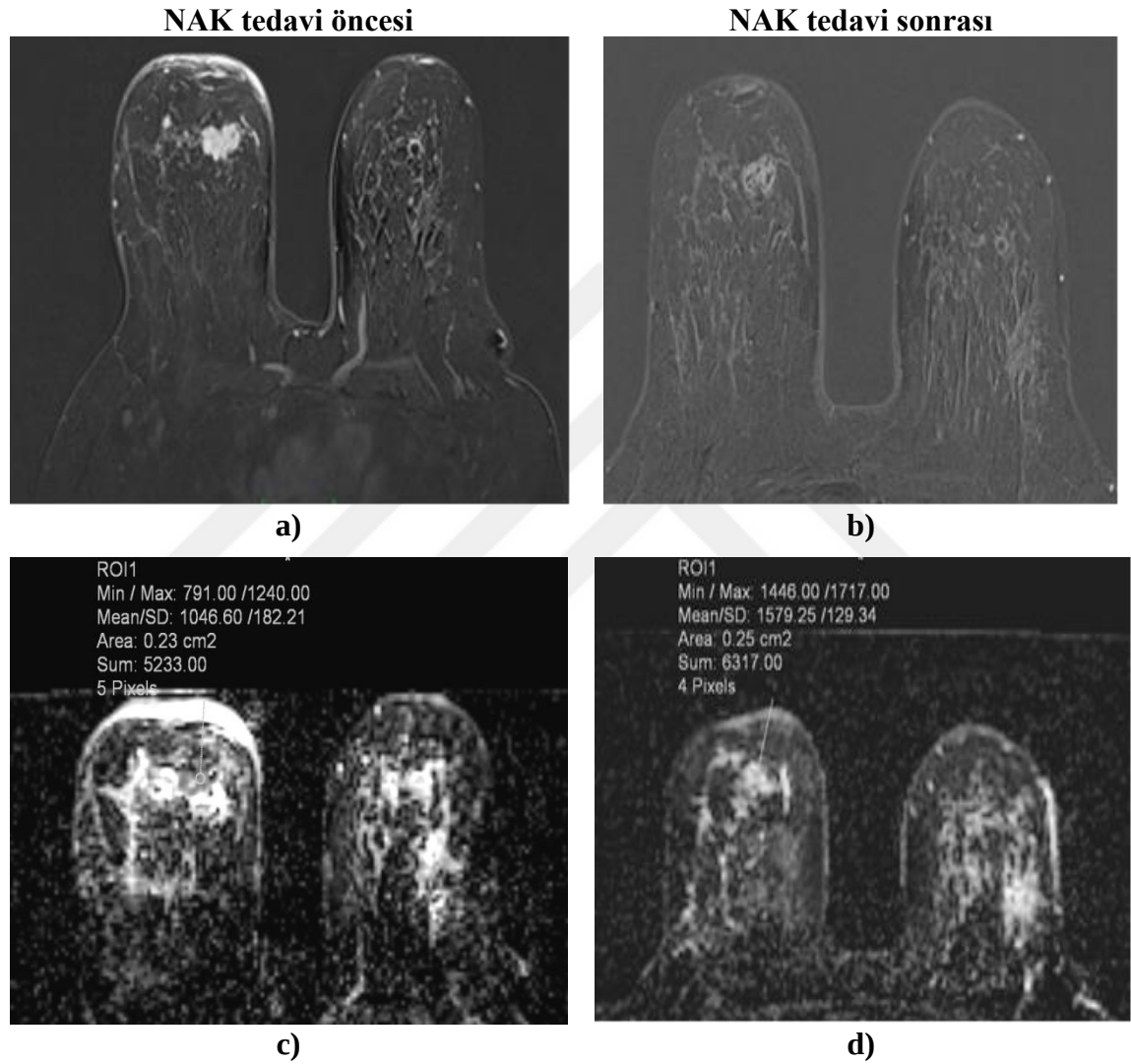
OLGU 1: 35 yaşında histolojik alt tip grade 2 invaziv duktal karsinom, moleküler alt tipi her2/neu pozitif olan hastanın NAK öncesi ve sonrası substrakte ve ADC görüntüleri izleniyor. Olgunun NAK tedavisi tamamlanmasının ardından yapılan mastektomi operasyonu sonucunda histopatolojik değerlendirmede patolojik tam yanıt olarak raporlandı.



Şekil 13.

- Sağ meme üst orta kadranda NAK tedavi öncesi subtrakte görüntülerde irregüler sınırlı düzensiz konturlu kitlesel lezyon izlenmektedir
- NAK tedavi sonrasında hastanın subtrakte görüntülerinde sağ memede izlenen lezyonun tedaviye tam yanıt verdiği ve kaybolduğu izlenmektedir.
- Kitlenin NAK tedavi öncesi difüzyon ağırlık görüntülerden elde edilen ADC haritalamada $1,034 \times 10^{-3}$ olan belirgin difüzyon kısıtlanması izlenmektedir.
- Kitlenin NAK tedavi sonrası difüzyon ağırlık görüntülerden elde edilen ADC haritalamada $1,293 \times 10^{-3}$ olan difüzyon artışı izlenmektedir. Hastanın tedavi öncesi belirgin difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonun tedavi sonrası güçlükle seçilebildiği izlenmektedir. Yapılan ADC ölçümleri belirgin artış göstermiştir.

OLGU 2: 58 yaşında histolojik alt tip grade 3 invaziv duktal karsinom, moleküler alt tipi luminal b olan hastanın NAK öncesi ve sonrası subtrakte ve ADC görüntüleri izleniyor. Olgunun NAK tedavisinin tamamlanmasının ardından yapılan mastektomi operasyonu sonucunda histopatolojik değerlendirmede parsiyel yanıt olarak raporlandı.

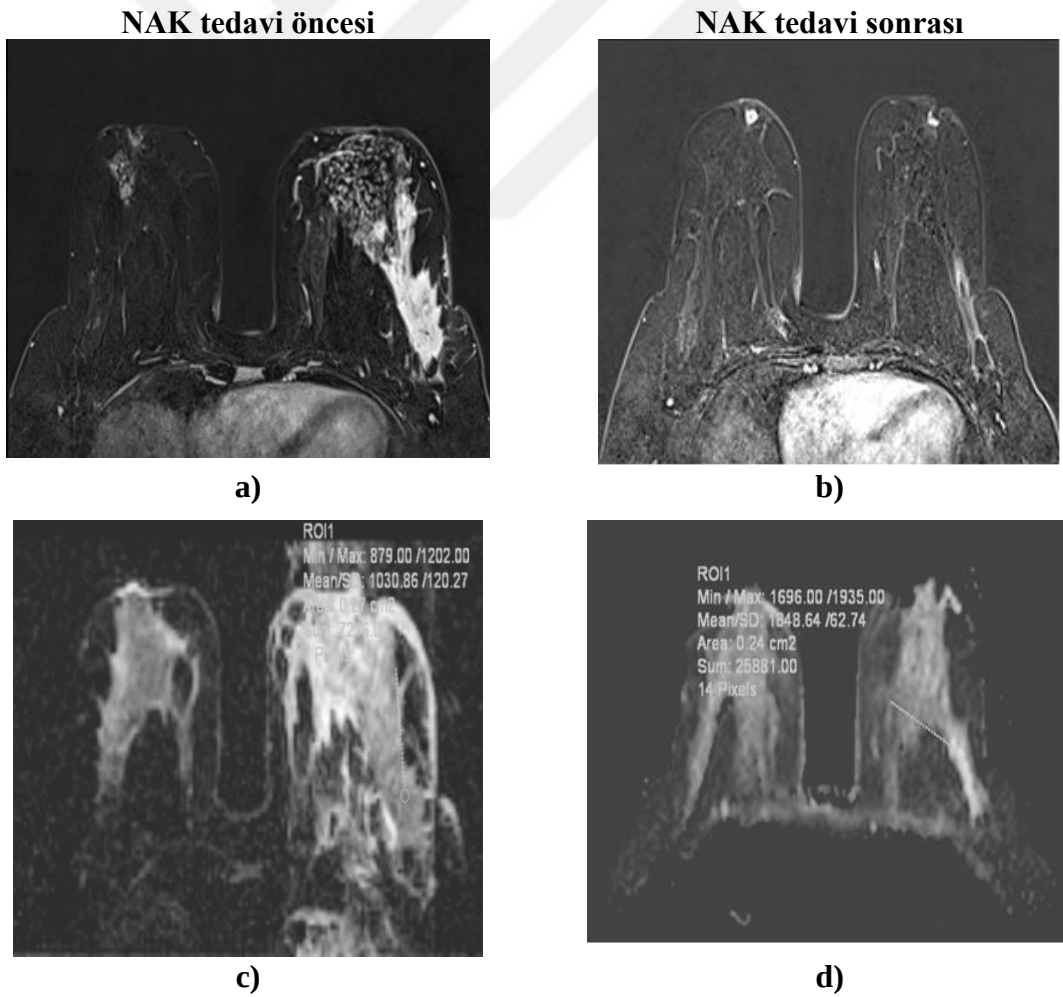


Şekil 14.

- a) Sağ meme üst anterior 1/3 kesimde NAK tedavi öncesi subtrakte görüntülerde düzensiz sınırlı kontrast tutan kitlesel lezyon izlenmektedir
- b) NAK tedavi sonrasında hastanın subtrakte görüntülerinde sağ memede izlenen lezyonun kontrastlanmasında belirgin azalma izlenmektedir. Hasta tedavi yanıtı parsiyel yanıt olarak değerlendirilmiştir.

- c) Kitlenin NAK tedavi öncesi difüzyon ağırlık görüntülerden elde edilen ADC haritalamada $1,046 \times 10^{-3}$ olan belirgin difüzyon kısıtlanması izlenmektedir.
- d) Kitlenin NAK tedavi sonrası difüzyon ağırlık görüntülerden elde edilen ADC haritalamada $1,579 \times 10^{-3}$ olan difüzyon artışı izlenmektedir. Hastanın tedavi öncesi belirgin difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonun tedavi sonrası güçlkle seçilebildiği izlenmektedir. Yapılan ADC ölçümleri belirgin artış göstermiştir.

OLGU 3: 43 yaşında histolojik alt tip grade 2 invaziv duktal karsinom, moleküler alt tipi triple negatif olan hastanın NAK öncesi ve sonrası **subrakte** ve ADC görüntüleri izleniyor. Olgunun neoadjuvan kemoterapisinin tamamlanmasının ardından yapılan mastektomi operasyonu sonucunda histopatolojik değerlendirmede tam yanıt olarak raporlandı.



Şekil 15.

- a) Sağ meme üst orta kadranda NAK tedavi öncesi subtrakte görüntülerde irregüler sınırlı düzensiz konturlu kitlesel lezyon izlenmektedir
- b) NAK tedavi sonrasında hastanın subtrakte görüntülerinde sağ memede izlenen lezyonun tedaviye tam yanıt verdiği ve sadece tümör yatağının seçilebildiği izlenmektedir.
- c) Kitlenin NAK tedavi öncesi difüzyon ağırlık görüntülerden elde edilen ADC haritalamada $1,03 \times 10^{-3}$ olan belirgin difüzyon kısıtlanması izlenmektedir.
- d) Kitlenin NAK tedavi sonrası difüzyon ağırlık görüntülerden elde edilen ADC haritalamada $1,848 \times 10^{-3}$ olan difüzyon artışı izlenmektedir. Hastanın tedavi öncesi belirgin difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonun tedavi sonrası sadece tümör yatağı izlenmektedir. Yapılan ADC ölçümleri belirgin artış göstermiştir.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında en sık karşılaşılan kanser türü olup yaklaşık her 8 kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır [1]. Meme kanseri kadınlarda akciğer kanserinden sonra ölümlerin en sık ikinci sırasında yer almakta olup erken tanı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır [2, 3].

LİMK, meme kanserlerinin yaklaşık %5-20'sini oluşturan nadir görülen özel bir tümör grubunu kapsar. LİMK yavaş seyirli tümörler olabildiği gibi biyolojik olarak agresif tümörleri de içerebilen birbirinden farklı klinik ve biyolojik davranış gösterebilen heterojen bir tümör grubudur. Evre IIB içerisinde yer alan T3 N0 M0, evre IIIA, IIIB, IIIC LİMK olarak değerlendirilir. Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve inflamatuvar meme kanseri olup olmamasına bağlı LİMK'lerin prognozu belirlenir [59]. LİMK olguları geçmişte cerrahi ve cerrahiden sonra radyoterapi uygulanarak tedavi edilmekte olup bu grup hastaların tedavi süreçlerinde ortalama yaşam süreleri düşüktü.

NAK, LİMK için standart bir tedavi haline gelen ve cerrahi öncesi uygulanan bir kemoterapi protokolüdür. NAK, cerrahi öncesinde tümör boyutunun küçültülmesi, mikrometastazların eradike edilmesi ve MKC ye olanak sağlaması bakımından oldukça yüz güldürücü sonuçlar ortaya çıkarmıştır [4, 5]. Yapılan çalışmalarda LİMK olgularında NAK tedavisini takiben cerrahi ve radyoterapi tedavisi uygulandığında ortalama yaşam süreleri ve hastalıksız sağ kalım oranları artmıştır [60].

NAK tedavisi sırasında ve tedavi bitiminde hasta sağ kalımını etkileyecek en önemli noktalardan biride tedavi yanıtının nasıl seyir göstereceğidir. Bu nedenle yanıt değerlendirmesi açısından birçok çalışma yapılmıştır. RECİST ve WHO kriterleri yanıt değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

NAK tedavi yanıtını değerlendirmede görüntüleme yöntemleri çok önemli modalitelerdir. NAK tedavisi alan hastalarda tümör boyutunun ne derecede gerileyeceğinin hesaplanması sağ kalım ile ilgili göreceli bilgiler sunmaktadır. Bu amaçla konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden mamografi ve USG meme lezyonlarının taraması ve tanısında sensitiviteyi yüksek olmakla beraber NAK yanıtının değerlendirilmesinde yetersiz modaliteler olarak kalmaktadırlar. Meme MRG tedavi

yanıtını değerlendirmede, rezidüel lezyon-granülasyon ayrımını yapmada ve MKC de USG ve mamografiden daha güvenilir bir yöntemdir [6-8]. Yapılan çalışmalarda cerrahi olarak çıkarılan tümör boyutları ile radyolojik olarak ortaya konulan tümör boyutları karşılaştırıldığında tümör boyutunu hesaplamada meme MRG'nin diğer konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğu gösterilmiştir [92]. Ancak kontrast madde kullanımı gerektirmesi, yüksek maliyeti ve çekim sürelerinin uzun olması yüksek maliyetleri azaltan, çekim sürelerini kısaltan lezyonlarda ayırıcı tanıya ve daha detaylı değerlendirme yapılmasına olanak sağlayan ek sekanslar araştırılmaktadır [11]. Bu ek sekanslardan biri olan DAG temel olarak su moleküllerinin hücre içi ve hücre dışı boşluktaki hareketini ölçmeye yarayan bir MRG sekansı olup su moleküllerinin hareketine bağlı doku içinde oluşan fonksiyonel bilgiyi gösterir [12]. Difüzyonun rakamsal olarak tahmini değerini sağlayan ADC DAG üzerinden otomatik olarak hesaplanan haritalar olup bu haritalar üzerinden ölçümler yapılabilir [12]. ADC değerleri selülaritesi yüksek olan tümörlerde suyun hücrelerdeki difüzyonunu azalmakta olup bu azalma ADC değerleri ile rakamsal olarak gösterilebilmektedir. Difüzyon incelemelerdeki gelişmeler sayesinde DAG meme görüntülemeye kullanılmaya başlanmıştır. Literatürde Xin Chen ve ark.'nın [13] yaptığı çalışmada ADC ölçümlerinin malign-benign meme lezyonlarının ayırıcı tanısında yüksek doğruluk oranına sahip olduğu belirlenmiştir. Yine literatürde Paolo Belli ve ark.'nın [14] yaptığı çalışmada meme tümörlerinde tümör selüleritesini göstermede ADC ölçümlerinin yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir.

DAG meme hastalıklarında kullanımı yaygınlařtıķça literatürdeki yeni çalışmalarda bu modalitenin LİMİK kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede çok önemli istatistiksel sonuçların elde edildiği izlenmiştir. Wasser ve ark. [18] yaptığı çalışmada NAK yanıtının değerlendirilmesinde erken dönemde DAG'nin yüksek duyarlılık gösterdiğini ve LİMİK de DAG'nin NAK yanıtının değerlendirilmesinde rutin meme MRG incelemeye dahil edilmesini önermektedir. Manton ve ark. [93] yaptıkları güncel bir çalışmada, LİMİK olgularında NAK tedavisine erken yanıt veren hastaların ADC değerlerinde daha ilk kürlerden itibaren istatistiksel olarak anlamlı artışların olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yaptıkları bu güncel çalışmanın sonucunda dinamik meme MRG'deki morfolojik değerler ile ADC değerlerini karşılaştırmışlardır. Bunun sonucunda NAK tedavisi sonrası ADC değerlerindeki yükselmenin meme MRG'deki

morfolojik bulgulardan daha önemli prognostik bir parametre olduğu sonucuna varmışlardır. Yine Sharma ve ark. [94] yaptıkları benzer bir çalışmada NAK tedavisi alan meme kanserli hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında ADC değerlerinin meme kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı arttığı bildirilmiştir. NAK tedavisinde verilen ajanların hücre apopitozunu indüklemesi ve hücre membran bütünlüğünün bozulması ile tümör hücresindeki suyun difüzyonu artmakta olup ADC değerlerinde anlamlı bir yükselme izlenmektedir. Bizim çalışmamızda da güncel literatürü destekler nitelikteki NAK öncesi hastaların ADC değer ortancası $0,82 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ iken NAK sonrası $1,22 \pm 0,27 \times 10^{-3}$ olarak ölçüldü. Bizim çalışmamızda da NAK öncesine göre NAK sonrası lezyon ADC değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı.

Onkolojide LİMK’de NAK tedavisi sonrasında beklenen asıl hedef patolojik tam yanıttır. Patolojik tam yanıtli hastaların uzun dönem prognozları yüz güldürücü olup rekkürens sıklıkları daha azdır. Bu beklenti ise radyolojik olarak NAK sonrası tümör cevabını doğrulukla saptayarak başarılabilir. Bizim çalışmamızda patolojik tam, patolojik kısmi yanıt alınan ve patolojik regresyon bulgusu saptanmayan tümörlerin NAK sonrası yapılan radyolojik değerlendirmede, DAG-ADC değerlerinin sırasıyla ortalama $1,48 \pm 0,19 \times 10^{-3}$, $1,20 \pm 0,21 \times 10^{-3}$ ve $1,00 \pm 0,24 \times 10^{-3}$ olduğu saptanırken; patolojik tümör yanıtına göre NAK sonrası lezyon DAG-ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı. Bu bulgudan patolojik tam yanıt sağlandıkça NAK sonrası DAG-ADC değerinin arttığının ve ADC değerlerinin tümör yanıtını tahmin etmede önemli bir belirteç olacağını göstermektedir.

Çalışmamızda meme kanseri gruptaki hastaların yaş ortalaması 40’dır. Gruptaki minimum yaş 26 yıl ve maksimum yaş 69 yıldır. Baglia ve ark. [95] ile Siegel ve ark. [96] yaptıkları benzer çalışmalarda meme kanserinin orta ve ileri yaşta sıklığı artmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda meme kanseri hastalarının yaş aralığı bu çalışmaların aksine daha düşük bulundu. Bu durumun tarama yöntemlerinin artması ve zamanla farkındalığın gelişmesiyle hastaların daha erken yaşlarda tanı almasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Yine ülkemizde 2014 yılında yapılan kanser istatistiklerine göre 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda meme kanseri sıklığının arttığını belirten pek çok çalışmanın aksine meme kanseri tanısı alan hastaların %40’ının 25-49 yaş aralığında olduğu görülmektedir [96]. Bu durum, literatürdeki çalışmalardan farklı

olarak, ülkemizde meme kanserinin, daha genç yaşta görülmeye başladığını göstermektedir. Bizim çalışmamız da ülkemizde yapılan meme kanseri istatistiğini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda ayrıca yaş gruplarına göre (40 yaş altı/40 yaş üstü) NAK tedavisinde kemoterapotik ajanların normal fibroglandüler doku üzerine olan etkisini araştırmak için NAK öncesi ve sonrası hem lezyon tarafında bulunan fibroglandüler doku hem de karşı meme fibroglandüler doku ADC değerleri karşılaştırılmıştır ancak yaşa göre anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak 40 yaş ve altı hastalarda NAK öncesi karşı meme fibroglandüler doku DAG-ADC değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu, NAK tedavi sonrasında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Literatürde NAK tedavisinin normal meme dokusu ADC değerleri üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir radyolojik çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Alvarado ve ark. [98] yaptığı bir histopatolojik çalışmada cerrahi sonrası normal meme fibroglandüler dokusu incelenmiş olup kemoterapinin nonneoplastik epitel ve bağ dokusu üzerinde bazı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi kemoterapinin indüklediği hücre değişiklikleri olarak tanımlamışlardır. Yine F.Aktepe ve ark. [99] yaptığı benzer çalışmada kemoterapotiklerin normal meme dokusunda oluşturduğu en belirgin etki lobuler atrofi, lobuler ve duktal atipi olarak gösterilmiştir. Bizde bu çalışmamızda 40 yaş ve altı hastalarda NAK sonrası karşı meme fibroglandüler doku DAG-ADC değerlerinin düşüklüğünün kemoterapotiklerin normal meme dokusunda oluşturduğu etkiler olduğunu düşünmekteyiz. Ancak NAK tedavisinin normal meme dokusu ADC değerleri üzerine etkisini belirleyecek geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Meme kanserindeki en sık izlenen malign histopatolojik subtip invaziv duktal karsinomdur [52]. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da en sık izlenen histolojik subtip invaziv duktal karsinomdur. Çalışma grubumuzu oluşturan hem invaziv duktal karsinom, hem de diğer tümör tiplerinin hepsinde NAK tedavisi sonrası ADC değerleri yükselmiştir. Ancak çalışmamızda histolojik tümör tiplerine göre hastaların ADC değerleri incelendiğinde NAK öncesi ve sonrası lezyon ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Çalışmamızda hasta sayımızın az olması ve hasta subtiplerinde meduller, müsinöz ve papiller gibi diğer

histolojik alt tiplerin bulunmaması çalışmamızı sınırlandırmaktadır. Kim ve ark. [100] yaptığı benzer bir çalışmada histolojik subtip ve tedavi sonrası ADC değerleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır.

Ayrıca histolojik tümör subtiplerine göre NAK öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi kanserli meme ile karşı meme fibroglandüler doku ADC değerleri karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde histopatolojik subtiplere göre kemoterapotiklerin normal meme fibroglandüler doku üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tümörlerin histolojik gradeleri tümörün agresif prognostik parametreleri ile ilgilidir. Meme kanserlerinde histolojik grade prognostik faktör olarak değerlendirilir. Yüksek gradeli tümörler agresif seyir gösterirken düşük gradeli tümörler daha iyi prognozludur [101]. Bizim çalışmamızda histolojik tümör grade derecesine göre hastaların NAK öncesi ve sonrası ADC değerleri ölçüldü. Çalışmamızda hem grade 1-2 hem de grade 3 tümörlerde NAK öncesine göre NAK sonrası, lezyon ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış olduğu saptanmıştır. Ancak grade derecesine göre NAK öncesi ve sonrası lezyon ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Literatürde histolojik grade derecesine göre tedaviye yanıtını ADC ölçümleri ile değerlendiren bir çalışma örneği bulunamamıştır.

Teknolojik gelişmeler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak gen ekspresyon profilleri çıkarılmış ve buna göre sınıflandırılmıştır. Meme kanseri östrojen receptör (ER) / progesteron reseptör (PR) / Human epidermal growth faktör receptör 2 (HER-2) proteinlerine ait moleküler belirteçlerinin ekspresyon özelliğine göre ve Ki-67 değerlerine göre alt tiplere ayrılmaktadır. Meme kanserinde “Moleküler Sınıflama” terminolojisi, ilk olarak 2000 yılında Perou ve Sorlie tarafından yapılan gen ekspresyon farklılıklarını gösteren kapsamlı bir çalışma ile tanımlanmıştır [50]. Luminal A, Luminal B, HER2-pozitif ve Triple negatif moleküler alt tipler birbirlerinden farklı **prognositik** seyir gösterirler.

Çalışmamızda moleküler alt grup sınıflamasına göre NAK öncesi ve sonrası lezyon ADC değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak NAK tedavi sonrası lüminal-B grup ADC değerlerinde 0,39, HER2-pozitif grupta 0,34 ve triple

negatif grupta ise 0,61 puanlık istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,05$). Çalışmamızda NAK tedavisi alan luminal A tanılı hasta bulunmamaktaydı. Luminal A tanılı hastalarda tümörün proliferasyon indeksini gösteren Ki-67 oranı düşüktür [102]. Bu nedenle luminal A subtipinde NAK yanıtı diğer subtiplere oranla daha düşük olduğundan onkolojik kılavuzlarda luminal A moleküler subtipi için önerilen ve NAK tedavisi alan hasta sayısı sınırlıdır. Çalışmamız, luminal A moleküler subtipinin olmaması ve diğer moleküler subtiplerin sayısının az olması nedeni ile tedavi yanıtında moleküler sınıflama ile ADC değerleri arasındaki korelasyonu göstermede sınırlı kalmaktadır. Bizim çalışmamız tüm moleküler subtipteki gruplarda NAK sonrası ADC değerlerinin, NAK öncesi ADC değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu göstermiştir. Liu S.ve ark. [103] yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde NAK öncesi moleküler alt gruplarda ADC değerlerinde anlamlı farklılık izlenmezken NAK sonrası ADC değerleri moleküler alt gruplarda anlamlı derecede artmıştır. Ramirez ve ark. [104] yaptıkları çalışmada ise moleküler alt gruplarda NAK sonrası ADC değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Triple negatif kanserler biyolojik ve klinik özellikleri bakımından hem hormon reseptörlerinin negatif olması hemde, HER2 ekspresyonu olmayışı ile daha agresif seyir gösterirler. Youk ve ark. [105] literatürde triple negatif tümörlerin ADC değerini diğer subtiplerden yüksek bulmuştur. Bunun nedenini triple negatif hastalarda yoğun intratümöral nekroz nedeni ile tümör dokusunda bir miktar artan difüzyon oranına bağlamışlardır. Martincich ve ark. [106] yaptıkları başka bir çalışmada HER2-pozitif tümörlerde diğer moleküler alt tiplere göre daha yüksek ortalama ADC değerleri saptamışlardır. Yine Martincich ve ark. [106] yaptıkları çalışmada triple negatif kanserlerin NAK öncesi ADC değerlerini, Luminal B ve HER2-pozitif gruptan daha düşük bulmuştur (105,106). Ancak çalışmamızda triple negatif kanserler ile diğer gruplar arasında NAK öncesi ADC değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Horvat ve ark. [107] ADC değerleri ile moleküler alt tipler arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır.

Literatürde bazı çalışmalar [108] NAK öncesi düşük ADC değerlerine sahip olan moleküler alt grupların NAK tedavisine daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda NAK öncesine göre NAK sonrası lüminal-B grup ADC değerlerinde 0,39, HER2-pozitif grupta 0,34 ve triple negatif grupta ise 0,61 olarak anlamlı bir artış

olduğu saptandı. Çalışmamız NAK sonrası en fazla ADC değerlerinde artışın triple negatif moleküler alt grubunda olduğunu saptamıştır. Bu artışın nedenini triple negatif grupta proliferasyon indeksini gösteren Ki-67 oranının diğer gruplara oranla daha yüksek olmasına bağlamışlardır. Tateishi ve ark. [108] yaptıkları çalışmada Ki-67 indeksi yüksek olan triple negatif ve HER2-pozitif gibi gruplarda NAK tedavisinin daha faydalı olduğunu savunmuşlardır. Bu farklılıkların hasta seçim yöntemleri, hasta örneklem sayısı ve ölçüm tekniklerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda moleküler alt gruplara göre NAK öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi kanserli meme ile karşı meme fibroglanduler dokuları karşılaştırılmış olup ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Literatürde moleküler alt gruplara göre tedavi yanıtını ADC ölçümleri ile değerlendiren bir çalışma örneği bulunamamıştır.

Patolojik tam yanıt daha öncede belirttiğimiz gibi NAK tedavi sonrası asıl hedeflenen nokta olup sağ kalım ve rekürrens oranlarını belirlemede oldukça önemlidir. Meme kanseri alt tiplerinde NAK sonrası patolojik tam cevap elde edilmiş olması hastalarda daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır [61]. Çalışmamızda hasta özelliklerine göre patolojik tam cevap oranları incelenmiş olup yaş, tümör histolojik alt tipi ve histolojik grade derecesine göre hastaların patolojik tam cevap oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda 40 yaş altı ve 40 yaş üstü hasta gruplarında NAK tedavisi sonrası patolojik tam yanıt oranları birbiri ile benzer olup anlamlı farklılık izlenmemiştir. Caudle ve ark. [109] yaptıkları çalışmada patolojik tam yanıtı hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fasching ve ark. [110] yaptıkları çalışmada proliferatif özelliği yüksek olan tümörlerin daha genç yaşlarda ortaya çıktığını ve bu hastalarda NAK tedavisine daha iyi yanıt alındığını savunmuşlardır.

Çalışmamızda histolojik tümör alt grupları ile patolojik tam yanıt arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kısıtlı sayıda yapılan bazı çalışmalarda invaziv lobuler kanser alt tipinin diğer histolojik alt tiplere oranla patolojik yanıt oranlarının daha düşük olduğu belirtilmektedir [111]. Ancak bu durumun görülen susubtiplerin büyük oranda invaziv duktal karsinom olması diğer histolojik subtiplerin sayısının daha az olması ve

bu konu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda histolojik grade derecesine göre hastaların patolojik tam cevap oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Yüksek gradeli tümörlerin daha agresif olma eğilimi ve yüksek bölünme hızları sebebiyle NAK yanıtlarının daha iyi olabileceği düşünülmektedir. Lin ve ark. [112] yaptıkları çalışmada bu hipotezi destekler bulgular saptamışlardır. Ancak Patel ve ark.. [113] yaptıkları başka bir çalışmada histolojik grade ile patolojik tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda moleküler alt gruplar ile patolojik tümör tam yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda moleküler alt gruplara patolojik tümör tam yanıt oranları; lüminal-B grupta %15,2, HER2-pozitif grupta %40 ve triple negatif grupta ise %60 olduğu belirlenmiştir. Triple negatif ve HER2-pozitif meme kanserleri daha agresif olmalarına karşın patolojik tam yanıt oranları yüksek olan subtiplerdir [114]. Çalışmamızda hasta sayımız az olmasına rağmen triple negatif ve HER2-pozitif meme kanserlerinin klinik yanıtları oldukça yüksek saptanmıştır. Diğer bir ifadeyle, HER2-pozitif ve triple negatif moleküler alt tipler NAK tedavisine patolojik tam yanıt oranları luminal B alt grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Chica ve ark. [114] yaptıkları çalışmada Her2-pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde çalışmamıza benzer şekilde patolojik tam yanıt oranları yüksek bulunmuştur. Çalışmamız literatürde Fayanju ve ark. [115] yaptıkları çalışmayla da uyumlu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda triple negatif kanserlerin patolojik tam yanıt oranları HER2-pozitif kanserlerden yüksek bulunmuştur. Guarneri ve ark. [116] yaptıkları başka bir çalışmada ise HER2-pozitif moleküler alt grubunda tam yanıt oranları diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur.

En son olarak çalışmamızda NAK sonrası tedavi yanıtını belirlemede MRG ve patoloji uyumunu değerlendirdiğimizde DAG-ADC değerleri ile patoloji uyum oranının yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda NAK sonrası DAG-ADC değerinin tam cevabı öngörme duyarlılığı %83, kısmi yanıt ön görme duyarlılığı %96 ve yanıt alınmayan tümörleri ön görme duyarlılığının da %42 olduğu saptanmıştır. Yine NAK

sonrası DAG-ADC değerinin tam cevap özgüllüğü %97, kısmi yanıt özgüllüğü %63 ve yanıt alınmayan tümörlerin özgüllüğünün de %100 olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. En belirgin olanları hasta sayımızın azlığı, çalışmamızın tek merkezli olması, histolojik alt tiplerin çeşitliliğinin az olması, moleküler subtiplerin sayısında özellikle triple negatif ve HER-2 pozitif sayısının azlığı, lezyon heterojenitesi nedeniyle nekroz ve kistik alanların ADC değerlerini etkilemesi sayılabilir.



6. SONUÇ

- 1) Görüntüleme yöntemlerinden DAG görüntüleme ve ADC haritalama, LİMK lerin NAK'a cevabını tahmin etmede yeni bir prognostik parametre olup gelecekte umud vaad etmektedir. DAG meme hastalıklarında kullanımı yaygınlaştıkça literatürdeki yeni çalışmalarda bu modalitenin LİMK tedavi yanıtını değerlendirmede çok önemli bir yere sahip olacağını düşünmekteyiz. Uygulama süresinin çok kısa olması, uygulamada kontrast kullanılmaması ve ucuz olması önemli üstünlükleridir. Yine en önemli üstünlüğü diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak tedavi yanıtında selülariteyi gösterebilecek sayısal bilgileri gösterebilmesidir.
- 2) NAK sonrası tedavi yanıtını belirlemede NAK sonrası DAG-ADC değerinin ROC analizi sonucunda ADC eşik değerinin tedavi yanıtını saptamada yüksek sensitivite, spesifite ve AUC değerine sahip olduğu saptandı. Bu bulgulardan yola çıkıldığında patolojik tam yanıt sağlandıkça NAK sonrası DAG-ADC değerinin arttığının ve ADC değerlerinin tümör yanıtını tahmin etmede gelecekte önemli bir belirteç olacağını göstermektedir.
- 3) Meme kanserli hastalarda immünohistokimyasal ve moleküler alt tiplere göre neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıt farklı olmaktadır. Çalışmamızda farklı moleküler alt tiplere NAK tedavi yanıtının farklı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce tedavi şeklini ve operasyonu planlama açısından operasyon öncesi bu parametrelerin belirlenmesi yanıtı değerlendirme açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. S, K., Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon. istanbul 2010 konsensus raporu., 2011.
2. Runowicz, C.D., et al., American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(6): p. 611-35.
3. Theriault, R.L., et al., Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11(7): p. 753-60; quiz 761.
4. Mistry, K.A., M.H. Thakur, and S.A. Kembhavi, The effect of chemotherapy on the mammographic appearance of breast cancer and correlation with histopathology. Br J Radiol, 2016. 89(1057): p. 20150479.
5. Tate, S.C., et al., Early change in tumour size predicts overall survival in patients with first-line metastatic breast cancer. Eur J Cancer, 2016. 66: p. 95-103.
6. Leung, J.W., Screening mammography reduces morbidity of breast cancer treatment. AJR Am J Roentgenol, 2005. 184(5): p. 1508-9.
7. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology, 2002. 225(1): p. 165-75.
8. Segel, M.C., D.D. Paulus, and G.N. Hortobagyi, Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. Radiology, 1988. 169(1): p. 49-54.
9. Marinovich, M.L., et al., Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. Breast, 2012. 21(5): p. 669-77.
10. Pickles, M.D., et al., Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. Eur J Radiol, 2009. 71(3): p. 498-505.
11. Morris, E.A., Breast cancer imaging with MRI. Radiol Clin North Am, 2002. 40(3): p. 443-66.
12. Le Bihan, D., et al., MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology, 1986. 161(2): p. 401-7.
13. Chen, X., et al., Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. BMC Cancer, 2010. 10: p. 693.
14. Belli, P., et al., Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterisation: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors. Radiol Med, 2015. 120(3): p. 268-76.
15. Kuhl, C.K., Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2006. 14(3): p. 305-28, v.

16. Hamstra, D.A., et al., The use of ¹⁹F spectroscopy and diffusion-weighted MRI to evaluate differences in gene-dependent enzyme prodrug therapies. *Mol Ther*, 2004. 10(5): p. 916-28.
17. Jacquillat, C., et al., Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancer: a study of 252 patients. *Recent Results Cancer Res*, 1989. 115: p. 36-42.
18. Wasser, K., et al., Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*, 2003. 13(6): p. 1213-23.
19. Li, X.R., et al., DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol*, 2012. 29(2): p. 425-31.
20. Richard, R., et al., Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol*, 2013. 23(9): p. 2420-31.
21. Herman-Giddens, M.E., et al., Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*, 1997. 99(4): p. 505-12.
22. Hussain, Z., et al., Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology. *Br J Radiol*, 1999. 72(855): p. 236-45.
23. Greydanus, D.E., L. Matytsina, and M. Gains, Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care*, 2006. 33(2): p. 455-502.
24. Piacentini, F., et al., Axillary ectopic carcinoma of the breast. Report of two cases with different clinical presentation and review of the literature. *OSP J Case Rep*. 1.
25. Nicholson, B.T., J.A. Harvey, and M.A. Cohen, Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. *Radiographics*, 2009. 29(2): p. 509-23.
26. Skandalakis, J.E., Skandalakis' surgical anatomy: the embryologic and anatomic basis of modern surgery. Vol. 2. 2004: PMP.
27. Moore, K. and P. TVN, Yıldırım M, Okar İ, Dalcık H (çev ed). *Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi, Türkçe Birinci Baskı*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: p. 520-522.
28. Vogel, P.M., et al., The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *The American journal of pathology*, 1981. 104(1): p. 23.
29. Anderson, E., R.B. Clarke, and A. Howell, Estrogen responsiveness and control of normal human breast proliferation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 1998. 3(1): p. 23-35.
30. TW, S., *Langman medical embryology*. Int ed. 2011, Auckland: Wolters Kluwer Health.
31. Harris, J.R., et al., *Diseases of the Breast*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.

32. Khanzada, T.W., A. Samad, and C. Sushel, Spectrum of benign breast diseases. 2009.
33. Berg, W., R. Birdwell, and E. Gombos, Diagnostic imaging: breast, gamma camera imaging. Amirsys Publication II: 0-44-45, 2006. 1.
34. Coad, J., K. Pedley, and M. Dunstall, Anatomy and physiology for midwives e-book. 2019: Elsevier Health Sciences.
35. Moore, K.L., A.F. Dalley, and A.M. Agur, Clinically oriented anatomy. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
36. Pandya, S. and R.G. Moore, Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol, 2011. 54(1): p. 91-5.
37. Demir, R., Histoloji ve hücre biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.
38. EW., A., Introduction to Clinically Anatomy: Breast. In: Clinically Anatomy. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996.
39. Lipton, A., et al., The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. J Natl Compr Canc Netw, 2009. 7 Suppl 7(Suppl 7): p. S1-29; quiz S30.
40. Nardin, S., et al., Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. Front Oncol, 2020. 10: p. 864.
41. Tuncer, M., Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies. Cancer Control in Turkey, Ankara, Onur Press, Health Ministry Publication, 2008. 74: p. 5-9.
42. Okur, F., Meme kanseri risk faktörlerine sahip olma durumu ile mamografi çekirme davranışı arasındaki ilişki: Retrospektif değerlendirme. 2015, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
43. Network, N.C.C., Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version, 2016. 1.
44. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. The Lancet, 1997. 350(9084): p. 1047-1059.
45. Hsieh, C.C., et al., Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. International journal of cancer, 1990. 46(5): p. 796-800.
46. Kuhl, C.K., et al., Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology, 2000. 215(1): p. 267-79.
47. YAMAGUCHI, H., et al., Clinicopathological Study in Breast Cancer Diagnosed in Women Using Hormone Replacement Therapy. Nihon Gekakei Rengo Gakkaishi (Journal of Japanese College of Surgeons), 2005. 30(4): p. 569-575.
48. Simpson, P.T., et al., Molecular evolution of breast cancer. J Pathol, 2005. 205(2): p. 248-54.

49. de Ronde, J.J., et al., Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 119(1): p. 119-26.
50. Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. 406(6797): p. 747-52.
51. Yersal, O. and S. Barutca, Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*, 2014. 5(3): p. 412-24.
52. Lakhani, S., Cancer, IA f. R. o. & Organization, WH WHO Classification of Tumours of the Breast. International Agency for Research on Cancer, 2012.
53. İlvan, Ş., Meme karsinomu patolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi, 2006. 54: p. 65-71.
54. Kerlikowske, K., et al., Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *Jama*, 1995. 273(2): p. 149-154.
55. Cocquyt, V. and S. Van Belle, Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005. 17(1): p. 55-60.
56. Atkins, K.A. and C. Kong, Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series. 2012: Elsevier Health Sciences.
57. Edition, S., S. Edge, and D. Byrd, AJCC cancer staging manual. AJCC cancer staging manual, 2017.
58. Dhanushkodi, M., et al., Locally advanced breast cancer (LABC): real-world outcome of patients from cancer institute, Chennai. *JCO Global Oncology*, 2021. 7: p. 767-781.
59. Gajdos, C., et al., Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol*, 2002. 80(1): p. 4-11.
60. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, 2006. 24(12): p. 1940-9.
61. von Minckwitz, G., et al., Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 2012. 30(15): p. 1796-804.
62. Oyar, O. and G. UK, Tıbbi Görüntüleme Fiziği, 1. baskı. Tisamat Basım, 2003: p. 281-366.
63. Gordon, P.B., Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am*, 2002. 40(3): p. 431-41.
64. Oyar, O., Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. 1998: Nobel Tıp Kitabevleri.
65. Feig, S.A. and S.W. Duffy, Screening results, controversies and guidelines, in *Diagnosis of Diseases of the Breast*. 2010, Saunders, Philadelphia, PA. p. 56-78.
66. Mahesh, M., AAPM/RSNA physics tutorial for residents: digital mammography: an overview. *Radiographics*, 2004. 24(6): p. 1747-1760.

67. Majid, A.S., et al., Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics*, 2003. 23(4): p. 881-895.
68. Sickles, E.A., et al., *Acr bi-rads® mammography. ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system*, 2013. 5: p. 2013.
69. Liberman, L. and J.H. Menell, *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)*. *Radiologic Clinics*, 2002. 40(3): p. 409-430.
70. Ko, K.H., et al., Technical Quality Assessment of Breast Ultrasound According to American College of Radiology (ACR) Standards. *Ultrasonography*, 2003. 22(2): p. 67-72.
71. Kelly, K.M., et al., Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *European radiology*, 2010. 20(3): p. 734-742.
72. Tohno, E., et al., Breast Ultrasound Examination Combining B-Mode, Color Doppler and Elastography-Jabts Bc-04 Study Part 5. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2017. 43: p. S18.
73. Lazarus, E., et al., BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*, 2006. 239(2): p. 385-391.
74. Balcı, P., İleri MR uygulamaları: Meme. *Türk Radyoloji Derneği*, 2006. 27: p. 125-129.
75. Hatakenaka, M., et al., Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2008. 7(1): p. 23-29.
76. Belli, P., et al., Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. *Rays*, 2002. 27(4): p. 299-305.
77. Davis, P.L., et al., Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast cancer research and treatment*, 1996. 37(1): p. 1-9.
78. Müller-Schimpfle, M., et al., Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology*, 1997. 203(1): p. 145-149.
79. Mann, R.M., et al., Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging. *European radiology*, 2008. 18(7): p. 1307-1318.
80. Orel, S.G. and M.D. Schnall, MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*, 2001. 220(1): p. 13-30.
81. Liberman, L., et al., MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *American Journal of Roentgenology*, 2003. 180(4): p. 901-910.
82. Morris, E.A., Breast cancer imaging with MRI. *Radiologic Clinics*, 2002. 40(3): p. 443-466.
83. Özdemir, M.A., Malign Meme Kitlelerinde 3.0 Tesla MRG'de Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Bulguları İle Moleküler Biyobelirteçler Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 2020, Bursa Uludag University (Turkey).

84. Brown, J., R.C. Smith, and C.H. Lee, Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 176(5): p. 1249-54.
85. BI-RADS, A. and M.B.I. Reporting, Data System Atlas (BI-RADS Atlas). 2003, Reston, VA: American College of Radiology.
86. Nunes, L.W., Architectural-based interpretations of breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2001. 9(2): p. 303-20, vi.
87. Kuhl, C.K., et al., Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*, 1997. 203(1): p. 137-44.
88. Kuhl, C.K., et al., Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*, 1999. 211(1): p. 101-10.
89. Bluemke, D.A., et al., Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *Jama*, 2004. 292(22): p. 2735-42.
90. Woodhams, R., et al., Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics*, 2011. 31(4): p. 1059-84.
91. Kuhl, C., The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *RADIOLOGY-OAK BROOK IL-*, 2007. 244(2): p. 356.
92. Song SE, Park EK, Cho KR, Seo BK, Woo OH, Jung SP, Cho SB. Additional value of diffusion-weighted imaging to evaluate multifocal and multicentric breast cancer detected using pre-operative breast MRI. *European Radiology*. 2017 ; 1-9.
93. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 427–435; Erratum in: *Br. J. Cancer* 2006; 94: 1554.
94. Sharma SU, Danishada KK, Seenub V, et al. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusionweighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed* 2009;22:104–13
95. Baglia ML, Tang M-TC, Malone KE, Porter P, Li CI. Reproductive and menopausal factors and risk of second primary breast cancer after in situ breast carcinoma. *Cancer Causes & Control*. 2019;30(1):113-20.
96. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66(1): 7-30.
97. Kanser Dairesi Başkanlığı (2017). 2014 yılı Türkiye kanser istatistikleri. Erişim tarihi, 30.03.2019 <https://hsgrm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/ istatistik/2014>
98. Alvarado-Cabrero, I., Alderete-Vázquez, G., Quintal-Ramírez, M., Patiño, M., & Ruíz, E. (2009). Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu, and gross pathologic findings. *Annals of Diagnostic Pathology*, 13(3), 151–157.

99. F. AKTEPE; N. KAPUCUOĞLU; I. PAK (1996). The effects of chemotherapy on breast cancer tissue in locally advanced breast cancer, 29(1), 63–6
100. Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH, et al. Diffusionweighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(3):615-20.
101. Sarode VR, Han JS, Morris DH, Peng Y, Rao R. A Comparative Analysis of Biomarker Expression and Molecular Subtypes of Pure Ductal Carcinoma In Situ and Invasive Breast Carcinoma by Image Analysis: Relationship of the Subtypes with Histologic Grade, Ki67, p53 Overexpression, and DNA Ploidy. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:217060-.
102. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736-750. (PMID: 19436038)
103. Liu S, Ren R, Chen Z, et al. Diffusion-weighted imaging in assessing pathological response of tumor in breast cancer subtype to neoadjuvant chemotherapy. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42:779–787. doi:10.1002/jmri.24843
104. Ramírez-Galván YA, Cardona-Huerta S, Elizondo-Riojas G, Álvarez-Villalobos NA. *Acad Radiol*. 2018 Feb;25(2):179-187. doi: 10.1016/j.acra.2017.08.009. Epub 2017 Oct 21.
105. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1724-34.
106. Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol* 2012;22:1519–1528.
107. Horvat J V., Bernard-Davila B, Helbich TH, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping as a quantitative imaging biomarker for prediction of immunohistochemical receptor status, proliferation rate, and molecular subtypes of breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(3):836–46..
108. Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. *Radiology* 2012;263:53–63.
109. AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (11): 1821-8.
110. Fasching, P.A., et al., Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 486.
111. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, and Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast*. 2012; 21 (3): 289-95.

112. Lin, Q., et al., Survivin, Ki-67 and tumor grade as predictors of response to docetaxelbased neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Mol Clin Oncol*, 2013. 1(5): p. 839-844.
113. Patel, T., A. Gupta, and M. Shah, Pathological predictive factors for tumor response in locally advanced breast carcinomas treated with anthracyclin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Ther*, 2013. 9(2): p. 245-9.
114. Chica-Parrado MR, Godoy-Ortiz A, Jiménez B, Ribelles N, Barragan I, and Alba E. Resistance to Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer: Clinicopathological and Molecular Predictors. *Cancers (Basel)*. 2020; 12
115. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591-60
116. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037e44. 38. Kuerer HM, Newman LA