

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME MALİGN TÜMÖRLERİNDE
RADYOLOJİK DOKU ANALİZİNİN AKSİLLER
LENF NODU METASTAZINI PREOPERATİF
ÖNGÖRMEYE KATKISI**

Dr. MESUT CAN KARALAR

UZMANLIK TEZİ

**İZMİR
2022**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MEME MALİGN TÜMÖRLERİNDE
RADYOLOJİK DOKU ANALİZİNİN AKSİLLER
LENF NODU METASTAZINI PREOPERATİF
ÖNGÖRMEYE KATKISI

UZMANLIK TEZİ

Dr. MESUT CAN KARALAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Işıl BAŞARA AKIN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
RESİMLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	ix
ÖZET.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Meme Embriyolojisi.....	1
2.2. Meme Anatomisi.....	3
2.3. Memenin Histolojisi.....	5
2.4. Meme Karsinomu.....	6
2.4.1. Epidemiyoloji.....	6
2.4.2. Risk Faktörleri.....	7
2.4.3. Meme Karsinomlarının Sınıflandırılması.....	9
2.5. Meme Kanserlerinin Moleküler Sınıflandırması.....	11
2.6. Meme Kanserinde Evreleme.....	14
2.7. Meme Kanserinde Tedavi.....	18
2.8. Aksiller Lenf Nodu Değerlendirilmesi.....	18
2.9. Mamografi ve Ultrasonografide BI-RADS.....	19
2.10. Meme Karsinomunun Manyetik Rezonans Görüntülemesi.....	25
2.10.1. Protokoller.....	25
2.10.2. Taramada Meme Manyetik Rezoanns Görüntüleme için Kabul Eilen Endikasyonlar.....	26

2.11. MRG Bulgularına Göre BI-RADS	26
2.12. Radyomik	29
2.12.1. Görüntü istatistiği tabanlı yöntemler	31
3. MATERYAL-METOT	34
3.1. Araştırmanın Tipi.....	34
3.2. Araştırmanın Yeri	34
3.3. Araştırma Evreni ve Örneklemi.....	34
3.3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	35
3.3.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri	35
3.4. Araştırma Değişkenleri	35
3.4.1. Bağımlı Değişkenler	35
3.4.2. Bağımsız Değişkenler.....	35
3.5. Araştırma Hipotezleri	35
3.6. MRG ve Kontrast Madde	36
3.7. Araştırmanın Veri Kaynağı.....	36
3.8. Araştırma Verilerinin Analizi	41
3.9. İzinler	42
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKÇA	60

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ Meme Epitelyal Tümörler Sınıflandırması

Tablo 2. Klinik Olarak Kullanılan İnvaziv Meme Kanserinin Dört Ana Alt Tipi

Tablo 3. Meme Kanseri TNM Evrelemesi.

Tablo 4. Klinik Anatmik Evreleme

Tablo 5. ACR BI-RADS ATLAS 2013 – MAMOGRAFİ

Tablo 6. ACR BI-RADS ATLAS 2013 – ULTRASONOGRAFİ

Tablo 7. Mamografi ve US bulgularına göre BI-RADS kategorizasyonu

Tablo 8. ACR BI-RADS ATLAS 2013 – MRG

Tablo 9. LIFEx Programından Elde Edilen Konvansiyonel, Histogram-Şekil ve Doku Analiz Parametreleri

Tablo 10. Meme tümörlerin patolojik özellikleri

Tablo 11. Doku analizi parametreleri ile moleküler alt tip arasındaki ilişki

Tablo 12. Doku analizi parametreleri ile patolojik tanı arasındaki ilişki

Tablo 13. Lenf nodu metastaz varlığı ile tümör dokusunun histogram özellikleri ilişkisi

Tablo 14. Lenf nodu metastaz varlığı ile volüm özellikleri ilişkisi

Tablo 15. Lenf nodu metastaz varlığı ile GLCM ilişkisi

Tablo 16. Lenf nodu metastaz varlığı ile GLRLM ilişkisi

Tablo 17. Lenf nodu metastaz varlığı ile GLZLM ilişkisi

Tablo 18. ROC eğrisi analiz sonuçları

Tablo 19. Lenf nodu metastaz varlığını öngörme için sınır değerler

Tablo 20. Lenf nodu metastaz varlığı ile anlamlı ilişki saptanan doku analizi parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 21. Lenf nodu metastazını saptama durumu ile ilişkili doku analizlerinin lojistik regresyon analizi

Tablo 22. Perinodal invazyon varlığı ile anlamlı ilişki saptanan doku analizi parametresi

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Lenf nodu metastaz varlığında GLRLM_SRLGE'ye ait ROC eğrisi

Grafik 2. Lenf nodu metastaz varlığında SHAPE_Volume_vx'ye ait ROC eğrisi

Grafik 3. Lenf nodu metastaz varlığında GLCM_Entropy_log2_JointEntropy 'ye ait ROC eğrisi

Grafik 4. Lenf nodu metastaz varlığında GLRLM_LRLGE'ye ait ROC eğrisi

Grafik 5. Fine Gaussian SVM makine öğrenmesi modeline ait ROC eğrisi

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Klinik Prognostik Evreleme.

Resim 2. LIFEx programında görüntüleme işleme parametreleri

Resim 3: Örnek ALN metastazı saptanmayan olgu

Resim 4: Örnek ALN metastazı saptanan olgu

Resim 5: Örnek ALN metastazı saptanmayan olgu

Resim 6: Örnek ALN metastazı saptanan olgu

KISALTMALAR

MRG- Manyetik Rezonans Görüntüleme

ALN- Aksiller Lenf Nodu

GLCM: Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi, (“Gray Level Co-Occurance Matrix”)

GLNU: Gri Seviye Benzeşmezliği, (“Grey-Level Nonuniformity”)

GLNUZ: Bölge için gri seviye Benzeşmezliği, (“Gray-Level Non-Uniformity for zone”)

GLRLM: Gri Seviye Koşu Uzunluğu Matrisi, (“Gray Level Run Length Matrix”)

GLZLM: Gri Seviye Bölge Uzunluğu Matrisi, (“Gray Level Zone Length Matrix”)

HGZE: Yüksek Gri Seviye Bölge Vurgulama, (“High Grey Level Zon Emphasis”)

LGRE: Düşük Gri Seviye Koşu Vurgulama, (“Low Grey Level Run Emphasis”)

LGZE: Düşük Gri Seviye Bölge Vurgulama, (“Low Grey Level Zone Emphasis”)

LZHGE: Uzun Bölge Yüksek Gri Seviye Vurgulama, (“Long-Zone High Gray-level Emphasis”)

LZLGE: Uzun Bölge Düşük Gri Seviye Vurgulama, (“Long-Zone Low Gray-level Emphasis”)

LRE: Uzun Koşu Vurgulama, (“Long Run Emphasis”)

LZE: Uzun Bölge Vurgulama, (“Long Zone Emphasis”)

NGLDM: Komşu Gri Seviye Fark Matrisi, (“Neighborhood Gray-Level Difference Matrix”)

RLGE: Uzun Koşu Düşük Gri Seviye Vurgulama, (“Long Run Low Grey-Level Emphasis”)

RLNU: Koşu Uzunluğu Benzeşmezliği, (“Run Length Nonuniformity”)

ROC: Alıcı işletim karakteristiği, (“Receiver Operating Characteristic”)

ROI: İlgilenilen Alan, (“Region Of Interest”)

RP: Koşu yüzdesi, (“Run Percentage”)

SRE: Kısa Koşu Vurgulama, (“Short Run Emphasis”)

SRLGE: Kısa Koşu Düşük Gri Seviye Vurgulama, (“Short Run Low Grey-Level Emphasis”)

SRHGE: Kısa Koşu Yüksek Gri Seviye Vurgulama, (“Short Run High Grey-Level Emphasis”)

SZE: Kısa Bölge Vurgulama, (“Short Zone Emphasis”)

SZLGE: Kısa Bölge Düşük Gri Seviye Vurgulama, (“Short-Zone Low Gray-Level Emphasis”)

SZHGE: Kısa Bölge Yüksek Gri Seviye Vurgulama, (“Short-Zone High Gray-level Emphasis”)

US: Ultrasonografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, (“World Health Organization”)

ZP: Bölge Yüzdesi, (“Zone Percentage”)

TE- Echo Time

TR- Repetition Time

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

A -Ağırlıklı

T- Tesla

ER- Östrojen reseptörü

PR- Progesteron reseptörü

HER2- Human epidermal growth factor receptor 2

EGFR- Epidermal büyüme faktör reseptörü

PACS- Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri

İDK- İnvaziv duktal karsinom

İLK- İnvaziv lobüler karsinom

SLNB- Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

ALND- Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

BLBC- Bazal Like Meme Kanseri

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimdeki yardım ve katkıları için tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Işıl BAŞARA AKIN'a, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sn. Doç. Dr. Merih GÜRAY DURAK'a ve istatistik konusunda desteği için Sn. Dr. Kübra YILDIRIM KARALAR'a teşekkür ederim.

Radyoloji asistanlığı eğitimim süresi boyunca birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde büyük emeği bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Ali BALCI olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bölümümüzün yoğun temposunda yeni bilgiler öğrenme ve öğrendiklerimi paylaşma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman uyum içinde çalıştığımız teknisyenlerimize ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlıklarına her zaman minnet duyduğum eşim, oğlum ve aileme yürekten şükranlarımı sunarım.

Dr. Mesut Can KARALAR

ÖZET

MEME MALİGN TÜMÖRLERİNDE RADYOLOJİK DOKU ANALİZİNİN AKSİLLER LENF NODU METASTAZINI PREOPERATİF ÖNGÖRMEYE KATKISI

Mesut Can KARALAR, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı-İzmir

Amaç

Meme kanseri tanısı olan ve meme MR incelemesi yapılmış hastalarda meme kitlelerine ait görüntülerin doku analizi yöntemiyle incelendiği bu çalışmada, elde edilen verilerin, meme kanserinin aksiller lenf nodu metastazını preoperatif öngörmeye katkısının araştırılması ve ayrıca makine öğrenmesi aracılığıyla model oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında meme tümörü ön tanısıyla MR incelemeleri yapılmış 115 hastanın kayıtları ve görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dosya kayıtları veya patoloji sonuçları eksik olan, meme dışı kanser tanısı olan ve görüntü özellikleri inceleme için elverişli bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 86 hastanın görüntüleri, açık kaynak kodlu LIFEx yazılımına aktarılıp, piksel boyutu ayarlanması, gri seviye ayrıklaştırması ve gri seviye normalizasyonu işlemleri uygulanmıştır. Ardından lezyonun en geniş olduğu aksiyel kesitten ilgili bölge (region of interest – ROI) belirlenerek, bu ROI üzerinden her hasta için 38 adet doku özelliği hesaplanmıştır. Doku analiz parametrelerinin lenf nodu metastazını öngörmeye tanısallık karar verdirici özellikleri alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile incelenmiştir. Ayrıca yine bu veriler MATLAB R2020a (Math-Works, Natick, Massachusetts) programına aktararak makine öğrenmesi aracılığıyla modelin doğru tahmin olasılığı değerlendirilmiştir.

Çalışmada, Kolmogorov-Smirnov testleri, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Ki-Kare testi Spearman korelasyonu, ROC analizi ve logistik regresyon istatistiksel testler kullanılmıştır.

Bulgular:

Çalışmada lenf nodu metastaz varlığı ile primer meme tümör dokusunun histogram özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ikinci dereceden istatistik özellikler ve volüm özellikleri değerlendirildiğinde 4 özellik (GLRLM_SRLGE, GLRLM_LRLGE, GLCM_Entropy_log2 ve Shape_Volume_vx) ile aksiller lenf nodu metastaz (ALN) varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çoklu lojistik regresyon analizi sonrasında SHAPE_Volume_vx anlamlılığını korumakla birlikte diğer parametreler anlamlı bulunmamıştır. Bu 4 doku özelliği MATLAB R2020a programına aktarılarak Fine Gaussian SVM makine öğrenmesi modelinde doğru tahmin olasılığı %72,1'dir. (AUC:0.63).

Sonuç:

Çalışmada preoperatif meme MRG'den elde edilen doku analiz özelliklerinin ALN metastaz varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Meme malign tümörlerinde doku analizi yöntemleriyle elde edilen verilerin geçerliliğinin doğrulanabilmesi, altın standart yöntem olabilmesi ve referans değerler elde edilebilmesi için çok merkezli, geniş hasta gruplarında standardize edilmiş yöntemlerle planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, aksiller lenf nodu metastazı, doku analizi, manyetik rezonans görüntüleme, preoperatif tahmin

ABSTRACT

THE CONTRIBUTION OF RADIOLOGICAL TEXTURE ANALYSIS TO PREOPERATIVE PREDICTION OF AXILLARY LYMPH NODE METASTASIS IN BREAST MALIGN TUMORS

Mesut Can KARALAR, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of
Radiology

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Radiology, 35340, Inciraltı-İzmir

Purpose

In this study, where the images of breast masses in patients who have undergone breast MRI with the diagnosis of breast cancer were examined, it was aimed to investigate the contribution of the data obtained to the preoperative prediction of axillary lymph node metastasis of breast cancer. In addition, the study aimed to create a model through machine learning.

Material and Method

In the study, the records and images of 115 patients who underwent MRI examinations with a preliminary diagnosis of breast tumor between January 2015 and December 2020 were evaluated retrospectively. Patients with missing file records or pathology results, diagnosed with non-breast cancer, and whose imaging features were not suitable for examination were excluded from the study. Images of 86 patients included in the study were transferred to open-source software LIFEx, where pixel size adjustment, grey level discretization, and grey level normalization processes were applied. Then, the relevant region (ROI) was determined from the axial section where the lesion was the widest, and 38 texture features were calculated for each patient over this ROI. The diagnostic decision-making properties of texture analysis parameters in predicting lymph node metastasis were examined by receiver operating characteristic (ROC) analysis. In addition, these data were transferred to the MATLAB R2020a (Math-Works, Natick, Massachusetts) program and the probability of accurate prediction of the model was evaluated through machine learning.

Kolmogorov-Smirnov tests, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test, Chi-Square test Spearman correlation, ROC analysis, and logistic regression statistical tests were used in the study.

Results

In the study, no significant correlation was found between the presence of lymph node metastases and the histogram features of primary breast tumor tissue. However, when the second-order statistical features and volume features were evaluated, a significant relationship was found between the 4 features (GRLLM_SRLGE, GLRLM_LRLGE, GLCM_Entropy_log2 and Shape_Volume_vx) and the presence of ALN metastasis. Although SHAPE_Volume_vx remained significant after multiple logistic regression analysis, other parameters were not significant. By transferring these 4 texture features to the MATLAB R2020a program, the probability of accurate prediction in the Fine Gaussian SVM machine learning model is 72.1%. (AUC:0.63).

Conclusion

In the study, it was found out that the texture analysis features obtained from preoperative breast MRI were statistically significant with the presence of ALN metastases. In order to verify the validity of the data obtained by texture analysis methods in breast malignant tumors, to be the gold standard method and to obtain reference values, multicenter research studies planned with standardized methods in large patient groups are needed.

Key Words: Breast cancer, axillary lymph node metastasis, texture analysis, magnetic resonance imaging, preoperative prediction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseri olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir (2). Aksiller lenf nodu (ALN) metastazı meme kanserli hastalarda genel rekürrens ve sağ kalımın en önemli belirteci olup meme kanserinin evrelemesinde önemli bir yere sahiptir (3). ALN'a yönelik biyopsi, sentinel lenf nodu biyopsisi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu, ALN metastazını teşhis etmek için uygulanan invaziv yöntemler olup intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlara neden olabilmektedir (4,5). Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki primer tümörün saptanmasının yanı sıra preoperatif multisentrisite tespiti, tedavi sonrası lokal rekürrensin ve/veya metastatik lezyonların saptanmasında oldukça değerlidir (6). Doku analizi doku tiplerini karakterize edebilmek için gerekli bilgilerin çeşitli tıbbi görüntülerden elde edilmesidir. Tümör içi heterojeniteyi göstermek için kullanılabilir (7,8). Meme kitlesinden doku analizi yöntemi ile elde edilen bulguların meme kitlesinin farklı histopatolojik alt tiplerinde, ALN metastazı olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermektedir. Bu yöntemin meme MRG'de ALN metastazını öngörmek için preoperatif ve noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (9,10) Bu uygulama ile, lenf nodlarına yönelik yapılabilecek öngörü ile ameliyat süresini ve ameliyata bağlı oluşabilecek komplikasyonları engelleyebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

İnsan meme dokusu, fetal yaşamın yaklaşık 5-6. haftasında gelişmeye başlar. Ön ve arka ekstremitte tomurcukları arasında ventral vücut duvarı boyunca iki lateral kalınlaşmış ektoderm çıkıntısı ortaya çıkar (11). Bu iki taraflı kalınlaşma “süt hattı” olarak bilinir ve insanlarda, meme bezlerinin geliştiği göğüs duvarındaki alan dışında geçicidir ve geriler. Bu bölgede, birincil meme tomurcuğunu oluşturmak için süt hattı ektodermi proliferer olur. Birincil meme tomurcuğu altta yatan mezoderme invaze olur ve 12. gebelik haftasında 20'den fazla ikincil tomurcuğu oluşturur (12). 12. haftada yüzeyden gelen skuamöz hücreler meme başı tomurcuğuna invaze olmaya başlar. Epitel hücreleri meme kanalları şeklinde aşağıya doğru

çoğalır, mezenkimal hücreler meme başı ve areola düz kaslarına farklılaşır. Bu özelleşmiş epitel tomurcukları, önce epitel sütunlarından oluşan ve daha sonra 20-24. gebelik haftalarında iç lümen geliştirip sonunda süt kanallarını oluşturmak üzere kanalize olan 15-20 epitelyal dala tomurcuklanır. Bu dallanmış epitel dokuları, üçüncü trimesterde fetal dolaşıma giren plasental seks hormonları tarafından kanalize edilmesi için uyarılır (13).

Bu dalların uçları sarı, yapışkan ve seröz bir sıvı olan kolostrum içeren lobülo-alveolar yapılara farklılaşır. Placenta hormonları tarafından uyarılan bu kolostral süt, hem erkek hem de kız yenidoğanlarda doğumdan sonra 4-7 gün süreyle sağlanabilir (14). Gebeliğin son haftalarında meme bezinin kütlesi sürekli olarak artar, meme başı-areola kompleksi gelişir ve pigmente olur. Doğumdan sonra plasental hormonların çekilmesi ile kolostral salgı durur ve memenin involüsyonu başlar.

Memenin bağ dokusu ve yağdan oluşan destekleyici yapısı, epitel dokuyu invaze eden ve çevreleyen mezenşimden kaynaklanır (13).

Doğumdan ergenliğe kadar meme gelişimi

Bu dönemde meme, alveol içermeyen süt kanallarından oluşur. Ergenlik başladığında, dolaşımdaki östrojen, duktal epitelin ve çevreleyen stromanın büyümesine neden olur. Bu kanallar dallanmaya ve toplama kanalları ve terminal kanal lobüller üniteler oluşturmaya başlar. Bunlar nihayetinde daha fazla meme lobülünden önce gelen tomurcukları oluşturur. Kanalları çevreleyen vaskülarite artar, bağ dokusu hacim ve elastikiyette artar. Bu yağ dokusunun yerini alır ve kanalların gelişimine destek sağlar. Göğüs tomurcuklanması 8 ila 13 yaşları arasında herhangi bir yerde başlayan, kızlarda ergenliğin ilk belirtilerinden biridir (13).

Hamilelikte meme gelişimi

Hamilelik sırasında meme maksimum gelişimine ulaşır. Luteal ve plasental seks steroidleri ve prolaktinin etkisi altında kanallar, lobüller ve alveollerde belirgin bir büyüme vardır. İlk haftalarda östrojen etkisi altında duktal tomurcuklanma ve lobüller proliferasyon olur. İkinci aya kadar göğüsler, meme başı ve areolar pigmentasyon ile çarpıcı biçimde büyümüştür. Alveoller artık salgı hücreleriyle çevrili bir lümenlerden oluşur. Gebeliğin ikinci trimesterinde progesteron lobüller oluşumun duktal tomurcuklanmayı aşmasına neden olur ve prolaktin seviyelerinde kayda değer bir artış olur (15). Bu noktada alveoller kolostrum içerir ve meme

büyümeye devam eder. Son trimesterde, lobülleri çevreleyen stroma, hipertrofik lobüllere yer açmak için küçülür ve meme, daha sonra gerçek süt salgısı ile değiştirilen kolostrum salgılamaya başlar. Laktasyon durduğunda, glandüler doku dinlenme durumuna geri döner (13).

Menopoz döneminde meme gelişimi

Memenin glandüler dokusu atrofiye uğrar, bağ dokusu daha az hücresele hale gelir ve kollajen miktarı azalır. Bağ dokusunun güç kaybı genellikle memede hacim artışı ve sarkma ile sonuçlanır (13).

2.2. Meme Anatomisi

Meme göğüs kafesinin ön ve kısmen yan taraflarında bulunur. Her meme üstte ikinci kaburgaya, altta altıncı kaburga kırıkdağına, medialde sternuma ve lateralde orta aksiller çizgiye uzanır (16). Meme şekli ve boyutu genetik, ırksal ve diyet faktörlerine, bireyin yaşına, paritesine ve menopoz durumuna bağlıdır. Göğüsler yarım küre, konik, ince ve basık olabilir. Her meme genellikle 10-12 cm'lik bir taban ve 5-7 cm kalınlıkta konik bir form alır (17). Meme dokusunun ana kütlesi genellikle üst dış kadranda lokalizedir. Bu, meme kanserinde ve memenin çoğu iyi huylu lezyonunda daha sık görülen kadrandır (14). Yüzeyel fasya meme dokusunu sararak, anterior ve posterior lamellayı oluşturur. Yüzeyel fasyanın posterior uzantıları, derin fasyanın bir parçası olan pektoral fasya ile meme dokusu arasında bağlantı sağlar. Anatomik olarak meme, yüzeyel fasya içerisinde uzanır ve pektoral fasyada sonlanır. Ancak bazen mikroskobik meme bezleri bu sınırları aşabilir (12). İnframammarian çizgi; yüzeyel fasyal sistem ile altta yatan meme inferior kesimindeki göğüs duvarının yapışma alanıdır. Meme yüzeyel olarak, serratus anterior kasının bölümleri üzerinde lateral olarak, dış oblik kasın alt kısmında uzanır. Yoğun fibröz demetlerden oluşan Cooper ligamanları, deriden pektoral fasyaya uzanır ve memeye destek sağlar.

Memenin arteriyel dolaşımı %60'ı internal torasik arter, %30'u lateral torasik arter ve %10'u torakoakromiyal, interkostal, subskapular ve torakodorsal arterlerden gelen minör katkılarla sağlanır (18). Venöz drenaj, areolanın altındaki ve çevresindeki subkutan dokudaki anastomotik pleksusa doğrudur. Bu pleksus daha sonra subkutan venler ile periferik doğru drene olur. Bu venler arterlerini takip eder; interkostal ve aksiller venlere ve internal torasik vene drene olurlar (13).

Memenin lenfatik drenajı yüzeysel (subepitelyal ya da subdermal) ve derin olmak üzere iki grup lenfatik damar aracılığıyla sağlanır (18). Subepitelyal pleksus, subdermal lenfatik damarlara dikey lenfatiklerle ve sonra derin pleksusa meme başı bağlanır. Memede subepitelyal ve subdermal pleksus, süt kanallarının ince lenfatiklerinin ve meme başı aerola kompleksi lenfatiklerinin de birleştiği subareolar pleksus ile birleşir. Derin lenfatikler aksiller ve internal torasik lenf düğümlerine doğru drene olur. Aksillada beş anatomik gruba ayrılmış 20-30 lenf nodu vardır (14). Apikal nodlar subklavyen trunkta birleşir; sol tarafta bu trunk doğrudan torasik kanala drene olur, sağ tarafta ise doğrudan jugulosubklavian bileşke veya ortak bir sağ lenfatik kanala boşalabilir (13).

Klinik ve patolojik olarak aksilla içindeki lenf nodları, pektoralis minör kasına göre konumuna göre üç düzeye ayrılır (14,18). Seviye I lenf nodları, pektoralis minör alt sınırının altında veya lateralinde yer alır. Bu grup eksternal mammarian, aksiller ven ve skapular lenf nodlarını içerir. Seviye II lenf nodları, pektoralis minörünün derininde veya arkasında bulunur; merkezi lenf nodu grubunu ve subklaviküler lenf nodlarını içerir. Son olarak, seviye III lenf nodları pektoralis minör kasının üst sınırının üzerinde yer alır ve subklaviküler ve apikal lenf nodu gruplarını içerir. İnternal torasik lenf nodları, internal torasik damarlar boyunca uzanır ve çok küçüktür. Meme bezinin iç yüzünü, ayrıca göğüs ön duvarını, diyaframın ön kısmını, rektus kılıfının üst kısmını, rektus kasını ve karaciğerin üst kısmını drene ederler. İnterkostal lenf nodları memenin lenfatik drenajının küçük bir bölümünü alır. Bunlar kaburga başlarının yakınında bulunur ve memenin posteromedial yönünden derin lenf damarları ve meme bezinin lateral ucundan bir miktar drenaj alır (13).

Memeden lenfatik drenaj, lenf noduna ulaşmadan önce farklı yollar izler (19). Bunlar lateral, medial, transpektoral ve retropektoraldir. Lateral yol en önemli yol olup, tüm lenfatik drenajın yaklaşık %75'i aksiller lenf düğümlerine doğrudur. Medial yol ise internal torasik lenf düğümlerine doğrudur. Lateral grubun aksillaya ve medialin internal torasik lenf düğümlerine doğru boşalma eğilimi olmasına rağmen, memenin herhangi bir bölümü her iki gruba da drene olabilir (13).

Transpektoral drenaj, pektoralis majör kasının altında yer alan Rotter düğümleri aracılığıyla gerçekleşir. Torakoakromiyal arter boyunca lenfatiklere, seviye III'ün subklaviküler grubuna drene olurlar (13).

Son drenaj yolu olan rektopektoral yol, memenin üst ve iç kısımlarının, pektoralis kaslarının alt kısımları boyunca yer alan lenfatiklerden geçerek aksilladaki subklaviküler lenf nodu grubuna drene olur. Memede kontralateral drenaj izlenmez (14).

2.3. Memenin Histolojisi

Meme bezleri, göğüs ön duvarında bulunan modifiye edilmiş tubuloalveolar apokrin ter bezleridir (20,21).

İki farklı hücre tipi, epitel çift katmanını oluşturur. Lüminal küboidal hücreler iç kısmı oluşturur ve süt kanallarını kaplar. Bu kanallar meme ucundan yayılır ve areolanın hemen altındaki laktiferöz sinüslere doğru genişler. Laktiferöz kanallarının alt bölümü, yetişkin kadın meme bezinde 15-20 lob ve 20-40 lobül ile devam eder. Her lobül, prolaktine yanıt olarak sütün üretildiği terminal duktal lobüler birimler olarak bilinen küçük ampul benzeri bezlerde sonlanır. Çift tabakanın dış kısmı, miyoepitelyal hücrelerden oluşur. Bu iç şeklindeki hücreler, düz kas hücresi özelliklerine sahiptir ve emzirme sırasında sütün dışarı atılması sürecine katılır. Meme bezindeki epitelyal komponent toplam hacmin %10-15'ini oluşturur (20,22).

Her laktiferöz kanal, meme ucunda bulunan 0,5mm'lik açıklıklar aracılığıyla dışarıya bağlanır. Bu açıklıklar, emzirme sırasında sızıntıyı önleyen küçük sfinkterlere sahiptir. Areola olarak bilinen dairesel, pigmentli bir alan meme ucunu çevreler. Areolanın pigmenti, bireyler arasında farklılık göstererek pembeden siyaha kadar gözlenebilir. Bu pigment ergenlik, hamilelik, cinsel uyarılma ve orgazm sırasında koyulaşır. Areola, meme başı ve çevresindeki deri ile devam eden çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Ek olarak, areola çevresinde, Montgomery bezlerinin açıklıklarını temsil eden Morgagni tüberküleri olarak bilinen bazı nodüler yükselmeler içerir. Bunlar, ter ve gerçek meme bezlerinin ara formu olan modifiye bezlerdir. Emzirme döneminde lubrikasyonu sağlayan bir madde salgırlarlar. Hem areola hem de meme ucunun derinliklerinde bulunan düz kas demeti lifleri, soğuk, uyarılma ve emzirme dahil olmak üzere çeşitli duyuşal uyarılar ile sekonder meme ereksiyonundan sorumludur (22,23).

Kadınlar arasında meme büyüklüğündeki farklılık adipoz doku hacmi ile ilgilidir. Adipoz doku interlobüler boşluklarda bol iken intralobüler stromada az bulunur. Adipoz doku epitel büyümesi, hücreler arası iletişim, anjiyogenez ve süt üretimine katıldığı için meme bezi homeostazını aktif olarak düzenler. Ek olarak, lokal olarak türetilmiş molekülleri (örneğin prolaktin) ve başka yerlerde sentezlenenleri içeren interstisyel sıvıların bir rezervuarı olarak görev yapar (24,25).

Fibroblastlar meme stromasının önemli bileşenleridir. Bu hücreler çoğunlukla epitelyal dallanma ağacının bazal tarafına komşudur. Büyüme faktörü sentezi, metalloproteinaz (MMP) üretimi ve hücre dışı matris (ECM) birikimi gibi çeşitli işlevleri vardır. ECM, kolajen tip I ve III, proteoglikanlar, hyaluronik asit, fibronektin ve tenasinlerden oluşur. MMP-2'nin aracılık ettiği bir süreç olan apoptozu baskılayarak epitelyal sağkalımı aktif olarak destekler. Ayrıca, MMP-3'ün aracılık ettiği bir süreç olan meme kanallarının ikincil ve üçüncül dallanmasına da katılır. ECM ayrıca sağlam bazal membran sayesinde tümör supresyonuna da katılır. Bazal membranlar 100 nm kalınlığında glikoprotein ve proteoglikan yaprakları, laminin ve kolajen IV fibrillerinden oluşmakta olup ince bir tabakadır (26,27).

Üreme döngüsünün premenstrüel evresinde memenin bağ dokusu ödemli hale gelir. Areola, memenin başka yerlerindeki deriden daha fazla melanin içerir ve hamilelik sırasında daha da koyulaşır. Areola çevresindeki bağ dokusu, laktiferöz sinüslere paralel uzanan ve kontrakte olduğunda meme ucunda ereksiyona neden olan düz kas lifleri bakımından zengindir. Meme bezleri gebelik esnasında, östrojen, progesteron, prolaktin ve plasental laktojen gibi çeşitli hormonların sinerjistik etkisi nedeniyle büyümektedir(28) .

Menopozdan sonra yağ ve stromal elemanlar gerilemeye başlar, bu da meme küçülmesine ve kontur kaybına neden olur. Cooper'ın asıcı bağları gevşerken meme pitozu gelişir (22).

2.4. Meme Karsinomu

2.4.1. Epidemiyoloji

Kadınlarda meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Dünya genelinde 2020 yılında 2 milyon 261 bin 419 kadının yeni meme kanseri tanısı aldığı ve tüm kanserler içindeki oranının %11,7 olduğu, meme kanseri nedeni ile 684 bin 996 kadının öldüğü, tüm kanser nedenli ölümler içerisindeki oranının %6,9 olduğu saptanmıştır (29).

Türkiye’de en son 2017 yılında yayımlanan Kanser istatistik raporuna göre kadınlarda ortaya çıkan kanserlerin %25,5’ini oluşturan meme kanseri ilk sırada yer almaktadır. Türkiye’de 2013 yılında 45.9 olan kadınlarda meme kanseri hızı 2017 yılında 47.7’e yükselmiştir. Bir yıl içinde 19 bin 211 kadına meme kanseri teşhisi koyulmuştur. Bu durum Türkiye’de kanser teşhisi konulan her 4 kadından birinin meme kanseri olduğu anlamına gelmektedir (30).

2.4.2. Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri

Kadın cinsiyet : Kadın olmak meme kanseri gelişimi için en büyük risk faktörüdür (31).

Yaş: Yaş arttıkça meme kanseri riski artar. Meme kanserlerinin çoğu 55 yaş ve üstü kadınlarda bulunur (31).

Aile öyküsü: Yakın akrabaları meme kanseri teşhisi konan kadınların hastalığa yakalanma riski daha yüksektir. Birinci dereceden akrabada (kız kardeş, anne, kız) meme kanseri varlığı riski iki kat artırır. İki birinci derece akrabada meme kanseri varlığında riski ortalamanın 5 katıdır (31).

Genetik yatkınlık : Meme kanseri vakalarının yaklaşık %5-10'unun kalıtsal olduğu düşünülür (32). BRCA1 ve BRCA2 : Kalıtsal meme kanserinin en yaygın nedeni BRCA1 veya BRCA2 genindeki kalıtsal bir mutasyondur (32).

BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonların tanımlanması meme kanseri riskinin %65 artmasıyla ilişkilidir (33). Bu risk, aynı zamanda diğer aile bireylerinin meme kanserine sahip olmasından da etkilenir. (Daha fazla aile üyesi etkilenirse risk artar.) Bu mutasyonlardan birine sahip kadınların daha genç yaşta meme kanseri teşhisi konması ve her iki memede de kanser olması daha olasıdır (32).

Diğer genler: Diğer gen mutasyonları da kalıtsal meme kanserlerine yol açabilir. Bu gen mutasyonları çok daha az yaygındır ve çoğu meme kanseri riskini BRCA genleri kadar artırmaz.

ATM: Bu genin mutasyonu yüksek oranda meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir.

PALB2: Bu gendeki mutasyonlar daha yüksek meme kanseri riskine yol açabilir.

TP53: TP53 tümör suppressör geninin kalıtsal mutasyonları Li-Fraumeni sendromuna neden olur. Bu sendromu olan kişilerde meme kanseri ve ayrıca lösemi, beyin tümörleri ve sarkomlar (kemik veya bağ dokusu kanserleri) gibi diğer bazı kanserler için yüksek risk vardır. Bu mutasyon meme kanserinin nadir bir nedenidir.

CHEK2: CHEK2 mutasyonu meme kanseri riskini artırır.

PTEN: bu genin kalıtsal mutasyonu Cowden sendromuna neden olur ve meme kanseri riskini artırır.

CDH1: Bu gende mutasyona sahip kadınlarda ayrıca invaziv lobüler meme kanseri riski daha yüksektir.

STK11: Bu gendeki mutasyonlar Peutz-Jeghers sendromuna yol açabilir ve meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türü için daha yüksek risk vardır (32).

Meme kanseri öyküsü: daha önceden meme kanseri geçirmiş olmak meme kanseri riskini 3-4 kat artırır (31).

Göğüse radyasyon öyküsü: Daha önceden başka bir kanser öyküsü nedeni ile göğüse radyasyon almak meme kanseri riskini artırır (32).

İrk/Etnik köken: Beyaz kadınların meme kanseri geliştirme olasılığı biraz daha fazladır. Ancak siyahi kadınların genç yaşta teşhis edilen daha agresif, daha ileri evre meme kanseri geliştirme olasılığı daha yüksektir (31).

Menarş yaşı: Erken adet görmeye başladıkları için (özellikle 12 yaşından önce) daha fazla adet gören kadınlarda meme kanseri riski biraz daha yüksektir. Riskteki artış, östrojen ve progesteron hormonlarına daha uzun bir yaşam boyu maruz kalma nedeniyle olabilir (32).

Menapoz yaşı: Daha geç menopoza girdiklerinden (tipik olarak 55 yaşından sonra) daha fazla adet gören kadınlarda meme kanseri riski biraz daha yüksektir. Riskteki artış, östrojen ve progesteron hormonlarına daha uzun bir yaşam boyu maruz kalmalarından kaynaklanıyor olabilir (32).

Yaşam tarzına ilişkin risk faktörleri:

Obezite: Menopozdan sonra aşırı kilolu veya obez olmak meme kanseri riskini artırır.

Alkol kullanımı: Alkol içmek açıkça meme kanseri riskinin artmasıyla bağlantılıdır. Risk, tüketilen alkol miktarı ile artar. Günde 1 alkollü içki içen kadınlar, içmeyenlere kıyasla küçük bir (yaklaşık %7 ila %10) risk artışına sahipken, günde 2 ila 3 içki içen kadınlarda yaklaşık %20 daha yüksek risk vardır (32).

Fiziksel inaktivite: Araştırmalar, haftada 4 ila 7 saat orta veya yoğun düzeyde düzenli egzersiz yapmak ile daha düşük meme kanseri riski arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (31).

Sigara: Sigara içmek bir dizi hastalığa neden olur ve daha genç, menopoz öncesi kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile bağlantılıdır. Araştırmalar ayrıca, menopoz sonrası kadınlarda çok yoğun ikinci el sigara dumanına maruz kalma ile meme kanseri riski arasında bağlantı olabileceğini göstermiştir (31).

Hormon replasman tedavisi: HRT'nin mevcut veya yakın geçmişteki kullanıcılarına meme kanseri teşhisi konma riski daha yüksektir. Araştırmaların HRT ile risk arasında bağlantı kurduğu 2002 yılından bu yana, HRT alan kadınların sayısı önemli ölçüde azalmıştır (31).

2.4.3. Meme Karsinomlarının Sınıflandırılması

İnvaziv meme karsinomlarının sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmaktadır. İnvaziv karsinomlar kabaca; özellik göstermeyen [No Spicial Type (NST)] veya Not otherwise spicifield (NOS) invaziv karsinom ve özellikli subtipler olarak iki gruba ayrılır. İnvaziv karsinom NOS ve invaziv lobüler karsinom; meme karsinomlarının ana tiplerini oluşturmaktadır. Bazı karsinomların yapısal ve yayılım paternleri özellikli subtip olarak tanınabilecek kadar farklılık göstermektedir (64). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2019’da yayınlanan DSÖ Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması, 5. baskısında yer alan, memenin epitelyal tümörleri sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. DSÖ Meme Epitelyal Tümörler Sınıflandırması

Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler

Basit duktal hiperplazi
Kolonmar hücreli lezyonlar, yassı (flat)
epitelyal hiperplazi dahil
Atipik duktal hiperplazi

Adenozis ve benign sklerotik lezyonlar

Sklerozan adenozis
Apokrin adenoma
Mikroglandüler adenozis
Radyal skar/kompleks sklerozan lezyonlar

Adenomlar

Tübüler adenom NOS
Laktasyon adenomu
Duktal adenom NOS

Epitelyal-myoepitelyal tümörler

Pleomorfik adenom
Adenomyoepitelyoma NOS
Karsinom içeren adenomyoepitelyoma
Epitelyal – myoepitelyal karsinom

Papiller neoplaziler

İntraduktal papillom
Duktal karsinoma in situ içeren, papiller
Enkapsüle papiller karsinom
İnvazyon içeren enkapsüle papiller karsinom
Solid papiller karsinoma in situ
İnvazyon içeren solid papiller karsinom
İnvazyon içeren intraduktal papiller adenokarsinom

Non-invaziv lobüler neoplazi

Atipik lobüler hiperplazi
Lobüler karsinoma in situ
Klasik lobüler karsinoma in situ
Florid lobüler karsinoma in situ
Pleomorfik lobüler karsinoma in situ

Duktal karsinoma in situ (DKİS)

İntraduktal karsinoma, infiltratif olmayan, NOS
Düşük nükleer dereceli DKİS
Orta nükleer dereceli DKİS
Yüksek nükleer dereceli DKİS

İnvaziv meme karsinomu

İnfiltratif duktal karsinom NOS
Onkositik karsinom
Lipif zengin karsinom
Glikojen zengin karsinom
Sebase karsinom
Lobüler karsinom NOS
Tübüler karsinom
Kripriform karsinom
Müsinöz adenokarsinom
Müsinöz kistadenokarsinom NOS
İnvaziv mikropapiller karsinom
Apokrin adenokarsinom
Metaplastik karsinom NOS

Nadir ve tükrük bez tipli tümörler

Asiner hücreli karsinom
Adenoid kistik karsinom
Klasik adenoid kistik karsinom
Solid- basaloid adenoid kistik karsinom
Yüksek grade trasformasyon içeren adenoid kistik karsinom
Sekretuar karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Polimorfoz karsinom
Ters polariteli uzun hücreli karsinom

Nöroendokrin neoplaziler

Nöroendokrin tümör NOS
Nöroendokrin tümör, grade 1
Nöroendokrin tümör, grade 2
Nöroendokrin karsinom NOS
Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli
Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli

2.4.3.1 İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)

Histolojik alt tip İDK-NST (no special type, özellik göstermeyen) en yaygın olanıdır ve tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %40-75'ini oluşturur. Genellikle, geniş bir morfolojik çeşitlilik ve klinik davranış kapsamına sahiptir. Tümör hücreleri, çıkıntılı nükleoller ve çok sayıda mitoz ile pleomorfiktir. Vakaların yarısından fazlasında nekroz ve kalsifikasyon alanları saptanabilir (34).

2.4.3.2 İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

Yeni teşhis edilen tüm vakaların yaklaşık %5-15'ini temsil eden ve genellikle ileri yaştaki kadınları etkileyen biyolojik olarak en büyük ikinci karsinomdur (35). İLK'un klasik formu, stroma boyunca eşmerkezli bir düzende eşit olarak dağılmış, küçük atipili küçük tümör hücrelerinin varlığı ile karakterize edilir (34). Pleomorfik İLK arasında, tümör hücreleri hiperkromatik ve eksantrik bir çekirdeğe, belirgin mitozlara ve apokrine sahiptir. Histiositik veya taşlı yüzük hücreleri gözlemlenebilir (Şekil 1I) ve TP53 mutasyonlarına sahip olma olasılıkları daha yüksektir (36).

2.4.3.3. Müsinöz Karsinom

Kolloid, jelatinli, mukus ve mukoid karsinom olarak da bilinen ve yeni teşhis edilen tüm vakaların %2'sinden sorumlu olan meme kanserinin özel bir alt tipidir (35). Bu alt tip, olumlu bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve sıklıkla 60 yaş üstü kadınları etkiler (37). Morfolojik olarak, bu tümörler, farklı büyüme paternleri ve hafif nükleer atipi ile küçük tümör hücre kümelerini çevreleyen bol miktarda hücre dışı müsin içerir (Şekil 1D) (38,39).

2.5. Meme Kanserlerinin Moleküler Sınıflandırması

Meme kanserleri heterojendir, değişken morfolojik ve biyolojik özellikler gösterir ve bu nedenle farklı klinik davranış ve tedaviye yanıt verir. Kanser sınıflandırması, onkolojik karar vermeyi kolaylaştırmak için hastalığın doğru teşhisini ve tümör davranışının tahminini

sağlamayı amaçlar. Meme kanserlerinin tiplendirilmesi ve derecelendirilmesi, DSÖ tümör sınıflandırmasında ayrıntılı olarak açıklanan histolojik alt tiplere ve dereceye dayanmaktadır. Meme kanserlerinin evrelemesi, tümör boyutuna, nodal duruma ve uzak metastaza (TNM evrelemesi) dayanmaktadır. Meme kanserinin rutin değerlendirmesi ayrıca östrojen reseptörü (ER α), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonunu da içerir. Aynı histolojik tipteki kanserler çok farklı biyolojik davranışlar gösterebilir. Bu nedenle, bu parametrelerin değerlendirilmesi, bireysel meme kanserlerinin çeşitli klinik seyrini yakalamayabilir. Kişiselleştirilmiş tıbbın mevcut çağında, daha iyi bir anlayış ve sınıflandırma gereklidir. Altta yatan genetik değişiklikler ve kanser gelişimi ve ilerlemesinde yer alan biyolojik olaylar karmaşıktır. Son çalışmalar, yüksek verimli teknolojilerden gelen bilgileri kullanarak meme kanseri sınıflandırmasını iyileştirmeye odaklanmıştır. Genomik değişikliklerin ayrıntılı biyolojik karakterizasyonu, prognoz belirlemeye ve risk sınıflandırmasına ve dolayısıyla tedavinin hastalara daha iyi uyarlanmasına yardımcı olabilir. Moleküler bilgi ayrıca, bireysel tümör büyümesini sağlayan temel moleküler anormalliklere yönelik yeni hedefli tedavi için bir fırsat sağlar (40).

Gen ekspresyon profillemesi çalışmaları, meme kanserlerini luminal A, luminal B, HER2 ekspresyonu, bazal like meme kanserleri (BLBC) ve normal benzeri tümörler olarak 5 intrinsik alt tipe ayırmış; hormon reseptörleri ve HER2 durumu ile immünofenotipik sınıflandırmanın ilişkisini göstermiştir (41).

Luminal A ve B alt grupları, memenin normal lüminal epitel hücrelerine ve ER aktivasyonu ile ilişkili diğer genlere benzeyen gen ekspresyon profilleri ile karakterize edilir (41). Luminal A, invaziv meme kanserlerinin %40-50'sini temsil eden en yaygın moleküler alt tiptir (42). Tipik olarak, luminal A kanserleri düşük grade (derece)'e ve tüm intrinsik alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir. Luminal B kanserleri, luminal A kanserlerinden daha yüksek evre ve daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedir (40).

Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan HER2 aşırı eksprese eden alt tip yüksek grade, ER ve PR- ve agresif bir kliniğe sahip olma eğilimindedir (43).

BLBC, proliferasyonla ilişkili genlerin aşırı ekspresyonunu gösterirler ancak ER, PR ve HER2 ile ilişkili gen ekspresyonu göstermezler. Genellikle yüksek grade, yüksek proliferasyon indeksi ve üçlü negatif fenotip gösterir. Prognozu kötüdür (44).

İlk çalışmada tanımlanan normal benzeri küme, normal meme epiteline benzer genlerin ekspresyonu ile karakterize edilmiş tartışmalı bir alt gruptur ve daha sonra düşük malign hücre içerikli bir tümörün gerçek normal epitel hücre kontaminasyonu nedeniyle bir artefakt olduğu düşünülmüştür (45).

Maliyet ve teknik karmaşıklıklar nedeni ile klinik uygulamalarda gen ekspresyonu profilinin uygulanması yerine immunohistokimyasal tabanlı moleküler sınıflandırma savunulmaktadır. ER, PR, HER2 ve Ki-67'nin IHC analizi, farklı alt tiplerin tanımlanması için kullanılır.

(1) luminal A benzeri (ER+, PR $\geq$ 20%, HER2-, Ki67<20%),

(2) luminal B benzeri (ER+, PR <20% ve/veya HER2+ ve/veya Ki67 $\geq$ 20%),

(3) HER2-aşırı ekspresyonu (ER-, PR-, HER2+) ve

(4) bazal benzeri (üçlü negatif: ER-, PR-, HER2-) (40).

Tablo 2’de farklı intrinsik alt tiplerin temel özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 2. Klinik Olarak Kullanılan İnvaziv Meme Kanserinin Dört Ana Alt Tipi

Subtip	Standart İmmünokimyasal Sonuçlar ve Grade	5 yıllık sağkalım oranı	Sıklık	Yorumlar
Luminal A	ER+ PR+ HER2-, genellikle düşük grade	90	50-55	İyi prognoz, düşük ki 67 seviyesi
Luminal B	ER+ PR+ HER2-, genellikle orta ile yüksek grade	40	15	Luminal A tümörlerinden daha az belirgin hormonal reseptör ekspresyonu ile genellikle daha proliferatif (yüksek Ki-67 seviyeleri), yaklaşık %30'u HER2-pozitifdir
HER/neu	ER- PR- HER2+, genellikle orta ile yüksek grade	31	15	Trastuzumab'dan bu yana prognoz çok iyileşti, tümörlerin %30-40'ı ayrıca ER'leri ve PR'leri de eksprese ediyor
Bazal like	ER- PR- HER2-, yüksek grade	0	10-20	Sıklıkla triple negatif ile eş anlamlıdır.

Sınıflandırma, bireysel hasta tedavisinin planlanmasında St Gallen Konsensüs Konferansı tarafından onaylanmıştır (46). Hasta yönetimi için moleküler sınıflandırmadaki onkolojik kılavuzun aslında gen profilinden ziyade IHC sınıflamayı temel aldığına dikkat edilmelidir. Uyuşmazlık olması durumunda, hastalar IHC sonuçlarına göre yönetilmelidir. IHC sınıflandırması, gen ekspresyonu profillemeye sınıflandırması ile çok fazla örtüşme gösterse de bazı tutarsızlıklar mevcuttur. TNBC'nin yalnızca yaklaşık %80'i intrinsik BLBC alt tipine aitti ve HER2 pozitif tümörlerin %65'i intrinsik HER2 aşırı eksprese eden alt tipine aitti (47). Ayrıca, Ki67 için sınır hala bir tartışma konusudur. En son St Gallen Konsensüs'ü %20'yi benimsedi; bununla birlikte, ölçüm ve sınır değerinde laboratuvarlar arası farklılıklar mevcuttur. Diğer tartışmalı konu ise düşük ER ifadesidir (%1 ila %9). Bu tümörler nadirdir ve genellikle mevcut kriterlere göre lümen kanserleri olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte, bu tümörlerin hem moleküler hem de biyolojik olarak BLBC'ye daha çok benzediği öne sürülmüştür (48). Klinik sonuçları tartışmalıdır, bazıları ER-negatif kanserlere benzerlik bildirirken, diğerleri ER-negatif ve ER yüksek tümörler arasında bir ara sonuç gösterir (49). Pragmatik olarak, ampirik adjuvan endokrin tedavisinden potansiyel fayda için lümen kanserleri olarak kabul edilebilirler.

2.6. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulan TNM evrelemesi kullanılır. TNM evrelemesinde tümör boyutu, lenf nodlarının durumu ve uzak metastaz değerlendirilmektedir. Bu evreleme sisteminin sekizinci ve son güncellemesinde anatomik ve prognostik olmak üzere iki kısım bulunmaktadır ve klinik prognostik evreleme de opere olmamış meme kanserli hastalar için kullanılmaktadır. Klinik prognostik evrelemede östrojen reseptör durumu ve histolojik derecelendirme de tabloya katılmaktadır. Tablo 3 'te TNM tanımlamaları ve Tablo 4'de klinik anatomik evreleme yer almaktadır. Resim 1'de ise klinik prognostik evreleme yer almaktadır (50,51).

T: Fizik muayene ya da radyolojik görüntü ile saptanan primer invaziv tümör boyutu

N: Bölgesel lenf nodu

M: Uzak metastaz durumu

Tablo 3. Meme kanseri TNM evrelemesi.

Meme Kanseri TNM Evrelemesi	
Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörle ilgili kanıt yok
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobuler karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük çapı > 1 mm ama ≤ 5 mm ($>1-1.9$ mm'ye kadar herhangi bir ölçümü 2'ye yuvarlayın)
T1b	Tümörün en büyük çapı > 5 mm ama ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük çapı > 10 mm ama ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı > 20 mm ama ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4	Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez.
T4a	Göğüs duvarına invazyon; göğüs duvarına invazyon olmadan pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.
T4b	İnflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c	T4a ve T4b birlikteliği
T4d	İnflamatuvar karsinom
Klinik(cN) Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu	
cN	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)
cN1	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketli lenf nodları
cN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
cN2	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN2a	İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN3	Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumuyla beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3a	İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı

cN3b	İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı
cN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
Patolojik (pN) Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu	
pN	
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen izole kanser hücre kümesi
pN0 (mol+)	Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok
pN1	Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar
pN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
pN1a	En az 1 metastazın 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
pN1b	İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz
pN1c	pN1a ve pN1b kombinasyonu
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN2a	Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı)
pN2b	Patolojik negatif aksiller lenf noduyla beraber mikroskopik olarak doğrulamayla beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu
pN3	10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3'ten fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları.
pN3a	10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok
cM0(i+)	Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması

M1	Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)
----	--

Tablo 4. Klinik Anatmik Evreleme.

Evre	TNM
Evre 0	TisN0M0
Evre IA	T1N0M0
Evre IB	T0-1NmicM0
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4N0-2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
T1SN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T0N1miM0	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T1N1miM0	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
T1N1M0	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
T2N0M0	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
T3N0M0	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T1N2M0	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T2N2M0	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T3N1M0									
T3N2M0									
T4N0M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N1M0	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N2M0	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N3M0									
T1-4N1-3M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

Resim 1. Klinik Prognostik Evreleme.

2.7. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserinde tedavi çok çeşitli ve hastaya özel uygulamaları içermektedir. Duktal karsinoma in situ, mamografi taramaları ile çok sık saptanan bir lezyondur ve bu durumda meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapi uygulamaları yapılmakla birlikte östrojen reseptör durumuna göre medikal tedavi olarak tamoksifen kullanılmaktadır.

Erken evre meme kanserlerinde ise meme koruyucu cerrahi ya da yapılan mastektomi operasyonuna ek olarak aksiller lenf nodu durumuna göre kemoterapi eklenebilmektedir. Ayrıca hormon reseptör durumuna göre endokrin tedavi de verilebilmektedir.

Evre 2B ve 3 ‘ün oluşturduğu lokal ileri meme kanserli olgularda ise tedavi öncesi neoadjuvan kemoterapi protokolleri uygulanabilmektedir. Metastatik hastalığı olan olgularda ise primer tümöre yapılan cerrahi sağkalımı uzatma amaçlı yapılabilir. Ayrıca metastatik hastalara kemoterapi ve immunoterapi seçenekleri de uygulanmaktadır (52).

2.8. Aksiller Lenf Nodu Değerlendirilmesi

ALN metastazı, meme kanserli hastalarda nüks ve sağkalımın en önemli belirleyicisidir. ALN tutulumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi, meme kanserinin evrelendirilmesinde ve uygun tedaviye karar verilmesinde önemli bir bileşendir. Nodal durum sistemik tedavi ihtiyacını, cerrahinin kapsamını, rekonstrüksiyon seçeneklerini ve mastektomi sonrası radyasyon tedavisi ihtiyacını belirler (53–56)

ALN metastazı varlığını değerlendirmek için en sık sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmakta olup birkaç lenf nodu çıkarılır. Ancak bazı durumlarda daha fazla lenf nodu çıkaran aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılabilir.

Lenf nodunun değerlendirilmesi genellikle meme kanserini çıkarmak için yapılan ana ameliyatın bir parçası olarak yapılabilir. SLNB, kanserin yayılma olasılığı olan ilk lenf nodu/nodları bulunup çıkarılır. Tümöre, çevresine veya meme başı çevresine radyoaktif madde ve/veya mavi boya enjekte edilir. Boyanın veya radyoaktif maddenin gittiği ilk lenf nodu/nodları sentinel lenf nodlarıdır.

Sentinel lenf nod(lar)ında metastaz saptanırsa daha fazla lenf nodu çıkarmak için ALND yapılabilir. Bu yöntemde yaklaşık 10 ila 40 (genellikle 20'den az) lenf nodu aksiller bölgeden çıkarılır. (55,57–59).

ALND, SLNB'ye göre daha uzun süreli, kompleks ve komplikasyonların daha sık izlendiği yöntemdir. Parestezi, seroma, lenfödem, yara yeri enfeksiyonu, ağrı ve omuz hareketlerinde kısıtlılık bu komplikasyonların en sık görülenleridir. Bundan dolayı aksiller lenf nodunda metastaz varlığının değerlendirilmesi amacıyla ALND yerine SLNB tercih edilmektedir. Ancak SLNB sonrasında da komplikasyonların gelişebileceği unutulmamalıdır (56,60).

2.9. Mamografi ve Ultrasonografide BI-RADS

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) mamografi, ultrasonografi (US) ve MRG çalışmaları için standart bir sınıflandırma sağlayan bir kılavuzdur. Bu sistem meme malignitesi olasılığı ile iyi bir korelasyon göstermektedir. Bu kılavuz raporlamayı standart hale getirmek, bulgularla ilgili kafa karışıklığını azaltmak, klinisyene yardımcı olmak ve sonuçların izlenmesini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. En son 2013 yılında 5. Baskısı yayınlanmıştır (1,61).

Bu kılavuza göre standart bir raporda endikasyon, meme dokusu yapısı, inceleme bulguları (varsa kitle, kalsifikasyon, asimetri ve yapısal bozulma ile eşlik eden bulgular) ile eski inceleme bulguları BI-RADS kategorisine göre uygun olan kategoride belirtilmelidir.

Meme dokusunun yapısı belirlenirken yağ ve fibroglandüler doku miktarı dikkate alınmaktadır. Mamografi 4 ve US 3 gruba ayrılmaktadır. Bu gruplama mamografide fibroglandüler doku miktarı artışına göre belirlenmiştir. Yoğun meme dokusuna ve ek risk faktörlerine sahip olan özellikle genç kadınlarda US incelemesi ile mamografide saptanmayan kanserlerin tespit edilebildiği gösterilmiştir. Meme yapısı US'de homojen yağ doku baskın, homojen fibroglandüler doku baskın ve heterojen olarak tanımlanmaktadır.

Eğer incelemede bulunuyorsa lezyon şekil, sınır, mamografide dansitesi ve US'de ekojenite olarak tanımlanmaktadır. Düzensiz şekil ve ışınsal sınır özellikleri lezyon malign olma olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Kitle dansitesi fibroglandüler dokuya göre belirlenmektedir. Yüksek dansiteli kitleler fibroglandüler dokudan daha radyopak iken, düşük dansiteli lezyonlar fibroglandüler dokuya göre daha radyolusendir. Düşük dansiteli lezyonlar, yüksek dansiteli lezyonlara göre daha iyi huylu olma eğilimindedir. Ancak, müsinöz karsinom gibi düşük dansiteli lezyonlar olabileceği unutulmamalıdır. US incelemesinde lezyon yerleşiminin cilde paralel olması genellikle benign etyolojileri düşündürürken, vertikal uzanması şüpheli lezyonları düşündürmektedir.

Yapısal bozulma (distorsiyon); belirgin izlenebilen kitle olmaksızın, memenin ahenkli yapısının bozulması olarak tanımlanır ve merkezi bir odağa çekilen meme parankiminin değişiklikleridir.

Asimetri terime sadece mamografi için tanımlanmıştır. Mamografide asimetric alanlar radyopak bölgelerdir ve kitle izlenimi vermezler. Kılavuzda asimetri 4 gruba ayrılmış olup yeni gelişen asimetri bunlar arasında meme kanseri gelişimi açısından en riskli olanıdır.

Kalsifikasyonlar tipik olarak benign ve şüpheli morfolojiye sahip olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Cilt kalsifikasyonları, distrofik kalsifikasyonlar, popcorn kalsifikasyonlar, yuvarlak ve noktasal kalsifikasyonlar, vasküler kalsifikasyonlar tipik benign morfolojiye sahip kalsifikasyonlardır. Grup oluşturan noktasal kalsifikasyonlarda malignite riski bunlara göre daha yüksektir. Şüpheli morfolojik kalsifikasyonlar amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik ve

ince çizgisel veya ince çizgisel dallanan kalsifikasyonlar olup malignite potansiyeli bu sırayla artmaktadır. USG'nin kalsifikasyonu mamografiyle kıyaslandığında gösterme oranı daha düşük olsa da bazı kitlelerde görüntülenebilmektedir (1,62,63).

BI-RADS'a göre mammografi ve US bulguları aşağıdaki gibi kategorize edilmektedir

Tablo 5. ACR BI-RADS ATLAS 2013 – MAMOGRAFİ (64)

MEME YAPISI	Hemen hemen tamamen yağ dokusundan oluşan parankim Saçılmış fibroglandüler dansiteler Heterojen dens meme – küçük lezyonları gözleyebilir Çok dens meme yapısı – düşük duyarlılıkta mamografi	
KİTLE	ŞEKİL	YUVARLAK OVAL DÜZENSİZ
	KENAR	İYİ SINIRLI ÖRTÜLÜ MİKROLOBÜLE BELİRSİZ IŞINSAL
	DANSİTE	YAĞ İÇEREN DÜŞÜK EŞİT YÜKSEK
KALSİFİKASYON	TİPİK BENİGN	CİLT VASKÜLER KABA-PATLAMIŞ MISIR BENZERİ YUVARLAK HALKASAL DİSTROFİK YAĞ NEKROZU KALSİYUM SÜTÜ SÜTÜR

	ŞÜPHELİ MORFOLOJİ	AMORF KABA HETEROJEN İNCE PLEOFORMİK ÇİZGİSEL/ ÇİZGİSEL DALLANAN
	DAĞILIM	DİFFÜZ BÖLGESEL GRUP ÇİZGİSEL SEGMENTAL
YAPISAL BOZULMA		
ASİMETRİ	ASİMETRİ GLOBAL ASİMETRİ FOKAL ASİMETRİ GELİŞEN ASİMETRİ	
İNTRAMAMMARYAN LENF NODU		
CİLT LEZYONLARI		
EŞLİKÇİ BULGULAR	DERİ ÇEKİNTİSİ MEME BAŞI ÇEKİNTİSİ DERİ KALINLAŞMASI TRABEKÜLER KABALAŞMA AKSİLLER LENF NODU YAPISAL BOZULMA KALSİFİKASYON	
LEZYON LOKASYONU	YANALLIK (SAĞ VEYA SOL) KADRAN VE SAAT YÖNÜ DERİNLİK MEME BAŞINA UZAKLIK	

Tablo 6. ACR BI-RADS ATLAS 2013 – ULTRASONOGRAFİ (64)

DOKU YAPISI	HOMOJEN ARKA PLAN EKO YAPISI- YAĞ HOMOJEN ARKA PLAN EKO YAPISI – FİBROGLANDÜLER HETEROJEN ARKA PLAN YAPISI	
KİTLE	ŞEKİL	OVAL YUVARLAK DÜZENSİZ
	YÖNLENİM	PARALEL DİK
	SINIR	KESKİN KESKİN OLMAYAN BELİRSİZ AÇILI MİKROLOBÜLE İŞİNSAL
	EKO YAPISI	ANEKOİK HİPEREKOJEN KOMPLEKS HİPOEKOJEN İZOEKOJEN HETEROJEN
	ARKA ÖZELLİKER	ÖZELLİK YOK GÜÇLENME GÖLGE KARMA
KALSİFİKASYON	KİTLE DIŞI KALSİFİKASYON KİTLE İÇİ KALSİFİKASYON İNTRADUKTAL KALSİFİKASYON	

EŞLİKÇİ BULGULAR	YAPISAL BOZULMA DUKTAL DEĞİŞİKLİKLER DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ kalınlaşma- çekinti ÖDEM DAMARLANMA, yok- lezyon içinde-duvarda ELASTİSİTE, Yumuşak- orta- sert
ÖZEL OLGULAR	BASİT KİST, MİKROKİST KÜMELERİ, KOMPLİKE KİSTLER DERİ LEZYONLARI YABANCI CİSİM-PROTEZLER MEME İÇİ VE AKSİLLER LENF NODU VASKÜLER ANOMALİLER POSTOPERATİF SIVI YAĞ NEKROZU

Tablo 7. Mamografi ve US bulgularına göre BI-RADS kategorizasyonu (1)

BI-RADS 0	Tamamlanmamış inceleme. Ek mamografik teknik, farklı görüntüleme yöntemi ve karşılaştırma yapmak için eski mamogramlara ihtiyaç vardır. 1 ay içinde inceleme tamamlanmalı.
BI-RADS 1	Her iki meme simetriktir. Kitlesel lezyon, yapısal bozulma ve kalsifikasyon yoktur. Normal mamogram ve USG, yıllık taramaya devam edilir.
BI-RADS 2	Benign bulgular: Tipik benign kalsifikasyonlar, yağ içeren lezyonlar (lipom, yağ kisti, galaktosel, hamartom), intramammarian lenf nodu, kalsifiye fibroadenom, kist, implant, daha önceki cerrahi ile ilişkili yapısal distorsiyon. Yıllık taramaya devam edilir.
BI-RADS 3	Muhtemelen benign bulgular. Malignite riski %2'nin altındadır. Mamografide; nonkalsifiye düzgün sınırlı solid kitle, fokal asimetri, soliter grup yapmış punktat kalsifikasyonlar, fibroadenom, mikrokist kümesi, izole karmaşık kistler bu gruptadır. Şüpheli memeye altı ay sonra kontrol; sonuç normalse, altı ay sonra iki memenin kontrolü ve daha sonra yıllık aralar ile izlem yapılır.
BI-RADS 4	Şüpheli malign bulgular. Malignite riski %2-95' tir. Palpabl olabilen solid kitle, kısmi sınırlanabilen kitle, kompleks kistler, şüpheli morfolojide kalsifikasyonlar, sınırları belirsiz düzensiz kenarlı solid kitleler. Biyopsi tanısı gerektirir.
4A	Hafif derecede kuşkulu malignite bulguları
4B	Orta derecede kuşkulu malignite bulguları

4C	İleri derecede kuşkulu malignite bulguları
BI-RADS 5	Yüksek olasılık ile malignite düşündüren bulgular. Malignite riski %95'ten fazladır. Düzensiz ve ışınsal kenarlı kitleler, pleomorfik kalsifikasyonla ilişkili ışınsal kenarlı kitle, segmental ya da lineer dağılım gösteren ince kalsifikasyonlar. Bu lezyonlara biyopsi yapılır veya çıkartılır.
BI-RADS 6	Malign olduğu bilinen olgular

2.10. Meme Karsinomunun Manyetik Rezonans Görüntülemesi

MRG; intravenöz kontrast madde kullanarak gerçekleştirildiğinde standart mamografi veya ultrasonografi tetkikine göre meme kanseri için daha duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. (65,66). Meme MRG tetkiki meme kanserini tespit etmekle beraber mamografi incelemesinde saptayamadığımız kontrastlanma özellikleri hakkında bilgi verir. Kontrastlanma morfolojisi ve zamana bağlı değişimi (kinetik eğri) malignite kararını vermekte yardımcı olabilir. Pahalı olması, teknik ve yorumlama farklılıkları, menstrüal sıklusa göre değişen zemin kontrastlanmasındaki farklılıklar ve her hastaya uygulamaması yöntemin dezavantajlarından birkaçıdır (67,68).

Amerikan Kanser Cemiyeti; kadınların ailede meme kanseri öyküsü varsa ve yaşam boyu meme kanseri riski %20 ve üzeri ise, bilinen BRCA gen mutasyonuna sahip veya birinci dereceden bir akrabasında varsa ve 10-30 yaşlarında toraks bölgesine yönelik radyoterapi öyküsü varsa her yıl Meme MRG tetkiki ile taranmasını önermektedir (69).

2.10.1. Protokoller

ACR (American College of Radiology) Meme MRG Akreditasyon programı; minimum bir adet T2A/parlak sıvı sekanslarından biri ve en azından 3 multifazlı T1A seriler (Prekontrast, erken faz, geç faz) önermektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler opsiyoneldir. (69,70).

2.10.2. Taramada Meme Menyetik Rezoanns Görüntüleme için Kabul Eilen Endikasyonlar

Tarama meme MRG için kabul edilen endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir (69,71,72)

- 1) Bilinen BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu
- 2) BRCA taşıyıcısının birinci derece yakını (test edilmemiş hastada)
- 3) Modeller tarafından hesaplanan yaşam boyu meme kanseri riski yaklaşık %20-25 veya daha fazla olarak tanımlanması
- 4) Belirsiz meme dokusu (Örn. Silikon enjeksiyonu geçirmiş hasta)
- 5) Diğer görüntüleme yöntemlerinde tanımlanan yoğun meme dokusu
- 6) 10 ile 30 yaşları arasında Toraks bölgesinde radyoterapi öyküsü
- 7) Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromları
- 8) Preoperatif tümör evrelemesi
- 9) Postoperatif rezidüel hastalığın değerlendirilmesi
- 10) Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi
- 11) Yeni tanı alan meme kanserli hastalarda karşı memeyi taramak amacıyla
- 12) Meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda preoperatif değerlendirme (tümör boyutu, multifokal ve multisentrisite)
- 13) Nüks şüphesinde, diğer görüntüleme yöntemleri yetersiz ise
- 14) Postoperatif skar dokusu ile nüks tümör ayrımında
- 15) Primeri bilinmeyen aksiller lenf nodu metastazında tarama amacıyla
- 16) Meme implantlarının değerlendirmesinde

2.11. MRG Bulgularına Göre BI-RADS

Tablo 8. ACR BI-RADS ATLAS 2013 – MRG (64)

FİBROGLANDÜLER DOKU MİKTARI	NEREDEYSE TAMAMEN YAĞ DAĞINIK FİBROGLANDÜLER DOKU HETEROJEN FİBROGLANDÜLER DOKU AŞIRI FİBROGLANDÜLER DOKU
ARKA PLAN PARANKİMAL KONTRASTLANMA	AZ HAFİF

	ORTA ŞİDDETLİ SİMETRİK-ASİMETRİK	
FOKUS		
KİTLE	ŞEKİL	OVAL YUVARLAK DÜZENSİZ
	SINIR	KESKİN KESKİN OLMAYAN DÜZENSİZ IŞINSAL
	İÇSEL KONTRASTLANMA ÖZELLİĞİ	HOMOJEN HETEROJEN HALKASAL KONTRASTLANAN KOYU İÇ SEPTASYON
KİTLESEL OLMAYAN KONTRASTLANMA	DAĞILIM	FOKAL ÇİZGİSEL SEGMENTAL BÖLGESEL ÇOKLU BÖLGESEL DİFFÜZ
	İÇSEL KONTRASTLANMA PATERNİ	HOMOJEN HETEROJEN KALDIRIM TAŞI KÜMELENMİŞ HALKASAL
İNTRAMAMMARYAN LENF NODU		

CİLT LEZYONLARI	
EŞLİKÇİ BULGULAR	MEME BAŞI VE CİLT ÇEKİNTİSİ MEME BAŞI VE CİLT İNVAZYONU CİLT KALINLAŞMASI AKSİLLER LENF NODU PEKTORAL KAS İNVAZYONU GÖĞÜS DUVAR İNVAZYONU YAPISAL BOZULMA
YAĞ İÇEREN LEZYONLAR	LENF NODU YAĞ NEKROZU HAMARTOMA YAĞ İÇEREN POSTOPERATİF SEROMA/HEMATOM
LEZYON LOKASYONU	LOKASYON DERİNLİK
KİNETİK EĞRİ DEĞERLENDİRME	İLK FAZ YAVAŞ-ORTA-HIZLI
	GEÇ FAZ SÜREKLİ- PLATO- YIKAMA
İMLANT	

BI-RADS (5.baskı, 2013) kılavuzu; MRG’de meme lezyonlarını analiz edilebilmesi standart bir sınıflandırma sağlayan bir kılavuzdur. Bu sistem meme malignitesi olasılığı ile iyi bir korelasyon göstermektedir.

Memede fibroglandüler doku miktarı, arka zemin kontrastlanması ve miktarı, varsa kitle özellikleri ve implantlar değerlendirilmektedir. Meme dokusu fibroglandüler doku miktarına göre tabloda belirtildiği gibi 4 gruba ayrılmaktadır.

Meme MRG’de arka zemin kontrastlanması yavaş yavaş aşamalı olarak artarak geç faza devam etmektedir. Kontrastlanmanın derecesi; glandüler dokunun miktarından bağımsız olup meme kanserlerini gizliyip tetkikin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Memenin arka zemin kontrastlanmasını endojen ve eksojen hormonlar etkilemektedir.

BI-RADS'a göre memede tüm şüpheli alanlar; odak, kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak tanımlanır. Odak; beş milimetreden küçük, karakterize edilemeyen noktasal kontrastlanan alanlar olarak tanımlanmaktadır. Kitle; beş milimetreden büyük şekli, sınırı, içyapısının karakteri tanımlanabilen lezyonlardır. Meme MRG'de kitleler şekil, sınır ve kontrastlanma özelliklerine lezyonun morfolojisi hakkında bilgi verebilir (1,73,74).

2.12. Radyomik

Radyomik, bilgisayarlı tomografi ve MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden elde edilen medikal görüntülerden çok sayıda gelişmiş kantitatif görüntüleme özelliklerinin çıkarılması ve analiz edilmesi anlamına gelmektedir. Temel hipotez elde edilen bu verilerin tanısal, prognostik ve öngörmeye katkı sağlayıcı modeller oluşturmak amacıyla görüntü özellikleri ile fenotip ve/veya genotip özellikler arasında anlamlı bir ilişki olduğudur (75,76).

Doku analizi (texture analysis) ise; çeşitli medikal görüntülerden spesifik anatomik yapıların segmentasyonu, lezyonların saptanması ve patolojik – sağlıklı doku ayrımı gibi birçok araştırma alanında kullanılan ve doku çeşitlerini karakterize etmek amacıyla ilgili bilgileri elde etme işlemidir. Radyogenomik ise, belirli bir hastalığın görüntüleme özellikleri ile çeşitli genetik veya moleküler özellikler arasındaki ilişkiyi açıklamak için kullanılan bir terimdir. Tümörün doku özelliklerin; kanser araştırmalarında önemli etkileri olduğu bilinen tümör içi heterojeniteyi yansıtabileceği düşünülerek doku analizine ilgi artmıştır (77–79).

Hücre yoğunluğu, proliferasyon, anjiyogenez, hipoksi, reseptör ekspresyonu, nekroz ve enflamasyon hakkında medikal görüntülerden yararlanılabilir. Klinik görüntülerden farklı türlerde özellikler elde edilebilir. Niceliksel özellikler, matematiksel algoritmaları uygulayan yazılımlar yardımı ile görüntülerden elde edilen tanımlayıcılardır. Bu özellikler farklı karmaşıklık seviyeleri sergiler ve öncelikle lezyon şekil ve voksel yoğunluk histogramını, sekonder olarak da voksel bazında yoğunluğun uzaysal düzenlemesini (doku analizi) gösterebilirler (76,80).

Radyomik özelliklerin hesaplanmasını sağlayan çeşitli araştırma yazılım programları geliştirilmiş olmasına rağmen, PACS (Picture Archiving and Communication System) ile kolayca arayüz kurulabilen, kurulumu kolay ve kullanıcı dostu yazılım henüz yaygın olarak

mevcut değildir. Son olarak, klinikte radyomik kullanımı, yaygın olarak onaylanmış radyomik modellerin bulunmaması nedeniyle engellenmektedir. Güçlü radyomik modellerin tanımlanması; mevcut radyolojik görüntüleme cihazının ve protokollerinin değişkenliği nedeniyle güçtür (81).

MRG’de radyomik analiz 4 ana basamaktan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla görüntü elde etme, ROI segmentasyonu, özellik çıkarma ve özellik seçimidir. Radyomik yüksek kaliteli görüntü elde edilmesiyle başlar. Bunu belirleyen faktörler arasında tarayıcı (marka, model), koil, sekans [sekans tipi, TE, TR, vokselle boyutu, bantwidth vb.] ve rekonstrüksiyon algoritması (paralel görüntüleme, koil kombinasyonu, vb.) bulunmaktadır. Daha sonra ROI segmentasyonu ile otomatik, yarı-otomatik ya da manuel olarak ilgili bölge veya alt bölgeleri belirlenir. Klinik ve genomik verilerle birlikte değerlendirmek amacıyla işlenmiş hacimlerden nicel özellikler çıkarılır. Özellik çıkarma olarak bu aşama pre-processing (ön işleme) adımlarını (normalizasyon, belirli sayıda gri seviyeye bölme) ve matematiksel algoritmaların uygulanmasını veya ROI içindeki özelliği hesaplamak için filtreleri içermektedir. En sonunda bu veriler ilgilenilen sonuçlar için tanısal, prognostik veya öngörmeye katkı sağlamak için model geliştirmek amacıyla kullanılır. Güvenilir sonuçlar çıkarmak için en az iki ölçüm yapılması önerilmektedir (82–84).

Kantitatif özellikler genellikle aşağıdaki alt gruplara ayrılır:

Medikal görüntü elde edilip ön işlemeden geçirildikten sonra elde edilen bilgi çeşitli çıkarım yöntemleriyle sayılabilir ve karşılaştırılabilir hale getirilir.

En çok kullanılan öz nitelik çıkarım yöntemleri şunlardır;

A- Görüntü istatistiği tabanlı yöntemler

- Birinci derece görüntü istatistiği (Histogram)
- İkinci derece görüntü istatistiği [GLCM (Gray-level co-occurrence matrix)]
- Daha yüksek dereceli görüntü istatistiği
 - . NGLDM (Neighborhood gray-level different matrix)
 - . GLRLM (Gray-level run length matrix)

- B- Şeklin sayısallaştırılması
- C- Dönüşüm tabanlı yöntemler
- D- Model tabanlı yöntemler
- E- HOG (histogram of oriented gradients) ve SIFT (scale invariant feature transforms)
- F- Bölgesel ikili paternler (Local binary pattern)

2.12.1. Görüntü istatistiği tabanlı yöntemler

Birinci dereceden istatistik özellikleri bireysel vöksel değęrlerinin dağılımını uzaysal ilişkileri değęlendirilmeden tanımlamaktadır. Bunlar, görüntüdeki vöksel yoğunluklarının ortalama, ortanca, maksimum, minimum değęrlerini ve asimetri, kurtosis, homojenliği ve rastlantısallığı (entropi) bildiren histogram tabanlı özelliklerdir.

Skewness (Çarpıklık): Ortalama değęr ile ilgili dağılımların asimetrisini ölçer. Kuyruğun uzandığı ve dağılımın kütesinin nerede yoğunlaştığına bağlı olarak, bu değęr pozitif veya negatif olabilir.

Kurtosis (Basıklık): Görüntü ROI alanındaki değęrlerin dağılımının “zirve noktası”nın bir ölçüsüdür. Daha yüksek basıklık; dağılımın kütenin ortalamasına değil kuyruk kesimine yoğunlaştığını göstermektedir. Daha düşük basıklık bunun tersini ifade eder. Yani dağılımın kütesi, ortalama değęrine yakın bir artışa doğru yoğunlaşır.

Entropy (Rastlantısallık): Görüntü değęrlerindeki rastgeleliği belirtir. Görüntü değęrlerini kodlamak için gereken ortalama bilgi miktarını ölçer. Enerji; görüntüdeki vöksel değęrlerinin büyüklüğünün bir ölçüsüdür.

İkinci dereceden istatistik özellikleri, komşu vökseller arasındaki istatistiksel ilişkilerin hesaplanmasıyla elde edilen ve doku özellikleri olarak da adlandırılan özellikleri içermektedir. Vöksel yoğunluğunun spasyal düzenlemesinin ve dolayısıyla lezyon içi heterojenliğin bir ölçüsünü sağlarlar. Literatürde farklı matrisler tanımlanmıştır;

GLCM (Gray-level co-occurrence matrix) özellikleri; MRG ölçümü için en sık çıkarılan doku özelliklerinden birisidir. Belli özellikteki piksellerin hangi sıklıkta belli konumlarda olduğunu belirler. Piksel çiftlerinin çetenmesi ile oluşturulur. GLCM doku özellikleri sıklıkla dört diyagonal görüntü yönelimleri (0° , 45° , 90° , 135°) düzleminde ölçülmektedir (143). Böylece ikinci dereceden doku özellikleri çıkarılabilmektedir. GLCM, komşu vökseller arasında δ -

voksel mesafesi ilişkisi olan 3 boyutta 13 farklı yönden hesaplanır. Bu matriksten 7 adet doku indeksi hesaplanabilmektedir.

- 1) GLCM_Homogeneity: Gri seviye voksel çiftlerinin homojenliğini göstermektedir.
- 2) GLCM_Energy: Gri seviye voksel çiftlerinin birbirine olan benzerliğini göstermektedir. Aynı zamanda Uniformity ya da Second Anguler Momentum olarak da ifade edilmektedir.
- 3) GLCM_Contrast: GLCM içerisindeki lokal varyasyonları göstermektedir. Aynı zamanda Variance ya da Inertia olarak da ifade edilmektedir.
- 4) GLCM_Correlation: GLCM'deki gri seviyelerin lineer bağımlılığı ve ilişkisidir (satır ve sütun)
- 5) GLCM_Entropy_log10: Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğidir.
- 6) GLCM_Entropy_log2: Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğidir.
- 7) GLCM_Dissimilarity: Gri seviyeli voksel çiftlerinin varyasyonudur.

NGLDM (Neighborhood gray-level different matrix) 3 boyutta bir voksel ile 26 komşusu arasındaki gri seviyelerinin farklılığına karşılık gelmektedir. Bu matriksten 3 adet doku indeksi hesaplanabilmektedir.

- 1) NGLDM_Coarseness: İntensitedeki spasyal değişim oranı düzeyidir.
- 2) NGLDM_Contrast: Komşu alanlar arasındaki intensite farkıdır.
- 3) NGLDM_Busyness: İntensitedeki spasyal frekans değişimleridir.

GLRLM (Gray-level run length matrix); aynı gri seviye değerine sahip ardışık piksellerin, piksel sayısı uzunluğu olarak tanımlanan gri seviye çalışmalarını (Run) hesaplar. GLRLM'de bir özelliğin değeri her bir açı için ayrı ayrı hesaplanır. Bundan sonra değerlerin ortalaması oluşturulmaktadır. Eğer mesafeye bağlı ağırlıklandırma gerçekleştirilirse (distance weighting); GLRLM'ler komşu vokseller arasındaki mesafe ile ağırlıklandırılır ve sonrasında bulunan değerler toplanmaktadır. Özellikler daha sonra elde edilen matrikste hesaplanır. Bu matris, 3 boyuttaki 13 farklı yön (2 boyutta 4 yön) için hesaplanır. Bu matriksten 11 doku indeksi hesaplanabilir.

- 1) GLRLM_SRE, GLRLM_LRE (Short-Run Emphasis or Long-Run Emphasis): Görüntüde kısa ya da uzun homojen çalışmaların (Run) dağılımı ile ilişkilidir. SRE, daha kısa çalışma uzunluklarını ve daha ince dokusal özellikleri gösteren daha büyük bir değere sahip kısa çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür. LRE, daha uzun çalışma uzunluklarını ve daha kaba

yapısal dokuları gösteren daha büyük bir değere sahip uzun çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür.

- 2) GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE (Low Gray-level Run Emphasis or High Gray-level Run Emphasis): Çalışmalardaki (Run) düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.
- 3) GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE (Short-Run Low Gray-level Run Emphasis or Short-Run High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa(short) homojen çalışmaların(run) dağılımı ile ilişkilidir.
- 4) GLRLM_LRLGE, GLRLM_LRHGE (Long-Run Low Gray-level Run Emphasis or Long-Run High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun(long) homojen çalışmaların(run) dağılımı ile ilişkilidir.
- 5) GLRLM_GLNUr, GLRLM_RLNU (Gray-level Non-Uniformity for run, Run Length Non-Uniformity): Gri seviyelerde eşi olmayan(nonuniform) ya da homojen çalışmaların(run) uzunluğu ile ilişkilidir. GLN, görüntüdeki gri düzey yoğunluk değerlerinin benzerliğini ölçer; burada daha düşük bir GLN değeri, yoğunluk değerinde daha büyük bir benzerlik ile ilişkilidir. RLN görüntü boyunca çalışma uzunluklarının benzerliğini ölçer, daha düşük bir değer görüntüdeki çalışma uzunluklarının daha homojen olduğunu göstermektedir.
- 6) GLRLM_RP (Run Percentage): Homojen çalışmaların (run) homojenitesini ölçmektedir.

GLZLM (Gray-Level Zone Length Matrix); Literatürde aynı zamanda GLSZM (Gray-Level Size Zone Matrix) olarak da adlandırılmaktadır. GLZLM; görüntüdeki gri seviye zonlarını ölçmektedir. Gri seviye zonu, aynı gri seviye yoğunluğunu paylaşan birbirine bağlı voksel sayısı olarak tanımlanır. Bu matristen 11 doku indeksi hesaplanabilir.

- 1) GLZLM_SZE, GLZLM_LZE (Short-zone Emphasis or Long-zone Emphasis): SZE ya da LZE; görüntüdeki kısa ya da uzun homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir. SZE, daha küçük boyut bölgelerinin ve daha ince dokuların göstergesi olan, daha büyük bir değere sahip küçük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsüdür. LZE ise, daha büyük boyut bölgelerini ve daha kaba dokuları gösteren, daha büyük bir değere sahip geniş alan boyutu bölgelerinin dağılımının bir ölçüsüdür.
- 2) GLZLM_LGZE, GLZLM_HGZE (Low Gray-level Zone Emphasis or High Gray-level Zone Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.
- 3) GLZLM_SZLGE, GLZLM_SZHGE (Short-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Short-Zone High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa(short) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.

- 4) GLZLM_LZLGE, GLZLM_LZHGE (Long-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Long-Zone High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun(long) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.
- 5) GLZLM_GLNUz, GLZLM_ZLNU (Gray-level Non-Uniformity for zone, Zone Length Non-Uniformity): Gri seviyelerde eşi olmayan(nonuniform) ya da homojen zonların uzunluğu ile ilişkilidir. GLNUz, görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğini ölçer, düşük bir değer yoğunluk değerlerinde daha homojenliği gösterir. ZLNU görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer, daha düşük bir değer boyut bölgesi hacimlerinde daha homojenliği gösterir.
- 6) GLZLM_ZP (Zone Percentage): Homojen zonların homojenitesini ölçmektedir (65,68–70)

3. MATERYAL-METOT

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma meme kanseri tanısı almış hastalarda, meme kitlelerine yönelik MRG incelemeleri üzerinden preoperatif süreçte yapılan doku analizi verileri ile aksiller lenf nodu metastazı ilişkisini değerlendiren kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.3. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01/2015-12/2020 tarihleri arasında başvuran ve meme kanseri şüphesi ile Meme MRG incelemesi yapılan kadın hastalar araştırmanın evrenini oluşturmaktadır. Araştırma için örneklem seçilmemiş olup evreni oluşturan tüm hastalar kapsama alınmıştır. Hastane Başhekimliği ve ilgili anabilim dallarından gerekli izinler alınarak Probel programı ve PACS sistemi üzerinden veriler elde edilmiş olup retrospektif olarak incelenmiştir.

Dokuz Eylül Radyoloji Anabilim Dalı'nda meme kanseri şüphesi ile meme MRG incelemesi yapılan 115 hasta incelemeye dahil edilmiştir. Daha sonra aşağıda açıklanan dışlama kriterlerine göre 29 hasta araştırma dışı bırakılmıştır.

3.3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- Yeni tanı meme kanser tanısı almak
- Meme MRG inceleme kalitesinin optimal olması.
- Aksiller lenf nodu biyopsi veya eksizyonu yapılmış olması

3.3.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Aksiller lenf noduna yönelik patoloji verilerin olmaması
- Meme MRG inceleme kalitesinin optimal olmaması (Body Coil kullanılması vb.)
- Meme dışı kanser tanısı olması

3.4. Araştırma Değişkenleri

3.4.1. Bağımlı Değişkenler

- Aksiller lenf nodu metastaz varlığı

3.4.2. Bağımsız Değişkenler

- Meme tümörünün doku analizi
- Meme tümörü histopatolojik alt tipi
- Meme tümörünün moleküler alt tipi
- Hastanın inceleme anındaki yaşı

3.5. Araştırma Hipotezleri

Primer meme tümör tanısı olan hastaların aksiller lenf nodu metastaz varlığı ile;

- Meme tümörünün doku analiz verileri arasında anlamlı ilişki vardır.

- Meme tümörünün histopatolojik alt tipi ile anlamlı ilişki vardır.
- Meme tümörünün moleküler alt tipi ile anlamlı ilişki vardır.
- Hasta yaş grubu arasında anlamlı ilişki vardır.

3.6. MRG ve Kontrast Madde

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilerek, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatılmıştır. Tüm hastaların meme MRG incelemeleri, bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MRG cihazı (Gyrosan Achieva, Philips, ACS-NT) ile gerçekleştirilmiştir. Rutin meme inceleme sekansları olarak TSE T1 ve T2 ağırlıklı yağ baskılamalı aksiyal, gradient eko T1 ağırlıklı aksiyal, kontrastlı gradient eko T1 ağırlıklı dinamik ve geç fazlı aksiyal sekanslar ile prone pozisyonda standart meme koili kullanılarak 40 cm görüntüleme alanı (FOV) ile elde edilmiştir. Kontrast öncesi TSE T1 SPIR ağırlıklı görüntüler için TR: 515 ms, TE: 8 ms, matriks: 512x512, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olan imajlar elde edilmiştir. MRG cihazı içine alınmadan önce kontrast madde enjeksiyonu için olgulara antekubital venden kateter yerleştirilmiştir. Tüm hastalarda, 23G branül ile damar yolu açılıp ortalama 0.2 mmol/kg dozdan 2ml/ sn hızla Gadoterat Meglumin (Dotarem, Guerbet İlaç) kontrast madde enjeksiyonu gerçekleştirilmiştir. Dinamik çalışma için TR: 15 ms, TE: 5 ms, yatış açısı: 20°, matriks: 256x256, kesit kalınlığı: 4 mm ve kesit aralığı: 0,4 mm olacak şekilde T1 ağırlıklı FFE sekansında 30 sn aralarla tekrarlamalı, aksiyal düzlemde her kesit için 8 görüntü elde edilmiştir. Elde olunan dinamik görüntüler Philips MRG konsolunda standart olarak bulunan subtraksiyon programı kullanılarak, piksel bazında kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak kontrastlanma profilinin ortaya konmasında yardımcı olan subtrakte seriler elde edilmiştir.

3.7. Araştırmanın Veri Kaynağı

Hastalara ait MRG görüntüleri Local Feature Extraction (LIFEx) programında değerlendirilmiştir. Yapılan literatür taramasında Meme MRG doku analizi çalışmaları için uygun görülen Multifaz T1A görüntülerin geç fazı (postkontrast) olan seri seçilmiştir. Öncelikle subtrakte serilerde erken fazda kontrastlanmanın en yoğun olduğu alanlar tespit edilmiş olup sonrasında postkontrast seride bu alanlara yönelik ROI (region of interest) çizilmiştir. Doku analiz ölçümleri için yeterli sayıda piksel sağlamak ve parsiyel hacim etkisinden kaçınmak için

analiz edilen tüm lezyonlara uyacak şekilde ROI boyutu seçilmiştir. Elde edilen ilgi alanından histogram parametreleri ve doku analizi özellikleri LIFEx programı ile elde edilmiştir. (Tablo9)

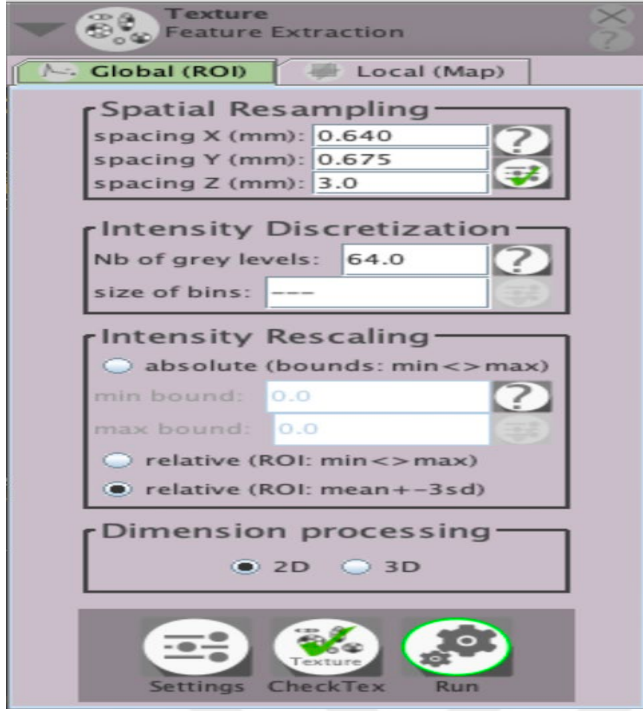
Tablo 9. LIFEx Programından Elde Edilen Konvansiyonel, Histogram-Şekil ve Doku Analiz Parametreleri

Histogram tabanlı	Skewness, Kurtosis, Entropy, Energy
GLCM	Homogeneity, Energy, Contrast, Correlation, Entropy, Dissimilarity
GLRLM	SRE, LRE, LGRE, HGRE, SRLGE, SRHGE, LRLGE, LRHGE, GLNU, RLNU, RP
NGLDM	Coarseness, Contrast, Busyness
GLZLM	SZE, LZE, LGZE, HGZE, SLZGE, SZHGE, LZLGE, LZHGE, GLNU, ZLNU, ZP

Çekim protokollerindeki farklılıkların doku özellikleri üzerine olan etkisini en aza indirmek için piksel –voksel boyut ayarlaması, gri seviye ayrıklaştırması ve gri seviye normalizasyonu gibi görüntü işleme yöntemleri uygulanmıştır (Resim 2). Bu işlemler aracılığıyla daha homojen bir veri seti elde edilmiştir.

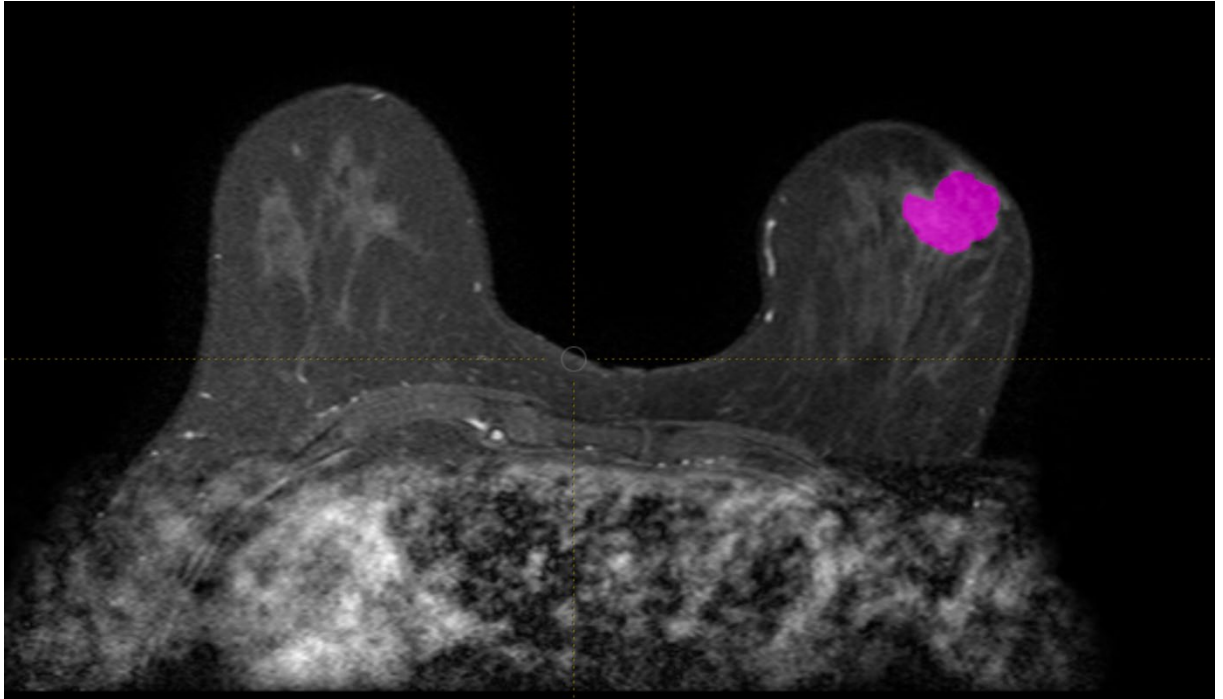
Resim 2. LIFEx programında görüntüleme işleme parametreleri

Gri seviye ayrıklaştırması ROI içerisindeki gri seviyelerinin standart bir seviyeye getirilmesi olarak tanımlanmakta olup gürültünün etkisi azaltılıp tümörün özellikleri ön plana çıkartılmaktadır. Bu çalışmada gri seviye sayısı 64 olarak belirlenmiştir. Tariflenen ROI'lerin gri seviye normalizasyonu ise görüntü yoğunluklarını $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$ aralığında normalleştiren yöntem kullanılarak yapıldı. Bu hesaplamada μ ortalama gri seviye değeri ve σ standart sapma değeridir.



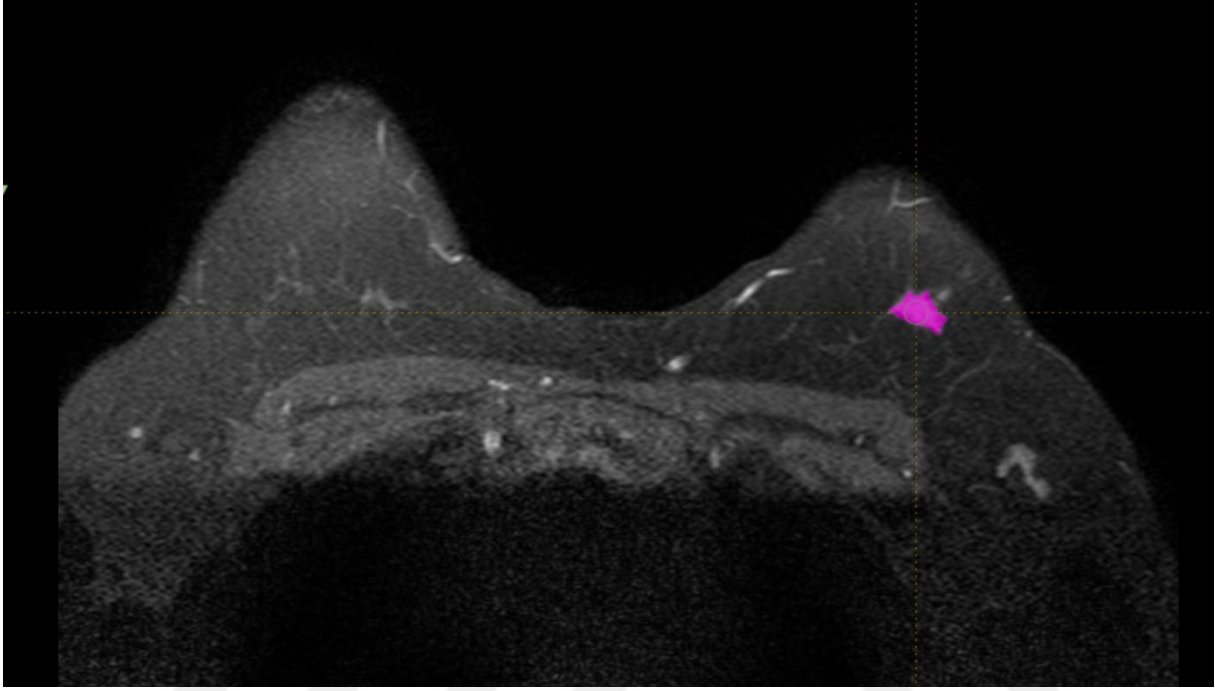
Resim 2: LIFEx programında görüntüleme işleme parametreleri

Örnek Olgu 1 ; 53 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside invaziv duktal karsinom derece 3 tanısı aldı. Aksillada metastatik lenf nodu saptanmadı (Resim 3) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



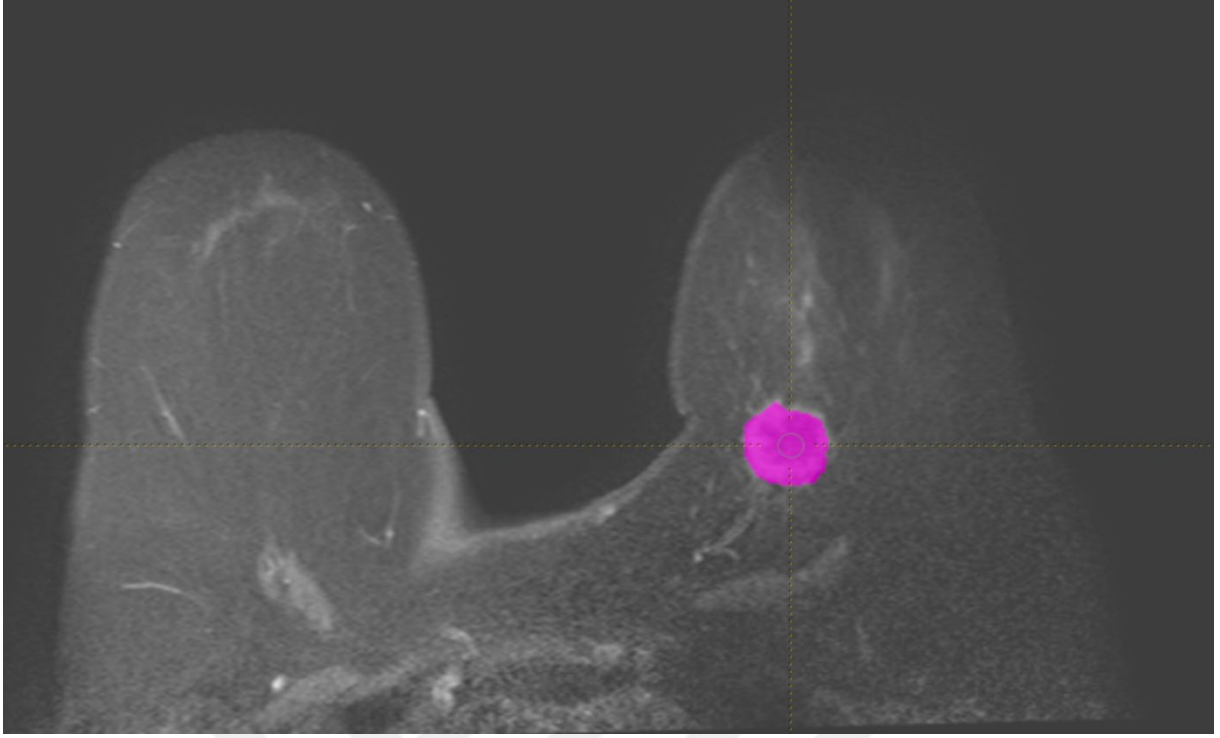
Resim 3: Örnek ALN metastazı saptanmayan olgu

Örnek Olgu 2; 49 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside invaziv duktal + invaziv kribriform karsinom derece 1 tanısı aldı. Aksillada metastatik lenf nodu saptandı. Resim (4) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



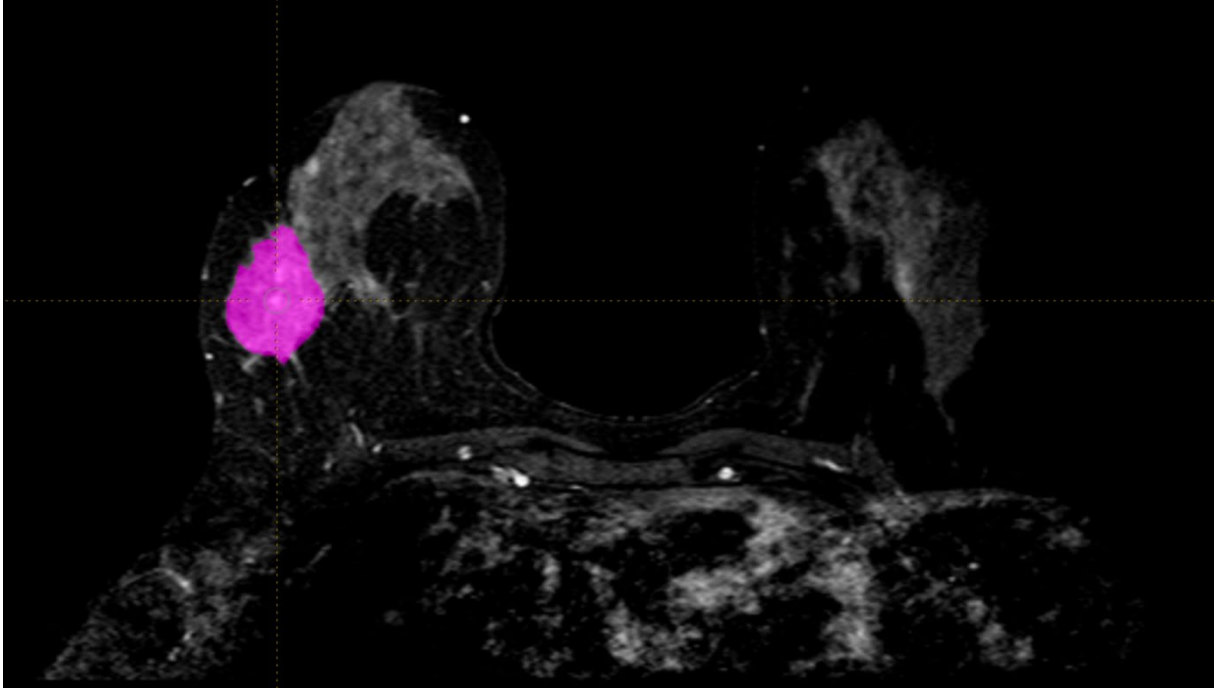
Resim 4: Örnek ALN metastazı saptanan olgu

Örnek Olgu 3; 74 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside 49 İnvaziv duktal karsinom, derece 3 tanısı aldı. Aksillada metastatik lenf nodu saptanmadı. Resim (5) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



Resim 5: Örnek ALN metastazı saptanmayan olgu

Örnek Olgu 4; 37 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside yaygın DKIS içeren invaziv duktal karsinom derece 2 tanısı aldı. Aksillada metastatik lenf nodu saptandı. Resim (6) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



Resim 6: Örnek ALN metastazı saptanan olgu

3.8. Araştırma Verilerinin Analizi

Verilerin analizi SPSS 24.0 paket programı aracılığıyla yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleriyle değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma ve ortanca, çeyrekler arası aralık (CAA); kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri oran olarak ifade edilmiştir. İki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grupta Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İleri incelemelerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin korelasyonu normal dağılım kriterlerine uymadıkları için Spearman korelasyon testiyle incelenmiştir. GLRLM_SRLGE, SHAPE_Volume_vx, GLCM_Entropy_log2_JointEntropy ve GLRLM_LRLGE doku analiz parametrelerinin lenf nodu metastazını öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Makine öğrenmesi için istatistik analizlerde lenf nodu metastazı varlığıyla ilişkili olduğu gösterilen veriler MATLAB R2020a (Math-Works, Natick, Massachusetts) programına aktarılmıştır. Lenf düğümü metastazı varlığını tahmin modelleri oluşturmak için iki farklı makine öğrenmesi sınıflandırma öğrenen modeli (Classification Learner Models) kullanılmıştır. Bu modeller; İnce gauss destek vektör makinesi (Fine Gaussian Support Vector Machine; SVM) ve doğrusal (Linear) SVM makine öğrenmesiydi. Modeli 10 kez çalıştıran bir dışarıda bırakma çapraz doğrulama kullanılmıştır (10'lu çaprazlama modeli her seferinde rastgele bazı verileri çıkararak hesaplama yapmaktadır). Receiver Operating Characteristic (Alıcı çalışma karakteristiği; ROC) analizi ve eğrinin altındaki alan (Area Under the Curve; AUC) sınıflandırma performansını değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu üç model de yapılan istatistik analizlerde lenf nodu metastazı varlığıyla ilişkili olduğu gösterilen 4 veriyi kullanarak lenf nodu metastazı varlığını bulmaya (tahmin etmeye) çalışmaktadır. “Accuracy” değeri doğru tahmin olasılığını vermektedir.

3.9. İzinler

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli etik izin, araştırmanın yürütüldüğü hastane başhekimliğinden ve ilgili anabilim dallarından (Radyoloji-Genel Cerrahi – Patoloji) gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

Araştırma retrospektif bir çalışma olduğu için hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alınmasına gerek görülmemiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Ocak 2016 – Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran klinikopatolojik olarak doğrulanmış meme kanseri tanısı olan ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi PACS sisteminde preoperatif meme MRG incelemesi olan 86 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın yaşları en düşük 26 en yüksek 82 saptanmış olup, yaş ortalaması $51,24 \pm 12,93$, ortancası 49,50 (20)'dir. ALN pozitif hastaların yaş ortalaması $52,33 \pm 12,60$, negatif hastaların yaş ortalaması ise $49,32 \pm 11,64$ 'tür. ALN pozitif ve negatif hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0,345$) (Tablo 10)

Vakaların 55 (%64,0)'inde aksiller lenf nodu metastazı görülürken, 31 (%36,0)'inde aksiller lenf nodu metastazı saptanamamıştır. Vakaların 45 (%52,3)'i invaziv duktal karsinom, 10 (%11,6)'u invaziv lobüler karsinom, 17 (%19,8)'si mikst tip ve 14 (%16,3)'ü diğer histopatolojik tanısını almıştır. Diğer olarak gruplandırılan vakalar apokrin diferansiasyon gösteren invaziv meme karsinomu, invaziv kribriform karsinom, invaziv meme karsinom, invaziv müsinöz karsinom, invaziv solid papiller karsinom, invaziv mikropapiller karsinom, matriks üreten metaplastik karsinom, medüller benzeri özellik gösteren invaziv meme karsinomu, mikroinvaziv meme karsinomu içermektedir. Histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom olan hastaların 26 (%57,8)'sında ALN metastazı pozitif, 19 (%42,2)'unda negatif; invaziv lobüler karsinom olan hastaların 9 (%90,0)'unda ALN pozitif, 1 (%10,0)'inde negatif; mikst tip olan hastaların 11 (%64,7)'inde ALN pozitif, 6 (%35,3) negatif; diğer tanıli hastaların

9 (%64,3)'unda ALN pozitif, 5 (%37,7)'inde negatif olarak saptanmıştır. Histopatolojik tanı ile ALN metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0,297). (Tablo 10)

Hastaların 16 (%18,6)'sı Luminal A, 53 (%61,6)'ü Luminal B, 7 (%8,1)'si Triple negatif ve 10 (%11,6)'u HER 2+ moleküler alt tipine aittir. Luminal A olan hastaların 10 (%62,5)'unda ALN pozitif, 6 (%37,5)'sında negatif; Luminal B olan hastaların 38 (%71,7)'inde ALN pozitif, 15 (%28,3)'inde negatif; Triple negatif olan hastaların 2 (%28,6)'sinde ALN pozitif, 5 (%71,4)'inde negatif; HER 2+ olan hastaların 5 (%50,0)'inde ALN pozitif, 5 (%50,0)'inde negatiftir. Tümörün moleküler alt tipi ile ALN metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,105). (Tablo 10)

Ki 67 oranı (proliferatif indeks) 16 (%18,6) vakada %15 altı, 69 (%80,2) vakada %15 ve üstüdür. 1 (%1,2) vakanın Ki 67 oranı bilinmemektedir. Ki 67 oranı %15'in altında olan hastaların 10 (%62,5)'unda ALN metastazı pozitif, 6 (%37,5)'sında negatif; %15 ve üstü olan hastaların 45 (%65,2)'inde ALN pozitif, 24 (%34,8)'ünde negatiftir. Ki 67 oranı ile ALN metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=838). (Tablo 10)

25 (%29,1) hastada perinodal invazyon saptanmış, 55 (%64,0) hastada saptanmamış olup 6 (%7,0) hastanın perinodal invazyon durumu bilinmemektedir. Bilinmeyen veriler analize dahil edilmemiştir. Perinodal invazyon saptanan hastaların 25 (%100)'ünde ALN metastazı pozitif; perinodal invazyon bulunmayan hastaların ise 30 (%49,2)'unda ALN metastazı pozitif, 31(%50,8)'inde negatiftir. Perinodal invazyon varlığı ile ALN metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,001). Perinodal invazyon varlığı görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre daha çok ALN metastazı görülmektedir. (Tablo 10)

Tablo 10. Meme tümörlerin patolojik özellikleri

Özellikler	ALN pozitif hastalar n (%)	ALN negatif hastalar n (%)	p değeri
Yaş	52,33±12,60	49,32±11,64	0,345 ^a

Histopatolojik tanı			0,297 ^b
İnvaziv duktal karsinom	26 (%57,8)	19 (%42,2)	
İnvaziv lobüler karsinom	9 (%90,0)	1 (%10,0)	
Mikst tip	11 (%64,7)	6 (%35,3)	
Diğer	9 (%64,3)	5 (%37,7)	
Moleküler alt tipi			0,105 ^c
Luminal A	10 (%62,5)	6 (%37,5)	
Luminal B	38 (%71,7)	15 (%28,3)	
Triple negatif	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
HER 2+	5 (%50,0)	5 (%50,0)	
Ki 67 oranı			0,838 ^b
%15 altı	10 (%62,5)	6 (%37,5)	
%15 ve üstü	45 (%65,2)	24 (%34,8)	
Perinodal invazyon			<0,001 ^c
Var	25(%100)	0 (%0,0)	
Yok	30 (%49,2)	31(%50,8)	

^aMann Whitney U testi ^bKi kare testi ^cFisher's Exact testi

Moleküler alt tipler ile doku analizi parametreleri arasındaki ilişkiler Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiş olup GLZLM_HGZE ve GLZLM_GLNU parametreleri ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p değerleri<0,05). Tablo 11'de doku analizleri parametreleri ile moleküler alt tip arasındaki ilişki mean rank değerleri ile sunulmuştur. Belirlenen farkın yapılan ileri analizler sonrasında GLZLM_HGZE veri değerlerinin Luminal A tipinde Luminal B ve HER 2 + tiplerinden daha düşük olmasından kaynaklandığı saptanmıştır. GLZLM_GLNU veri değerlerindeki fark ise Triple negatiflerdeki veri değerlerinin Luminal A'dan daha düşük olduğundan kaynaklandığı saptanmıştır. Diğer

doku analizi parametreleri ile moleküler alt tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değerleri $>0,05$).

Tablo 11. Doku analizi parametreleri ile moleküler alt tip arasındaki ilişki

Doku analizi parametresi	Moleküler alt tip				P*
	Luminal A	Luminal B	Triple Negatif	HER 2 +	
GLZLM_HGZE	24,00	45,86	44,71	61,35	0,002
GLZLM_GLNU	37,50	48,86	18,71	42,05	0,016

*Kruskall Wallis testi

Moleküler alt tipler ile doku analizi parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş olup Tablo 12'de mean rank değerleri ile sunulmuştur. GLCM_Entropy_log2_JointEntropy parametreleri ile patolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,043$). Belirlenen farkın yapılan ileri analizler sonrasında GLCM_Entropy_log2_JointEntropy veri değerlerinin mikst tip'te invaziv lobüler karsinomdan daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptanmıştır. Diğer doku analizi parametreleri ile moleküler alt tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p değerleri $>0,05$).

Tablo 12. Doku analizi parametreleri ile patolojik tanı arasındaki ilişki

Doku analizi parametresi	Patolojik tanı				P*
	İnvaziv duktal karsinom	İnvaziv lobüler karsinom	Mikst tip	Diğer	
GLCM_Entropy_log2_JointEntropy	44,12	38,75	47,29	40,29	0,043

*Kruskall Wallis testi

Meme tümör dokuları üzerinden yapılan doku analizinde histogram tabanlı birinci dereceden istatistik özellikleri ile lenf nodu metastaz varlığı arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Lenf nodu metastaz varlığı ile tümör dokusunun histogram özellikleri ilişkisi Tablo 13'te sunulmuştur. Lenf nodu metastaz varlığı ile tümör dokusunun histogram özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p değerleri >0,05).

Tablo 13. Lenf nodu metastaz varlığı ile tümör dokusunun histogram özellikleri ilişkisi

Histogram tabanlı parametreler	Lenf nodu metastazı yok		Lenf nodu metastazı var		P*
	Mean Rank	Sum of Ranks	Mean Rank	Sum of Ranks	
HISTO_Skewness	45,66	1415,50	42,28	2325,50	0,547
HISTO_Kurtosis	40,37	1251,50	45,26	2489,50	0,383
HISTO_ExcessKurtosis	48,85	1514,50	40,48	2226,50	0,135
HISTO_Entropy_log10	36,79	1140,50	47,28	2600,50	0,061
HISTO_Entropy_log2	41,63	1290,50	44,55	2450,50	0,602
HISTO_EnergyUniformity	41,08	1273,50	44,86	2467,50	0,500

*Mann Whitney U testi

Lenf nodu metastazı olanlarda kitle volümü lenf nodu metastazı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktür (p=0,003) (Tablo 14).

Tablo 14. Lenf nodu metastaz varlığı ile volüm özellikleri ilişkisi

Parametreler	Lenf nodu metastazı yok	Lenf nodu metastazı var	P*
--------------	-------------------------	-------------------------	----

	Mean Rank	Sum of Ranks	Mean Rank	Sum of Ranks	
SHAPE_Volume_vx	32,68	1013,00	49,60	2728,00	0,003

*Mann Whitney U testi

GLCM_Entropy_log2_JointEntropy verileri ile lenf nodu metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,014$). GLCM_Entropy_log2_JointEntropy veri değerleri lenf nodu metastazı olanlarda lenf nodu metastazı olmayanlara göre daha yüksektir. Lenf nodu metastaz varlığına göre GLCM verileri Tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 15. Lenf nodu metastaz varlığı ile GLCM ilişkisi

GLCM	Lenf nodu metastazı yok		Lenf nodu metastazı var		P*
	Mean Rank	Sum of Ranks	Mean Rank	Sum of Ranks	
GLCM_Homogeneity_InverseDifference	36,50	1131,50	47,45	2609,50	0,051
GLCM_EnergyAngular_SecondMoment	44,02	1364,50	43,21	2376,50	0,886
GLCM_Contrast_Variance	48,82	1513,50	40,50	2227,50	0,138
GLCM_Correlation	38,24	1185,50	46,46	2555,50	0,143
GLCM_Entropy_log10	36,56	1133,50	47,41	2607,50	0,053
GLCM_Entropy_log2_JointEntropy	34,69	1075,50	48,46	2665,50	0,014
GLCM_Dissimilarity	42,53	1318,50	44,05	2422,50	0,787

*Mann Whitney U testi

Tablo 16'da lenf nodu metastaz varlığı ile GLRLM ilişkisi gösterilmiştir. GLRLM_SRLGE ve GLRLM_LRLGE ile lenf nodu metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p değerleri $<0,05$). GLRLM_SRLGE verileri lenf nodu metastazı olmayanlarda

lenf nodu metastazı olanlara göre daha yüksektir (p=0,19). GLRLM_LRLGE verileri ise lenf nodu metastazı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (p=0,022).

Tablo 16. Lenf nodu metastaz varlığı ile GLRLM ilişkisi

GLRLM	Lenf nodu metastazı yok		Lenf nodu metastazı var		P*
	Mean Rank	Sum of Ranks	Mean Rank	Sum of Ranks	
GLRLM_SRE	43,66	1353,50	43,41	2387,50	0,964
GLRLM_LRE	38,44	1191,50	46,35	2549,50	0,158
GLRLM_LGRE	44,27	1372,50	43,06	2368,50	0,829
GLRLM_HGRE	47,73	1479,50	41,12	2261,50	0,239
GLRLM_SRLGE	51,92	1609,50	38,75	2131,50	0,019
GLRLM_SRHGE	38,27	1186,50	46,45	2554,50	0,145
GLRLM_LRLGE	35,27	1093,50	48,14	2647,50	0,022
GLRLM_LRHGE	38,34	1188,50	46,41	2552,50	0,150
GLRLM_GLNU	45,47	1409,50	42,39	2331,50	0,583
GLRLM_RLNU	42,82	1327,50	43,88	2413,50	0,850
GLRLM_RP	46,40	1438,50	41,86	2302,50	0,418

*Mann Whitney U testi

Tablo 17’de GLZLM parametreleri ile lenf nodu metastaz varlığı arasındaki ilişki gösterilmekte olup bu parametrelerle lenf nodu metastaz varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p değerleri>0,05).

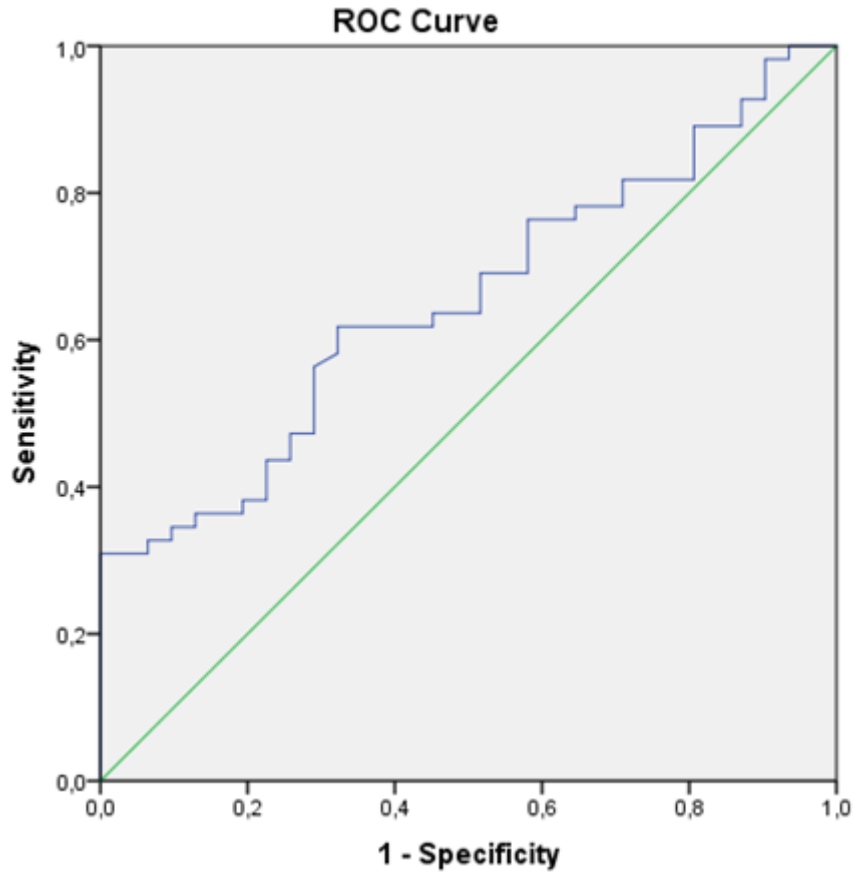
Tablo 17. Lenf nodu metastaz varlığı ile GLZLM ilişkisi

GLZLM	Lenf nodu metastazı yok		Lenf nodu metastazı var		p*
	Mean Rank	Sum of Ranks	Mean Rank	Sum of Ranks	
GLZLM_SZE	46,89	1453,50	41,59	2287,50	0,345
GLZLM_LZE	40,82	1265,50	45,01	2475,50	0,455
GLZLM_LGZE	36,60	1134,50	47,39	2606,50	0,054
GLZLM_HGZE	42,15	1306,50	44,26	2434,50	0,706
GLZLM_SZLGE	45,63	1414,50	42,30	2326,50	0,553
GLZLM_SZHGE	43,56	1350,50	43,46	2390,50	0,986
GLZLM_LZLGE	40,44	1253,50	45,23	2487,50	0,393
GLZLM_LZHGE	41,95	1300,50	44,37	2440,50	0,666
GLZLM_GLNU	37,27	1155,50	47,01	2585,50	0,083
GLZLM_ZLNU	41,27	1279,50	44,75	2461,50	0,535
GLZLM_ZP	48,40	1500,50	40,74	2240,50	0,172

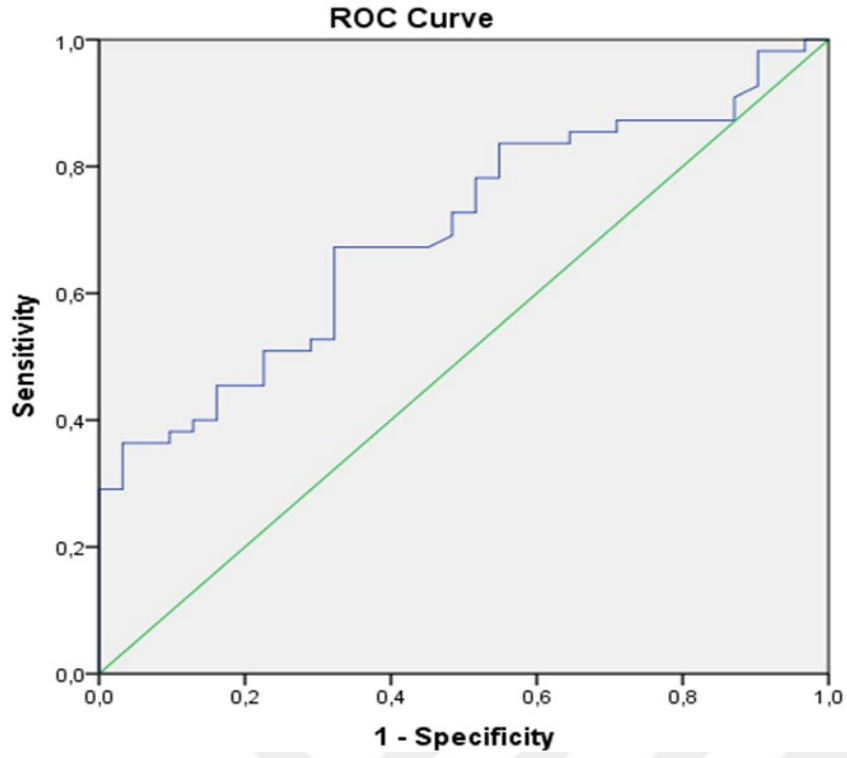
*Mann Whitney U testi

Lenf nodu metastaz varlığı ve doku analizi arasında anlamlı ilişki saptanan GLRLM_SRLGE, SHAPE_Volume_vx, GLCM_Entropy_log2_JointEntropy ve GLRLM_LRLGE parametlerine ait ROC eğrileri Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3 ve Grafik 4’te sunulmuştur.

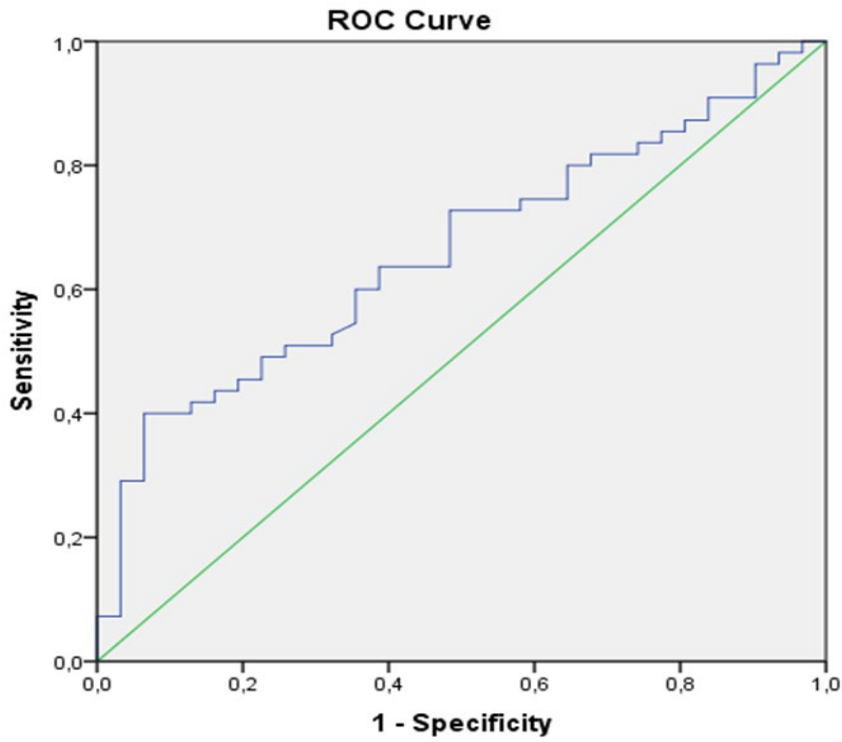
Grafik 1. Lenf nodu metastaz varlığında GLRLM_SRLGE'ye ait ROC eğrisi



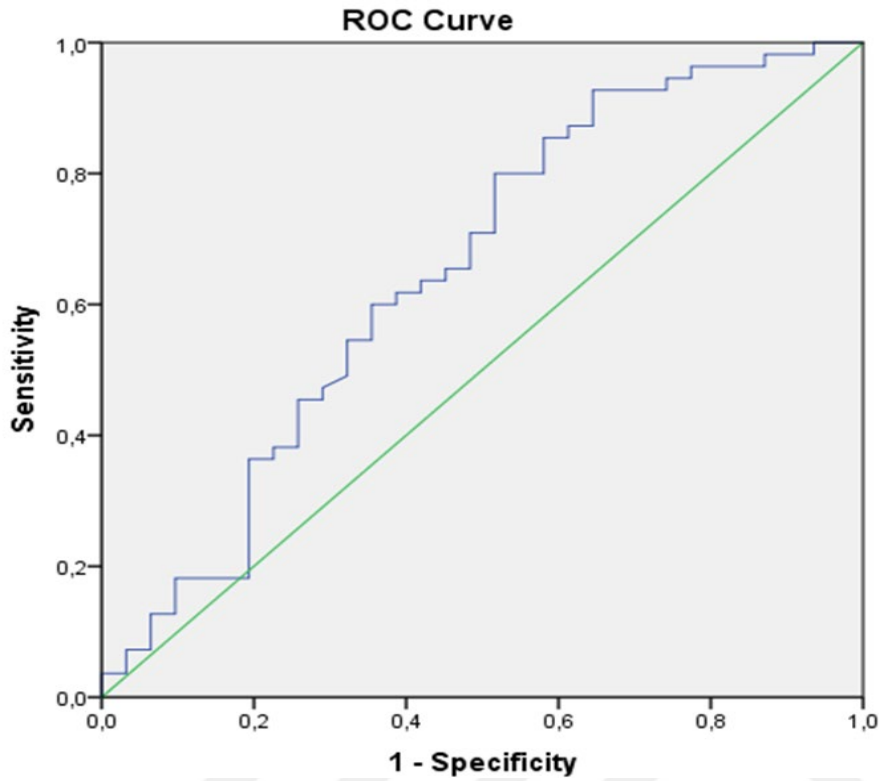
Grafik 2. Lenf nodu metastaz varlığında SHAPE_Volume_vx'ye ait ROC eğrisi



Grafik 3. Lenf nodu metastaz varlığında GLCM_Entropy_log2_JointEntropy 'ye ait ROC eğrisi



Grafik 4. Lenf nodu metastaz varlığında GLRLM_LRLGE'ye ait ROC eğrisi



ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda GLRLM_SRLGE, SHAPE_Volume_vx, GLCM_Entropy_log2_JointEntropy ve GLRLM_LRLGE doku analizi parametrelerinin lenf nodu metastaz varlığını öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür (p değerleri<0,05). Ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi SHAPE_Volume_vx (EAA:0,697 %GA: 0,587-0,807, p değeri=0,003)'dir. ROC eğrisi analiz sonuçları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. ROC eğrisi analiz sonuçları

Doku analizi	Eğri altında kalan alan	P değeri	%95 Güven aralığı
GLRLM_SRLGE	0,653	0,019	0,538-0,768
SHAPE_Volume_vx	0,697	0,003	0,587-0,807
GLCM_Entropy_log2_JointEntropy	0,660	0,014	0,545-0,775
GLRLM_LRLGE	0,650	0,022	0,523-0,777

Tablo 19’da bu değ er için önerilen sınır değ erleri verilmiştir. GLRLM_SRLGE doku analizi parametresi için önerilen sınır değ er 1,31E+16, SHAPE_Volume_vx için 7930,00, GLCM_Entropy_log2_JointEntropy için 8,72E+15 ve GLRLM_LRLGE doku analizi için önerilen sınır değ er 9,64E+15’tir.

Tablo 19. Lenf nodu metastaz varlığını öngörme için sınır değ erler

Doku analizi parametresi	Sınır değ�eri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değ�er (%)	Negatif prediktif değ�er (%)
GLRLM_SRLGE	1,31E+16	61,8	61,3	73,9	47,5
SHAPE_Volume_vx	7930,00	67,3	67,7	78,7	53,8
GLCM_Entropy_log2_JointEntropy	8,72E+15	61,8	61,3	73,9	47,5
GLRLM_LRLGE	9,64E+15	61,8	61,3	73,9	47,5

Yapılan analizlerde lenf nodu metastaz varlığı ile ilişkili olduğu saptanan 4 doku analizi parametrelerinin korelasyon analizleri Tablo 20’de sunulmuştur. SHAPE_Volume_vx ve GLCM_Entropy_log2_JointEntropy doku analizi parametreleri arasında pozitif yönde çok iyi düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,719$, $p<0,001$). SHAPE_Volume_vx ve GLRLM_SRLGE doku analizi parametreleri arasında düşük orta düzeyde ($r=-0,313$) ancak anlamlı ($p=0,003$) bir negatif korelasyon bulunmuştur. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 20. Lenf nodu metastaz varlığı ile anlamlı ilişki saptanan doku analizi parametrelerinin ilişkisinin değ erlendirilmesi

		SHAPE_V olume_vx	GLCM_Entropy_log 2_JointEntropy	GLRLM_ SRLGE	GLRLM_ LRLGE
SHAPE_Volume_vx	r	1,000	0,719	-0,313	0,158

	p	.	<0,001	0,003	0,146
GLCM_Entropy_log2_JointEntropy	r	0,719	1,000	-0,317	0,090
	p	<0,001	.	0,003	0,410
GLRLM_SRLGE	r	-0,313	-0,317	1,000	0,022
	p	0,003	0,003	.	0,842
GLRLM_LRLGE	r	0,158	0,090	0,022	1,000
	p	0,146	0,410	0,842	.

Spearman korelasyon testi

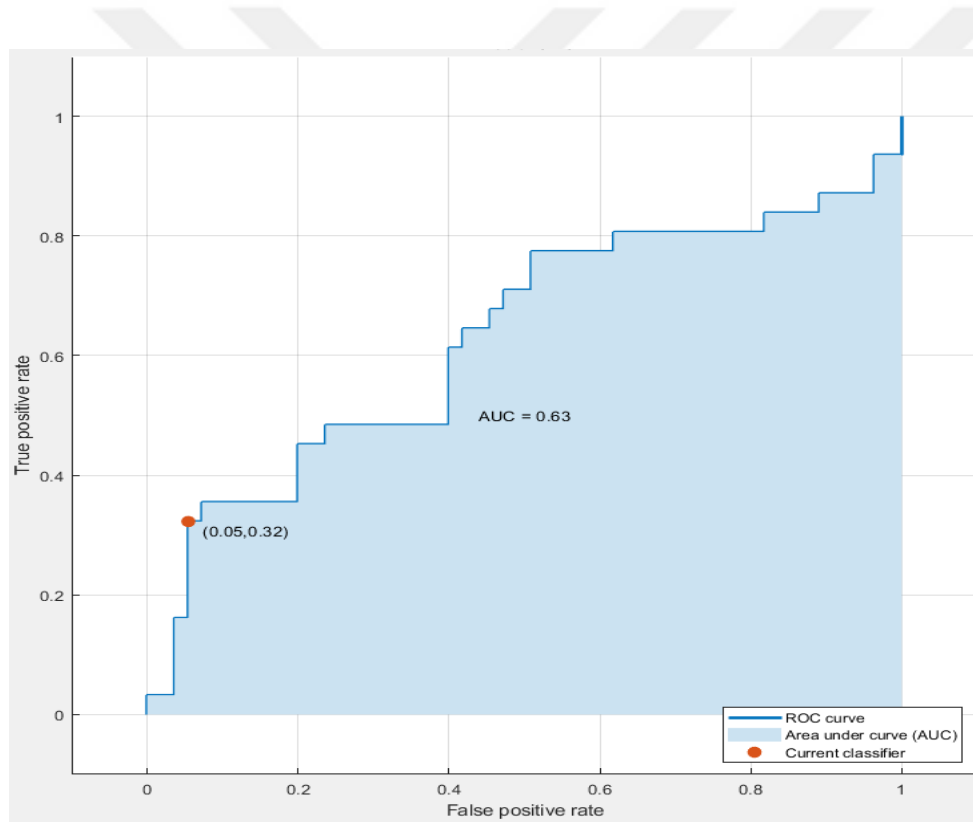
Yapılan tekli analizlerde GLRLM_SRLGE değeri eşik değerin altında olması ile SHAPE_Volume_vx, GLCM_Entropy_log2_JointEntropy ve GLRLM_LRLGE değerlerinin eşik değerinin üstünde olması lenf nodu metastaz varlığını saptamada anlamlı olduğu görülmüştür. Lenf nodu metastazını saptama durumu ile ilişkili doku analiz verilerinin lojistik regresyon analizi tablo 21’ de gösterilmektedir. Bu doku analiz verileri çoklu analizde değerlendirildiğinde SHAPE_Volume_vx doku analiz parametresi anlamlılığını korumuş olup (p=0,022), diğer doku analiz parametreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmamıştır (p değerleri >0,05). SHAPE_Volume_vx eşik değerinin üzerinde olanlarda lenf nodu metastaz varlığı 4,7 kat daha fazla görülmektedir. (OR=4,739 %95 GA=1,251-17,959)

Tablo 21. Lenf nodu metastazını saptama durumu ile ilişkili doku analizlerinin lojistik regresyon analizi

Lenf nodu metastaz varlığı	p	OR	% Alt Sınır	Üst Sınır
GLRLM_SRLGE	0,085	2,577	0,876	7,583
SHAPE_Volume_vx	0,022	4,739	1,251	17,959
GLCM_Entropy_log2_JointEntropy	0,868	0,894	0,237	3,367
GLRLM_LRLGE	0,120	2,399	0,797	7,219

Makine öğrenmesi için istatistik analizlerde lenf nodu metastazı varlığıyla ilişkili olduğu gösterilen veriler, lenf düğümü metastaz varlığını tahmin modelleri oluşturmak için MATLAB R2020a (Math-Works, Natick, Massachusetts) programına aktarılarak iki farklı makine öğrenmesi sınıflandırma öğrenen modeli kullanılmıştır. ROC analizi ve eğri altında kalan alan performans değerlendirilmesi için kullanılmıştır. En iyi tahmin olasılığı %72,1 ile Fine Gaussian SVM makine öğrenmesi modeline ait olup veriler Grafik 5’te sunulmuştur (EAA: 0,63)

Grafik 5. Fine Gaussian SVM makine öğrenmesi modeline ait ROC eğrisi



Doku analizi parametreleri ile perinodal invazyon varlığı ilişkilerine bakılmış olup yalnızca GLRLM_LRLGE ile perinodal invazyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgular, Tablo 22’de sunulmuştur ($p=0,029$). Perinodal invazyon varlığında GLRLM_LRLGE veri değerleri perinodal invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 22. Perinodal invazyon varlığı ile anlamlı ilişki saptanan doku analizi parametresi

	Lenf nodu metastazı yok		Lenf nodu metastazı var		P*
	Mean Rank	Sum of Ranks	Mean Rank	Sum of Ranks	
GLRLM_LRLGE	36,68	2017,50	48,90	1222,50	0,029

*Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

ALN metastazı meme kanser tanılı hastalarda en önemli prognostik faktörlerden birisidir. ALN tutulumun değerlendirilmesi meme kanseri evrelendirilmesi, cerrahi tedavi planlaması ve sistemik tedavi ihtiyacının belirlenmesi açısından bir gereklilik olup kritik öneme sahiptir. Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ALN metastaz varlığının değerlendirilmesinde sınırlı bir etkisi vardır. ALN metastaz varlığının belirlenmesi için kullanılan yöntemler SLNB ve ALND'dir. Her iki yöntemde invaziv olup değişik sıklıkta parestezi, seroma, lenfödem ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (85–87). Ayrıca bazı çalışmalar özellikle kliniği olmayan erken evre meme kanserli hastalarda yapılan ALND'nin %10-30 arasında pozitif sonuç verdiğini ve diğer işlemlerin gereksiz olduğunu belirtmektedir (88,89).

Doku analizi dijital tıbbi görüntülerden doku karakterizasyonu açısından önemli olan tümör içi heterojenite hakkında bilgi veren çok sayıda verilerin elde edilmesi işlemidir.

Çalışmamızın amacı, ameliyat öncesinde meme MRG görüntülerine dayalı olarak ALN metastazını invaziv olmayan bir yöntemle öngörmek için bir radyomik modeli geliştirmektir.

Bizim çalışmamızda 1.5 T MRG sistemi aracılığıyla elde edilen ve meme tümörlerinin daha net izlendiği postkontrast yağ baskılı T1A görüntüleri kullanıldı. Bu görüntüler üzerinden primer tümör dokusu 2D manual segmentasyon yapılarak LIFEx programı aracılığıyla histogram ve doku analiz parametrelerini elde edildi. Çalışmamızda meme MRG’de doku analizi ile Luminal A ve HER2+ grubun diğer moleküler alt tiplerden ayırt edilmesinde GLZLM_HGZE ve GLZLM_GLNU verilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Bizim çalışmamızda lenf nodu metastaz varlığı ile primer meme tümör dokusunun histogram özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İkinci dereceden istatistik özellikler ve volüm özellikleri değerlendirildiğinde 4 özellik (GLRLM_SRLGE, GLRLM_LRLGE, GLCM_Entropy_log2 ve Shape_Volume_vx) ile ALN metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak çoklu lojistik regresyon analizi sonrasında SHAPE_Volume_vx anlamlılığını korumakla birlikte diğer parametreler anlamlı bulunmamıştır. ALN metastaz varlığı ile anlamlı ilişkisi olan radyomik verileri MATLAB R2020a programına aktararak makine öğrenmesi aracılığıyla tahmin modeli oluşturulmuştur. Fine Gaussian SVM modelinde doğru tahmin olasılığı %72,1 olarak hesaplanmıştır (AUC:0.63). Ayrıca çalışmamızda GLRLM_LRLGE veri değerinin perinodal invazyon varlığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Chai ve arkadaşları 120 hastalı seride; preoperatif meme MRG incelemesi üzerinden elde edilen radyomik verilerle ALN metastaz varlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (90) Bu çalışmada kontrastlı serilerden elde edilen doku analiz parametrelerinden sadece GLCM (‘Angular second moment’) anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada kontrastlı serilerle kontrast önceki T1A, T2A ve DWI sekanslar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Liu ve arkadaşları 163 hastalı seride; primer meme tümörünün klinikopatolojik özellikleri ile birlikte ameliyat öncesi kontrastlı meme MRG serilerinde tümör içi ve çevresinden yapılan ölçümlerden elde edilen radyomik özelliklerle ALN metastazını tahmin etmeyi amaçlamıştır (91). Bu çalışmada histolojik derece ile ALN metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmışken hasta yaşı, tümörün histolojik ve moleküler alt tipleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer ilişki bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 3D ROI ile hem tümör içi hemde tümör çevresi ölçüm alanına dahil edilmiştir. LIFEx3.42 ve MATLAB 2017b kullanılarak her hasta için toplamda 590 radyomik özellik (8 şekil özelliği, 54 histogram özelliği ve 192 doku analiz özellikleri) elde edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda bizim çalışmamızdan farklı olan 4 özellik (GLCM_Entropy (log10), NGLDM_Contrast, NGLDM_Coarseness ve L5S5’ten sonra Laws_Skewness) ALN metastaz varlığını öngörmeye anlamlı bulunmuştur. Sadece radyomik verilerin kullanıldığı tahmin

modelinde AUC:0,806 iken radyomik özelliklerle birlikte klinikopatolojik özelliklerinin kombinasyonu kullanıldığında AUC:0,869'dır. Bu çalışma radyomik özelliklerle birlikte klinikopatolojik özelliklerin kullanılması ve tümör çevresindeki dokunun ölçüm alanına dahil edilmesinin tahmin performansını arttırdığı göstermiştir.

Liu ve arkadaşları (92) 164 hastalı prospektif çalışmada; dinamik kontrastlı meme MRG incelemesinden elde edilen hem histogram, şekil ve doku özellikleri hem de bizim çalışmamızdan farklı olarak farmamokinetik kinetik özelliklerinden yararlanarak SLN metastazını preoperatif öngörmeye hedeflemişlerdir. Bu çalışmada 3.0 T MRG sistemi ile kullanılarak oluşturulan görüntüler özel nicel analiz yazılımı (Omni Kinetics) ile değerlendirilmiş olup 396 radyomik özellik elde edilmiştir. Yedi radyomik özellikten oluşan (Sum Entropy, Compactness-1, Inertia, Cluster Prominence, Correlation, GLCM Entropy, Kurtosis) modelin SLN metastazını öngörmeye etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada farmakokinetik özellikler ile radyomik özelliklerin birlikte olduğu modelin SLN metastazını öngörmeye daha etkili olduğu istatistiksel olarak görülmüştür.

Han ve arkadaşları 411 tanılı retrospektif çalışmada; 1.5 T MRG sistemi ile edilen meme MRG'de yağ baskılı T1A görüntüler üzerinden el ile ROI segmentasyonu yapılarak bir açık kaynak yazılımla (Pyradiomics) çıkarılan 808 radyomik özellik kullanılmıştır (93). Bu çalışmanın amacı meme kanserinin ALN metastazını öngörmek için bir radyomik modeli geliştirmektir. Bunun için kullanılan modelde 3 birinci dereceden özellik (Median, Range ve Robus mean absolute deviation), 1 şekil özelliği (yüzey alanı hacim oranı) ve 8 doku analiz özelliği (GLCM_Entropi, GLCM_IMC, GLCM_Sum entropy, GLCM_Sum average, GLSZM_SZNN_HLL, GLSZM_SZNN_LHH, HLSZM_LALGLE ve GLRLM_SRE) yer almaktadır. Yazarların geliştirdikleri bu model ile preoperatif ALN metastazını öngörme yeteneğinin yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda önemli bilgiler elde etmemize rağmen çalışmamızın birkaç kısıtlılığı mevcuttur. Bunlardan ilki retrospektif bir çalışma olarak hastane PACS sisteminde kayıtlı farklı piksel ve FOV boyutlarında görüntülerin çalışmada kullanılmasıdır. Piksel boyutlarında tekrar ayarlama, gri seviye ayrıklaştırılması ve normalizasyonu teknikleri kullanılarak bu kısıtlılık belli bir oranda giderilmeye çalışılmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda görüntü elde etme, ROI segmentasyonu, özellik çıkarma ve özellik seçimiyle ilgili bir fikir birliği sağlanamamış olması önemli bir kısıtlılık nedenidir. Bizim çalışmamızda uygulaması kolay ve hızlı olduğu için 2D ROI segmentasyonu manuel olarak

yapılmıştır. Ancak bazı çalışmalarda otomatik segmentasyon yöntemlerinin daha doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar elde ettiği gösterilmiştir (94,95). Ayrıca bazı çalışmalar tümör dokusunun 3D segmentasyonun tümör hakkında daha fazla bilgi verdiğini savunmaktadır (96). Buna karşın Arefan ve arkadaşları ile Ahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda 2D ve 3D analizler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (97,98). Özellik çıkarmak için birçok yöntem mevcut olmakla birlikte biz LIFEx programı aracılığıyla görüntü istatistiği tabanlı yöntemleri kullandık. Standartize edilmiş bir yöntem olmaması çalışmalarda farklı veriler elde edilmesine neden olmaktadır. Bu da elde edilen bulguların değerlendirilmesi ve daha önceki literatürler ile karşılaştırılmasında güçlükler neden olmaktadır.

Diğer bir kısıtlılık ise çalışmamızın tek merkezli olması ve görece az sayıda hasta grubunun çalışmaya dahil olmasıdır. Bu kısıtlılığın giderilmesi için çok merkezli ve daha büyük bir hasta grubu ile standardize yöntemlerle planlanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Meme tümörlerin ve aksiller lenf nodu metastaz varlığının tespitinde kullanılan altın standart yöntem eksizyonel veya trucut biyopsi ile histopatolojik tanıdır. Son yıllarda görüntüleme yöntemleri ve bunları kullanan doku analiz yöntemlerinde yaşanan teknolojik gelişmeler sayesinde bu alanda yeni bilgiler elde edilmektedir. Biz çalışmamızda preoperatif meme MRG'den elde edilen doku analiz özelliklerinin ALN metastaz varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Ayrıca makine öğrenmesi aracılığıyla %72,1 doğru tahmin olasılığı olan model oluşturduk. Bu ve benzeri çalışmalar sonucunda oluşturulan modeller ALN metastazını preoperatif öngörmek için, tedavi planlamasında, gereksiz ALND ve SLNB'yi önlemesi açısından yardımcı olabilir. Örneklem grubunun küçük olması, tek merkezli bir çalışma olması ve özellikler doku analizi için standart bir yöntemin olmaması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarıdır. Meme malign tümörlerinde doku analizi yöntemleriyle elde edilen verilerin geçerliliğinin doğrulanabilmesi, altın standart yöntem olabilmesi ve referans değerler elde edilebilmesi için çok merkezli, geniş hasta gruplarında standardize edilmiş yöntemlerle planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. D'Orsi CJ SE, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BIRADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th Edition, American College of Radiology, Reston, VA, USA, 2013.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
3. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. Haziran 2020;295(3):500-15.
4. Qiu S-Q, Zeng H-C, Zhang F, Chen C, Huang W-H, Pleijhuis RG, vd. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound. *Sci Rep*. Ağustos 2016;6(1):21196.
5. Kolarik D, Pecha V, Skovajsova M, Zahumensky J, Trnkova M, Petruzela L, vd. Predicting axillary sentinel node status in patients with primary breast cancer. *Neoplasma*. 2013;60(3):334-42.
6. Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e85-100.
7. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, vd. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 15 Ağustos 2018;78(16):4786-9.
8. Chitalia RD, Kontos D. Role of texture analysis in breast MRI as a cancer biomarker: A review. *J Magn Reson Imaging JMRI*. Nisan 2019;49(4):927-38.
9. Dong Y, Feng Q, Yang W, Lu Z, Deng C, Zhang L, vd. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol*. Şubat 2018;28(2):582-91.
10. Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *Breast Edinb Scotl*. Şubat 2020;49:74-80.
11. Skandalakis JE, Gray SW, Ricketts R, Skandalakis LJ. Embryology for surgeons: the embryological basis for the treatment of congenital anomalies. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
12. Hens JR, Wysolmerski JJ. Key stages of mammary gland development: molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland. *Breast Cancer Res*. 2005;7(5):220-4.
13. Bistoni G, Farhadi J. Anatomy and Physiology of the Breast. İçinde: Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques. 2015. s. 479-85.
14. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surgery* 2013;31:11-14.

15. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Research* 2002;4(5):197–201.
16. Evans GRD, Hall-Findley EJ. History and anatomy. In: GRD Evans, EJ Hall-Findley (eds), *Aesthetic and Reconstructive Surgery of the Breast*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010.
17. Botti G. Cenni di Anatomia Chirurgica e di Fisiopatologia della Regione Mammaria. In: G Botti (ed.), *Mastoplastiche Estetiche Atlante di Chirurgia Plastica Pratica*. Florence: SEE; 2004.
18. Sabel MS, Anatomy and physiology of the breast. In: MS Sabel (ed.), *Essentials of Breast Surgery*. St Louis, MO: Mosby Elsevier; 2009.
19. Boehm KA, Nahai F. Applied anatomy of the breast. In: F Nahai (ed.), *The Art of Aesthetic Surgery Principles and Techniques* (2nd edn). St Louis, MO: Quality Medical Publishing; 2011.
20. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2012 Jul-Aug;1(4):533-57.
21. Musumeci G, Castrogiovanni P, Szychlińska MA, Aiello FC, Vecchio GM, Salvatorelli L, Magro G, Imbesi R. Mammary gland: From embryogenesis to adult life. *Acta Histochem*. 2015 May-Jun;117(4-5):379-85.
22. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013 Jan;26(1):29-48.
23. Stone K, Wheeler A. A Review of Anatomy, Physiology, and Benign Pathology of the Nipple. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(10):3236-40.
24. Inman JL, Robertson C, Mott JD, Bissell MJ. Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*. 2015 Mar 15;142(6):1028-42.
25. Zhu W, Nelson CM. Adipose and mammary epithelial tissue engineering. *Biomatter*. 2013 Jul-Sep;3(3).
26. Muschler J, Streuli CH. Cell-matrix interactions in mammary gland development and breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010 Oct;2(10):a003202.
27. Brinkman RJ, Hage JJ. Andreas Vesalius' 500th Anniversary: First Description of the Mammary Suspensory Ligaments. *World J Surg*. 2016 Sep;40(9):2144-8.
28. Mescher, Anthony L. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas Thirteenth edition, McGraw-Hill 2013.
29. 20-Breast-fact-sheet.pdf [İnternet]. [a.yer 28 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
30. Keskinkılıç ve Türkyılmaz - YAYIN KOORDİNATÖRLERİ.pdf [İnternet]. [a.yer 16 Ekim 2021]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf.

31. Breast Cancer Risk Factors [İnternet]. Breastcancer.org. 2021 [a.yer 29 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.breastcancer.org/risk/factors>
32. Breast Cancer Risk Factors You Can't Change [İnternet]. [a.yer 29 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>
33. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Aile öyküsü için seçilmemiş vaka serisinde saptanan BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları ile ilişkili ortalama meme ve yumurtalık kanseri riskleri: 22 çalışmanın birleşik analizi. *Ben J Hum Genet*'im. 2003; 72 :1117–1130.
34. Masood S. Breast Cancer Subtypes: Morphologic and Biologic Characterization. *Womens Health*. 2016;12(1):103-19. <https://doi.org/10.2217/2Fwhe.15.99>.
35. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017;50(1):33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>.
36. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol*. 2019;46(2):121-32. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.03.002>.
37. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020;49(1):87-92. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.11.002>.
38. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*. 2018;13(3):325-38. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.004>.
39. Dumitru A, Procop A, Iliesiu A, Tampa M, Mitache L, Costache M, et al. Mucinous Breast Cancer: a Review Study of 5 Year Experience from a Hospital-Based Series of Cases. *Maedica (Buchar)*. 2015;10(1):14-8.
40. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. Ocak 2020;27(1):27-35.
41. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–752.
42. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684–1691.
43. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160–1167.
44. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triplenegative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24:157–167.
45. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest*. 2008;26:1–10.
46. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International expert consensus on the primary

therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24:2206–2223.

47. Prat A, Carey LA, Adamo B, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within her2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju152.

48. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015;20:474–482.

49. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:732.

50. Breast Cancer Staging [Internet]. American College of Surgeons. [a.yer 15 Ocak 2022]. Erişim adresi: <http://www.facs.org/education/patient-education/skills-programs/breast-cancer/breast-cancer-types/cancer-staging>

51. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, vd. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.

52. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham P. Treatment of Breast Cancer. *AFP*. 01 Haziran 2010;81(11):1339-46.

53. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. Haziran 2020;295(3):500-15.

54. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237(5):732–738; discussion 738–739.

55. Caudle AS, Cupp JA, Kuerer HM. Management of axillary disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23(3):473–486.

56. Abass MO, Gismalla MDA, Alsheikh AA, Elhassan MMA. Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer: Efficacy and Complication in Developing Countries. *J Glob Oncol*. 03 Ekim 2018;4:JGO.18.00080.

57. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. 01 Haziran 2020;295(3):500-15.

58. Lymph Node Surgery for Breast Cancer | American Cancer Society [Internet]. [a.yer 15 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/lymph-node-surgery-for-breast-cancer.html>

59. Kolarik D, Pecha V, Skovajsova M, Zahumensky J, Trnkova M, Petruzalka L, vd. Predicting axillary sentinel node status in patients with primary breast cancer. *Neoplasma*. 2013;60(3):334-42.

60. Brar P, Jain S, Singh I. Complications of Axillary Lymph Node Dissection in Treatment of Early Breast Cancer: A Comparison of MRM and BCS. *Indian J Surg Oncol*. Haziran 2011;2(2):126-32.

61. American College of Radiology. The ACR breast imaging reporting and data system

(BI-RADS).

62. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS Lexicon for US and Mammography: Interobserver Variability and Positive Predictive Value. *Radiology*. 01 Mayıs 2006;239(2):385-91.
63. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, Kerlikowske K, Lehman CD, Smith RA, vd. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Internal Medicine*. 01 Mayıs 2019;179(5):658-67.
64. BIRADS-Reference-Card.pdf [İnternet]. [a.yer 08 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS-Reference-Card.pdf>
65. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, 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;215:267-79.
66. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, vd. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 20 Kasım 2005;23(33):8469-76.
67. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181: 619-26.
68. R. A. Smith, "The evolving role of MRI in the detection and evaluation of breast cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 13, pp. 1362–1364, 2007.
69. ACS Breast Cancer Early Detection Recommendations [İnternet]. [a.yer 13 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html>
70. Thomassin-Naggara I, Trop I, Lalonde L, David J, Péloquin L, Chopier J. Tips and techniques in breast MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 01 Kasım 2012;93(11):828-39.
71. Breast MRI for Screening [İnternet]. *Breastcancer.org*. 2016 [a.yer 13 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mri/screening>
72. Balcı P. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknik, Tanı Kriterleri ve Yeni Gelismeler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:39-49.
73. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology*. 2007;244(3):672-91.
74. Kuhl CK. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-78.
75. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, vd. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. Kasım 2012;30(9):1234-48.
76. Li Q, Ye ZX. [Radiomics: the process and applications in tumor research]. *Zhonghua*

Zhong Liu Za Zhi. 23 Kasım 2018;40(11):801-4.

77. Alic L, Niessen WJ, Veenland JF. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review. *PLoS One* 2014;9: e110300.
78. Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013;108:479–85.
79. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clinical Radiology*. 01 Aralık 2004;59(12):1061-9.
80. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European radiology experimental*. 2018;2(1):36.
81. Nyflot MJ, Yang F, Byrd D, Bowen SR, Sandison GA, Kinahan PE. Quantitative radiomics: impact of stochastic effects on textural feature analysis implies the need for standards. *J Med Imaging* 2015;2:041002.
82. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. Şubat 2016;278(2):563-77.
83. Renee Cattell¹, Shenglan Chen¹ and Chuan Huang Robustness of radiomic features in magnetic resonance imaging: review and a phantom study. *Visual Computing for Industry, Biomedicine, and Art* (2019) 2:19.
84. Schwier M, van Griethuysen J, Vangel MG, Pieper S, Peled S, Tempany C et al (2019) Repeatability of multiparametric prostate MRI radiomics features. *Sci Rep* 9(1):9441.
85. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, vd. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 01 Ağustos 2010;102(2):111-8.
86. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. Mayıs 2013;14(6):500-15.
87. Liu C, Guo Y, Shi J, Sheng Y. Late morbidity associated with a tumour-negative sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. Haziran 2009;45(9):1560-8.
88. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronisky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. Ekim 2002;9(8):745-53.
89. Mincey BA, Bammer T, Atkinson EJ, Perez EA. Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. *Arch Surg*. Temmuz 2001;136(7):779-82.
90. Chai R, Ma H, Xu M, Arefan D, Cui X, Liu Y, vd. Differentiating Axillary Lymph Node Metastasis in Invasive Breast Cancer Patients: A Comparison of Radiomic Signatures From Multiparametric Breast MR Sequences. *J Magn Reson Imaging*. Ekim 2019;50(4):1125-32.

91. Liu C, Ding J, Spuhler K, Gao Y, Sosa MS, Moriarty M, vd. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer by radiomic signatures from dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. Ocak 2019;49(1):131-40.
92. Liu M, Mao N, Ma H, Dong J, Zhang K, Che K, vd. Pharmacokinetic parameters and radiomics model based on dynamic contrast enhanced MRI for the preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Cancer Imaging*. 15 Eylül 2020;20:65.
93. Han L, Zhu Y, Liu Z, Yu T, He C, Jiang W, vd. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Eur Radiol*. Temmuz 2019;29(7):3820-9.
94. de Hoop B, Gietema H, van Ginneken B, Zanen P, Groenewegen G, Prokop M. A comparison of six software packages for evaluation of solid lung nodules using semi-automated volumetry: what is the minimum increase in size to detect growth in repeated CT examinations. *Eur Radiol*. Nisan 2009;19(4):800-8.
95. Jung SC, Choi SH, Yeom JA, Kim J-H, Ryoo I, Kim SC, vd. Cerebral Blood Volume Analysis in Glioblastomas Using Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MRI: A Comparison of Manual and Semiautomatic Segmentation Methods. *PLOS ONE*. 08 Ağustos 2013;8(8):e69323.
96. Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol*. Şubat 2013;82(2):342-8.
97. Arefan D, Chai R, Sun M, Zuley ML, Wu S. Machine learning prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer: 2D versus 3D radiomic features. *Med Phys*. Aralık 2020;47(12):6334-42.
98. Ahn SJ, Kim JH, Park SJ, Han JK. Prediction of the therapeutic response after FOLFOX and