



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ SONRASI RADYOLOJİ VE PATOLOJİ
YANITLARI ARASINDAKİ UYUMU, PATOLOJİK TAM YANITI
ETKİLEYEN OLASI PARAMETRELERİN TEDAVİ ÖNCESİ
MRG İNCELEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUSTAFA ENES MISIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erkin Arıbal

İSTANBUL - 2023



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ SONRASI RADYOLOJİ VE PATOLOJİ
YANITLARI ARASINDAKİ UYUMU, PATOLOJİK TAM YANITI
ETKİLEYEN OLASI PARAMETRELERİN TEDAVİ ÖNCESİ
MRG İNCELEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUSTAFA ENES MISIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erkin Arıbal

İSTANBUL – 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Mustafa Enes Mısır
Temmuz 2023



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana yardımcı olan, akademik açıdan beni her zaman iyiye ve doğruya yönlendiren, hayat tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, tez asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Erkin Arıbal' a emekleri için sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca her türlü problemimle ilgilenen, akademik açıdan tavsiyelerine önem verdiğim, fikirlerimi her zaman önemseyen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Simay Altan Kara' ya teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ercan Karaarslan' a, Prof. Dr. Alp Dinçer' e, Prof. Dr. Füsün Taşkın' a, Prof. Dr. Gül Esen İçten' e, Prof. Dr. Özlem Saygılı' ya, Prof. Dr. Eşref Kızılkaya' ya, Prof. Dr. Koray Güven' e, Doç. Dr. Deniz Aliş' e, Uz. Dr. Merve Hayretçi' ye, Uz. Dr. Aylin Altan Kuş'a ve Uz. Dr. Cem Burak Kalaycı'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen dostum Uz. Dr. Bülent Aslan' a teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle iyi insan olma bilinci ile beni yetiştiren, çevreme her zaman faydalı ve yararlı bir insan olmamı teşvik eden, eğitimime her zaman önem veren, bugüne ulaşmamdaki en büyük pay sahibi değerli anneme ve babama, sevgisini her zaman hissettiğim canım kardeşlerime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma yeni bakış açıları katan, aldığım her kararda yanımda olan ve beni cesaretlendiren, hayat arkadaşım ve çok değerli eşim Dr. Ayşenur Şahin' e sonsuz sevgi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
KISALTMALAR LİSTESİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.x
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER.....	8
2.1 Meme Kanseri.....	8
2.1.1 Meme kanseri epidemiyolojisi	8
2.1.2 Meme kanseri etiyolojisi	11
2.1.3 Meme tümörleri.....	13
2.1.3.1 İnvaziv olmayan meme karsinomu.....	17
2.1.3.2 İnvaziv meme karsinomu	22
2.1.4 Meme kanserinde moleküler alt tipler	30
2.1.4.1 Luminal alt tipler	30
2.1.4.2 HER-2 pozitif alt tipler.....	31
2.1.4.3 Bazal benzeri alt tipler	32
2.1.5 Meme kanserinde evreleme	32
2.1.5.1 Anatomik evreleme	33
2.1.5.2 Primer tümör (T)	34
2.1.5.3 Bölgesel lenf nodu (N)	35
2.1.5.4 Metastaz (M)	37
2.1.6 Meme kanserinde tedavi.....	37

2.1.6.1	Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi	37
2.1.6.2	Meme kanserinde adjuvan kemoterapi	39
2.1.6.3	Meme kanserinde cerrahi	40
2.1.6.4	Meme kanserinde radyoterapi	45
2.2	Meme MRG	46
2.2.1	Meme MRG değerlendirme	50
2.2.1.1	Meme fibroglandüler doku yoğunluğu	53
2.2.1.2	Arka plan kontrastlanması	53
2.2.1.3	Lezyonların sınıflandırılması	54
2.2.1.4	Aksilla değerlendirme	55
2.2.1.5	Diğer bulgular	56
2.2.2	Difüzyon MRG	56
2.2.3	Kemoterapi esnasında tümör cevabının MRG ile değerlendirilmesi	57
2.2.4	MKC' ye aday hastalarda NAKT sonrası ameliyat öncesi MRG değerlendirme	58
2.2.5	Ameliyat öncesi pTY' nin MRG ile değerlendirilmesi	59
3	GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1	Çalışma Tasarımı	61
3.2	Çalışma Protokolü	64
3.2.1.	Meme MRG protokolü	64
3.2.2	Meme MRG değerlendirilmesi	66
3.2.3	Meme MRG görüntüleri üzerinden ADC analizi	72
3.2.4	Silik zemin boyanması olan hastalarda kantitatif değerlendirme	72
3.2.5	Biyopsi patoloji raporlarının değerlendirilmesi	73
3.2.6	Cerrahi sonrası patoloji raporlarının değerlendirilmesi	73
3.2.7	İstatistiksel analiz	74

4 BULGULAR	75
4.1 Hasta sayıları ve lezyonların radyolojik ve patolojik özellikleri.....	75
4.2 Radyolojik ve patolojik yanıtların karşılaştırılması.....	78
4.3 Aksilla radyoloji ve patolojisinin karşılaştırılması.....	88
4.4 Radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyum ile lezyonların radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	90
4.5 Moleküler alt tipleri ile radyolojik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	95
4.6 Silik zemin boyanması.....	99
5 OLGU ÖRNEKLERİ	102
6 TARTIŞMA	105
7 SONUÇ	112
8 KAYNAKLAR	113
9 EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 7
EK 1 Özgeçmiş	137
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	

KISALTMALAR

ACR	American Collage of Radiology
ADC	Apperent Diffusion Co-efficient
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
APK	Arka Plan Kontrastlanması
CRT	Conformal Radiotherapy
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DFS	Disease Free Survival (Hastalıksız yaşam süresi)
DKİS	Duktal Karsinoma in-situ
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Östrojen Reseptörü
FGD	Fibroglandüler Doku
HR	Hormon Reseptörü
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
KOK	Kitlesel Olmayan Kontrastlanma
LAR	Lumen Androgen Receptor
LAP	Lenfadenopati
LKİS	Lobüler Karsinoma in-situ
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NST	Non-specified Tumor
PR	Progesteron Reseptörü
pTY	Patolojik Tam Yanıt
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	Region of Interest
SEER	Surveyans, Epidemioloji, End-Result
TDLU	Terminal Duktalobüler Ünite

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 2020 yılında her iki cinsiyet için en yaygın kanser türleri ve mortalite oranlarının dağılımı.....	9
Şekil 2. 2020 yılında kadın cinsiyet için en yaygın kanser türleri ve mortalite oranlarının dağılımı.....	10
Şekil 3. Türkiyede kadınlarda en sık görülen kanserlerin tüm yaş gruplarındaki dağılımı	10
Şekil 4. DCİS’ dan invaziv karsinoma ilerlemenin şematik gösterimi.....	13
Şekil 5. LKİS şematik gösterimi.....	23
Şekil 6. İnflamatuvar meme tedavi algoritması.....	29
Şekil 7. Çalışmadaki hasta şeması.....	62
Şekil 8. Silik zemin parankim boyanması oranı için eğri altında kalan alan.....	99
Şekil 9. Silik zemin boyanması olan hastada boyanan alandan ve normal parankimden yapılan ölçüm I.....	102
Şekil 10. Silik zemin boyanması olan hastada boyanan alandan ve normal parankimden yapılan ölçüm II	103
Şekil 11. Silik zemin boyanması olan hastada boyanan alandan ve normal parankimden yaptığımız ölçüm III.....	104

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması	14
Tablo 2. Anatomik evreleme	34
Tablo 3. Primer tümör anatomik evreleme: klinik ve patolojik	34
Tablo 4. Anatomik bölgesel lenf nodu evrelemesi	36
Tablo 5. Uzak metastazlar anatomik evreleme.....	37
Tablo 6. ACR 5.basım BIRADS MRG bulguları.....	50
Tablo 7. RECIST kriterleri	60
Tablo 8. Lezyon parametre verilerine ulaşılan ve ulaşılamayan hasta sayıları.....	63
Tablo 9. <i>Cohen's kappa</i> değerleri ve istatistiksel anlamları.....	74
Tablo 10. Lezyonların NAKT öncesi MRG özellikleri.....	75
Tablo 11. Histopatolojik sonuçlara göre tümör tipleri	77
Tablo 12. Moleküler alt tiplere göre tümörler	77
Tablo 13. Tedavi sonrası radyoloji ve patoloji yanıtlarının karşılaştırılması.....	78
Tablo 14. Tedavi sonrası radyoloji ve patoloji yanıtlarının RECIST kriterlerine göre karşılaştırılması	79
Tablo 15. RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar.....	79
Tablo 16. Patoloji ve radyolojide tam yanıtların karşılaştırılması	80
Tablo 17. Patoloji ve radyolojide >%90 ve <%90 yanıt veren hasta gruplarının karşılaştırılması	80
Tablo 18. Patoloji ve radyolojide tama yakın yanıtların karşılaştırılması.....	81
Tablo 19. Moleküler alt gruplara göre patolojik yanıtlar	82
Tablo 20. Moleküler alt gruplarda (moleküler alt tip sınıflaması 2) RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar.....	83
Tablo 21. RECIST kriterlerine göre pTY' nin NAKT öncesi MRG incelemesinde lojistik regresyon metodu ile değerlendirilmesi.....	83
Tablo 22. Kitlesel tümörlerde RECIST kriterlerine göre pTY' nin NAKT öncesi MRG incelemesinde lezyon boyutu ve ADC değerleri ile kıyaslanması.....	84
Tablo 23. Dikotomik patolojik yanıtlar ile dikotomize edilmiş radyolojik özelliklerin lojistik regresyon yöntemi ile değerlendirilmesi.....	85

Tablo 24. Kitlesel tümörlerde dikotomize patolojik yanıtların NAKT öncesi MRG incelemesinde lezyon boyutu ve ADC ölçümleri ile kıyaslanması.....	86
Tablo 25. RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar ile Ki-67 arasındaki ilişki....	86
Tablo 26. Dikotomik patolojik yanıtlar ile Ki-67 değerlerinin karşılaştırılması ..	87
Tablo 27. Kitlesel lezyon boyutu ve ADC değerlerinin kitlerde nekroz ve kitle çevresi ödem ile karşılaştırılması	88
Tablo 28. Cerrahi sonrası aksillada patolojik lenf nodu durumu ile NAKT öncesi MRG’de aksillada izlenen lenf nodu boyutu ile ilişkisi.....	89
Tablo 29. MRG’ de aksiller tam yanıtın cerrahi bulgular ile karşılaştırılması.....	89
Tablo 30. NAKT sonrası kitlesel lezyonların büyük boyutları ile ameliyat sonrası patolojide saptanan rezidü tümör boyutlarının kıyaslanması.....	90
Tablo 31. Radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyumun (hem RECIST hem de dikotomik yanıtlara göre) dikotomize radyolojik özellikler ile kıyaslanması.....	91
Tablo 32. Kitlesel lezyonlarda NAKT sonrası radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyum ile kitlesel lezyon boyutları ve ADC değerleri arasındaki ilişki.....	92
Tablo 33. Radyoloji ve patoloji yanıtları arasında uyum olan ve olmayan hastalarda NAKT sonrası MRG incelemede kontrastlanma / boyanma tipleri	93
Tablo 34. NAKT sonrası MRG’ de tam yanıt izlenmemiş olguların kitlesel ve kitlesel olmayan kontrastlanmaların patolojik yanıtlar ile korelasyonu.....	93
Tablo 35. Kitlesel olmayan kontrastlanma tiplerinin patolojik yanıtlara göre dağılımı.....	94
Tablo 36. Tedavi öncesi aksillada LAP varlığı ile dikotomik radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyumun karşılaştırılması.....	95
Tablo 37. NAKT öncesi MRG incelemede kitlesel lezyonların boyutları ve ADC değerleri ile moleküler alt tiplerin (moleküler alt tip 1) karşılaştırılması	96
Tablo 38. NAKT öncesi MRG’ de izlenen dikotomik özelliklerin lojistik regresyon metodu ile moleküler alt tipler ile karşılaştırılması.....	98
Tablo 39. Silik zemin parankim boyanması oranı için eğri altındaki kalan alan	100
Tablo 40. Silik zemin parankim - boyanması oranı için optimum kesim değeri	100
Tablo 41. Silik zemin parankim boyanması oranı ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması.....	100

ÖZET

Amaç : Bu retrospektif çalışmada NAKT almış ve ardından opere olmuş meme kanserli hastalarda; pTY' nin NAKT öncesi meme MRG ile öngörülmesi ve radyoloji - patoloji yanıtları arasında uyum izlenen ve izlenmeyen hasta gruplarında NAKT öncesi MRG ile tümörlerin radyolojik özellikleri arasındaki farkların belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Biyopsi sonrası meme kanseri tanısı almış, ardından NAKT uygulanmış 450 hastanın verileri çalışma için taranmıştır. NAKT öncesi ve/veya sonrası MRG verilerine ulaşamadığımız 178 hasta çalışmadan dışlanmış olup, kalan 272 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve dahil edilen hastaların 259' unun ameliyat sonrası patoloji sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Hastaların lezyonları NAKT öncesi MRG incelemesiyle BI-RADS kriterleri lezyon özelliklerine göre değerlendirilmiş, ROI (Region of Interest) ile ADC haritasında lezyondan ölçümler yapılmış, hem lezyonların hem de aksiller lenf nodlarının büyük boyutları ölçülmüştür. Biyopsi sonrası patoloji değerlendirmelerinden lezyonların moleküler alt tipleri, histolojik tipleri, Ki-67 proliferasyon indeksi değerleri not edilmiştir. Tedavi sonrasında MRG incelemesi ile radyolojik yanıtlar değerlendirilmiş, operasyon sonrası patoloji yanıtları ile karşılaştırılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ki-kare ve oran (proportion) testleri, sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk *Shapiro-Wilk* testi, normal dağılıma uyan gruplarda *t-test*, uymayan gruplarda *Mann Whitney U* testi kullanılmıştır. Radyolojik ve patolojik yanıtlar arasındaki uyum ise *Cohen' s kappa* değeri ile değerlendirilmiştir

Bulgular: Ameliyat sonrası patoloji sonucuna ulaşılan hastaların 13' ü (% 5,02) tedaviye yanıt vermemiş, 140' ı (% 54,05) tedaviye kısmi yanıt vermiş, 106' sı (%40,93) ise tedaviye tam yanıt vermiştir. Patolojik tam yanıt ile MRG' de kitlesel lezyonların halkasal boyanma tipi ($p = 0,0234$), lezyonların T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyali ($p = 0,0216$), küçük kitlesel lezyon boyutları ($p = 0,0147$), kitlesel

lezyonların yüksek ADC değerleri ($p = 0,0045$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Kitle içi nekroz, tümör çevresi ödem, kitle dağılımı, APK derecesi , FGD yoğunluğu, lezyonların kontrastlanma kinetikleri ile pTY arasında ilişki saptanmamıştır. Radyoloji ve patoloji yanıtı uyum olan hastalarda tedavi öncesi aksilla negatifliği ($p = 0,0138$), büyük kitlesel lezyon boyutu ($p = 0,0385$), tedavi öncesi kitlesel lezyonlarda yüksek ADC değeri ($p = 0,0498$) ve tedavi sonrası rezidü kitlesel boyanmalar ($p = 0,0412$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur. Kitle içi nekroz, tümör çevresi ödem, kitle dağılımı, APK derecesi , FGD yoğunluğu, lezyonların kontrastlanma kinetikleri ile radyoloji patoloji yanıtları arası uyum arasında saptanmamıştır. Silik zemin boyanması tespit edilen, lezyon / normal parankim ölçümü $>1,705$ olan hastalarda, cerrahide rezidü tümör pozitifliği istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$).

Sonuç: Meme kanserli hastalarda pTY' yi NAKT öncesi MRG' den öngörmede kitlesel lezyonlarda halkasal boyanma tipi, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal, DAG' da yüksek ADC değerleri ve küçük lezyon boyutları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Radyoloji – patoloji yanıtları arasında uyum izlenen hastalarda yüksek ADC değerleri, büyük lezyon boyutları, rezidü lezyonların kitlesel lezyon tipinde boyanma göstermesi ve cerrahi öncesi aksilla negatifliği istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ancak bu parametreler pTY' yi ve radyolojik patolojik yanıtlar arasındaki uyumu öngörmede yardımcı olabilmekle beraber tek başlarına güvenilir bir belirteçler değildir. Tedavi öncesi lezyon lojunda tedavi sonrası normal parankim boyanması paterninden daha belirgin boyanma gösteren alanları silik zemin boyanması olarak tanımlamaktayız. Silik zemin boyanmalarında patolojik yanıt öngörmede 'silik zemin - parankim boyanması oranı' anlamlı bulunmuştur. Ancak daha sağlıklı sonuçlar için daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalar faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, meme MRG, NAKT, radyoloji – patoloji uyumu, tedavi yanıtı

ABSTRACT

Comparison of Radiological and Pathological Response in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy on MR Imaging and Evaluation of Pre-treatment MR for Potential Parameters Influencing Pathological Response

Objective: The aim of this retrospective study is to predict pTY (pathological complete response) in patients with breast cancer who underwent NACT (neoadjuvant chemotherapy) followed by surgery using pre-NACT breast MRI and to determine the differences in radiological features of tumors between patient groups with concordant and discordant radiology-pathology responses.

Methods: The data of 450 patients diagnosed with breast cancer after biopsy and treated with NACT were reviewed for the study. A total of 178 patients who did not have pre- and/or post-NACT MRI data were excluded, and the remaining 272 patients were included in the study, with postoperative pathology results available for 259 of them. The lesions of the patients were evaluated based on BI-RADS criteria using pre-NACT MRI, and measurements were taken from the lesions using ROI (Region of Interest) on the ADC map. The sizes of both the lesions and axillary lymph nodes were measured. Molecular subtypes, histological types, and Ki-67 proliferation index values of the lesions were recorded from post-biopsy pathology evaluations. Radiological responses were evaluated using post-NACT MRI and compared with postoperative pathology responses. Chi-square and proportion tests were used to analyze relationships between categorical variables, Shapiro-Wilk test was used to assess normal distribution of numerical data, and t-test was used for normally distributed groups, while Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed groups. Concordance between radiological and pathological responses was evaluated using Cohen's kappa coefficient.

Results: Among the patients with available postoperative pathology results, 13 (5.02%) showed no response to treatment, 140 (54.05%) showed a partial response,

and 106 (40.93%) showed a complete response. Significant associations were found between pathological complete response and the following radiological features on MRI: rim enhancement of mass lesions ($p = 0.0234$), hyperintense signal on T2-weighted sequences ($p = 0.0216$), small size of mass lesions ($p = 0.0147$), and high ADC values of mass lesions ($p = 0.0045$). No significant associations were found between necrosis within the mass, tumor-associated edema, lesion distribution, APK grade, FGD density, contrast-enhancement kinetics, and pTY. In patients with concordant radiology-pathology responses, significant associations were found between pre-treatment axillary negativity ($p = 0.0138$), large size of mass lesions ($p = 0.0385$), high ADC value of pre-treatment mass lesions ($p = 0.0498$), and post-treatment residual mass enhancements ($p = 0.0412$). No significant associations were found between necrosis within the mass, tumor-associated edema, lesion distribution, APK grade, FGD density, contrast-enhancement kinetics, and radiology-pathology response concordance. In cases with blurry background enhancement, a higher rate of residual tumor positivity was found in patients with a lesion-to-normal parenchyma ratio >1.705 ($p = 0.001$).

Conclusion: In patients with breast cancer, radiological features including rim enhancement, hyperintense signal on T2-weighted sequences, high ADC values, and small lesion size were found to be statistically significant predictors of pTY based on pre-NACT MRI of mass lesions. In patients with concordant radiology-pathology responses, high ADC values, large lesion size, residual mass enhancements, and pre-treatment axillary negativity were significantly associated. However, these parameters alone are not reliable indicators for predicting pTY and radiological-pathological responses. We define the term "slight background enhancement" as areas showing more distinct enhancement than the surrounding normal parenchyma in the post-treatment lesion site. The "blurry background to parenchymal enhancement ratio" was found to be significant in predicting pathological response. However, larger studies with larger patient cohorts are needed to obtain more robust results.

Keywords: Breast cancer, breast MRI, NACT, radiology-pathology concordance, treatment response

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri tüm dünyada yılda 685.000 ölümle kanserden ölümün en sık beşinci nedenidir. Kadınlar arasında ise her 4 kanser vakasından 1' ini ve her 6 kanser ölümünden 1' ini oluşturmaktadır. Ülkelerin büyük çoğunluğunda kanser insidansı (185 ülkenin 159' unda) ve kansere bağlı mortalite (110 ülkede) açısından ilk sırada yer almaktadır (1). Her 8 kadından 1' i hayatı boyunca invaziv meme kanserine yakalanmaktadır (2).

Meme kanserinde çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Temel tedavi yöntemi cerrahi olsa da, nüksü azaltmak ve sağ kalımı arttırmak amacı ile tedavilerin çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır. Tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi branşlarındaki gelişmeler, meme kanserine yakalanan kadınlardaki sağ kalım oranının ve yaşam kalitesinin yükselmesine aracılık etmiştir. Hastalığın günümüzde daha erken evrelerde yakalanıyor olması ise meme cerrahisinin başarısının artmasını sağlamıştır (3). Günümüzde cerrahi müdahaleler eş zamanlı olarak estetik memnuniyeti sağlayan rekonstrüktif bir yaklaşıma doğru geçiş yapmıştır (4). Güncel olarak cerrahide iki temel metot uygulanmaktadır: Bu yöntemler meme koruyucu cerrahi (MKC) veya mastektomi olup her iki yöntemde de onkoplastik ve rekonstrüktif yöntemler daha iyi bir kozmetik sağlamak amacı ile kullanılabilir. Cerrahi hastanın estetik isteğine ve onkolojik güvene göre karar verilir (5). Radyoterapi de multidisipliner meme kanseri tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Son yıllarda radyoterapidaki yeni teknik uygulamalar ve gelişmeler lokal nüksü azaltarak sağ kalımı arttırmıştır. Örnek olarak genç hasta gruplarında uygulanan bölgesel lenf nodu radyoterapisi sağ kalıma fayda sağlıyor gibi görünmektedir. Düşük riskli hastalarda kısmi meme radyoterapisinin faydalarını destekleyen iki büyük çalışma mevcuttur. Çok sayıda randomize çalışma, tümör yatağına sıralı olarak uygulanan dozların lokal tümör kontrolünü iyileştirdiğini göstermiştir (6). Adjuvan kemoterapi ise muhtemel mikrometastazları ve onların potansiyel yayılımını önlemek amacı ile uygulanmaktadır. Endokrin terapi, anti-HER 2 tedaviler ve kemoterapiler bu amaçla kullanılmakta olup hastalıksız yaşam süresini (DFS) uzatmaktadır (7). Optimal tedavi rejimini seçmek için tümörlerin ilaçlara

duyarlılığını saptamak gerekmektedir. Burada tümörün histolojik ve moleküler tipi, invaziv tümörün büyüklüğü ve histolojik derecesi önem arz etmektedir (7).

Klinik uygulamada, erken meme kanseri lezyonları doğrudan cerrahi rezeksiyonla tedavi edilebilir ancak büyük primer odakları veya erken metastazı olan meme kanserleri için doğrudan cerrahi rezeksiyon en iyi tedavi edici etkiyi sağlayamaz. Çoğu meme kanseri için standart tedavilerden biri olan NAKT, primer tümörler için lokal tedavi modalitelerinden önce uygulanan sistemik kemoterapiyi ifade eder; tümörlerin klinik evrelerini düşürebilir ve opere edilemeyecek tümörleri ameliyata uygun hale getirebilir (8). Aynı zamanda NAKT ile hastalara verilen kemoterapi ilaçlarının etkisi önceden görüleceğinden, adjuvan kemoterapi için ilaç seçiminde yol gösterici olacaktır (9). Meme kanserli hastalar NAKT' a yanıt verseler bile, verilen yanıtlarda önemli farklılıklar vardır. Örneğin, aynı aşamadaki ve aynı moleküler tiplendirmeye sahip hastalar, aynı NAKT' a farklı yanıtlar gösterebilir. *Caudle ve diğerlerinin* yaptığı çalışma, hastaların % 10 ile % 35' inin NAKT' a duyarsız olduğunu ve tedavi sırasında hastalıkta ilerleme meydana gelebileceğini göstermiştir (10). Bu nedenle, meme kanserlerinde NAKT' ın etkinliğinin zamanında ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. NAKT sırasında tedavi etkinliğinin erken değerlendirilmesi, sonraki tedavi rejimine rehberlik etmesi bakımından, hastaların kemoterapi ilaçlarına duyarlılığını anlamak için yararlıdır (11). Ek olarak, NAKT adjuvan kemoterapi öncesinde tümör yükünü azaltabilir ve hastaların yarısından fazlasında aksillada tam yanıt sağlayabilir (12). Böylece aksiller lenf nodu diseksiyonunun neden olduğu üst ekstremité ödemi, ağrı, omuz eklem hareket kısıtlılığı gibi problemlerin önüne geçilmektedir (13). Bu nedenle, NAKT' ın etkinliğinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, meme kanserinin bireyselleştirilmiş tedavisi için kritik öneme sahiptir. Literatürde NAKT' a yanıtı görüntüleme bulguları kullanılarak öngörülmesine yönelik birçok çalışma bulunmaktadır (14,15,16). Özellikle NAKT öncesi MRG' de tümörün radyolojik özellikleri en çok araştırılan konulardandır (14). Yapılan araştırmalarda NAKT öncesi gerçekleştirilen MRG incelemesinden elde edilen morfolojik bazı parametreler ile tedavi yanıtı arasında korelasyon olabileceği saptanmıştır (15).

NAKT' ın meme kanserinde etkinliğini değerlendirmek için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. NAKT' ın etkinliğini değerlendirmede, en iyi görüntüleme yöntemini belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmışsa da henüz fikir birliğine varılamamıştır (16). Bugüne kadar MRG, NAKT' dan sonra rezidü tümörü değerlendirmek için en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir (16). Ayrıca, multiparametrik meme MRG, hüresel ve moleküler seviyelerde aynı anda birden fazla fonksiyonel süreci ölçebilir ve g rselleştirebilir. Meme MRG meme kanserinin tedaviye yanıtını belirler ve tedavi rejimlerinin zamanında klinik olarak düzenlenmesi için NAKT' ın yanıt etkinliğini daha erken değerlendirebilir.

Bu retrospektif çalışmada NAKT uygulanmış ve ardından ameliyat edilmiş meme kanseri hastalarında; NAKT  ncesi ve tedavi sonrasında yapılan MRG incelemelerinin bulgularını değerlendirmek, tedavi sonrasında radyolojik patolojik uyumu araştırmak ve tedavi  ncesi MRG' nin patoloji sonuçlarını öngörebilme yeteneğini araştırmak amaçlanmıştır.

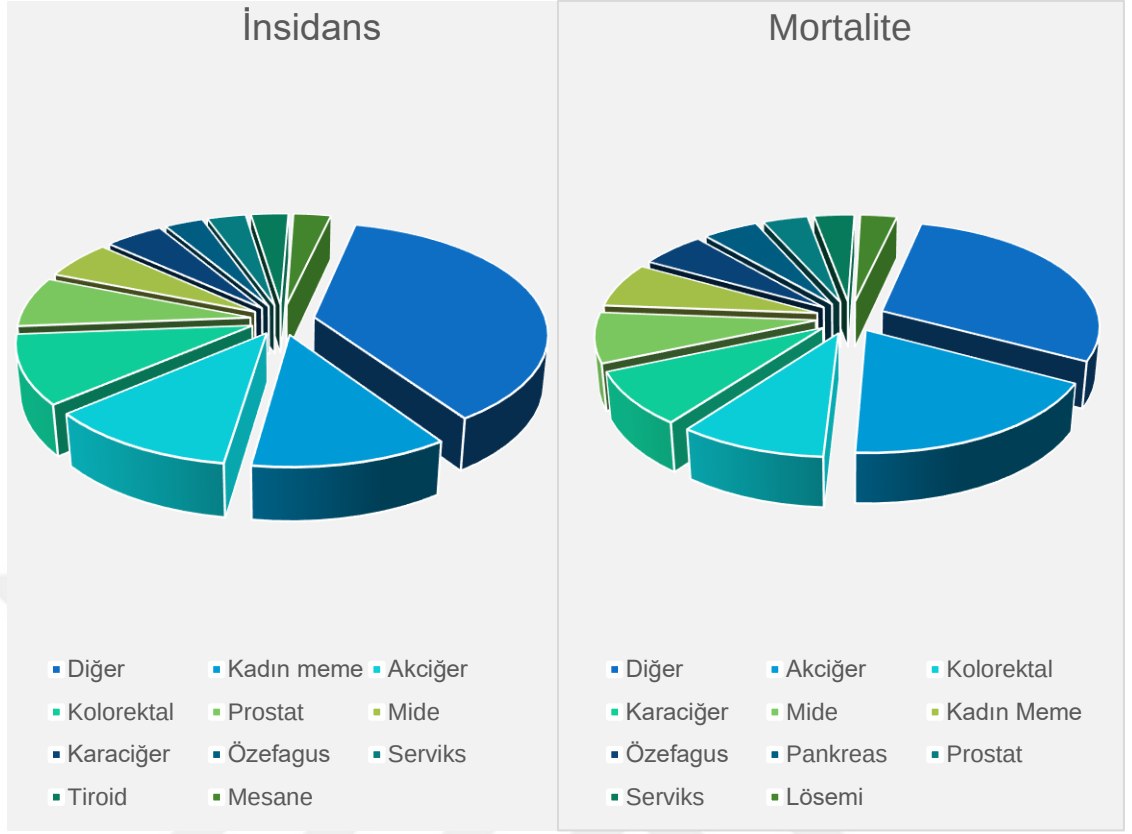
2 GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

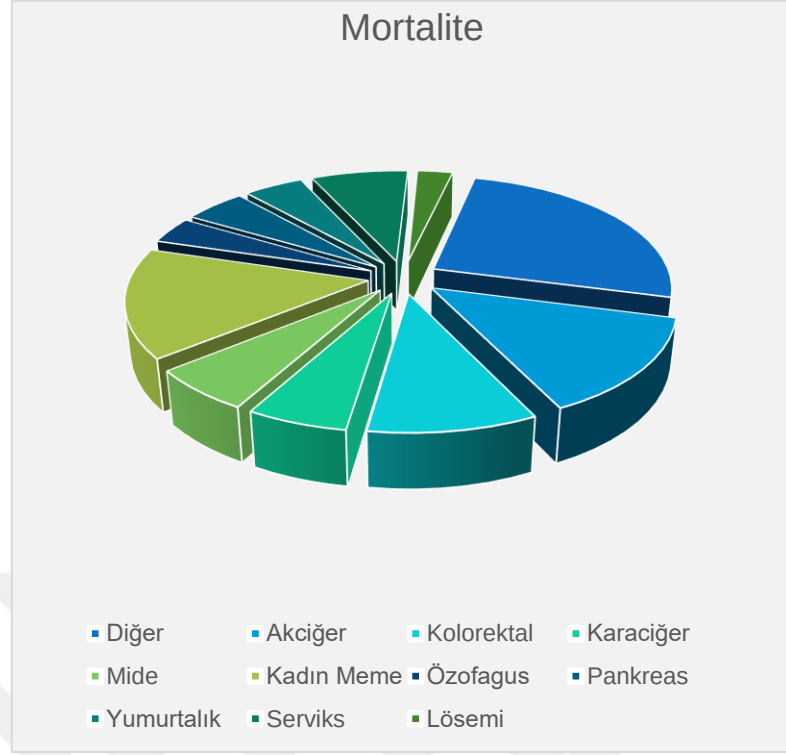
2.1.1 Meme kanseri epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün 2019 yılında yaptığı araştırmaya göre meme kanseri, 70 yaşından önce 180 ülkenin 112' sinde kansere bağlı ölümlerin en sık veya ikinci en sık nedenidir. Genel olarak meme kanseri insidansı ve mortalite yükü dünya çapında hızla artmaktadır. Bu durum hem nüfusun yaşlanmasını göstermekte hem de sosyoekonomik gelişmeler ile alakalı kanser için ana risk faktörlerinin dağılımındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. GLOBOCAN 2020 çalışmasının 19.3 milyon yeni vaka üzerinde yaptığı çalışmaya göre, kadın meme kanseri % 24.5 ile en çok teşhis edilen kanser türüdür ve % 15.5 ile mortalitenin en sık nedenidir. Cinsiyet ayırımı yapılmadan değerlendirildiğinde ise % 11.7 ile en sık teşhis edilen kanser türü olmakla beraber, kanser kaynaklı mortalitenin % 6.9 ile beşinci en sık nedenidir (1).

Ayrıca meme kanseri insidansı gelişmiş ve sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde yaşayan kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen, meme kanserine bağlı ölüm oranının sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde yaşayan kadınlarda daha fazla olduğu bilinmektedir (17). Bu, kısmen artan mamografi kullanımına rağmen, nispeten sosyoekonomik olarak geri kalmış ülkelerde tarama oranlarının daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Örneğin 2008 yılında sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde yıllık tarama oranı % 21 daha fazladır (18).



Şekil 1. 2020 yılında her iki cinsiyet için en yaygın kanser türleri ve mortalite oranlarının dağılımı



Şekil 2. 2020 yılında kadın cinsiyet için en yaygın kanser türleri ve mortalite oranlarının dağılımı



Şekil 3. Türkiye’ de kadınlarda en sık görülen kanserlerin tüm yaş gruplarındaki dağılımı (19).

Meme kanseri insidansı 1980 ve 1990' larda hızla artış göstermiştir. Bu, muhtemelen meme kanseri taramasında mamografinin kullanımının yaygınlaşması ile ilişkilidir. Daha sonra 2000' li yılların başında taramadaki stabiliteye ve post-menepozal hormonların kullanımındaki düşmeye bağlı sıklığı yatay seyretmiştir (20,21).

2.1.2 Meme kanseri etiyolojisi

Meme kanseri etiyolojisi multifaktöriyeldir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 10' u aile öyküsü ve genetik faktörler ile ilişkilidir. Epigenetik faktörlere bakıldığında en yaygın mutasyonlar BRCA-1, BRCA-2 genlerinde görülmektedir (22). Bu kanserler özellikle daha genç yaş gruplarında (< 45 yaş) görülmekle beraber, daha kötü prognoz ile ilişkilidir (23).

Son yıllarda özellikle doğurganlığın meme kanseri üzerindeki etkisi ile ilgili veriler artmıştır. Gebelik ve sonrası meydana gelen her doğum meme kanseri potansiyel riskini azaltmaktadır. Örnek olarak her doğum sonrası özellikle östrojen reseptörü (ER) pozitif kanser tipi riski % 7 azalmaktadır (24). Bunun özellikle gebelik boyunca meme dokusunda meydana gelen değişimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (25). Ancak yukarıda bahsedildiğinin aksine doğum sayısının artması post-menapozal üçlü negatif meme kanseri riskini artırabilir. Bununla beraber geç annelik yaşı meme kanseri riskini önemli oranda arttırmaktadır. İlk adet görme ve ilk çocuk doğurma yaşındaki her 1 yıllık artış riski % 1.7' den % 5' e kadar yükseltmektedir (26).

Post-menapozal hormon kullanımının özellikle östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif meme kanserlerinde artışa yol açtığı görülmüştür. Çünkü menopoz sonrası sessiz olan bu hormonlar, hormonal olarak yanıt veren tümörlerin büyümesine neden olmaktadır. Bu noktada meme kanseri insidansında keskin düşüş, halkın ve hekimlerin menopoz sonrası hormonların kullanımı ile alakalı bilgilerinin artmasından kaynaklanıyor olabilir (27).

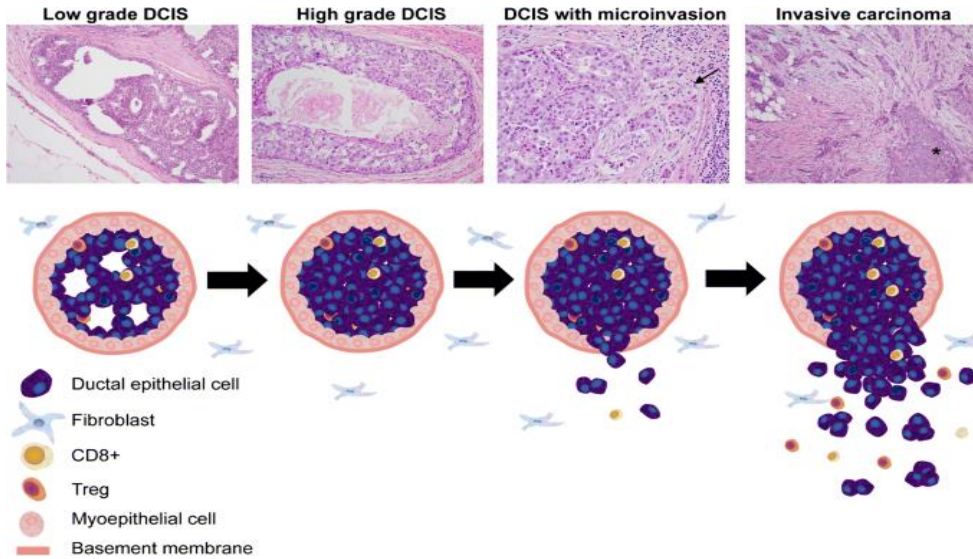
Meme kanseri risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (28,29):

- Aile öyküsü
- Genetik mutasyonlar
- Geç puberte
- Geç menarş
- Geç annelik
- Geç menopoz
- Laktasyonel problemler
- Hormon replasman tedavisi
- Oral kontraseptif ilaçların kullanımı
- Obezite
- Alkol kullanımı
- Sigara kullanımı
- Dengesiz beslenme
- Tip 2 diyabet
- Çevresel toksik maddeler
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Göğüse radyoterapi öyküsü
- Yoğun meme parankimi

2.1.3 Meme tümörleri

Meme kanseri tek bir hastalık gibi algılsa da aslında heterojen bir grup tümörü ifade etmektedir. Meme dokusunda epitel hücreleri ve destek görevi gören stromal hücrelerinin kontrolsüzce çoğalması kanser oluşumunun temel basamağıdır. Memenin malign lezyonları temelde karsinomlar ve sarkomlar olarak ayrılırlar. Karsinomlar terminal duktolobüler ünite (TDLU)' den gelişirken, sarkomlar stromal elemanlardan gelişmektedir.

Malign meme tümörlerinde invaziv ve invaziv olmayan ayrımının yapılması büyük önem taşımaktadır. İnvaziv olmayan karsinoma in situ, invaziv karsinoma dönüşme potansiyeli olan duktal yada lobüler tipte görülebilen lezyon grubunu tanımlar. Bu grup hastalığın, bazal membranı aşmadığı için lenfatik ya da kan damarlarına geçiş yoktur ve metastaz oluşturmaz (30).



Şekil 4. DKİS' dan invazif karsinoma ilerlemenin şematik gösterimi (31)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün meme tümörlerinde histopatolojik sınıflaması şu şekildedir:

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması

EPİTELİYAL TÜMÖRLER	Mikroinvaziv Karsinom
İNVAZİV MEME KARSİNOMU	İnvaziv Meme Karsinomu Spesifiye Edilmemiş (NST) • Pleomorfik karsinoma • Osteokalst benzeri stromal dev hücreli karsinom • Koryokarsinomatöz özelliklere sahip karsinom • Melanotik özelliklere sahip karsinom
	İnvaziv Lobüler Karsinom • Klasik lobüler karsinom • Solid lobüler karsinom • Alveoler lobüler karsinom • Pleomorfik lobüler karsinom • Tübülobüler karsinom • Mikst lobüler karsinom
	Tübüler karsinom
	Kribriform karsinom
	Müsinöz karsinom
	Medüller özellikler içeren karsinom • Medüller karsinom • Atipik medüller karsinom • Medüller özellikler içeren invaziv karsinom
	Apokrin farklılaşma gösteren karsinom
	İnvaziv mikropapiller karsinom
	Taşlı yüzük hücreli farklılaşma gösteren karsinom
	Metaplastik karsinoma • Metaplastik karsinoma NST • Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom • Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom • Skuamöz hücreli karsinom • İğsi hücreli karsinom • Mezenkimal farklılaşma gösteren metaplastik karsinom ○ Kondroid farklılaşma ○ Osseöz farklılaşma ○ Mezenkimal farklılaşmanın diğer tipleri
	Mikst metaplastik karsinom
	Myoepitelyal karsinom
	Nadir tipler • Nöroendokrin özelliklere sahip karsinom ○ Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye ○ Nöroendokrin karsinom kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom) ○ Nöroendokrin farklılaşma gösteren karsinom

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması (devam)

	Sekretuar karsinom İnvasiv papiller karsinom Asinik hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Polimorf karsinom Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom Sebase karsinom Tükürük bezi/deri adneksial tip tümörler • Silindroma • Berrak hücreli hidradenom
EPİTELYAL-MYOEPİTELYAL TÜMÖRLER	Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma • Karsinom içeren adenomyoepitelyoma Adenoid kistik karsinom
PREKÜRSÖR LEZYONLAR	Duktal karsinoma in situ Lobüler neoplazi • Lobüler karsinoma in situ ○ Klasik lobüler karsinoma in situ ○ Pleomorfik lobüler karsinoma in situ • Atipik lobüler hiperplazi
İNTRADUKTAL PROLİFERATİF LEZYONLAR	Olağan duktal hiperplazi Flat epitelyal atipi içeren kolumnar hücreli lezyonlar Atipik duktal hiperplazi
PAPİLLER LEZYONLAR	İntraduktal papillom • Atipik hiperplazili intraduktal papillom • Duktal karsinoma in situ içeren intraduktal papillom • Lobüler karsinoma in situ içeren intraduktal papillom İntraduktal papiller karsinom Enkapsüle papiller karsinom • İnvazyon içeren enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinom • İn situ • İnvaziv
BENİGN EPİTELYAL PROLİFERASYONLAR	Sklerozan adenozis Apokrin adenozis Mikroglandüler adenozis Radial skar/kompleks sklerozan lezyon Adenom • Tubüler adenom • Laktasyon adenomu • Apokrin adenom • Duktal adenom

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması (devam)

MEZENKİMAL TÜMÖRLER	Nodüler fasiit
	Myofibroblastom
	Desmoid tip fibromatozis
	İnflamatuar myofibroblastik tümör
	Benign vasküler lezyonlar • Hemanjiom • Anjiomatozis • Atipik vasküler lezyonlar
	Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi
	Granüler hücreli tümör
	Benign periferel sinir kılıfı tümörleri • Nörofibrom • Schwannom
	Lipom • Anjiolipom
	Liposarkom
	Anjiosarkom
	Rabdomyosarkom
	Osteosarkom
	Leiomyom
	Leiomyosarkom
FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER	Fibroadenom
	Filloides tümör • Benign • Borderline • Malign • Periduktal stromal tümör, düşük dereceli
	Hamartom
MEME BAŞI TÜMÖRLERİ	Meme başı adenomu
	Siringomatöz tümör
	Meme başının Paget hastalığı
MALİGN LENFOMA	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	Burkitt lenfoma
	T hücreli lenfoma
	Anaplastik büyük hücreli Lenfoma, ALK -
	Ekstranodal marjinal zon lenfoma
	Foliküler lenfoma
METASTATİK TÜMÖRLER	
ERKEK MEMESİNİN TÜMÖRLERİ	Jinekomasti
	Karsinom • İnvaziv karsinom • İn situ karsinom
KLİNİK PATERNLER	İnflamatuar karsinom
	Bilateral meme karsinomu

*NST: Spesifiye edilmemiş

2.1.3.1 İnvaziv olmayan meme karsinomu

2.1.3.1.1 Duktal karsinoma in situ

Duktal karsinoma in situ (DKİS) memenin duktal lobüler yapıları içerisinde miyoepitelyal – bazal membran ara yüzünü penetre etmeyen neoplastik proliferasyondur. Semptomatik olgularda DKİS kanserlerin % 3 ile % 5' ini oluşturduğu düşünüldü, ancak meme taramasının artması ile beraber tespit edilen kanserlerin % 20' sini oluşturduğu anlaşılmıştır (32). Epidemiyolojik, histopatolojik ve genetik çalışmalar DKİS' in invaziv meme karsinomu için öncü olduğunu göstermiştir. Son yıllarda, 'ilerleme modeli' atipik duktal hiperplazi, kolumnar hücre lezyonları gibi daha erken öncül lezyonların tanınmasını ve karakterize edilmesini sağlamıştır (33).

DKİS' in erken saptanması ve uygun tedavisi ile invaziv tümör insidansı ve sonucunda mortalitede azalma beklenmektedir. Ayrıca lezyonların erken evrede saptanması, meme koruyucu tedavilerin uygulanmasına da olanak sağlamaktadır (34).

Tüm DKİS' lerin kaçınılmaz olarak invaziv karsinoma ilerlediği varsayımı yapılır. Ancak DKİS' in davranışı henüz net olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda DKİS tanısı alan hastalar üzerinde yapılan büyük klinik ve takip çalışmaları DKİS' in davranışı açısından daha fazla bilgiye sahip olmamızı sağlamıştır. Son yapılan çalışmalar, tedavi edilmediğinde DKİS' in % 50' ye varan oranda invaziv tümörüne dönüştüğünü göstermiştir. Aynı zamanda bu, lezyonların yarısının hayat boyunca invaziv tümöre dönüşmediği anlamı taşımaktadır (35,36).

DKİS klinik, davranış ve sunum açısından bir grup heterojen hastalığı kapsamaktadır. Bu heterojeniteyi yansıtmak açısından nükleer morfoloji, büyüme modeli, sitonükleer farklılaşmaya ve nekrozun olup olmamasına bağlı çeşitli histopatolojik sınıflamalar önerilmiştir. Bu sınıflandırma sistemlerinin bir kısmının tekrarlanabilirliği zayıf olduğundan klinik kullanımları sınırlıdır (37). Ancak bazı sınıflandırmaların klinik kullanımları kabul görmüştür. Örneğin 'Van Nuys' klasifikasyon sistemi nekroz ve nükleer derece ile ilişkilidir. Bu sisteme göre üç alt grup tanımlanmıştır: Nekroz içermeyen düşük dereceli DKİS, nekroz içeren düşük dereceli DKİS ve nekroz olup olmadığına bakılmaksızın yüksek dereceli DKİS. Bu sınıflama hastalıksız sağ kalım ve lokal nüks ile yakından ilişkili bulunmuştur (38). Birleşik Krallık Meme Tarama Patoloji Grubu ise sitonükleer özelliklere dayalı üç alt gruplu bir model önermiştir. Düşük dereceli DKİS daha çok mikropapiller ve kribriform özellikler gösteren küçük düzenli hücre gruplarından oluşmaktadır. Yüksek dereceli DKİS katı bir mimariye sahip, sık mitotik figürler içeren büyük ve pleomorfik hücrelerden oluşan, genelde nekroz ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Orta dereceli DKİS ise düşük ve yüksek dereceli DKİS arasında nükleer özellikler sergilemektedir. Bu sınıflama sistemi yüksek dereceli DKİS' in düşük dereceli DKİS' e göre daha yüksek oranda nüks sergilemesi ile klinik olarak anlamlı bulunmuştur (39). Toplamda 866 DKİS hastasından oluşan *Van Nuys* serisinde % 46' sı invaziv, % 54' ü invaziv olmayan olmak üzere 98 nüks meydana gelmiş olup, 8 yıllık nüks % 6.4, spesifik mortalite ise % 1.1 olarak hesaplanmıştır (40). Bu sonuçlar 10 yıllık mortaliteyi % 1.5 ile % 2 olarak bildiren diğer çalışmalarla uyumludur (41).

Radyoterapi tek başına nüks riskini lokal eksizyona göre azaltmıştır. Ancak elbette cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda nüks yüksek bulunmuştur (42). İlginç bir şekilde, yüksek ve orta dereceli DKİS, düşük dereceli DKİS' e göre daha yüksek nüks gösterirken, invaziv tümör gelişimi DKİS derecesinden bağımsız bulunmuştur. Ancak hastalığın uzak metastaz ve mortalite oranları yüksek dereceli DKİS' da anlamlı olarak fazla bulunmuştur (43). Bu bilgiler ışığında yüksek dereceli DKİS' in tedavisi nüksü önleyici olmalıdır. Düşük dereceli DKİS ile ilgili sadece biyopsi ile takip edilen hastaları içeren çalışmalar mevcuttur. *Page ve diğerlerinin*, 28 düşük dereceli DKİS

hastalarını sadece biyopsi ile takip ettiği çalışmada, 11 hastada (%39.9) invaziv meme kanseri gelişmiştir. Bunların 7' si ortalama 30 yıllık takipte invaziv meme kanserinden ölmüştür. Tüm vakalarda invaziv tümörün biyopsinin alındığı aynı kadranda gelişmesi de-novo hastalıktan ziyade hastalığın ilerlediğini düşündürmektedir (44).

DKİS vakalarının büyük kısmı palpe edilebilen lezyonlar olmadığından sadece radyolojik olarak tespit edilir. Mamografi DKİS tanısında çok yüksek duyarlılığa sahiptir. Vakaların % 70 ile % 90' nında DKİS tanısı mamografi ile tespit edilen mikrokalsifikasyonlara bağlı iken, vakaların sadece küçük bir kısmında muayene bulgusu vardır (45,46). Elli yaşından genç kadınlarda mikrokalsifikasyonlar tek başına DKİS' in en güvenilir bulgusu iken, elli yaşından büyük kadınlarda meme yoğunluğundaki değişiklik nedeni ile parankimal bozulmalar ve yapısal distorsiyonlar öne çıkan özelliklerdir. Mikrokalsifikasyonlar daha çok ince veya kaba küme yapan ve lineer dağılımlı olarak tanımlanmış olup; oval ve düzgün sınırlı mikrokalsifikasyonlar daha nadirdir (47). Mikrokalsifikasyonların histolojik alt tip ilişkisi olmamasına rağmen, tümör derecesi ile kuvvetli ilişkisi gösterilmiştir. Çoklu, ince, granüler mikrokalsifikasyon kümeleri daha çok düşük dereceli DKİS ile ilişkili iken; ince, dallanan, pleomorfik mikrokalsifikasyonlar yüksek dereceli DKİS ile ilişkilidir. Ancak unutulmamalıdır ki, DKİS lezyonlarının yayılımı mamografi ile gerçekte olduğundan daha küçük değerlendirilebilir(48). MRG mikrokalsifikasyon ve multifokal özellik göstermeyen DKİS vakalarını saptamada daha duyarlıdır (49). Bununla beraber MRG' nin invaziv karsinom için (% 98), DKİS' dan (% 60 – 80) daha yüksek hassasiyet gösterdiği de bilinmektedir. MRG düşük dereceli DKİS' i atlayabilirken, yüksek dereceli DKİS' da daha hassastır (50). Kontrastlı MRG daha önce aynı taraf memede DKİS tanısı almış, okkült meme tümörü ve yoğun meme dokusu bulunan kadınlarda eş zamanlı karşı taraf memede DKİS saptanmasında etkili bir yöntemdir.

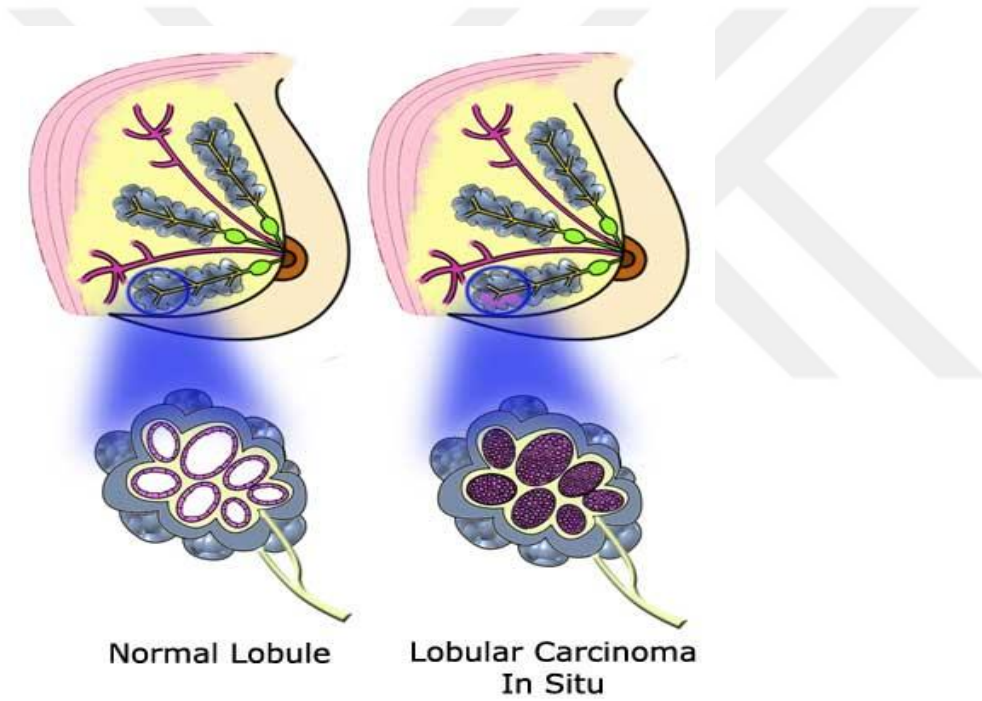
2.1.3.1.2 Lobüler karsinoma in situ

Lobüler karsinoma in situ (LKİS) meme karsinomunun hem bir risk faktörü hem de öncüsüdür. Ancak kanser öncüsü değil yüksek riskli lezyon olarak kabul edilmektedir. Tümör hücreleri TDLÜ ve duktusları doldurarak genişleten monomorfik hücrelerden oluşur. Klasik LKİS genel popülasyonda invaziv tümör gelişme riskini 9 – 10 kat arttırmaktadır (51).

Klasik LKİS genellikle başka bir lezyonu hedefleyen biyopside veya cerrahi eksizyon numunesinde rastlantısal olarak bulunur. Bu nedenle LKİS' in gerçek insidansını tahmin etmek zordur. LKİS benign meme biyopsilerinin %0.5 - %1.5' inde, tüm meme biyopsilerinin ise % 1.8 - % 2.5' inde tanımlanmıştır (52). SEER (Surveyans, Epidemioloji, End-Result) programında önceden in situ veya invaziv kanser hikayesi olmayan kadınlarda LKİS sıklığı 1978 – 1980 yılları arasında 0.90/100.000 iken, 1996 -1998 yılları arasında 3.19/100.000 olarak bulunmuştur. Bu durum mamografi taramasının artmasıyla ve belirsiz lezyonlarda biyopsi kullanımının artışı ile açıklanabilir. Özellikle > 50 yaş grubunda görülen bu artış, taramanın bu yaş grubunda yapılması ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. LKİS daha çok premenapozal kadınlarda tespit edilmekle beraber median yaş 49 – 50' dir (53).

LKİS hastaların % 60 – 80' inde multisentrik, %20 – 60' ında ise bilateralidir. Son çalışmalar klasik LKİS' in mamografide gruplaşmış amorf ve granüler mikrokalsifikasyonlar ve MRG' de kitlesel olmayan tip 1 kontrastlanma ile ilişkili bulunsa da, genelde klinik ve radyolojik olarak okülttür (54). Pleomorfik LKİS ve merkezi nekrozlu LKİS gibi varyantlar ise genellikle pleomorfik mikrokalsifikasyonlar veya mikrokalsifikasyonlarla ilişkili olan veya olmayan kitlesel lezyonlar sayesinde saptanırlar (55).

Amerikan Meme Cerrahları Topluluğu' nun 2016 yılında yayınladığı rehberde klasik LKİS ve atipik lobüler hiperplazi (ALH) tedavisinde eğer radyoloji patoloji uyumu var ise ve eksize edilecek başka bir lezyon yoksa rutin eksizyon yapmayacaklarını belirtmiştir (56). *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) radyoloji patoloji uyumu olmaması durumunda ve ek olarak LKİS varyantları olan nekrozlu LKİS veya pleomorfik LKİS saptanması durumunda eksizyon önerilmektedir (57).



Şekil 5. LKİS şematik gösterimi

2.1.3.2 İnvaziv meme karsinomu

2.1.3.2.1 İnvaziv duktal karsinom - spesifiye edilemeyen tip (No special type – NST)

İnvaziv duktal karsinom TDLÜ' den köken alan, memenin malign invaziv epitelyal tümörüdür. Tüm invaziv meme tümörlerinin % 60 ile % 80' ini oluşturmaktadır (30).

Makroskopik olarak bu tümörler nispeten düzgün sınırlı ve nodüler görünümde olabileceği gibi, spiküle görünümde de izlenebilirler. Kesit yüzeyleri gri beyaz renkte olup oldukça serttir. Mikroskopik olarak ise bir meme tümörüne invaziv duktal karsinom - spesifiye edilemeyen tip tanısı koyabilmek için, spesifiye edilemeyen paternin tümör alanının %50' sinden fazlasında görülmesi gerektiği belirtilmektedir. Tümör hücreleri morfolojik olarak genellikle trabeküller, tabaka benzeri yapılar, asiner yapılar ya da kümeler şeklinde dizilim gösterir. Artmış sayıda atipik mitozların yanı sıra nekroz alanları da izlenir. Sıklıkla invaziv tümöre eşlik eden orta ya da yüksek dereceli DKİS alanları da mevcuttur (30).

Meme kanserlerinin oldukça farklı fenotipik özellikler göstermesinin gen ekspresyon paternlerindeki farklılıklardan kaynaklandığından yola çıkarak, gen ekspresyon profilleri çalışılmış ve beş temel gen ekspresyon paterni tanımlanmıştır: Luminal A, luminal B, normal meme benzeri, bazal benzeri ve HER-2 pozitif tipler. Bu moleküler sınıflama prognoz ve tedaviye yanıt ile korelasyon göstermektedir. İnvaziv duktal karsinomların çoğunluğunda ER pozitifliği ve % 15 – 30' unda HER-2 pozitifliği bulunur (30)

Mamografide invaziv meme karsinomu en sık meme dokusuna göre yüksek dansitede, spiküler veya düzensiz sınırlı kitleler şeklinde bulgu verir. Ultrasonda en sık çevresinde dezmozplastik reaksiyonu temsil eden hiperekojen halo bulunduran, düzensiz sınırlı, ışınsal uzanımlar gösteren kitleler şeklindedir. MRG’ de ise benzer morfolojik özelliklere sahip kitle veya kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde görülebilir. Küçük lezyonlarda ise yanıltıcı olarak düzgün sınırlı izlenimi alınabilir. Nadiren lobüle veya oval şekildedir. Heterojen iç yapı ve post-kontrast periferik sinyal artımı malign özellikler yönünden tanı koydurucudur. Kontrastlanma eğrisinde erken dönemde yoğun kontrastlanma, geç dönemde plato özelliği (tip 2 eğri) veya yoğun yıkanma (tip 3 eğri) dikkat çekicidir (30).

2.1.3.2.2 İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK) spesifiye edilemeyen invaziv duktal kanserlerden sonra görülen ikinci en sık meme tümörüdür. Kadınlarda tüm invaziv meme tümörlerinin % 10 – 15’ ini oluşturur (58). Son 20 yılda İLK insidansında dikkate değer bir artış görülmüş olup kısmen tanıdaki ilerlemeler ve/ veya hormon replasman tedavisi (HRT)’ ndeki artış ile açıklanabilir(59,60). İnvaziv lobüler kanserinin esas olarak kromozom 16q22 üzerinde bulunan CDH-1 geni tarafından kodlanan *E-cadherin* kaybı nedeni ile olduğu düşünülmektedir. *E-cadherin* kaybı İLK patobiolojisinde önemli roller oynayan ve çok yönlü bir protein olan p120 – katenin’ in kaybına neden olur (61).

Genel olarak tanı sırasında İLK’ li hastalar İDK’ li hastalardan daha ileri yaştadır. Ortalama yaş İLK’ da 63.4, İDK’ da ise 59,5 olarak tespit edilmiştir (60,62). İLK’ in standart tarama programları ile saptanması zor olduğundan geç tespit edilip, daha sık olarak büyük boyutlarda (63) olup nodal tutulum şeklinde karşımıza çıkar (64). Ek olarak İLK daha sık multifokal (65) ve bilateral (66) olarak saptanır. Bazı serilerde, ER pozitif İLK, ER pozitif İDK ile karşılaştırıldığında bile, İLK için uzun

vadeli metastatik hastalık geliştirme riski İDK' e kıyasla daha yüksektir (63,67). *Timbres ve diğerleri*, İDK ve İLK' li hastalar için benzer uzun vadeli sağ kalım oranları bulmuşlardır (68). Geç nüksler, İLK' li hastalarda İDK' li hastalara göre daha sık görülür ve İLK nüksleri sıklıkla tanıdan 10 yıl sonra meydana gelir (63). İLK gastrointestinal ve üreme sistemini içeren daha geniş bir metastatik yayılım gösterebilir (69) ER-pozitif İLK' li hastalarda İDK' e göre akciğer, merkezi sinir sistemi (İLK' da daha sık görülen leptomeningeal metastaz hariç) ve uzak lenf nodlarında metastazlar daha az görülmektedir (70,71).

İLK' lerin % 90' ından fazlası ER ve PR eksprese eder. Ancak hastaların metastatik tümörlerinde % 11 ile % 38 daha az oranda hormon reseptör (HR) pozitifliği bildirilmiştir (72,73) Daha az diferansiye lobüler karsinomlar ise HR negatif, HER-2 pozitif tümörler olup % 3 ile % 13 olarak bildirilmiştir. Üçlü negatif İLK' ler tüm grubun ise % 2 ile % 9' unu oluşturmaktadır (73).

Mamografinin İLK' yi ayırt etmede zorlukları vardır çünkü İLK' nin kendine özgü büyüme paternleri, onu normal meme dokusundan ayırt etmeyi zorlaştırır (özgüllüğü % 34 ile % 83 arasındadır) (74) İki boyutlu mamografinin doğruluğu dijital meme tomosentezi ve kontrastlı mamografi kullanılarak artırılabilir (75). Ultrason tanı için kullanılmamakla beraber; yüksek riskli ve yoğun meme parankimi olan hastalarda ek bir görüntüleme tekniği olarak önerilmiştir (76). MRG ise İLK açısından en yüksek duyarlılığa (% 93 – 100) sahip modalitedir (77). Lezyonlar MRG ile yüksek duyarlılık ile tespit edilse de özgüllüğü düşüktür ve lezyon boyutları olduğundan daha fazla olarak değerlendirilebilir. Senkron lezyonlar sadece MRG ile değerlendirilebilir ve % 80 – 90 doğrulukla aynı tarafta % 32, karşı tarafta ise % 7 oranında başka bir lezyon saptanır (78,79).

İLK mamografide % 44 ile % 65 arasında kötü sınırlı kitleler şeklinde ortaya çıkar. Yuvarlak ve düzgün sınırlı kitleler daha nadir bulgulardır. Yapısal bozulma %10

ile % 34 oranı ile ikinci en sık belirtidir. Asimetri ise % 1 ile % 14 oranında daha nadir olarak görülür. Mamografide hatalı olarak normal ve benign olarak raporlanan İLK oranı diğer tümörlere göre daha yüksektir (80,81). Ultrasonda ise en yaygın bulgusu %54 ile % 61 arasında spiküle ve angular marjinli, posteriorda akustik gölgelenmesi bulunan kitleler şeklindedir (82). MRG’ de ise spiküle, sınırları belirsiz solid kitleler şeklindedir. Dinamik inceleme sonrasında yapılan kinetik incelemede pik intensitenin İDK’ ye göre daha geç olduğu ve hızlı yıkanma bulgusunun daha seyrek görüldüğü dikkati çekmektedir. İLK’ da tip 1 eğri görülme sıklığı daha yüksektir. İLK’ li hastaların %50’ sinde MRG’ nin klinik yönetimi etkilediği ve vakaların % 28’ inde tedavi protokolünde değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir (83).

2.1.3.2.3 Tübüler karsinom

Tübüler karsinom özel bir tür kanser olup, tüm invaziv kanserlerin % 1 ile % 4’ ünü oluşturur. Pür tübüler karsinom tanısını koyabilmek için tümörün % 90’ ından fazlasının net tübül yapısının oluşturması gerekir. Tübüler karsinom prognozunun çok iyi olması ile bilinir, ancak yine de diğer kanserlerdeki immünofenotipik özelliklere göre tedavi edilmektedir. Tübüler karsinomda HR genelde pozitif olup, HER-2 gen amplifikasyonu nadiren izlenir. Ki-67 proliferasyon indeksi ise sıklıkla % 10’ un altındadır (84,85). Tübüler karsinoma eşlik eden DKİS genellikle düşük derecelidir. Eşlik eden lezyonlar arasında radyal skar, kolumnar hücre değişiklikleri, yassı epitelyal atipi, atipik lobüler hiperplazi ve LKİS yer almaktadır (84).

Mamografide genelde 1 cm altında boyutta saptanan, küçük, düzensiz sınırlı, konturunda ışınsal uzanımlar gösteren, nadiren yuvarlak ve oval kitlelerdir. Yapısal bozulma, asimetrik dansite ve nadiren mikrokalsifikasyon ile de karşımıza çıkabilirler. Ultrasonda genellikle güçlkle belirlenen, ışınsal uzanımları olan, posteriorunda akustik gölgelenme gösteren hipoekoik lezyonlardır. MRG’ de ise morfolojik

özellikleri diğer modalitelerdekine benzer olup, geç serilerde progrefis kontrastlanan (tip 1) özellikleri nedeni ile saptanması güçlük yaratabilir (86–88).

2.1.3.2.4 Medüller karsinom

Tüm meme kanserlerinin % 3 ile % 5' ini oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 50 olup, 20–70 yaşları arasında ortaya çıkabilir. 35 yaş altı hastalarda meme kanserlerinin % 11' ini oluşturduğu düşünüldüğünde, genç yaşta görülme eğilimi olduğu söylenebilir. Bilateral olma oranı %3 ile % 18 olarak bildirilmiştir (89). Medüller meme kanserlerinin büyük kısmı bazal benzeri fenotipe (ER, PR ve HER-2 negatif) sahiptir (90).

DSÖ' nün son sınıflamasında medüller karsinom tanısı için 5 tipik histolojik özellik tanımlanmıştır. Bunlar tümörün % 75' inden fazlasında sinsityel büyüme paterni olması, glandüler yapıların yokluğu, lenfoplazmositik hücre infiltrasyonunun bulunması, tümör hücrelerinde nükleer polimorfizmin derece 2 - 3 düzeyinde olması ve histolojik olarak iyi sınırlı bir tümör olmasıdır(89).

Medüller karsinom mamografide yuvarlak veya oval, lobüle konturlu, genellikle iyi sınırlı kalsifiye olmayan kitle olarak bulgu verirler. USG' de yuvarlak veya oval şekilli olabilen, iç yapısı oldukça hipoeoik görünümde lezyonlardır. Bu yönü ile kistlerle karışabilir. MRG' de fibroadenom benzeri, iyi sınırlı, lobüler kitleler olarak izlenir. İç yapısında hipointens septaların yokluğu fibroadenom ayırıcı tanısında önemlidir (91,92).

2.1.3.2.5 Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin % 4' ünü oluşturmaktadır (93). Özellikle perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda daha sık görülmektedir. Duktal ve lobüler varyantlara göre daha iyi prognozludur. Prognozu etkileyen en önemli parametre aksiller lenf nodu tutulumu olmakla beraber diğer invaziv tümörlere göre daha nadir görülmektedir.

Pür ve mikst olarak iki alt tipi bulunur. Pür müsinöz karsinomlarda, tümörün % 90' ından fazlasında müsinöz morfolojinin bulunması gerekir. İmmünohistokimyasal olarak, HR büyük oranda pozitifdir. HER-2 aşırı ekspresyonu çok nadirdir. Müsinöz karsinomda özellikle jel oluşturan MUC2 ve MUC6 ekspresyonu yüksektir (94).

Teşhis aşamasında, müsinöz karsinom iyi huylu bir lezyona benzeyebilir. Genellikle mamografide düşük dansiteli, yuvarlak veya oval şekilli, keskin kenarlı bir kitle olarak görülebilir. Tümör sınırları tümörün müsin içeriğine göre mikrolobüle, düzensiz veya spiküle olarak değişebilir (95). Bazı durumlarda ise müsinöz karsinom mamografide saptanamayabilir veya mikrokalsifikasyon, fokal asimetrisi gibi kitle dışı bulgularla kendini gösterebilir (96). Ultrasonda ise kendisini çevreleyen yağ dokuya göre izoekoik veya hipoeikoik, yuvarlak veya oval olarak görülür. Sıklıkla posteriora akustik güçlenme ile birlikte (96). MRG' de ise T2 ağırlıklı sekanslarda çok yüksek sinyalli, nispeten difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) daha düşük sinyal gösterir. Dinamik kontrastlı görüntülerde ise tip 1 ve tip 2 kontrastlanma eğrileri gösterir. Daha yüksek ADC katsayısı ve internal septasyon varlığı, müsinöz karsinomu fibroadenom ve düşük dereceli filloidal tümörlerden ayırt etmeye yardımcı olur (97).

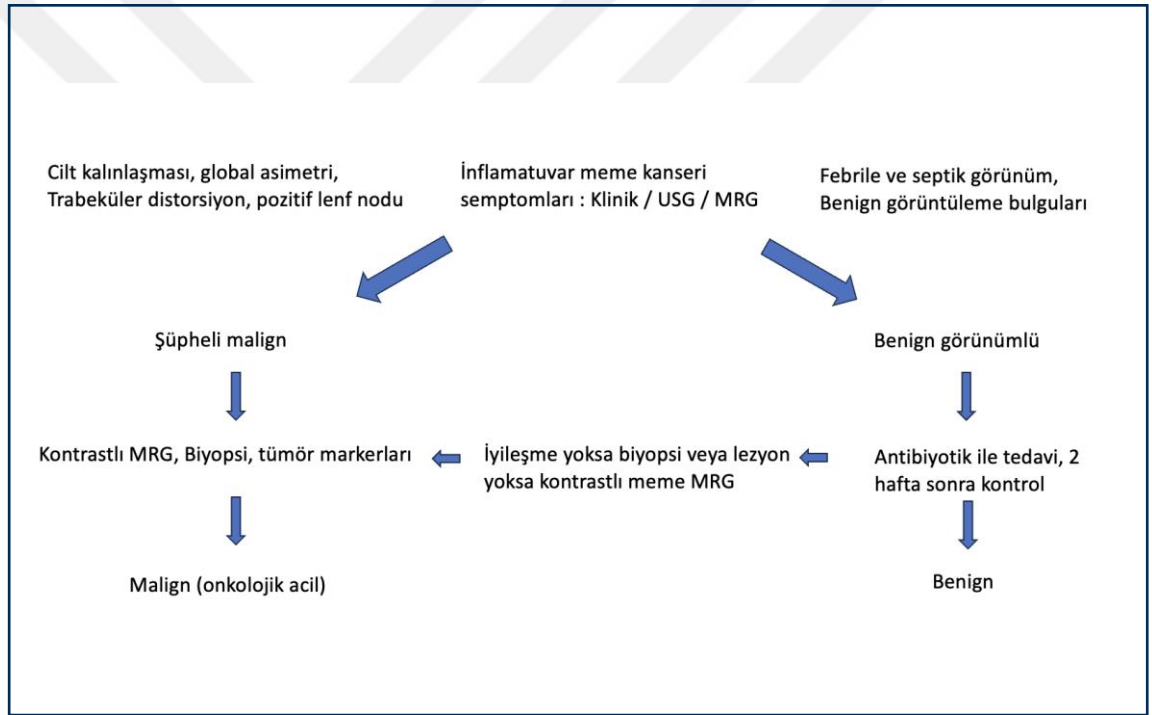
2.1.3.2.6 İnflamatuvar karsinom

İnflamatuvar meme kanseri, memenin nadir görülen ve agresif bir kanseridir. Genel meme kanserlerinin % 2 ile % 5' ini oluşturmaktadır (98). En önemli risk faktörleri siyah ırk, vücut kitle indeksi (VKİ)' nin yüksekliği, yaş ve coğrafyadır. Afro-amerikalılarda asyalılara göre % 50' den yüksek oranda daha fazla görülmektedir. Ayrıca yüksek VKİ ve genç yaş tanımlanmış risk faktörlerindendir (99,100) İnflamatuvar meme kanseri, memenin diğer kanser türlerine göre daha agresif seyirli olup tanı anında genelde metastatik olma eğilimindedir. Beş yıllık sağ kalım oranları inflamatuvar olmayan meme kanserlerine göre daha düşüktür (100).

Klinik olarak inflamatuvar meme kanseri, genellikle tanımlanmış bir kitle olmadan memede ısı artışı, eritemli görünüm ve ödem ile karakterizedir. Klasik olarak meme lenfatiklerinin tutulumu sonucu memede portakal kabuğu (*peau d'orange*) görünümüne sebep olur. Meme birkaç hafta içinde orijinal büyüklüğünün birkaç katına kadar şişebilir (101) Bu hastalarda yaygın meme tutulumunun yanı sıra aksillada lenf nodu tutulumu da vardır. İnflamatuvar meme kanseri belirli bir histolojik alt tip ile ilişkili değildir. İnvaziv duktal, lobüler, medüller, küçük hücreli ve büyük hücreli kanserlerle ortaya çıkabilir (102). Karakteristik patolojik bulgu karsinomun dermal lenfatik invazyonu olup, bu durum dermal lenfatik drenajın tıkanmasına yol açarak eritem ve ödeme sebep olur. Ancak lenfatik invazyonunun kanıtının olmaması inflamatuvar meme karsinom tanısını dışlamaz. Ayırıcı tanıda mastitler ve lokal ileri meme kanserleri bulunmaktadır. İnflamatuvar meme kanserinin semptomları üç ay ve daha kısa sürede gelişirken, inflamatuvar meme kanseri olmayan lokal ileri meme kanserlerinin semptomları daha uzun sürede gelişir (103).

İnflamatuvar meme kanserinde mamografide en önemli bulgular ödemi yansıtan cilt kalınlaşması, parankimde trabeküler kalınlaşmalar ve diffüz artmış meme dansitesidir. Ultrasonda ödem bulgularının yanı sıra mamografide parankim içinde

gizlenebilecek malign lezyonlar ortaya çıkabilir, ek olarak aksilla ve cilt tutulumunu göstermede de yardımcı olur. Mamografi ağırlı meme dokusu sebebi ile tanıda sınırlı kalabilmektedir. MRG meme içindeki lezyonu ve eşlik eden bulguları göstermede üstün bir yöntemdir. En sık karşılaşılan MRG bulguları ise ciltte kalınlaşma, memede ödem ve memedeki hacim artışıdır. Memedeki malign lezyon kitle ya da kitlesel olmayan morfolojide olabilir, heterojen iç yapıda kontrast tutabilir, bazen belirgin multisentrik olarak görülebilir (104)



Şekil 6. İnflamatuvar meme tedavi algoritması

2.1.4 Meme kanserinde moleküler alt tipler

Meme kanseri karakterizasyonunun ana parametreleri histolojik alt tip, tümör farklılaşması ile bize temel bir bilgi sağlayan tümör derecesi ve büyüme hızı (boyut ve mitotik aktivitesi)'dir. *Perou ve diğerlerinin*, 2000 yılında yayınladığı makale tümörlerin farklı moleküler alt tiplerinin gösterilmesi bağlamında ufuk açıcı olmuştur (105). Araştırmacılar 36 invaziv duktal karsinom, 2 invaziv lobüler karsinom, 1 DKİS ve 4 benign tümörlerden alınan örnekleri tamamlayıcı *DNA Mikroarray Gene Ekspresyon Analizi* ve ardından eksprese edilen genlerin hiyerarşik kümelemesini yaparak meme kanserlerinin HR ve HER-2 gen ekspresyonuna göre farklı alt tiplerin olabileceğini göstermişlerdir. Meme kanserlerinin luminal A, luminal B, HER-2 pozitif ve bazal benzeri olmak üzere dört moleküler alt tipi tanımlanmıştır.

2.1.4.1 Luminal alt tipler

Bu kanserler özellikle yüksek ER ekspresyonu ile diğer tiplerden ayrılırlar. Kribriform, lobüler, tübüler ve müsinöz alt tipleri içerir. Luminal kanserler eksprese ettiği gene dayalı olarak A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar.

Luminal A kanserler düşük dereceli olup, prognozları Luminal B' ye göre daha iyidir. Luminal A kanserler ER/PR pozitif, HER-2 gen ekspresyonu negatif yani hormon ekspresyonu yapan ancak proliferasyon ile alakalı gen ekspresyonu negatif olan tümörlerdir (106). Bunun aksine Luminal B tümörler PR düşük ekspresyonu ve proliferasyon ile ilişkili gen ekspresyonunun (Ki-67, HER-2) daha yüksek olabilmesi ile Luminal A tümörlerden ayrılmaktadır (107,108). Klinik olarak Luminal A tümörler hormonal terapidenden fayda görürken, luminal B tümörler kemoterapi için uygun adaylar olabilirler.

ER pozitif tümörlerin tiplendirilmesi için klinik kullanımda *Onkotip Dx*, *Mammaprint* ve *Endopredict* gibi multigen analizleri yer almaktadır (109) Bu genlerle örtüşme oranı az olsa da, hepsi proliferasyon ve ER ekspresyonunu içeren genlerdir. Bu multigen analizlerinin yüksek ticari maliyetlerinin sebebi ile Ki-67 gibi farklı immünohistokimyasal yöntemler kullanılmıştır. *Cheang ve diğerleri*, 357 tümör üzerinde yaptığı araştırma ile Ki-67 proliferasyon indeksinde % 13.25 sınır kabul edildiğinde % 72 duyarlılık ve %78 özgüllük ile Luminal A kanserlerinin Luminal B kanserlerden ayrılabilmesini ispatlamışlardır. Klinik uygulamada bu oran % 14 olarak kullanılmaktadır. Luminal B tümörler daha düşük PR (< %20) ve daha yüksek Ki-67 (> %14) ekspresyonu ile Luminal A tümörlerden ayrılırlar. Luminal B tümörler A tümörlere göre daha kötü prognoza sahip olup, hastalıksız sağ kalım süreleri daha kısadır (107)

2.1.4.2 HER-2 pozitif alt tipler

ER negatif kanserler HER-2 pozitif ve bazal benzeri (üçlü negatif) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. HER-2 pozitif grup kromozom 17q12 üzerindeki gen ekspresyonu ile belirlenirler. HER-2 pozitif kanserler HER-2' yi hedef alan terapilerin ortaya çıkmasından önce en kötü prognoza sahip moleküler tip olarak kabul edilmekteydi. Bu alt gruba giren tümörlerin çoğu HER-2 gen amplifikasyonu gösterse de, tüm HER-2 gen amplifikasyonu gösteren tümörler bu gruba girmez. Daha önce bahsedildiği gibi ER pozitifliği olan, HER 2 pozitif tümörler Luminal B moleküler tipi olarak kabul edilmektedir (110) HER-2 pozitif tümörler luminal alt tiplere göre daha yüksek bir pTY oranına sahip olmakla beraber, HER-2' yi hedef alan *trastuzumab* (anti HER-2 reseptör monoklonal antikor) gibi ilaçların eklenmesiyle hastalıksız sağ kalım oranların ciddi iyileşmeler sağlanmıştır.

2.1.4.3 Bazal benzeri alt tipler

Bazal benzeri alt tipler genelde hem PR hem de HER-2 negatif olan üçlü negatif kanserlerdir. Bu kanserler bazal/ miyoepitelyal hücrelerin yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (CK 5,14), *P-cadherin*, *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) aşırı ekspresyonu ile karakterizedir (110) Bazal benzeri grubun çoğu yüksek dereceli İDK olmakla beraber; lenfositik infiltratlı medüller kanser, skuamöz ve içşi hücre farklılaşması gösteren metaplastik kanser ile birlikte adenoid kistik karsinom gibi nadir görülen iyi prognozlu alt tipleri de içerirler (111) BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında ortaya çıkan kanserler genelde üçlü negatif alt tiplerdir (112).

Bazal benzeri ve üçlü negatif terimleri birbirlerinin yerine kullanılmakla beraber tüm üçlü negatif tümörler bazal benzeri değildir. Üçlü negatif kanserler gen ekspresyon profiline, klinik sonuçlara ve NAKT cevabına göre 6 alt gruba ayrılmışsa da bu daha sonra 4 alt gruba revize edilmiştir (113) Önemli bir alt grup olarak lümen androjen reseptörü (LAR) örnek verilebilir. Nispeten iyi prognozluları olmakla beraber pTY oranları daha düşüktür. NAKT sonrası daha çok luminal alt gruplara benzer yanıtlar oluştururlar. LAR ekspresse etmenin yanı sıra, LAR alt tipleri genelde PIK3CA gen mutasyonuna sahiptirler. Bu nedenle bu tümörler anti-androjenik ajanlara ve *fosfatidilinozit-3-kinaz* yolağı inhibitörleri ile tedavi için aday olabilirler (114)

2.1.5 Meme kanserinde evreleme

Meme kanseri evrelemesinde güncel olarak Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)' nin 8. baskısı kullanılmaktadır. Buna göre, meme kanseri evreleme sistemi invaziv karsinom ve DKİS için kullanılmalıdır. Meme lenfoması, meme sarkomu veya filloid tümörlerin evrelemesi için kullanılmamalıdır. Amerikan Ortak Kanser Komitesi

8. Baskı Evreleme Sistemi; anatomik evreleme sistemi ve prognostik evreleme sistemini içermektedir. Son yıllarda tümör derecesi ve hormon reseptör ekspresyonu gibi biyolojik faktörlerin prognozu belirlemek ve tedavi kararını yönlendirmek için hastalığın anatomik yaygınlığı kadar veya ondan daha fazla önemli olduğu anlaşıldığı için, bu baskı prognostik biyobelirteçleri de içermektedir. Prognostik evrelemenin entegrasyonu meme kanseri için çok önemlidir, çünkü hastanın hormon reseptör durumuna dayanan tedavilerdeki son gelişmeler ve multigen panellerinden elde edilen bulgular tedavide önemli değişikliklere sebep olmuştur (115).

2.1.5.1 Anatomik evreleme

Anatomik evreleme klinik ve/ veya patolojik değerlendirmeye göre primer tümör boyutunu (T), nodal durumu (N) ve uzak metastazı (M) içerir. Meme kanserinde evreyi belirlemek için NCCN anamnez, fizik muayene, bilateral mamografi, ultrasonografi, patoloji değerlendirmesi ve hormon reseptörlerinin değerlendirilmesini tavsiye eder (116). Anatomik evreleme sistemi primer tümörler (Tis-T4), bölgesel lenf nodu durumu (N0-N3) ve uzak metastazlar (M0-M1) için kantitatif sınıflandırma sağlar ve bu kategoriler genel anatomik evrelemeyi (Evre 0-IV) belirlemek için birleştirilir (116)

Tablo 2. Anatomik evreleme

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

2.1.5.2 Primer tümör (T)

T kategorisi tümör boyutuna ve bölgesel invazyona göre belirlenir.

Tablo 3. Primer tümör anatomik evreleme: klinik ve patolojik

T Kategorisi	Tümör Kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv karsinom veya DKIS ile ilişkisi olmayan Paget hastalığı
T1	Tümör boyutu ≤ 20 mm
T1mi	Tümör boyutu ≤ 1 mm
T1a	Tümör boyutu > 1 mm ≤ 5 mm
T1b	Tümör boyutu > 5 mm ≤ 10 mm
T1c	Tümör boyutu > 10 mm ≤ 20 mm

Tablo 3. Primer tümör anatomik evreleme: klinik ve patolojik (devam)

T2	Tümör boyutu >20mm ≤50mm
T3	Tümör boyutu >50mm
T4	Makroskopik değişikliklerle göğüs duvarına ve/veya cilde direkt yayılım gösteren tümör
T4a	Göğüs duvarı invazyonu gösteren tümör
T4b	Ülserasyon ve/veya satellit deri nodüller ve/veya ödem dahil makroskopik deri değişiklikleri
T4c	T4a ve T4b kriterlerine sahip olan tümör
T4d	İnflamatuvar kanser

Göğüs duvarı kostaları, interkostal kasları ve serratus anterior kasını içerirken pektoral kasları içermemektedir. Bu nedenle pektoral kasların tümör tarafından tutulumu (kostalar, interkostal kaslar, serratus anterior kası veya deri tutulumu olmadan) göğüs duvarı invazyonu olarak kabul edilemez ve T evrelemesini etkilemez. Görüntülemelerde tümörün en uzun boyutu ölçülmelidir. Aynı tümörün ölçümleri mamografi, US ve/veya MR’ da farklılık gösteriyorsa MRG ölçümleri kullanılır (115)

2.1.5.3 Bölgesel lenf nodu (N)

Aksiller lenf nodu seviyeleri, lenf nodunun pektoralis minör kası ile ilişkisine göre tanımlanır. Seviye 1 aksiller lenf nodları pektoralis minör kasının lateral sınırının lateralinde, seviye 2 aksiller lenf nodları pektoralis minör kasının medial ve lateral sınırları arasında yer alır ve ayrıca interpektoral (Rotter’s) lenf nodlarını içerir. Seviye 3 aksiller lenf nodları pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde ve klavikulanın altında yer alır (115)

Tablo 4. Anatomik bölgesel lenf nodu evrelemesi

N Kategorisi	Lenf nodu Kriterleri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf hareketli level 1 ve/veya level 2 lenf nodlarına metastaz
N1mi	Mikrometastazlar
N2	Aynı taraf sabit level 1 ve/veya level 2 lenf nodlarına metastaz veya aksiller metastaz olmadan aynı taraf internal mamarian lenf noduna metastaz
N2a	Aynı taraf sabit level 1 ve/veya level 2 lenf nodlarına metastaz
N2b	Aksiller metastaz olmadan aynı taraf internal mamarian lenf noduna metastaz
N3	Level 1 ve/veya level 2 aksiller metastaz olan veya olmayan aynı taraf level 3 aksiller lenf nodlarına metastazlar; veya level 1 ve/veya level 2 aksiller metastazı olan aynı taraf internal mamarian lenf nodlarına metastazlar; veya ipsilateral supraklavikuler lenf noduna metastaz
N3a	Level 1 ve/veya level 2 aksiller metastazlar olan veya olmayan ipsilateral level 3 aksiller lenf nodlarına metastazlar
N3b	Level 1 ve/veya level 2 aksiller metastazı olan aynı taraf internal mamarian lenf nodlarına metastazlar
N3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarına metastaz

Servikal lenf nodları, kontralateral internal mamarian, aksiller ve supraklaviküler lenf nodlarının metastazı uzak metastaz olarak kabul edilir (M1) (116)

2.1.5.4 Metastaz (M)

Tablo 5. Uzak metastazların anatomik evrelemesi

M Kategorisi	M Kriterleri
M0	Klinik veya görüntüleme ile uzak metastaz bulgusu yok
cM0(i+)	Klinik veya görüntüleme ile uzak metastaz kanıtı yok ancak metastazların klinik belirti ve semptomlarının yokluğunda dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında saptanan ≤ 0.2 mm' lik tümör hücreleri veya depozitleri
cM1	Klinik veya görüntüleme ile uzak metastaz bulgusu var
pM1	Solid organlarda histolojik olarak kanıtlanmış uzak metastaz veya bölgesel olmayan lenf nodlarında >0.2 mm' lik metastazlar

2.1.6 Meme kanserinde tedavi

2.1.6.1 Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi

NAKT operasyondan önce verilen kemoterapiyi ifade eder. Geçmişte bu uygulamanın birincil amacı lokal olarak ilerlemiş veya ameliyat edilemeyecek hastalarda tümör boyutunu küçültmek, meme koruyucu cerrahiye imkan vermek ve geniş bir aksiller diseksiyon yapılmasını engellemek olarak bilinmekteydi. Bununla birlikte günümüzde NAKT' ın rolü opere edilebilir meme kanseri hastalarını ve erken evre meme kanseri hastalarını içerecek şekilde genişlemiştir. Böylece NAKT daha iyi kozmetik sonuçlar sağlamanın yanı sıra post operatif komplikasyonları da azaltmaktadır (117). Klinik çalışmalar adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi alan hastaların uzun süreli sonuçlarında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Çünkü farklı tümörler ve farklı bireyler farklı derecelerde kemosensitivite göstermektedir. NAKT ise bu tedavileri önceden in vivo ortamda test etmemizi sağlar. Kemoterapiye cevap

ise özellikle üçlü negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde nüks riski için güçlü bir prediktif faktördür (118). NAKT' ın bu faydaları geniş çapta benimsenmesine yol açmıştır. İyi bir NAKT için memenin klinik ve moleküler olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

ABD İlaç ve Gıda Enstitüsü' nün yaptığı araştırmalarda agresif meme kanserlerinde pTY ile uzun vadeli sağ kalım arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. pTY memede ve aksiller bölgede patolojik olarak rezidü tümörün bulunmamasıdır. Ancak in-situ duktal kanser varlığı pTY' yi etkilememektedir. Özellik HR negatif, HER-2 pozitif tümörlerde *trastuzumab* sonrası pTY % 50.3 ile en yüksek olarak bulunmuştur. Üçlü negatif meme kanserlerinde de bu oran % 33.6' ya gerilemiştir. *Trastuzumab* olmadan tedavi edilen HER-2 pozitif kanserlerde % 30.2, HR pozitif, HER-2 pozitif tümörlerde ise % 16 olarak tespit edilmiştir. Son yapılan çalışmalarda ise HR pozitif luminal A kanserlerde % 6.4, luminal B kanserlerde ise %11-22 aralığında bulunmuştur (119–122)

NAKT' da kullanılan birçok ajan başarılı bir iyileşme sağladığında adjuvan kemoterapide de kullanılmaktadır. Ancak bunun çarpıcı örnekleri *lapatinip*, *bavacizumab*, *pertuzumab* gibi ajanların sağ kalıma herhangi bir fayda sağlamamasıdır. Bu, bizleri NAKT ortamında fayda sağlayan ilaçların her zaman adjuvan kemoterapide fayda sağlayıp sağlamayacağı konusunda uyardır. Bunun tersi olarak NAKT' a yanıt alınamaması nedeni ile aynı ajanın adjuvan terapide denenmemesi de hatalı olabilir. Örneğin *trastuzumab* HR pozitif olgularda, negatif olgulara göre daha az fayda sağlar. Ancak adjuvan kemoterapide HR varlığı ilaç etkinliğini değiştirmiyor gibi görünmektedir (123,124). NAKT ile ilgili diğer bir soru işareti ise hastanın cerrahi tedavi alma zamanını geciktirmesidir. NAKT ile en iyi pTY oranı % 40 civarında ise, bu % 60 hastanın etkisiz bir ilaçla beraber uzun bir süre tümör barındırmaya devam edeceği anlamına gelir. Bu kemoterapiye dirençli tümörlerin ortaya çıkmasına sebebiyet verirken, tümörlerin metastaz yapması için zaman kazanmasına neden olabilir. Ayrıca tümörün hemen küçülmediği durumlarda kanserle

yaşama düşüncesi hastalar için psikolojik açıdam zorlayıcı olabilir. Ek olarak NAKT tümör sınırlarını daha yumuşak hale getirerek önemi belirsiz fibröz doku oluşumuna sebep olabilir. Bu tümörün cerrahi sınır negatifliği sağlayarak teknik olarak çıkarılması için zorluk yaratabilir. Palpasyon ve radyolojik modaliteler ile NAKT sonrası tümör sınırlarını net olarak tespit etmenin zorluğu bilinmektedir. Bu sebeple NAKT başlanmadan önce tedaviye uygun vakaların multidisipliner bir yaklaşım ile belirlenmesi, NAKT öncesi tümöre yerleştirilen biyomarkerların hem tümöre hem aksillaya doğru olarak yerleştirildiğinden emin olunması son derece önem taşımaktadır (125).

NAKT operasyona uygun olmayan meme kanserlerini opere edilebilir seviyeye getirmede, daha az mortalite ve morbidite ile daha konservatif bir cerrahiye olanak sağlama açısından dikkate değer bir potansiyele sahiptir. Günümüzde klinik pratiğimiz meme kanserinin patolojik olarak belirlenmiş moleküler alt tiplerine (luminal A, luminal B, HER-2 pozitif ve üçlü negatif) ve HER-2 hedefli tedavilere odaklanmıştır. Ki 67, tümör içi lenfosit, gen ekspresyon profili gibi moleküler, genetik ve klinik biyomarkerların geliştirilmesi ile beraber özellikle HER-2 pozitif ve üçlü negatif kanser biyolojisini anlamamızda büyük bir etkiye sebep olmuştur. Aynı zamanda NAKT ortasında yapılacak bir tetkik ile verilen tedavinin etkinliğini ölçülmeli, ancak daha sonrasında adjuvan kemoterapi için faydalı olacak bir ilacı atıp atmadığımızı göz ardı etmemeliyiz. Burada neoadjuvan kemoterapinin bize tümörün ilaç duyarlılığı hakkında ek bilgi sağladığını unutmamak gerekir (126).

2.1.6.2 Meme kanserinde adjuvan kemoterapi

Adjuvan sistemik kemoterapinin amacı ameliyat sonrasında gizli mikrometastazları tedavi ederek sağ kalımı arttırmaktır. Hormon tedavisi, kemoterapotik tedavi, anti HER-2 tedavi hem hastalıksız sağ kalımı hem de genel sağ kalımı iyileştirmektedir. Bu ilaçların seçimi lenf nodu metastazı sayısı, tümör tipi ve araştırmacılar arasındaki

ortak karar verme sürecine göre değişkenlikler gösterir. Hormon direncinde iyileşmeler sağlayan CDK 4/6 inhibitörlerinin etkinliğini kanıtlamak için prospektif çalışmalar devam etmektedir. Adjuvan hormon tedavisi sadece hastalıksız sağ kalımı iyileştirmekle kalmaz aynı zamanda aynı memede tümör oluşumunu da engeller. Endokrin tedavilere bağlı yan etkilerde ilaç seçiminde göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir (127)

2.1.6.3 Meme kanserinde cerrahi

Yüzyıllardır meme kanseri tedavisinde birinci basamak tedavi yöntemi cerrahi olmuştur. İlk kez 1882’ de *Halstadt* tarafından yapılan mastektomi neredeyse 80 yıl boyunca meme kanseri cerrahi tedavisinde altın standart olarak kalmıştır. Ancak son 30 yılda meme kanseri cerrahisi, radikal mastektomiden daha konservatif cerrahilere evrilmiştir. Ancak buna rağmen bazı kesin olmayan sebeplerden dolayı radikal mastektomi oranlarında son yıllarda artışlar kaydedilmiştir (128)

Meme cerrahisinde koruyucu cerrahi prosedürlere evrim kanıta dayalı olarak gerçekleşmiştir. Literatürde 1971’ de başlayan randomize kontrollü bir çalışmada, radikal mastektomi ardından radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan 1765 hasta, 126 ay boyunca karşılaştırıldı. Çıkan sonuçlarda gruplar arasında hastalıksız yaşam, uzak metastaz ve hayatta kalma oranı arasında fark görülmedi ve bu çalışma radikal mastektomi çağını sona erdirdi (129) Başka bir çalışma 1976 - 1984 yılları arasında yapılmış olup, 4 cm den küçük evre I ve evre II tümörü olan 2163 hasta değerlendirilmiş; mastektomi, lumpektomi ve sonrasında radyoterapi ve tek başına lumpektomi karşılaştırılmıştır. Sağ kalımda farklılık izlenmedi ancak tek başına lumpektomide nüks açısından (%39.3) önemli farklılıklar izlendi (130) Böylece meme koruyucu cerrahi için standart tedavi lumpektomi sonrası uygulanan radyoterapi prosedürleri haline evrimleşmiştir. Bununla birlikte lumpektominin bazı kesin kontraendikasyonları vardır: Daha önce radyoterapi tedavisi almış olmak, hamilelik,

multisentrik tümör, temiz sınır elde edememe şeklinde sıralanabilir. Göreceli kontraendikasyonları ise konnektif doku hastalığına sahip olmak, tümör boyutunun göreceli olarak meme boyutuna göre büyük olması ve multifokal tümör yer alır. Tedavi sonrası olası nüks durumunda ise mastektomi gündeme gelmektedir (131).

Cilt koruyucu mastektominin onkolojik olarak seçilmiş hastalarda güvenli olduğu gösterilmiştir (132). Meme ucu koruyucu mastektomi ise tartışmalı olmakla beraber bazı profesyonellerce kabul görmektedir (133) Güncel çalışmalar beş yıllık takip periyodunda yöntemin güvenliğini ispatlamakla beraber, uzun süreli takip çalışmaları henüz mevcut değildir (134).

Kontralateral profilaktik mastektomi ise son yıllarda artış göstermiştir. Bunun nedeni olarak karşı memede kanser geliştirme riskinin yanlış hesaplanması veya yanlış anlaşılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yöntem en çok güçlü aile öyküsünün olması ve BRCA gibi genetik mutasyonlar barındıran hastalarda tercih edilmektedir (135).

2.1.6.3.1 Lenf nodu cerrahisi

Aksillanın cerrahi tedavisi tartışıldığında, bu tedavinin hastaya yarar sağlamadığını, sadece prognoz ve evreleme amaçlı olduğunu belirtmek önemlidir. Meme cerrahisinde olduğu gibi aksilla cerrahisi de zamanla daha konservatif bir yaklaşım haline gelmiştir. *Morton ve diğerlerinin*, malign melanomda sentinel lenf nodu ile alakalı çığır açıcı çalışması bu tekniğin diğer kanserlerde uygulanmasının yolunu açmıştır. Meme kanserinde kullanımı *Gulliano ve diğerleri* tarafından uygulanmış ve çalışmalarla kanıtlanmıştır (136,137). Bu çalışmalardan sonra standart protokol klinik olarak lenf nodu negatif hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi, sonrasında ise patolojik sonucu tümör pozitif gelen hastalarda tamamlayıcı aksiller

diseksiyon yapılması olarak değişmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar bunu desteklemese de, adjuvan tedavilerin kullanımı ile birlikte total aksiller diseksiyon yapılmadığında da yüksek nüks oranları görülmemiştir (138). Tüm bunlar aksillanın aşırı tedavisinden kaçınılması ve kronik ağrı ve lenf ödemin önlenmesi konularını gündeme getirmiştir (139). Amerikan Onkoloji Cerrahi Çalışma Grubu belirli hasta gruplarında tamamlayıcı aksiller diseksiyonun ihmal edilebileceğini göstermiştir (140,141). Tümörü beş cm den küçük olan, sentinel lenf nodu negatif veya üçten az lenf nodu pozitif olan, meme koruyucu cerrahi (MKC) geçirmiş ve sonrasında adjuvan kemoterapi alan hastalarda tamamlayıcı aksiller diseksiyonun göz ardı edilebileceği gösterilmiştir (142,143).

Sentinel lenf nodu biyopsisi klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda endikedir. Çalışmalar DKİS veya yüksek riskli lezyonlar sebebi ile mastektomi geçiren hastalarda da sentinel lenf nodu biyopsisinin endike olduğunu göstermiştir (144). Büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalar NAKT sonrası sentinel lenf nodu biyopsisinin gerekli olduğunu göstermiştir (145,146).

2.1.6.3.2 Meme koruyucu cerrahi

Günümüzde MKC meme kanseri cerrahi tedavisinde ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Birçok isim (segmental mastektomi, lumpektomi, kadrenektomi, parsiyel mastektomi) ile beraber anılan çeşitli kullanımları vardır. Uluslararası MKC konsensüsü (*Milano, 2005*) MKC' yi "Kozmetik olarak kabul edilebilir şekilde gerçekleştirilen sağlıklı meme dokusunun konsantrik olarak sağlıklı meme dokusu ile beraber çıkarılması ve bunu takiben yapılan radyoterapiyi kapsamaktadır." şekilde tanımlamıştır.

Radyoterapi ile birlikte MKC günümüzde düşük dereceli meme kanserleri için standart tedavidir. Mastektomi ile aynı sağ kalım oranlarına sahip olduğundan, erken saptanan tüm meme kanserlerinde güvenle tercih edilebilir (147). Bunun yanı sıra MKC' nin radikal tedavilere göre daha iyi bir kozmetik sonuç sağlaması, evre I ve evre II tümörlere sahip hastalar için önemli bir kazanımdır (148).

MKC ile tedavi edilen hastaların lokal rekürrens riskinin daha fazla olduğu unutulmamalıdır (149). Bu nedenle MKC yapılacak hastaların iyi seçilmesi önem arz etmektedir. Bunun için gerekli bazı şartlar tanımlanmıştır:

- Küçük, monosentrik tümörler
- Genç yaş
- Uzman kliniklerdeki uygulamalar
- Hastanın fiziksel kapasitesi
- Uygun lokalizasyon
- Hasta uyumu

Düşük lokal rekürrens oranına sahip olmak için eksizyon alanı geniş tutulduğunda, iyi bir kozmetik etki yakalanması MKC' de kilit önem taşımaktadır. Tümör merkezinden uzaklaştıkça malign hücre sayısının azaldığı düşünüldüğünde, lokal nüksü engellemek için ne kadar dokunun çıkarılması gerektiği önemli bir sorudur. Optimal ve tümörsüz kenarın optimal bir tanımı olmamasına rağmen, *Milan* kriterlerine göre mümkünse en az 1 cm tümörsüz marj sağlanmalı, radyoterapi ile de (varsa) mikroskobik tümör kalıntıları yok edilmelidir. MKC' nin hedefi 10 yıllık lokal nüks oranının %1' in altında tutulmasıdır. MKC için kesin kontraendikasyonlar şunlardır (150):

- Lokal yaygın hastalık
- Multisentrik tümör
- Diffüz (malign) mikrokalsifikasyon
- I ve II. trimester
- BRCA I ve II genlerinde mutasyonları olan hastalar
- Önceden radyoterapi almış göğüs duvarı
- Enflamatuvar meme kanseri

DKİS genelde diffüz mikrokalsifikasyonlar ile kendini gösterdiğinden temiz cerrahi sınırlar elde etmek oldukça zordur. Bu yüzden tümörün iki tel ile işaretlenmesi, ameliyat sonrasında da kontrol mamografilerinin çekilmesi önerilir. Bifokal tümörlerde de radikal mastektomi ve MKC açısından uygulanacak prosedüre karar vermek zordur. Meme volümü kozmetik açıdan tatmin edici ise ve tümörler negatif cerrahi sınır ile çıkarılabilecekse MKC denenebilir. Ancak tümörlerin aynı kadranda olması gerektiği unutulmamalıdır. Daha yüksek lokal nüks oranları sebebi ile BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyan hastalarda radyoterapi sonrası sekonder hastalık gelişebileceği göz önünde tutulmalıdır. Bu tür hastalar MKC için aday olabilir ancak bu riskin farkında olunmalıdır. MKC için göreceli kontraendikasyonlar şunlardır (151):

- İnvaziv lobüler karsinom (İLK)
- Lobüler karsinoma in situ (LKİS)
- Pozitif aile öyküsünün güçlü olması
- Kollojen doku hastalıkları (radyasyona tolerasyonun düşük olması sebebi ile)

Yapılan son çalışmalar T3 (>5 cm) tümörlerde de MKC' nin mastektomi ile karşılaştırıldığında benzer genel sağ kalım oranları yakalandığını belirtmektedir. Bu sebeple MKC için keskin bir sınır değer vermenin yanlış olduğunu, hastanın meme / tümör oranına göre tatmin edici kozmetik sonuçların yakalanabileceği gösterilmiştir.

Ancak tatmin edici bir kozmetik sonuç yakalamak için bu tümörlerde mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon veya NAKT sonrası tümör boyutlarının küçültülmesi ve MKC hedeflenmektedir (152)

NAKT’ dan önce memeye biyomarker yerleştirmenin güvenliği ve etkinliği de artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Biyomarkerlar esasen biyopsi alınan alanı belirlemek için kullanılırlar. Çünkü NAKT sonrasında kalan tümör okkült olabilir ve çevre dokularda tümör olup olmadığının incelenmesi amacıyla cerrahi gerekebilir. Markerlar tümörün en iyi görüntülendiği herhangi bir modalite ile yerleştirilebilmekle beraber, USG eşliğinde doğru bir şekilde yapılabilir (153,154). MKC düşünülen ancak tümörü palpe edilemeyen bir hastada öncesinde lokalizasyon belirtmek amacı ile işaretleyici gereklidir. Marker USG ’de hipoekoik bir lezyonun içinde bulunduğu görünürlüğü daha kolay olmaktadır. USG eşliğinde lezyon lokalizasyonunu belirlemenin birçok avantajı olduğundan tercih edilmektedir (155) Ancak pTY gelişen hastalarda markerların lokalizasyonu tespit edilemeyebilir. Daha iyi bir cerrahi sonuç elde edebilmek için, bu tümörlere iyi görünen markerlar yerleştirmek önemlidir (156).

2.1.6.4 Meme kanserinde radyoterapi

MKC sonrası uygulanan radyoterapi, erken evre meme kanserlerinde organı koruyan, geniş kabul görmüş standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir (157–159) Cerrahi sonrası radyoterapi de ilerlemiş meme kanserlerinde, uygun endikasyonlarda, standart tedavi olarak kabul edilmiştir (160–162) Son yıllarda hızlandırılmış kısmi meme radyoterapisi ve hipofraksiyone tüm meme radyoterapisi düşük maliyetlerle hızlı bir tedavi sağlarken, onkolojik ve kozmetik sonuçların iyileşmesini sağlamıştır. Kabul edilebilir temiz cerrahi sınır için, invaziv ve invaziv olmayan tümörler ile ilgili multidisipliner öneriler oluşturulmuştur. Benzer rehberler postmastektomi radyoterapisi için de oluşturulmuştur (163).

Araştırmacılar MKC sonrasında lenf nodu radyoterapisinin endikasyonlarını, toksisitesini ve yararlarını belirlemişlerdir. Radyasyon onkolojisi alanındaki gelişmeler, toksisitede klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağlamış ve kozmetik sonuçları iyileştirmiştir. En önemlisi ileri hesaplama uygulamaları, daha fazla *conformal radiotherapy* (CRT) planlamasına izin vererek toksisiteyi azaltmıştır. Yoğunluğu modüle edilebilir radyoterapi (IMRT) ve hacimsel modülasyonlu ark sol meme kanseri ve göğüs duvarı radyoterapilerinde, kardiyak dozda iyileşmeler sağlamıştır. IMRT büyük hacimli bölgesel lenf nodlarının da ışınlanmasına izin vermiştir (163)

2.2 Meme MRG

Meme kanserinde erken teşhis ve başarılı bir tedavi önem arz etmektedir. Günümüzde mamografi ve USG meme tümörlerinin saptanması ve lokalizasyonu için temel görüntüleme yöntemleridir. Bu görüntüleme yöntemlerinin düşük duyarlılığı yeni bir görüntüleme yöntemi için zemin oluşturmuştur. Son yıllarda MRG cihazlarının hızla gelişmesi, değerlendirme kriterlerinin belirlenmesi ve bilgi birikiminin artması onu vazgeçilmez bir hale getirmiştir. Ayrıca meme MRG' nin iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek kontrast rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği ve dinamik kontrastlı incelemelere olanak vermesi onu konvansiyonel görüntülemelere ek olarak seçilmiş vakalarda problem çözücü bir yöntem haline getirmiştir (164,165) Kontrastlı meme MRG meme kanseri saptanmasında %94-100 aralığında duyarlılığa sahiptir (166). Ancak özgüllüğü %37-97 aralığında değişmektedir (167) Histopatolojik olarak meme tümörü kanıtlanmış 519 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada meme MRG' nin nispeten yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (168).

Meme MRG' nin başlıca sınırlılığı daha önce bahsettiğimiz düşük özgüllüğe sahip olmasıdır. Yanlış pozitif kontrast tutulumu özgüllüğü azaltmakta ve maliyetlerin

artmasına sebep olmaktadır. Özgüllüğü artırmak için pre-menapozal kadınlara menstrüal siklusun 7 ve 14. günleri arasında kontrastlı meme MRG yapılmalıdır. Böylece yanlış pozitif kontrastlanmalar en aza indirilmektedir (169,170) Yapılan çalışmalar özellikle menstrüal döngünün 1. ve 4. haftalarında meme parankiminde nodüler ve diffüz kontrastlanma görülme ihtimalinin yüksek olduğunu göstermiştir (169,170). MRG ile mamografide şüpheli olarak değerlendirilen bazı bulgulara yapılacak gereksiz biyopsiler engellenebilir. Açık cerrahi biyopsilerin tarama maliyetlerinin büyük kısmını oluşturduğu için ve vakaların sadece % 28-29' nun pozitif olduğu göz önünde bulundurulduğunda, MRG ile benign lezyonların % 70' den fazlasının belirlenmesi durumunda MRG daha az maliyetli ve invaziv olmayan bir yöntem olarak öne çıkar. Ancak bu rolü üstlenmek için MRG daha spesifik bir hale gelmelidir. Özellikle miksoid tipteki fibroadenomlar ve içerisinde sklerozan adenozis gibi fibrokistik değişiklikler yanlış pozitif kontrastlanmalara sebep olabilir. Ayrıca yağ nekrozu, radyal skarlar, mastit ve atipik hiperplazilerde de yanlış pozitif kontrastlanmalar görülebilmektedir (171–173) Özgüllüğü artırmak için MRG özellikle kanser prevelansının düşük olduğu meme kanseri için risk faktörü bulunmayan genç hasta grubunda kullanılmamalıdır (171). Ayrıca biyopsi için ticari MR lokalizasyon sistemlerine olan ihtiyaç MRG' nin bir diğer önemli sınırlılığıdır. İyi huylu lezyonları kötü huylu lezyonlardan ayıracak parametreler meme MRG' nin özgüllüğünü artırmaya yardımcı olmaktadır. Meme MRG' de kötü huylu lezyonları iyi huylu lezyonlardan ayırmanın 2 ana yolu lezyonların morfolojisi ve kontrastlanma kinetiğidir (174,175) Kontrastlanma kinetiği çalışmalarında ilk iki dakika içerisinde güçlü kontrastlanma, sonrasında ise meydana gelen yıkanma (tip 3 kontrastlanma paterni) malignitenin güçlü göstergelerinden biridir (176,177). Benign kontrastlanma paterni ise yavaş progresif kontrastlanma (tip 1) ve doygunluk durumuna ulaşmış kontrastlanma paterni (tip 2) ile daha yakından ilişkilidir (176,177) Malignite düşündüren lezyon morfolojileri arasında düzensiz ve spiküle kontur yer alırken, lobüle ve düzenli kenar özelliği iyi huylu olması lehinedir. Periferik ve duktal kontrastlanma paterni malignite düşündürükten, yamalı parankimal kontrastlanma, lezyon içerisinde kontrastlanma olmaması ve kontrastlanmayan siyah septasyon varlığı benign lezyonların özelliği olarak tarif edilmiştir. (175) Lezyon morfolojisi ve

kontrastlanma kinetiğinin birlikte değerlendirilmesi daha doğru bir sonuca ulaşmada biz profesyonellere yardımcı olacaktır.

Meme MRG endikasyonları aşağıda sıralanmıştır (164,165,178):

1) Tarama amaçlı

- Yüksek riskli kadınlar
- Meme kanseri saptanan hastalarda karşı memenin değerlendirilmesi
- ‘Augmentasyon’ rekonstrüksiyon sonrası

2) Tanısal amaçlı

- Meme kanseri saptanan hastalarda tümör boyutunun belirlenmesi
- Neoadjuvan kemoterapi gören hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Rezidüel ya da nüks meme kanseri olguları
- Aksiller metastazlı olgularda primer odağın tespiti
- Mamografi, USG ya da fizik muayene bulgularında belirsizlik
- Rekonstrüksiyon uygulanmış memeler

3) Girişimsel işlemlerde rehberlik

- MRG rehberliğinde biyopsi ve işaretleme

Neoadjuvan kemoterapinin en önemli faydası bir çok luminal, üçlü negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde pTY’ ye ulaşmaktır. Ayrıca NAKT lokal ileri meme kanserlerinde tümör büyüklüğünü düşürebilir, aksillada tümör derecesini azaltabilir ve böylece MKC’ ye olanak sağlayıp aksiller disseksiyon sayılarını azaltabilir. Bu noktada rezidüel tümör volümünü değerlendirmek amacı ile fizik muayene,

mamografi, USG ve MRG kullanılmıştır. Diğer modaliteler ile tedavi ve biyopsi sonrası değişiklikleri ayırt etmek zor olduğundan MRG en doğru yöntem olarak ön plana çıkmıştır (179,180). Ancak NAKT sonrası meme kanseri bulguları tümör alt tipine, histolojik tipe ve MRG çekiminin zamanlamasına bağlı olarak değiştiğinden rafine edilmiş bir strateji çok önemlidir. Bir onkoloğun bakış açısından belirli bir tedavi rejimine yanıtı değerlendirmek ve invaziv tümör boyutunu ölçmenin de rolü büyüktür. Bir cerrah için ise MKC sırasında güvenli ve negatif bir tümör marjı elde etmek en önemli noktadır.

Mamografide kullanılan terminolojiyi ve raporlamayı standardize etmek, sonuçların takibini kolaylaştırmak amacı ile Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından 1993 yılında '*Breast Imaging Reporting and Data System*' (BIRADS) adı altında bir tanımlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem uluslararası literatürde kabul görmüş ve yaygın bir kullanım sağlanmıştır. Son olarak yayınlanan 5. sürüm BIRADS baskısında mamografi, USG ve MRG için farklı bölümler bulunmaktadır (181) BIRADS kriterlerine göre MRG raporlanmasında standart olarak arka plan kontrastlanması, fibroglandüler doku yoğunluğu ve MRG' nin teknik parametreleri belirtilmelidir. Daha sonra tespit edilen lezyonun bulguları BIRADS sisteminde belirtilen MRG lezyon özelliklerine göre tarif edilmelidir. Eski tetkikleri (varsa) ile karşılaştırma yapılmalı son olarak yapılan değerlendirme sonunda lezyona BIRADS skoru verilmelidir. BIRADS kriterleri temelde 6 kategoriden oluşmaktadır (181):

Kategori 0: Ek görüntüleme veya eski tetkikler ile karşılaştırma gereksinimi var

Kategori 1: Negatif

Kategori 2: Benign bulgu

Kategori 3: Olası benign bulgu

Kategori 4: Malinite açısından şüpheli bulgu, biyopsi endikasyonu var

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malign bulgu

Kategori 6: Histolojik olarak kanıtlanmış meme kanseri şeklindedir.

2.2.1 Meme MRG değerlendirme

Tablo 6. ACR 5. basım BIRADS MRG bulguları

Fibroglandüler doku miktarı	• Tamamen yağlı meme • Yamalı fibroglandüler doku • Heterojen fibroglandüler doku • Yoğun fibroglandüler doku
Arka plan kontrastlanma	1)Yoğunluk • Minimal • Hafif • Orta • Belirgin 2) Simetrik veya asimetrik • Simetrik • Asimetrik
Fokus	
Kitle	1) Şekil • Oval (lobüle konturlu dahil) • Yuvarlak • Düzensiz 2) Kontur • İyi sınırlılar • İyi sınırlı olmayanlar i) Düzensiz ii) Spiküle 3) İnternal kontrastlanma karakteristiği • Homojen • Heterojen • Halkasal • Siyah internal • Septasyon

Tablo 6. ACR 5.edition BIRADS MRG bulguları (devam)

Kitlesel olmayan kontrastlanma	1) Dağılım • Fokal • Lineer • Segmental • Bölgesel • Multiple lokasyon • Diffüz 2) İnternal kontrastlanma karakteristiği • Homojen • Heterojen • Küme • Kümeli halkasal
Meme içi lenf nodu	
Cilt lezyonu	
Kontrastlanma olmayan bulgular	• T1 ağırlıklı görüntülerde duktal yüksek sinyal • Kist • Post-op koleksiyonlar (seroma, hematoma) • Terapi sonrası cilt kalınlaşması ve trabeküler kalınlaşma • Kontrastlanmayan kitle • Yapısal distorsiyon • Yabancı cisme bağlı sinyal kaybı(klips..)
Eşlik eden bulgular	• Meme başı retraksiyonu • Meme başı invazyonu • Cilt retraksiyonu • Cilt kalınlaşması • Cilt invazyonu i) Direkt invazyon ii) İnflamatuvar kanser • Axiller adenopati • Pektoral kas invazyonu • Göğüs duvarı invazyonu • Yapısal distorsiyon
Yağ içerikli lezyonlar	• Lenf nodu i) Normal ii) Anormal • Yağ nekrozu • Hamartom • Post-op seroma / yağ içerikli hematoma
Lezyon lokasyonu	• Lokasyon • Derinlik

Tablo 6. ACR 5.edition BIRADS MRG bulguları (devam)

Kontrastlanma kinetiği	Sinyal intensite zaman eğrisi • Başlangıç fazı i) Yavaş ii) Orta iii) Hızlı • Geç faz i) Persistan ii) Plato iii) Washout
İmplant	1) İmplant materyali ve lümen tipi • Saline • Silikon i) İntakt ii) Rüptüre • Diğer implant materyalleri • Lümen tipi 2) İmplant yerleşimi • Retroglandular • Retropektoral 3) Anormal implant konturu • Fokal katlanma 4) İntrakapsüler silikon bulguları • Radial katlantı • Subkapsüler çizgi • Keyhole işareti • Linguine işareti 5) Ekstrakapsüler silikon • Meme • Lenf nodu 6) Su damlacığı 7) İmplant çevresi sıvı

2.2.1.1 Memede fibroglandüler doku yoğunluğu

Fibroglandüler doku, meme içerisinde bulunan bez ve bağ dokusunun bir karışımıdır. Meme MRG değerlendirilmesinde özellikle yağ baskısız T1 sekanslardan fibroglandüler doku yoğunluğu belirlenmelidir. Son yayınlanan ACR raporunda yer alması gereken özellikler arasında tavsiye edilmiştir. Ayrıca mamografide meme dokusu yoğunluğundaki artışın kanser riskini artırdığı ile alakalı yayınlar olmakla beraber, MRG’ de bu ilişkiyi kesin olarak gösteren yayınlar yoktur. FGD yoğunluğu 4 kategoride incelenmektedir (182–184):

- A) Düşük yoğunluklu FGD : T1 ağırlıklı yağ baskısız görüntülerde yağlı meme olarak görülmektedir. Bu tür yoğunluklu memelerde meme kanseri tespiti daha kolay yapılabilmektedir.
- B) Hafif yoğunluklu FGD : Fibroglandüler doku daha fazla belirginlik gösterir ve yamalı bir dağılım oluşturur.
- C) Orta yoğunluklu FGD : Fibroglandüler doku belirgin ve heterojen bir dağılım oluşturur. Meme kanseri tespiti düşük ve hafif yoğunluklu meme tiplerine göre daha zordur.
- D) Yüksek yoğunluklu FGD : Meme parankimi diffüz olarak FGD’ den oluşmaktadır. Meme kanseri tespiti ve değerlendirmesi en zor olan meme tipidir.

2.2.1.2 Arka plan kontrastlanması

Gadolinium bazlı kontrast madde verilmesini takiben MRG’ de normal FGD’ nin değişken seviyelerde kontrast tutacağı uzun zamandır bilinmektedir. Arka plan kontrastlanması (APK)’ nin MRG’ nin duyarlılığını azaltan bir etkisi olduğu düşünülse de, son yapılan çalışmalarda yalnızca küçük bir etkisinin olduğu görülmüştür. Ancak

APK seviyeleri meme kanseri riski ve tedavi sonuçları ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (185) Normal FDG malign lezyonlardan daha az miktarda kontrast tutmakla beraber, değişken derecelerde kontrast tutulumları sergilemektedir. Bu yorumlayan radyolog tarafından erken faz kontrastlı görüntülerde kalitatif olarak şu şekilde sınıflandırılır :

- A) Minimal
- B) Hafif
- C) Orta
- D) Belirgin

BIRADS' a göre APK' yı kantitatif değerlendirmek için çeşitli yöntemler olsa da algoritmalar kurumdan kuruma değişir ve şuanda belirli bir standart yoktur (185)

2.2.1.3 Lezyonların sınıflandırılması

BIRADS kriterlerine göre MRG incelemede üç tip lezyon tanımlanmıştır. Bunlar foküs (odak), kitlesel olmayan kontrastlanma (KOK) ve kitle olarak isimlendirilmektedir (181)

Foküs : Yer kapyacı lezyona uymayan, 5 mm den küçük nodüler kontrast tutulumu olarak tanımlanmaktadır. Ancak son yayınlanan BIRADS leksiyonunda boyut kriteri yerine kitlenin sahip olacağı özelliklerin tanımlanamayacağı kadar küçük olan lezyonlar olarak ifade edilmiştir. Sıklıkla çok sayıda yaygın ve bilateral olarak görülürler. Sıklıkla hormonal değişikliklere sekonder ortaya çıkmakla beraber ve eşlik eden başka bulgu olmaması durumunda takip gerektirmezler. Ancak meme kanserli bir olguda özellikle tek taraflı foküsler kuşku ile değerlendirilmelidir.

Kitlesel olmayan kontrastlanma (KOK) : Kitle etki yaratmayan ve kontrastsız kesitlerde glandüler dokudan ayırt edilemeyen lezyonlar için kullanılan bir terimdir. Dağılım paternleri fokal, lineer, segmental, bölgesel, birden çok sayıda bölgesel ve diffüz olarak 6' ya ayrılır. Kontrastlanma paterni ise homojen, heterojen, küme ve kümeli halkasal olarak 4' e ayrılmaktadır.

Kitlesel : T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler incelendiğinde, fibroglandüler dokuda üç boyutlu olarak yer kaplayan lezyonlar için kullanılır. Kitleler şekil olarak yuvarlak, oval ve düzensiz olarak üç' e ayrılır. Konturları düzgün ve iyi sınırlı olmayanlar olarak iki' ye ayrılırken, iyi sınırlanmamış kitleler kendi içinde düzensiz ve spiküle olarak ayrılabilirler. İç kontrastlanma paternleri ise homojen, heterojen, halkasal ve koyu internal septasyon gösterenler olarak 4' e ayrılmaktadır.

2.2.1.4 Axilla değerlendirilmesi

Meme MRG genelde tümör yaygınlığını değerlendirmenin yanı sıra, NAKT sonrası tedaviyi değerlendirmek amacı ile de kullanılır ve her iki aksillanın tamamı inceleme alanına dahil edilir. MRG' nin USG' ye göre avantajı, anormal lenf nodlarının saptanmasını artıran ve hastanın vücut yapısına bakılmaksızın her iki aksillaya karşılaştırmalı olarak daha global bir bakış sağlamasıdır (186). Ayrıca USG' den daha objektif ve operatöre daha az bağımlıdır. Bu nedenle meme MRG değerlendirmesine aksillanın da dahil edilmesi önemlidir (187)Belirgin şekilde büyük ve diğer lenf nodları ile kıyaslandığında morfolojik olarak anormal görülen lenf nodları metastaz açısından yüksek kuşkuludur. Kortikal kalınlaşma, yağlı hilus kaybı, yuvarlak şekil, uzun aksın kısa aksa oranının ikiden az olması metastatik lenf nodlarında izlenen tipik morfolojik özelliklerdendir (188) Ayrıca yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı incelemede düzensiz kontur, heterojen korteks, ödem ve asimetric lenf nodlarında MRG' de yüksek özgüllük göstermiştir (189) Avrupa' da lenf nodu görüntülemeye ultra küçük demiroksit parçacıkları kullanılmaktadır. Bunlar normal

lenf nodlarında makrofajlar tarafından tutulur ve buralarda birikir. Demirin ferromanyetik özelliğinden dolayı manyetik duyarlılık artefaktına bağlı *signal void* oluştururlar. Bu sebeple demiroksitli görüntülerde sinyal kaybı oluşturmeyen lenf nodları patolojik olarak değerlendirilebilir. Ultraküçük paramanyetik demiroksitli T2* ağırlıklı görüntüler % 100 duyarlılık ve % 95 özgüllükle lenf nodu değerlendirmesinde diğer MRG incelemelerine göre daha üstündür (190)

2.2.1.5 Diğer bulgular

Meme MRG' de ACR BIRADS 5. baskıdada tanımlanan meme başı retraksiyonu, meme başı invazyonu, cilt kalınlaşması, cilt retraksiyonu, cilt invazyonu, aksiller adenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon meme MRG' de görülen bu bulgular varsa mutlaka tanımlanmalı ve raporda belirtilmelidir (181)

2.2.2 Difüzyon MRG

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) su moleküllerinin *Brownian* hareketlerini baz alır ve suyu dokular arası difüzyonunu ölçer. DAG henüz net anlaşılamamış bazı hücresel mikroyapısal faktörlerden (membran bütünlüğü, hücre yoğunluğu ve doku yapısından) etkilenmektedir. Bu nedenle vücudun herhangi bir yerinde meydana gelen patolojik bir süreci karakterize etmek amacı ile kullanılabilir (191,192). Canlı dokulardaki difüzyon miktarını göstermek için *apparent diffusion coefficient* (ADC) hesaplanır ve ADC haritaları oluşturulur (193,194). Görüntüleme tekniğinde meydana gelen paralel görüntüleme, güçlü gradyan sistemler ve multikanallı koiller gibi bazı ilerlemeler *susceptibilite* ve nefes artefaktı gibi bazı artefaktları iyileştirerek DAG' ın başka vücut bölümlerinde de kullanılmasının önünü açmıştır (191) Yüksek hücresel yoğunluk ve malign dokulara

özgü olan intra- ve intersellüler membranlardaki artış normal dokulara kıyasla kısıtlı difüzyona ve ADC değerlerinde azalmaya neden olur (195). Meme kanseri teşhisi daha iyi bir sonuç için DAG' da bir çok araştırmacı tarafından ADC değerleri, farklı 'b' değerleri ve farklı difüzyon teknikleri kullanılmıştır (196,197).

DAG' da uygulanan gradyanın şiddetini 'b' değeri göstermektedir. DAG sinyali içerisinde T2 etkisi barındırdığından 'b' değeri artırılarak DAG T2 etkisinden arındırılabilir. Son zamanlarda 26 çalışmayı içeren bir metaanalizde *Dorrius ve diğerleri* iyi huylu ve kötü huylu lezyonları doğru bir şekilde ayırabilmek için b50 ve b1000 kombinasyonu önermişlerdir (198). Genel olarak DAG' ın kontrastlı MRG' ye ek bilgi sağlayan bir görüntüleme biyobelirteci olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır. DAG kontrastlı MRG' ye kıyasla (% 67-72) özgüllüğü önemli ölçüde (% 75-84) arttırmakta ve böylece gereksiz meme girişimlerini ortadan kaldırmaktadır (199) İyi huylu ve kötü huylu meme tümörlerinde DAG potansiyel olarak iyi huylu ve kötü huylu tümör alt tiplerinin, invaziv ve invaziv olmayan hastalıkların, tümör reseptör durumunun ve tümör derecesinin ayırt edilmesi için invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (200) DAG ayrıca meme kanseri hastalarında NAKT' a yanıtın değerlendirilmesinde yararlı bir araçtır. ADC değerlerindeki değişiklikler lezyon boyutu ve vaskülarite değişikliklerinden daha önce meydana gelir ve tedavinin etkinliği ile alakalı erken bilgi sağlayabilir (201).

2.2.3 Kemoterapi esnasında tümör cevabının MRG ile değerlendirilmesi

Kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için maksimum tümör boyutundaki değişim, tümör volümü ve kontrastlanma kinetiği değerlendirilir (202). Bunların yanında çeşitli DAG ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri araştırılmaktadır. Yanıt değerlendirmek için solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri (RECIST) kullanılmaktadır (203). Yarı otomatik üç boyutlu volümetrik ölçümler yeni yazılımlarla beraber mümkündür. Tümör volümündeki değişikliğin nüksüz sağ kalım

ile alakalı olarak tümör çapındaki değişikliğe göre daha güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür (204) Ayrıca hacim değişikliği ilk kemoterapi küründen sonra pTY tahmin etmede en güçlü parametrelerden biridir. Kemoterapinin etkinliğinin MRG ile tedavi arasında incelenmesi, etkisiz bir kemoterapi rejiminin toksitelerinden kaçınmak için önemlidir. Dinamik sekanslarda erken kontrast tutulumundaki azalma ile birlikte zaman-sinyal yoğunluk eğrisi veya farmokokinetik modeldeki bir değişim pTY' nin önemli tahmin parametrelerinden biridir (205,206). Benzer şekilde ADC 'deki artışta %88 sensitivite ve %78 spesivite ile pTY için prediktif verilerdendir (207,208).

2.2.4 MKC' ye aday hastalarda NAKT sonrası ameliyat öncesi MRG değerlendirme

NAKT 'ı takiben MKC güvenli olarak kabul edilmektedir. Çünkü MKC grubu ile mastektomi grubu arasında veya evresi kemoterapi ile düşürüldükten sonra yapılan MKC grubu hastalar ile önceden planlanmış MKC grubundaki hastalar arasında lokal nüks açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (209,210). Ayrıca 40 yaşından küçük yaş grubu lokal rekürrens ile daha fazla ilişkili bulunmuştur (211) Preoperatif MRG' nin daha iyi cerrahi sonuçlar ve lokal rekürrens oranları ile ilişkili olduğu kanıtlanamamasına rağmen MRG NAKT 'ı takiben MKC' ye rehberlik edebilir (212) NAKT sonrası rezidü kanserin saptanması için 44 çalışmayı içeren bir metaanalizde, medyan duyarlılığın %92, medyan özgüllüğün ise %90 olduğu bulunmuştur (213) MRG NAKT sonrası patolojik tümör boyutu ile fiziksel muayene, mamografi ve USG' ye göre daha iyi bir uyum gösterse de, rezidüel tümörün küçük mikroskobik odakları veya fibrozis sebebi ile gerçekte olduğundan az veya daha fazla gösterebilir (214) Bu nedenle NAKT sonrası tümör boyutu değerlendirmesi NAKT öncesine göre daha az güvenlidir. Üçlü negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde rezidüel tümörün değerlendirilmesindeki boyut tahminlerinin, hormon reseptörü pozitif ve HER-2 negatif tümörlere göre daha doğru olduğu gösterilmiştir (215,216). HR pozitif ve HER-2 pozitif tümör boyutlarını MRG olduğundan daha küçük gösterme eğilimindedir (217) Bu durum bu tümörlerin genelde kitlesel olmayan kontrastlanma

(KOK) şeklinde prezente olmalarından ve kemoterapi sonrası multiple küçük odaklar halinde küçülmelerinden kaynaklanıyor olabilir (218) NAKT sonrası MKC öncesi preoperatif MRG’ de KOK şeklinde izlenen tümörler daha yüksek lokal bölgesel nüks oranları ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (211) Nüksler genelde primer tümör ile aynı kadranda ortaya çıkmaktadır. Üçlü negatif tümörler KOK’ dan daha çok genelde fokal veya multifokal kitle şeklinde ortaya çıkar ve NAKT sonrası konsantrik küçülme paterni gösterirler (219) Bu yüzden NAKT sonrası tümör boyut ölçümü HR pozitif ve HER-2 pozitif tümörlerde daha zordur ve bu tümörlerde tümör moleküler alt tipini hesaba katan yorumlama stratejisi önem arz etmektedir. NAKT sonrası tümör boyutunu daha iyi belirlemek için DKİS komponentlerini de daha iyi gösterebilen geç faz dinamik görüntüler (kontrast madde enjeksiyonun takiben 6 dakika sonra alınan görüntüler) daha faydalı olabilir (217) Bu sonuçlar NAKT sonrası kemoterapinin anti-angiogenik etkisi sonucu DKİS komponentlerinin daha geç kontrastlanma eğiliminde olması ile açıklanabilir (220)

2.2.5 Ameliyat öncesi pTY’ nin MRG ile değerlendirilmesi

Hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması ile pTY oranları özellikle üçlü negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde % 50-60’ lara kadar artmıştır (221) MRG pTY öngörüsünde sürekli olarak % 83-92 aralığında yüksek hassasiyetler ve % 47-63 aralığında özgüllük oranları göstermiştir (222,223) pTY için en çok kullanılan görüntüleme kriteri tümör yatağında kontrastlanmanın olmamasıdır. Geç faz kontrastlı incelemelerde kontrastlanma olmaması pTY ihtimalini 28 kata kadar arttırdığı gösterilmiştir (224) Rezidüel kontrastlanması olmayan hastalarda cerrahi tedaviyi atlamak için perkutan biyopsi çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalarda perkutan biyopsilerin ilk sonuçları pTY’ de MRG’ nin negatif prediktif değerini % 76.7’ den % 96.4’ e kadar çıkardığı görülmüştür (225). Ancak kemoterapi sonrası granülasyon dokusu, fibrozis ve inflamasyon rezidüel kanser olmasa bile rezidüel kanseri taklit ederek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir.

Tablo 7. RECIST kriterleri

Yanıt	Kriter
Tam yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması. Hedef veya hedef olmayan patolojik lenf nodlarında kısa aksının <10 mm olması
Parsiyel yanıt	Hedef lezyonun çapında referans olarak alınan çapa göre en az %30 küçülme
Stabil hastalık	En küçük çaplar referans alınarak ne progresyon ne de parsiyel yanıt denecek kadar yeterli değişim gösteren tümörler
Progresyon	Referans olarak alınan çapa göre en az %20 artış göstermelidir ve bu artış en az 5 mm den fazla olmalıdır (bir veya daha fazla yeni lezyon progresyon olarak değerlendirilir)

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma retrospektif bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 2023/08 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2023-08/294 karar numarası ile tıbbi etik yönünden uygun bulunmuştur.

3.1. Çalışma Tasarımı

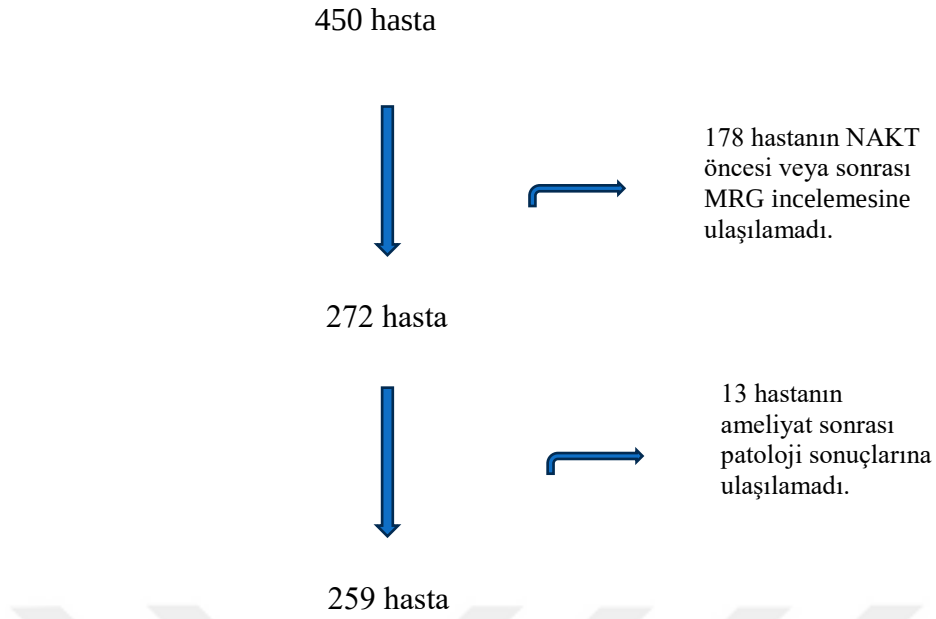
Araştırma için, 01.02.2017 - 01.01.2023 tarihleri arasında Acıbadem Altunizade Hastanesi Genel Cerrahi ve Onkoloji Bölümleri' ne şüpheli meme lezyonu ile başvurup, yapılan meme biyopsisi sonrası meme kanseri tanısı almış, ardından NAKT uygulanmış ve bu tedavi sonrası opere edilmiş 18 yaş ve üzerindeki kadın hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmaya giriş kriterleri :

- NAKT almış ve hastanemizde tedavisi tamamlanmış tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan çıkarma kriterleri :

- NAKT öncesi MRG incelemesine ulaşamadığımız,
- NAKT öncesi MRG incelemesine ulaşabildiğimiz ancak MRG protokolü optimal diagnostik kalitede olmayan,
- NAKT sonrası MRG incelemesi merkezimiz dışında yapılan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.



Şekil 7. Çalışmadaki hasta şeması

Yukarıdaki kriterlere uygun toplamda 450 hastanın verileri çalışma için taranmıştır. NAKT öncesi ve/ veya sonrası MRG görüntülerine ulaşamadığımız 178 hasta çalışmadan dışlanmış olup, kalan 272 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 42’ sinde NAKT öncesi MRG incelemeleri merkezimiz dışında yapılmış, ancak çekim teknikleri ve görüntü kalitesi merkezimizde yapılan MRG’ ye benzer protokol ve yakın kalitede olduğundan çalışma dışı tutulmamıştır. Çalışmaya dahil edilen 272 hastadan NAKT öncesi MRG görüntülemesi dış merkezlerde yapıldığı için sekans eksikliklerinden kaynaklı lezyon parametrelerine ulaşamadığımız bazı veriler Tablo 8’ de sıralanmıştır. Bu hastaların tamamının tanısal biyopsi işlemi, NAKT sonrası MRG görüntülemesi merkezimizde yapılmıştır. Hastaların büyük bir kısmı hastanemiz Genel Cerrahi Bölümü tarafından opere edilmiş olup, 13’ü ise dış merkezlerde opere olmuş ve bu nedenle 272 hastanın 259’ unun ameliyat sonrası patoloji sonucuna ulaşılabilmiştir. pTY ve patoloji – radyoloji yanıtları arasında uyum 259 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışma dışı bırakılan 13 hastanın NAKT öncesi ve sonrası MRG incelemeleri merkezimizde yapıldığından, NAKT öncesi lezyon parametreleri birbirleri ile kıyaslandığında hasta çeşitliliğinin artması için 13 hasta dahil edilmiş ve 272 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 8. Lezyon parametre verilerine ulaşılan ve ulaşılamayan hasta sayıları

MRG' de lezyonların özellikleri	Total Hasta Sayısı	Kalan Hasta Sayısı	Verisine Ulaşılamayan Hasta Sayısı
Kitlesel tümör	248	248	-
Kitlesel tümör boyanma tipi	248	246	2
Kitlesel tümörlerde kenar özelliği	248	246	2
Kitlesel tümörlerde nekroz	248	246	2
Kitlesel tümör dağılımı	248	246	2
Lezyonların boyanma kinetiği	272	270	2
Lezyon çevresi ödem	272	270	2
Lezyonların T2A incelemede intensiteleri	272	270	2
Kitlesel lezyonlarda ADC ölçümleri	248	204	44
Kitlesel lezyonların büyük boyutu	248	246	2
Lezyonların moleküler alt tipleri	272	269	3
Lezyonların histolojisi	272	269	3
Lezyonların Ki-67 değerleri	272	258	14
Cerrahi öncesi aksilla patolojisi	272	270	2
Cerrahi sonrası aksilla patolojisi	272	259	13
Patolojik yanıt	272	259	13
NAKT sonrası MRG incelemesinde yanıt	272	272	-

NAKT sonrası MRG’ de ve ameliyat sonrası patolojide, RECIST Kriterleri (226) baz alınarak progresyon, yanıt yok, parsiyel yanıt ve tam yanıt olarak yanıtlar 4 gruba ayrılmıştır. Patoloji ve radyolojide yanıtlar istatistiksel gücü ve doğruluk oranlarını artırmak amacı ile, $> \%90$ ve $< \%90$ yanıt veren lezyonlar olmak üzere, dikotomize edilerek değerlendirilmiştir. Hasta gruplarında patolojik ve radyolojik yanıtlar hem RECIST Kriterleri’ ne göre hem de dikotomik olarak birbirleri ile karşılaştırılarak, radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyum değerlendirilmiştir. pTY ve radyoloji – patoloji yanıtları arasındaki uyumu değerlendirmek için BIRADS 5. baskıda MRG için tanımlanan lezyon özellikleri istatistiksel gücü artırmak amacı ile dikotomize edilerek değerlendirilmiştir.

Bunların dışında NAKT sonrası MRG ve patolojik inceleme sonucunda $> \%90$ yanıt olarak değerlendirilen veya minimal rezidü lezyonu kalmış hastalar tama yakın yanıt olarak değerlendirilmiştir. Tama yakın yanıt veren lezyonlar parsiyel yanıt içerisinde çıkarılarak ayrıca değerlendirilmiştir. Tama yakın yanıt parsiyel yanıtta ayrı olarak değerlendirildiğinde MRG’ nin patolojik yanıtları öngörmede *Cohen’s kappa* değeri ve tama yakın yanıtı öngörmede doğruluk oranlarının tespiti amaçlanmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

3.2.1. Meme MRG protokolü

Merkezimizde çekimleri yapılan MRG sekansları ve özellikleri şu şekildedir:

Meme MRG görüntüleri 1.5 Tesla (Area Siemens Healthcare, Germany) MR cihazında, 18 kanallı meme matriks yüzeyel koil ile, prone pozisyonunda alınmıştır. Çalışma grubunu kanser hastalarından oluştuğu için menstürel siklus göz ardı edilmiştir.

1. T2 ağırlıklı aksiyel TRIM (*turbo inversion recovery magnitude*): (TR/TE: 4100/70 ms; FOV: 30 cm; görüntüleme matrisi: 440x380; kesit kalınlığı: 3 mm; görüntüleme zamanı: 3 dk 43 s),
2. Yağ baskılı EPI (*echo planar imaging*) sekansı kullanılarak yapılan aksial planda kontrast öncesi DAG (b değeri : 50 – 100 sec/mm², 3000-7000, TE: 50-60, FOV of 260-300 mm, matrix 192 × 192, NEX:1, 1mm aralıklarla 4 mm kesit kalınlığı)
3. Kontrast öncesi ve dinamik kontrastlı incelemeler için 3 boyutlu VIBE (*volumetric interpolated breath-hold examination*) sekansı (TR/ TE: 5,01/1,77 ms; FOV: 30 cm; görüntüleme matrisi: 512x460; kesit kalınlığı 1 mm; kesit içi çözünürlük: 0,6x0,7x1,0 mm; toplam görüntüleme zamanı: 10 dk)

Kontrastlı görüntüler için *gadobutrol* (0,1 mmol/ kg veya 0,1 ml/kg *Gadovist®*, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) intravenöz yol ile otomatik enjektör kullanılarak 20 s içinde verildi.

Merkezimiz dışında çekimi yapılan NAKT öncesi MRG protokolü ise aşağıda verilmiştir :

Meme MRG görüntüleri 3.0 Tesla (Magnetom Siemens Verio, Almanya) 16 kanallı CP Breast Array coil ile elde edildi. Uygulanan MRG sekansları ve özellikleri şu şekildedir:

1. T2 ağırlıklı aksiyel TRIM (*turbo inversion recovery magnitude*): (TR/TE: 4100/70 ms; FOV: 30 cm; görüntüleme matrisi: 440x380; kesit kalınlığı: 3 mm; görüntüleme zamanı: 3 dk 43 s),
2. Yağ baskılı EPI (*echo planar imaging*) sekansı kullanılarak yapılan DAG (b değeri: 50, 400 ve 800 s/mm²; TR/TE: 9700/86 ms; FOV: 30 cm; kesit içi

çözünürlük: $1,7 \times 2 \text{ mm}^2$; kesit kalınlığı: 3 mm; görüntüleme zamanı: 4 dk 32 s),

3. Kontrast öncesi ve dinamik kontrastlı incelemeler için 3 boyutlu VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) sekansı (TR/ TE: 5,01/1,77 ms; FOV: 30 cm; görüntüleme matrisi: 512×460 ; kesit kalınlığı 1 mm; kesit içi çözünürlük: $0,6 \times 0,7 \times 1,0 \text{ mm}$; toplam görüntüleme zamanı: 10 dk)

Kontrastlı görüntüler için gadobutrol (0,1 mmol/ kg veya 0,1 ml/kg Gadovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) veya gadoterate meglumine (0,1 mmol/kg veya 0,2 ml/kg Dotarem, Guerbet, Villepinte, Fransa) intravenöz yol ile otomatik enjektör kullanılarak 20 s içinde verilmiştir. MR konsolunda mevcut olan subtraksiyon programı ile piksel bazında eşleştirilmiş olan kontrast öncesi görüntüler, kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak her hastadan beş adet subtraksiyon görüntüsü elde olunmuştur. DAG, kontrastlı incelemelerden önce alındı. MR konsolunda bu görüntülerden otomatik yolla ADC haritaları oluşturulmuştur.

3.2.2 Meme MRG değerlendirilmesi

Hastaların PACS sisteminde (Symens, SyngoVia) bulunan NAKT öncesi ve NAKT sonrası MRG görüntülerinden BIRADS 5. baskıda tanımlanan lezyon özellikleri temel alınarak (227) aşağıda sıralanan parametreler ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir:

- meme arka plan kontrastlanması
 - minimal
 - hafif
 - orta
 - şiddetli
- FGD yoğunluğu
 - yağlı-A
 - hafif-B
 - orta-C
 - yoğun-D
- lezyonların tipleri
 - kitlesel
 - kitlesel olmayan
 - foküs
 - silik zemin boyanması
- kitlesel lezyonların büyük boyutları
- kitlesel lezyonların boyanma tipleri
 - homojen
 - heterojen
 - halkasal
- kitlesel lezyonların kenar özellikleri
 - düzenli
 - düzensiz
 - spiküle
- kitlesel lezyonlarda nekroz
 - var
 - yok
- kitlesel lezyonların memede dağılımı
 - fokal
 - multifokal
 - multisentrik

- lezyonların kontrastlanma kinetikleri
 - tip 1
 - tip 2
 - tip 3
- kitlesel lezyonların ADC ölçümleri
- lezyonların T2 ağırlıklı sekanslarda intensiteleri
 - hipointens
 - izointens
 - hiperintens
- lezyon çevresinde ödem
 - var
 - yok
- kitlesel olmayan kontrastlanmalarda dağılım
 - fokal
 - segmental
 - bölgesel
 - lineer
 - çoklu odak
 - diffüz
- kitlesel olmayan kontrastlanmalarda boyanma tipi
 - homojen
 - heterojen
 - kümeli
 - kümeli halkasal
- aksillada patolojik lenf nodu
 - var
 - yok
- aksillada patolojik lenf nodu büyük boyutu

Klinik tecrübemizde, primer tümör lokalizasyonunda NAKT sonrası MRG incelemede kitlesel, kitlesel olmayan kontrastlanma veya fokus olarak sınıflandıramayacağımız, parankimden hafif derecede daha yoğun kontrastlanma gösteren parankimal boyanma alanları tespit ettik. Çalışmamızda bu alanlar “silik zemin boyanması gösteren alanlar” olarak adlandırılmış ve sınıflandırılmıştır. Bu alanlardan ROI ile yapılan ölçümlerin normal parankimden elde edilen ölçümlere oranlanması ile silik zemin parankim boyanması oranı hesaplanmıştır. Bu konu ‘silik zemin boyanması olan hastalarda kantitatif değerlendirme’ başlığında ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Aşağıda belirtilen parametreler ise sadece NAKT sonrası MRG’ değerlendirilmiştir:

- NAKT sonrası MRG’ de RECIST kriterlerine göre radyolojik yanıt
 - progresyon
 - yanıt yok
 - parsiyel yanıt
 - tam yanıt
- NAKT sonrası MRG’ de radyolojik yanıt (tama yakın yanıt parsiyel yanıttan ayrı olarak değerlendirilmiştir)
 - progresyon
 - yanıt yok
 - parsiyel yanıt
 - tama yakın yanıt (>%90)
 - tam yanıt
- NAKT sonrası MRG’ de dikotomize radyolojik yanıt
 - >%90 yanıt
 - <%90 yanıt

- NAKT sonrası MRG’ de RECIST kriterlerine göre aksiller yanıt
 - progresyon
 - yanıt yok
 - parsiyel yanıt
 - tam yanıt
- NAKT sonrası MRG’ de silik zemin boyanması
 - var
 - yok
- Silik zemin boyanması tespit edilen hastalarda boyanma kinetiği
- Silik zemin parankim boyanması oranı

MRG’ de aksiller bölgede patolojik görünümlü lenf nodu varlığının değerlendirilmesi, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda morfolojik özelliklere bakılarak gerçekleştirildi. Lenf nodlarında asimetrik kalın korteks varlığı, yağlı hilusunun izlenmemesi, T2 ağırlıklı incelemelerde hipointens sinyal varlığı, düzensiz kontur ve lenf nodu çevresinde ödem varlığı patolojik görünümlü lenf nodu açısından pozitif bulgular olarak kabul edilmiştir.

RECIST Kriterlerine göre pTY’ yi, dikotomize patolojik yanıtları, radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyumu; NAKT öncesi MRG incelemesinden öngörmek, daha kolay ve istatistiksel açıdan güçlü bir değerlendirme yapabilmek amacı ile BIRADS 5.baskıda tanımlanan lezyon özellikleri dikotomize edilerek karşılaştırma yapılmıştır. Kitlesel tümörler için tanımlanmış kontrastlanma tipi, kenar özelliği ve nekroz sadece kitlesel tümörlerde değerlendirilirken, diğer özellikler tüm lezyonlar için değerlendirmeye alınmıştır.

- kitlesel lezyonlarda kontrastlanma tipi
 - halkasal
 - homojen veya heterojen kontrastlanma
- lezyonların T2 ağırlıklı sekanslarda intensitesi
 - hiperintens
 - hipointens veya izointens
- kitlesel lezyon kenar özelliği
 - düzenli
 - düzensiz veya spiküle
- lezyonların boyanma kinetiği
 - tip 3
 - tip 1 veya tip 2
- lezyon çevresinde ödem
 - var
 - yok
- kitlesel tümörde nekroz
 - var
 - yok
- meme arka plan kontrastlanması
 - minimal
 - hafif veya orta veya yoğun
- fibroglandüler doku yoğunluğu
 - A veya B tipi meme parankimi
 - C veya D tipi meme parankimi

3.2.3 Meme MRG görüntüleri üzerinden ADC analizi

Kitlesel olmayan tümörlerde ADC ölçümünün zorluğu, bazı kitlesel olmayan kontrastlanmaların ADC ölçümü için optimal büyüklükte olmaması, kontrastlanma bölgelerinin arasında normal meme parankiminin bulunması, kitlesel olmayan kontrastlanmaların bazı olgularda ADC haritalarından sağlıklı değerlendirilemeemsisi sebebi ile ADC ölçümleri sadece kitlesel tümörlerde yapılmıştır. Kitlesel lezyonu olan 248 hastanın 44' ünün ADC haritalarına ulaşamadığından ölçümler 204 hasta dahil edilmiştir. NAKT öncesi MRG görüntüleri üzerinden kitlesel tümörlerin lokalizasyonu tespit edildikten sonra, difüzyon ağırlıklı sekanslar ve ADC haritasından tümör lokalizasyonu belirlenmiştir. ADC haritasından kitlesel tümörün en fazla difüzyon kısıtladığı bölgelerden en az 0.2 cm² lik bir alandan ROI ile 3 ayrı ölçüm yapılmıştır. Bu ADC ölçümlerinin ortalaması alınarak not edilmiştir.

3.2.4 Silik zemin boyanması olan hastalarda kantitatif değerlendirme

Görüntüler dinamik kontrastlı yağ baskısız T1 ağırlıklı görüntülerin geç faz serileri üzerinden değerlendirilmiştir. Silik zemin boyanmasının olduğu alan substrakte dinamik kontrastlı geç faz serilerinden teyit edilmiştir. Silik zemin boyanması kriterlerimize uyan 24 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalarda patolojik yanıt tahmin etmeye yönelik yağ baskılama teknikleri kullanılmadan dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı sekansların son serilerinden, silik zemin boyanması tespit ettiğimiz kontrastlanmanın en yoğun olduğu bölgeden ve normal komşu parankimden, en az 0.2 cm² lik bir alanı içerecek şekilde ROI ile ölçümler yapılmış, bu ölçüm değerleri birbirlerine oranlanmış, silik zemin parankim boyanması oranları hesaplanmıştır. Ayrıca silik zemin boyanması olan bölgelerin kontrastlanma kinetikleri belirlenmiştir. Bu parametreler ameliyat sonrası patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

3.2.5 Biyopsi patoloji raporlarının değerlendirilmesi

Hastaların bilgi işletim sisteminde bulunan patoloji incelemelerinden kalın iğne biyopsi sonucundan elde edilen aşağıdaki tümör özellikleri değerlendirilmiştir :

- tümörün histolojik tipi
- ER, PR, HER-2 pozitiflik durumu (luminal, HER-2 pozitif,   l  negatif moleküler alt tip grupları oluşturulmuştur)
- Ki-67 proliferasyon indeksi
- aksillada biyopsi yapılan (varsa) lenf nodlarının patolojisi

HR pozitif ve HR / HER-2 pozitif kanserler luminal alt grupta değerlendirilmiştir. HER-2 pozitif alt gruba HR negatif HER-2 pozitif lezyonlar alınmıştır (moleküler alt tip sınıflaması 1). Ayrıca HR / HER-2 pozitif lezyonlar luminal alt gruptan çıkarılıp, HER-2 pozitif alt gruba dahil edilerek ayrıca değerlendirilmiştir (moleküler alt tip sınıflaması 2)

3.2.6 Cerrahi sonrası patoloji raporlarının değerlendirilmesi

Cerrahi sonrası patoloji bulguları üzerinden aşağıdaki özellikler incelenmiştir:

- patolojik yanıt
- rezidü (varsa) lezyon boyutu
- aksilla lenf nodu patolojisi

3.2.7 İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde R v 4.3.0 (R Core Team, 2023) programlama dili ve Rstudio v2023.03.2 (RStudio Team (2023)) kullanılmıştır. Temel paketlerin dışında *Cohen's kappa* değerlerinin hesaplanmasında *psych* v2.3.3 (William Revelle (2023)) paketi kullanılmıştır. İstatistiksel analizde açıklayıcı istatistik değerleri sayısal verilerde ortalama, standart sapma (sd), ortanca (medyan), çeyreklikler arası (IQR) olarak, kategorik verilerde örnek sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ki-kare ve oran (proportion) testleri ile analiz edilmiştir. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk *Shapiro-Wilk* testi ile kontrol edilmiş ve normal dağılıma uyan gruplarda t-test, uymayan gruplarda *Mann Whitney U* testi kullanılmıştır. Sonuçların analizinde p değerinin 0.05' ten düşük olması, yapılan teste göre karşılaştırılan kategorik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki veya sayısal veya oransal verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterir kabul edilmiştir. Radyolojik ve patolojik yanıtlar arasındaki uyum ise *Cohen's kappa* değeri ile değerlendirilmiştir. Aşağıda *Cohen's kappa* değerleri ve istatistiksel anlamları verilmiştir.

Tablo 9. *Cohen's kappa* değerleri ve istatistiksel anlamları

Cohen's kappa değeri	İstatistiksel Anlam
< 0,20	Zayıf
0,21 – 0,40	Düşük
0,41 – 0,60	Orta
0,61 – 0,80	Güçlü
> 0,80	Çok güçlü

4 BULGULAR

4.1. Hasta sayıları ve lezyonların radyolojik ve patolojik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 272 hastanın yaşları 26 ile 84 arasında olup, yaş ortalaması $47,78 \pm 10,97$ şeklindedir. Hastalarda sağ memede 136, sol memede 136 tümör olmak üzere her iki memede eşit sayıda görülmüştür. NAKT öncesi MRG' den elde edilen veriler ve bu gruptaki hasta sayıları verilmiştir.

Tablo 10. Lezyonların NAKT öncesi MRG özellikleri

Özellikler	X±S.D.	Medyan (Min-Max)
Yaş	47,78 ±10,97	46 (26-84)
	n	%
Lokalizasyon		
Sağ	136	50
Sol	136	50
Arka plan kontrastlanması		
Minimal	125	45,9
Hafif	73	26,8
Orta	43	15,8
Yüksek	31	11,4
Meme parankimi		
A	15	5,5
B	67	24,6
C	113	41,5
D	77	28,3
Lezyon tipi		
Kitlesel + kitlesel olmayan	75	27,5
Kitlesel olmayan	24	8,8
Kitlesel	173	63,6
Kitle boyanma tipi		
Heterojen	134	54,4
Homojen	56	22,7
Halkasal	56	22,7
Kitlelerin kenar özellikleri		
Düzenli	31	12,6
Düzensiz	128	52,0
Spiküle	87	35,3
Kitlesel tümörlerde nekroz		
Var	65	26,4
Yok	181	73,5
Kitle dağılımı		

Tablo 10. Lezyonların NAKT öncesi MRG özellikleri (devam)

Multisentrik	44	17,8
Multifokal	66	26,8
Fokal	136	55,2
Tümörlerin boyanma kinetiği		
Tip 1	4	1,4
Tip 2	83	31,9
Tip 3	181	66,5
Lezyon çevresinde ödem varlığı		
Var	153	56,2
Yok	117	43,7
Tümörlerin T2 özellikleri		
Hipo	21	7,7
İzo	171	63,6
Hiper	78	28,6
Kitlesel olmayan boyanmaların dağılımı		
Fokal	2	2,0
Segmental	42	42,4
Regional	21	21,1
M. regions	7	7,0
Lineer	14	14,1
Diffüz	13	13,1
Aksilla patolojik lenf nodu durumu (MRG)		
Var	208	76,4
Yok	28	10,2
Şüpheli	36	13,2

Hastaların histopatolojik sonuçlara göre tümör tipleri değerlendirildiğinde 240 lezyon invaziv duktal karsinom (%81), 19 lezyon invaziv lobüler karsinom (%7), 2 lezyon müsinöz karsinom (%0.7), 3 lezyon mikropapiller karsinom (%3), 3 lezyon epitelyal tümör, 1 lezyon mezenkimal tümör, 1 lezyonda ise hem invaziv duktal hem de invaziv lobüler karsinom tespit edilmiştir. Lezyonların histopatolojik tipi ile tedaviye yanıt arasında ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 11. Histopatolojik sonuçlara göre tümör tipleri

Histoloji	n	%
İnvazif duktal karsinom	240	89,2
İnvazif lobüler karsinom	19	7,0
Müsinöz karsinom	2	0,7
Mikropapiller karsinom	3	1,1
Epitelyal tümör	3	1,1
Mezenkimal tümör	1	0,3
Hem invazif duktal hem invazif lobuler	1	0,3

Yukarıda belirtilen 269 lezyon içerisinde 192 lezyon luminal (%71,3), 36 lezyon HER-2 pozitif (%14,1), 38 lezyon ise üçlü negatif (%14,4) grupta yer almıştır.

Tablo 12. Moleküler alt tiplere (moleküler tip 2 sınıflaması) göre tümörler

Moleküler alt gruplar	n	%
Luminal	131	48,7
HR pozitif / HER-2 pozitif	61	22,7
HR negatif / HER-2 pozitif	38	14,1
Üçlü negatif	39	14,5

4.2. Radyolojik ve patolojik yanıtların karşılaştırılması

Radyolojik ve patolojik yanıtlar RECIST kriterlerine göre değerlendirildiğinde parsiyel yanıt veren hastaların % 82,86' sı, tam yanıt veren hastaların ise % 56,60' ı MRG' de doğru şekilde tahmin edilmiştir. *Cohen's kappa* değeri 0,42 olarak hesaplanmış olup orta derecede uyum saptanmıştır.

Tablo 13. Tedavi sonrası radyoloji ve patoloji yanıtlarının RECIST kriterlerine göre karşılaştırılması

		MRG yanıt (RECIST)				
		Progresyon	Yanıt yok %0-30	Parsiyel yanıt %30-90	Tam yanıt	
Patolojik yanıt	Yanıt yok %0-30	%7,69	%38,46	%53,85		p <0.001 Kappa=0. 42
	Parsiyel yanıt %30- 90	%0,71		%82,86	%16,43	
	Tam yanıt			%43,39	%56,60	

Patolojide parsiyel yanıt tespit edilen hastaların % 81,52' si MRG' de parsiyel yanıt olarak değerlendirilirken, tama yakın yanıt veren hastaların % 18,75' i MRG' de tama yakın yanıt olarak, tam yanıt veren hastaların % 56,60' ı MRG' de tam yanıt olarak değerlendirilmiştir. MRG' de patolojik yanıtları tahmin etmede *Cohen's kappa* değerimiz 0,36 olarak tespit edilmiş olup, hafif derecede uyum tespit edilmiştir.

Tablo 14. Tedavi sonrası radyoloji ve patoloji yanıtlarının karşılaştırılması (tama yakın yanıtlar parsiyel yanıt'dan ayrı olarak değerlendirilmiştir)

		MRG yanıt					
		Progresyon	Yanıt yok %0-30	Parsiyel yanıt %30-90	Tama yakın yanıt >%90	Tam yanıt	
Patolojik yanıt	Yanıt yok %0-30	%7,69	%38,5	%46,15	%7,69		p<0.001 Kappa=0.36
	Parsiyel yanıt %30-90	%1,09		%81,52	%10,87	%6,52	
	Tama yakın yanıt >%90			%45,83	%18,75	%35,42	
	Tam yanıt			%26,42	%16,98	%56,60	

RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar değerlendirildiğinde; hiçbir lezyonda progresyon izlenmemiştir. Lezyonların 13' ünde (%5,02) yanıt görülmemiş, 140' ında (%54,05) parsiyel yanıt görülmüş ve 106' sında ise (%40,93) tam yanıt tespit edilmiştir.

Tablo 15. RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar

Patolojik yanıt	Yanıt yok	Parsiyel yanıt	Tam yanıt
n	13	140	106
%	5,02	54,05	40,93

Radyoloji ve patolojide tam yanıtlar RECIST Kriterlerine göre karşılaştırıldığında, NAKT sonrası MRG incelemesinde tam yanıt olarak değerlendirilen 83 hastanın 60' ının patolojisinde tam yanıt tespit edilmiştir. MRG' nin tam yanıt tespit etmedeki duyarlılığı %56,60, özgüllüğü ise %84,97 olarak hesaplanmıştır. MRG' nin tam yanıt tespit etmede *Cohen's kappa* değeri 0,430 olarak bulunmuş, patoloji ile orta derecede uyum bulunmuştur.

Tablo 16. Patoloji ve radyolojide RECIST kriterlerine göre tam yanıtların karşılaştırılması

MRG yanıt	Patolojik yanıt	
	Tam yanıt	Tam olmayan yanıt
Tam yanıt	60	23
Tam olmayan yanıt	46	130

Dikotomik radyolojik ve patolojik yanıtlar birbirleri ile karşılaştırıldığında; NAKT sonrası MRG incelemesinde > %90 yanıt olarak değerlendirilen 138 hastanın 88' inin patolojisinde > %90 yanıt tespit edilmiştir. MRG' nin > %90 yanıtı tespit etmedeki duyarlılığı % 83,81 özgüllüğü ise % 67,53 olarak hesaplanmıştır. MRG' nin > %90 yanıtı tespit etmedeki *Cohen's kappa* değeri 0,488 olarak bulunmuş, patoloji ile orta derecede uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 17. Patoloji ve radyolojide dikotomik yanıtların birbirleri ile karşılaştırılması

MRG yanıt	Patolojik yanıt	
	>%90 yanıt	<%90 yanıt
>%90 yanıt	88	50
<%90 yanıt	17	104

Patoloji sonuçlarına göre 48 tama yakın yanıt bulunmuş olup MRG’ de ise tama yakın yanıt olarak değerlendirilen 38 hastanından sadece 9’ unda (%23,7) patolojik korelasyon mevcuttur. MRG’ nin tama yakın yanıt için duyarlılığı %18,75 iken özgüllüğü %86,2 olarak hesaplanmıştır. MRG’ nin tama yakın yanıtı tespit etmedeki *Cohen’s kappa* değeri negatif olup patoloji ile uyumsuz olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 18. Patoloji ve radyolojide tama yakın yanıtların karşılaştırılması

MRG yanıt	Patolojik yanıt	
	Tama yakın yanıt	Diğerleri
Tama yakın yanıt	9	29
Diğerleri	39	182

Patolojik yanıtlar moleküler alt tipler (moleküler alt tip 1) ile karşılaştırıldığında; 13 lezyon (% 5) tedaviye yanıt vermezken, 139 lezyon (% 54) parsiyel yanıt, 105 lezyon (%40,8) ise tam yanıt vermiştir. Yanıt vermeyen 13 lezyonun 9’ u (% 69,2) luminal grupta, 1’ i (% 7,6) HER-2 pozitif grupta, 3’ ü (% 23) ise üçlü negatif grupta yer almaktadır. Parsiyel yanıt elde edilen 139 lezyonun, 121’ i (% 87) luminal grupta, 2’ si (% 1,43) HER-2 pozitif grupta, 16’ si (% 11,5) ise üçlü negatif grupta yer almaktaydı. Tam yanıt elde edilen 105 lezyonun, 53’ si (% 50,4) luminal grupta, 33’ ü (% 31,4) HER-2 pozitif grupta, 19’ u ise (% 18) üçlü negatif grupta yer almaktaydı. Moleküler alt tiplere göre pTY elde etme oranlarına bakıldığında en yüksek oran % 91,67 ile HER-2 pozitif kanserlere, en düşük oran ise % 28,96 ile luminal tip kanserlerde izlenmektedir. İstatistiksel olarak HER-2 pozitif kanserlerde pTY gelişme olasılığı diğer alt tiplere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$)

Tablo 19. Moleküler alt gruplarda (moleküler alt tip sınıflaması 1) RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar

		Patolojik Yanıt			p değeri
Moleküler alt gruplar		Yanıt yok	Parsiyel yanıt	Tam yanıt	p <0.001
Luminal	n	9/183	121/183	53/183	
	%	4,92	66,12	28,96	
HER-2 pozitif	n	1/36	2/36	33/36	
	%	2,78	5,56	91,67	
Üçlü negatif	n	3/38	16/38	19/38	
	%	7,89	42,11	50	

Patolojik yanıtlar moleküler alt tipler (moleküler alt tip 2) RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar karşılaştırıldığında; yanıt vermeyen 13 lezyonun 6' sı (% 46,1) luminal grupta, 4' ü (% 30,7) HER-2 pozitif grupta, 3' ü (% 23) ise üçlü negatif grupta yer almaktadır. Parsiyel yanıt elde edilen 139 lezyonun, 98' i (% 70,5) luminal grupta, 25' i (% 17,9) HER-2 pozitif grupta, 16' si (% 11,5) ise üçlü negatif grupta yer almaktaydı. Tam yanıt elde edilen 105 lezyonun, 19' u (% 18) luminal grupta, 63' ü (% 63,8) HER-2 pozitif grupta, 19' u ise (% 18) üçlü negatif grupta yer almaktaydı. Moleküler alt tiplere göre pTY elde etme oranlarına bakıldığında en yüksek oran % 69,79 ile HER-2 pozitif kanserlere, en düşük oran ise % 15,45 ile luminal tip kanserlerde izlenmektedir. İstatistiksel olarak HER-2 pozitif kanserlerde pTY gelişme olasılığı diğer alt tiplere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p <0,001).

Tablo 20. Moleküler alt gruplarda (moleküler alt tip sınıflaması 2) RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar

		Patolojik Yanıt			p değeri
Moleküler alt gruplar		Yanıt yok	Parsiyel yanıt	Tam yanıt	p <0.001
Luminal	n	6/123	98/123	19/123	
	%	4,88	79,67	15,45	
HER-2 pozitif	n	4/96	25/96	67/96	
	%	5,52	26,04	69,79	
Üçlü negatif	n	3/38	16/38	19/38	
	%	7,89	42,11	50	

pTY elde edilen hastalar, tam yanıt elde edilemeyen hastalar ile kıyaslandığında halkasal boyanma gösteren kitlesel tümörlerde tam yanıt elde etme olasılığı, diğer boyanma tiplerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p = 0,0234). Ayrıca T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlarda pTY elde etme olasılığı, diğer grupla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p = 0,0216). İncelenen diğer özellikleri ile pTY arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 21. RECIST kriterlerine göre pTY' nin NAKT öncesi MRG incelemesinde lojistik regresyon metodu ile değerlendirilmesi

Lojistik Regresyon		Patolojik Tam Yanıt		Tam Yanıt Vermeyenler		p Değeri
		n	%	n	%	
Kitlesel lezyon boyanma tipi	Halkasal	31/97	31,96	25/137	18,25	0,0234
	Homojen/ Heterojen	66/97	68,04	112/137	81,75	
Lezyon T2 Özelliği	Hiperintens	39/106	36,79	35/153	22,88	0,0216
	Hipo/ İzointens	66/106	63,21	117/153	77,12	
Arka plan kontrastlanması	Minimal	46/106	43,40	73/153	47,71	0,5765
	Diğerleri	60/106	56,60	80/153	52,29	
Kitle kenar özelliği	Düzensiz	82/97	84,54	121/137	88,32	0,5185
	Düzenli	15/97	15,46	16/137	11,68	
Tip 3		71/106	66,98	100/153	65,36	

Tablo 20. RECIST kriterlerine göre pTY’ nin NAKT öncesi MRG incelemesinde lojistik regresyon metodu ile değerlendirilmesi (devam)

Lezyon boyanma kinetiği	Tip 1 ve Tip 2	33/106	33,02	51/153	34,64	0,8906
Lezyon çevresinde ödem	Var	56/106	52,83	88/153	57,52	0,5358
	Yok	50/106	47,17	65/153	42,48	
Kitlede nekroz	Var	25/97	25,77	35/137	25,55	1
	Yok	72/97	74,23	102/137	74,45	
Meme parankim yoğunluğu	A ve B	32/106	30,19	43/153	28,10	0,8225
	C ve D	74/106	69,81	110/153	71,90	

Kitlesel lezyonlarda RECIST kriterlerine göre pTY’ nin, NAKT öncesi kitlesel lezyon boyutu ve ADC değerleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. pTY ede edilen kitlesel tümörlerde medyan tümör boyutu 25 mm ölçülürken, tam yanıt vermeyen grupta 29 mm ölçülmüş olup istatistiksel açıdan pTY elde edilen hastalarda tümör boyutları anlamlı olarak daha küçüktür ($p = 0,0147$). Ayrıca pTY elde edilen kitlesel tümörlerde ADC medyan değeri 0.83 iken, tam yanıt izlenmeyen grupta 0.79 ölçülmüş olup, pTY izlenen hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerler elde edilmiştir ($p = 0,0234$).

Tablo 22. Kitlesel tümörlerde RECIST kriterlerine göre pTY’ nin NAKT öncesi MRG incelemesinde lezyon boyutu ve ADC değerleri ile kıyaslanması

	Patolojik Tam Yanıt		Tam Yanıt Vermeyenler		p Değeri
	n	Medyan	n	Medyan	
Kitlesel lezyon büyük boyut	97	25 (19;34)	137	29 (22;28)	0,0147
ADC	82	0,83 (0,76;0,93)	112	0,79 (0,71;0,88)	0,0045

Dikotomize edilmiş patolojik yanıtlar MRG’ den elde edilen dikotomik radyolojik özellikler ile karşılaştırıldığında; patolojide $> \%90$ yanıt veren grupta T2

ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyon sayısı, < %90 yanıt veren gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p = 0,0173).

Tablo 23. Dikotomik patolojik yanıtlar ile dikotomize edilmiş radyolojik özelliklerin lojistik regresyon yöntemi ile değerlendirilmesi

Lojistik Regresyon		Patolojik >%90 yanıt		Patolojik <%90 yanıt		p Değeri
		n	%	n	%	
Kitlesel lezyon boyanma tipi	Halkasal	39/138	28,26	17/96	17,71	0,0882
	Homojen/ Heterojen	99/138	71,74	79/96	82,29	
Lezyon T2 özelliği	Hiperintens	53/154	34,42	21/105	20	0,0173
	Hipo/ İzointens	100/154	65,58	83/105	80	
Arka plan kontrastlanması	Minimal	68/154	44,16	51/105	48,57	0,5666
	Diğerleri	86/154	55,84	54/105	51,43	
Kitle kenar özelliği	Düzensiz	119/138	86,23	84/96	87,50	0,9319
	Düzenli	19/38	13,77	12/96	12,50	
Lezyon boyanma kinetiği	Tip 3	99/154	64,29	72/105	68,57	0,5610
	Tip 1 ve Tip 2	54/154	35,71	32/105	31,43	
Lezyon çevresinde ödem	Var	82/154	53,25	62/105	59,05	0,4265
	Yok	71/154	46,75	42/105	40,05	
Kitlede nekroz	Var	25/96	26,04	35/138	25,36	1
	Yok	71/96	73,96	103/138	74,94	
Meme tipi	A ve B	47/154	30,52	28/105	26,67	0,5950
	C ve D	107/154	69,48	77/105	73,33	

Kitlesel lezyonlarda NAKT sonrası dikotomize edilmiş patolojik yanıtların, kitlesel lezyon boyutu ve ADC değerleri ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, patolojide > %90 yanıt tespit edilen hastalarda kitlesel lezyon boyutlarının medyan değeri 25.5 mm iken, < %90 yanıt veren grupta 30 mm olarak ölçülmüştür. Patolojide > %90 yanıt elde edilen grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak lezyon boyutları daha küçük ölçülmüştür (p = 0,0353). Ancak ADC değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,1667).

Tablo 24. Kitlesel tümörlerde dikotomize patolojik yanıtların NAKT öncesi MRG incelemesinde lezyon boyutu ve ADC ölçümleri ile kıyaslanması

	Patolojik >%90 yanıt		Patolojik <%90 yanıt		p Değeri
	n	Median	n	Median	
Kitlesel lezyon büyük boyut	96	25.5 (20.25; 35)	138	30 (22;37;25)	0,0353
ADC	76	0.8 (0.72;0.91)	118	0.82 (0.74; 0.91)	0,3578

RECIST kriterlerine göre patolojik yanıt ile 2 gruba ayrılan Ki-67 değerleri ile ilişkisini değerlendirildiği çalışmada, pTY elde edilen tümörlerde Ki-67 değerleri anlamlı olarak > %20 bulunmuştur (p <0,005). Ayrıca tama yakın yanıt veren grup ile pTY elde edilen gruplar birbirleri ile kıyaslandığında, pTY elde edilen lezyonlarda Ki-67 > %20 olarak değerlendirilen grup tama yakın yanıt veren lezyonlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p = 0.0156).

Tablo 25. RECIST kriterlerine göre patolojik yanıtlar ile Ki-67 arasındaki ilişki

Ki-67		Patolojik Yanıt			P değeri
		Yanıt yok	Parsiyel yanıt	Tam yanıt	
<%20	n	2/13	44/132	13/102	p <0.005
	%	15,38	33,33	12,75	
>%20	n	11/13	88/132	89/102	
	%	84,62	66,67	87,22	

Dikotomik patoloji yanıtları ile Ki-67 değerleri kıyaslandığında, > %90 patolojik yanıt veren lezyonlarda Ki-67 > %20 olan grup, < %90 yanıt veren lezyonlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p = 0,0206).

Tablo 26. Dikotomik patolojik yanıtlar ile Ki-67 değerlerinin karşılaştırılması

		Patolojik Yanıt		P değeri
Ki-67		< %90 yanıt	< %90 yanıt	0,0206
<%20	n	32/100	27/147	
	%	32	18,87	
>%20	n	68/100	120/147	
	%	68	81,63	

Kitlesel lezyon boyutu ve ADC değerlerinin, nekroz ve kitle çevresi ödem ile ilişkisi karşılaştırılmıştır. Kitlesel tümörlerde ADC değerleri ile lezyon boyutu arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0.7470$). Ancak nekroz görülen kitlesel tümörlerde medyan tümör boyutu 35 mm, nekroz görülmeyenlerde ise 25 mm olarak ölçülmüş olup, istatistiksel açıdan anlamlı olarak nekroz görülen tümörlerde lezyon boyutları daha büyük bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ayrıca nekroz izlenen tümörlerde ADC ölçümlerinin medyan değeri 0,87, nekroz izlenmeyen kitlesel tümörlerde 0,79 olarak hesaplanmış olup, ADC değerleri nekroz izlenen grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,0105$). Kitle çevresinde ödem izlenen hastalarda kitlesel lezyonların medyan boyutu 30 mm olarak ölçülürken, ödem izlenmeyen grupta 25 mm olarak hesaplanmıştır. Kitle çevresinde ödem izlenen grupta lezyon boyutları ödem izlenmeyen grup ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0,0009$).

Tablo 27. Kitlesel lezyon boyutu ve ADC değerlerinin kitlede nekroz ve kitle çevresi ödem ile karşılaştırılması

	Nekroz			Kitle çevresi ödem		
	Var	Yok	P değeri	Var	Yok	P değeri
Kitlesel lezyon büyük boyutu (medyan)	35 (25; 40)	25 (20; 34.5)	<0.0001	30 (22; 39)	25 (19; 34)	0,0009
ADC	0.87 (0.75; 0.95)	0.79 (0.72; 0.87)	0,0105	0.8 (0.72; 0.91)	0.81 (0.75; 0.91)	0,4617

4.3. Aksilla radyoloji ve patolojisinin karşılaştırılması

Cerrahi sonrası lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda aksillası pozitif olan grupta, NAKT öncesi MRG’ de aksillada dominant lenf nodu boyutlarının medyan değeri 18 mm, aksillası negatif olan grupta lenf nodu boyutlarının medyan değeri 15 mm ölçülmüş olup, pozitif olan grupta lenf nodu boyutları istatistiksel açıdan anlamlı olarak %20 daha büyüktür ($p = 0,0035$).

Tablo 28. Cerrahi sonrası aksillada patolojik lenf nodu durumu ile NAKT öncesi MRG’ de aksillada izlenen lenf nodu boyutu ile ilişkisi

		Cerrahi sonrası aksillada patolojik lenf nodu		P değeri
		Var	Yok	
MRG’de aksilla boyutu	median	18 (14;24)	15 (12;20)	0,0035
	n	109	124	

Aksilla’ da MRG incelemesinde tam yanıt olarak değerlendirilen 145 hastanın 93’ ünde patolojide tam yanıt tespit edilmiştir. Çalışmamızda MRG’ nin aksiller tam yanıtı öngörmedeki duyarlılığı % 73,80, özgüllüğü ise % 51,85 olarak hesaplanmıştır. *Cohen’s kappa* değeri ise 0,25 olarak bulunmuş olup aksiller tam yanıtı öngörmede düşük bir uyum saptanmıştır.

Tablo 29. MRG’ de aksiller tam yanıtın cerrahi bulgular ile karşılaştırılması

MRG aksiller yanıt	Cerrahi sonrası aksillanın durumu	
	Yok	Var
Tam yanıt	93	52
Tam olmayan yanıt	33	59

NAKT sonrası MRG incelemesinde tam yanıt elde edilemeyen hastalarda, 63 kitlesel rezidü lezyon değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların MRG incelemesinde kitlesel rezidü lezyonlarının boyutları ile patolojide tespit edilen rezidü lezyon boyutları birbirleri ile kıyaslanmıştır. MRG’ de ölçülen rezidü lezyon boyutu ile patolojide ölçülen rezidü lezyon boyutu kıyaslandığında, uyum için boyutların birbirlerinde en fazla %25 daha küçük veya daha büyük olması şart koşulmuştur.

Hastaların 26' sında (%41,27) MRG ve patolojide ölçülen rezidü lezyon boyutları boyutça birbirleri ile uyumlu bulunmuştur. Lezyonların 20'sinde (% 31,75) MRG' de rezidü lezyon boyutları lezyonun gerçek boyutuna göre daha küçük ölçülürken, 17' sinde (%26.98) patolojide ölçülen boyuta göre daha büyük ölçülmüştür. Hastaların moleküler alt tipleri ile MRG' nin rezidü lezyon boyutunu öngörmedeki başarısı kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 30. NAKT sonrası kitlesel lezyon boyutları ile ameliyat sonrası patolojide ölçülen rezidü tümör boyutlarının kıyaslanması

Olduğundan küçük tahmin	n	20
	%	31,75
Uyumlu	n	26
	%	41,27
Olduğundan büyük tahmin	n	17
	%	26,98

4.4. Radyoloji ve Patoloji Yanıtları Arasındaki Uyum ile Lezyonların Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Her iki sınıflama için radyolojik ve patolojik yanıtlar arasında uyum izlenen ve izlenmeyen hasta grupları, NAKT öncesi MRG' de dikotomize edilen verilerle lojistik regresyon metodu kullanılarak karşılaştırıldığında; incelenen parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Tablo 31. Radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyumun (hem RECIST hem de dikotomik yanıtlara göre) dikotomize radyolojik özellikler ile kıyaslanması

Lojistik Regresyon	RECIST sınıflamasına göre patoloji radyoloji yanıtları arası uyum p değeri	Patoloji ve radyoloji yanıtları arası uyum (%90 yanıt kriteri sınır alınarak) p değeri
Arka plan kontrastlanması	0,86	0,41
Fibroglandüler doku yoğunluğu	0,53	0,52
Kitlesel lezyon boyanma tipi	0,09	0,89
Kitle kenar özelliği	0,31	0,88
Kitle dağılımı	1,00	0,93
Boyanma kinetiği	0,14	1,00
Lezyon T2A özelliği	0,44	0,63
Lezyon çevresi ödem	0,24	0,44
Kitle'de nekroz	0,088	0,82

RECIST kriterlerine göre patoloji ve radyoloji yanıtları arasında uyum izlenen gruplarda NAKT öncesi MRG incelemesinde tümör boyutunun medyan değeri 27 mm olarak ölçülürken, uyum izlenmeyen grupta 24 mm olarak ölçülmüştür. Uyum izlenen grupta kitlesel lezyon boyutları uyum izlenmeyen gruba göre daha büyük bulunmuş olup, arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır ($p = 0.0385$). Ayrıca dikotomik patolojik yanıtlara göre, yanıtlar arasında uyum varlığında ADC medyan değeri 0,82 ölçülürken, uyum izlenmeyen hasta grubunda 0,77 ölçülmüştür. Dikotomik patoloji ve radyoloji yanıtları arasında uyum olan grupta uyum olmayan gruba göre ADC değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p = 0.0498$).

Tablo 32. Kitlesel lezyonlarda NAKT sonrası radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyum ile kitlesel lezyon boyutları ve ADC değerleri arasındaki ilişki

	Patoloji-Radyoloji yanıtları arası uyum (RECIST kriterlerine göre)			Patoloji-Radyoloji yanıtları arası uyum (%90 yanıt kriteri sınır alınarak)		
	Var	Yok	P değeri	Var	Yok	P değeri
Kitlesel lezyon büyük boyutu (medyan)	27 (21; 38)	24 (20; 33)	0,0385	27 (21; 36.25)	25 (21; 35)	0,6229
ADC	0.81 (0.74; 0.91)	0.78 (0.71; 0.91)	0,3159	0.82 (0.75; 0.92)	0.77 (0.7; 0.88)	0,0498

RECIST kriterlerine göre patoloji radyoloji yanıtları arasında uyum izlenen grupta NAKT sonrası MRG incelemede lezyonların büyük çoğunluğunu (%38,21) sadece kitlesel lezyonlar oluştururken, uyum saptanmayan grupta ise kitlesel olmayan kontrastlanmalar (% 34,55) oluşturmaktadır. Dikotomik değerlendirmede patoloji - radyoloji yanıtları arasında uyumun olduğu grupta, sadece kitlesel olan kontrastlanmalar diğer tipteki kontrastlanmalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla oranda görülürken ($p = 0,0412$), uyum izlenmeyen grupta ise sadece kitlesel olmayan kontrastlanmalar istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ($p = 0,0429$).

NAKT sonrası tespit edilen kitlesel olmayan kontrastlanmaların 1 'inde (%1,5) yanıt görülmezken, 44'ü (%67,7) parsiyel yanıt vermiş, 20' sinde (%30,7) tam yanıt tespit edilmiştir. Kitlesel kontrastlanmaların ise 7' sinde (%11,7) yanıt görülmezken, 43' ünde (%71,6) parsiyel yanıt, 10'unda (%16,6) tam yanıt tespit edilmiştir.

Rezidü kitlesel olmayan kontrastlanmalarda % 31,7' si heterojen, % 38' i homojen ve % 22,7' si küme tipinde kontrastlanma göstermektedir. Rezidü halkasal boyanma tipi hiçbir olguda izlenmemiştir.

Tablo 33. Radyoloji ve patoloji yanıtları arasında uyum olan ve olmayan hastalarda NAKT sonrası MRG incelemede kontrastlanma / boyanma tipleri

		Patoloji radyoloji yanıtları arası uyum (RECIST)		Patoloji radyoloji yanıtları arası uyum (%90 yanıt kriteri sınır alınarak)		p Değeri
		Var	Yok	Var	Yok	
Kitlesel + kitlesel olmayan boyanma	n	13/20	7/20	13/20	7/20	p = 0.0412
	%	10,57	12,53	11,11	11,4	
Kitlesel olmayan boyanma	n	46/65	19/65	36/65	29/65	
	%	37,40	34,55	30,77	47,54	
Kitlesel boyanma	n	47/60	13/60	47/60	13/60	
	%	38,21	23,64	39,32	22,95	
Fokus	n	3/8	5/8	6/8	2/8	
	%	2,44	9,09	5,13	3,23	
Silik zemin boyanması	n	14/25	11/25	16/25	9/25	
	%	13,68	14,75	13,68	14,75	

Tablo 34. NAKT sonrası MRG' de tam yanıt izlenmemiş olguların kitlesel ve kitlesel olmayan kontrastlanmaların patolojik yanıtlar ile korelasyonu

		Patolojik Yanıt		
MRG ile tam yanıt olmayan olgular		Yanıt yok	Parsiyel yanıt	Tam yanıt
Kitlesel olmayan kontrastlanma	n	1/65	44/65	20/65
	%	1,5	67,7	30,7
Kitlesel kontrastlanma	n	7/60	43/60	10/60
	%	11,6	71,6	16,6

Tablo 35. Kitlesel olmayan kontrastlanma tiplerinin patolojik yanıtlara göre dağılımı

		Patolojik Yanıt		
		Yanıt yok	Parsiyel yanıt	Tam yanıt
heterojen	n	1/22	14/22	7/22
	%	4,5	63,6	31,8
homojen	n		13/21	8/21
	%		61,9	38
küme	n		17/22	5/22
	%		77,2	22,7

Tedavi öncesi aksillada LAP varlığı ile dikotimik patoloji radyoloji yanıtları arası uyum karşılaştırıldığında; patoloji ve radyoloji yanıtları arasında uyum olan hastaların 158’ unda (%82,29) aksillada LAP tespit edilirken, 34’ unda (%17,71) aksillada LAP izlenmemiştir. Patoloji ve radyoloji yanıtları arasında uyum olmayan hasta grubunda ise 64 olguda (%95,52) aksillada LAP izlenirken, sadece 3 hastada (%4,48) LAP izlenmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre patoloji ve radyoloji yanıtları arasında uyum olmayan grupta cerrahi öncesi aksilla pozitifliği, uyum olan gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,0138$). Yani NAKT öncesi aksilla pozitifliği radyoloji ve patoloji yanıtları arası uyumsuzluğu (%90 yanıt kriteri sınır alınarak) öngörmede istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p = 0,0138$)

Tablo 36. Tedavi öncesi aksillada LAP varlığı ile dikotomik radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyumun karşılaştırılması

			Patoloji-Radyoloji yanıtları arası uyum (%90 yanıt kriteri sınır alınarak)		p = 0.0138
			Var	Yok	
Cerrahi Öncesi Aksillada LAP	Var	n	158	64	
		%	82,29	95,52	
	Yok	n	34	3	
		%	17,71	4,48	

4.5. Moleküler alt tipler ile radyolojik ve patolojik olarak lezyon özelliklerinin karşılaştırılması

NAKT öncesi MRG’ de kitlesel lezyonların boyutları ve ADC değerleri moleküler alt tipler ile karşılaştırıldığında; üçlü negatif alt tipteki kitlesel lezyon boyutlarının medyan değeri 28 mm, HER-2 pozitif lezyon boyutlarının medyan değeri 26 mm, luminal alt tipteki lezyon boyutlarının medyan değeri ise 29,5 mm ölçülmüştür. Moleküler alt tip ve lezyon boyutları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p = 0,1791). Üçlü negatif kanserlerde ADC değerlerinin medyan değeri 0,85, HER-2 pozitif kanserlerde ADC değerlerinin medyan değeri 0,83, luminal kanserlerde ise 0,78 olarak bulunmuştur. Luminal alt tiplerde ADC değerleri diğer alt tiplere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p = 0,0011).

Tablo 37. NAKT öncesi MRG incelemede kitlesel lezyonların boyutları ve ADC değerleri ile moleküler alt tiplerin (moleküler alt tip 1) karşılaştırılması

		Moleküler alt tip			p değeri
		Luminal	Her-2 pozitif	Üçlü negatif	p = 0,0011
Kitlesel lezyon boyut	n	169	35	39	
	medyan	29,5 (21;36)	26 (17,5;34,75)	28 (22;37,5)	
ADC	n	139	30	33	
	medyan	0,85 (0,77;0,91)	0,78 (0,71; 0,87)	0,83 (0,78;0,94)	

Moleküler alt tipler kitlesel lezyonların boyanma tiplerine göre karşılaştırıldığında, luminal lezyonların 140' ı (%82,84), HER-2 pozitif lezyonların 26' sı (%74,29), üçlü negatif lezyonların ise 22' si (%56,41) homojen veya heterojen kontrastlanmıştır. Luminal lezyonların 29' u (%17,16), HER-2 pozitif lezyonların 9' u (%25,71), üçlü negatif lezyonların ise 17' si (%43,59) halkasal kontrastlanmıştır. Luminal alt tiplerde homojen ve heterojen boyanma tipi diğer moleküler alt tiplere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla iken ($p = 0,0033$), üçlü negatif kanserlerde halkasal kontrastlanma anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p = 0,0015$).

Moleküler alt tipler lezyonların T2 ağırlıklı sekanslarda sinyallerine göre kıyaslandığında luminal lezyonların 44' ü (% 22,92), HER-2 pozitif alt tiplerin 12' si (% 31,58), üçlü negatif kanserlerin ise 21' i (% 53,85) hiperintens olarak değerlendirilmiştir. Luminal alt tipler diğer alt tipler ile karşılaştırıldığında daha çok izo- ve hipointens izlenirken ($p = 0,0019$), üçlü negatif alt tipler istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla hiperintens görünümündedir ($p = 0,0004$).

Moleküler alt tipler kitlesel lezyonların kenar özelliklerine göre kıyaslandığında luminal lezyonların 155' i (% 91,72), HER-2 pozitif lezyonların 30'

u (% 85,71), üçlü negatif lezyonların ise 27' si (% 69,23) düzensiz kenar özelliğine sahiptir. Luminal alt tiplerde düzensiz kenar özelliği diğer moleküler alt tiplerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla iken ($p = 0,0049$), üçlü negatif alt tiplerde düzenli kenar özelliği diğer alt tiplere göre daha fazla izlenmiştir ($p = 0,0005$).

Moleküler alt tipler lezyonların kontrastlanma kinetiklerine göre kıyaslandığında; luminal lezyonların 119' u (% 61,98), HER-2 pozitif lezyonların 30' u (% 78,95), üçlü negatif lezyonların 30' u (% 76,92) tip 3 kontrastlanma kinetiği göstermiştir. İstatistiksel açıdan luminal alt tiplerde diğer alt tiplere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla tip1 ve tip 2 kontrastlanma kinetiği, diğer alt tiplerde luminal alt tiplere göre daha fazla tip 3 kontrastlanma kinetiği tespit edilmiştir ($p = 0,0198$).

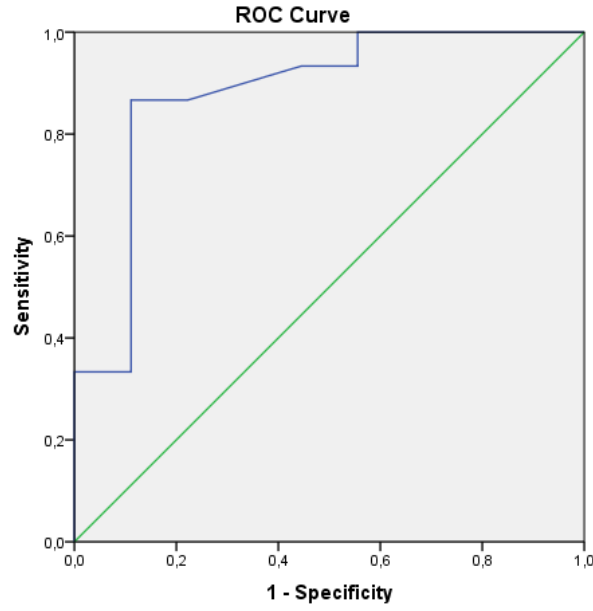
Moleküler alt tipler kitlesel tümörlerde nekroz varlığı ile kıyaslandığında; luminal lezyonların 37' sinde (% 21,89), HER-2 pozitif lezyonların 5' inde (% 14,29), üçlü negatif lezyonların ise 22' sinde (% 56,41) kitle içerisinde nekroz izlenmiştir. Nekroz görülen kitlesel tümörler luminal alt tiplerde diğer alt tiplere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük oranda izlenirken ($p = 0,0257$), üçlü negatif alt tiplerde diğer alt tiplere göre daha fazla tespit edilmiştir ($p < 0,0001$).

Tablo 38. NAKT öncesi MRG’ de izlenen dikotomik özelliklerin lojistik regresyon metodu ile moleküler alt tipler ile karşılaştırılması

Lojistik Regresyon		Luminal		Her-2 pozitif		Üçlü negatif		p Değeri
		n	%	n	%	n	%	
Kitlesel lezyonlarda kontrastlanma tipi	Halkasal	29/169	17,16	9/35	25,71	17/39	43,59	p = 0,0015
	Homojen/ Heterojen	140/169	82,84	26/35	74,29	22/39	56,41	
Lezyonların T2 ağırlıklı sekanslarda intensitesi	Hiperintens	71/192	77,08	12/38	31,58	21/39	53,85	p = 0,0004
	Hipo/ İzointens	44/192	22,92	26/38	68,42	18/39	46,15	
Arka plan kontrastlanması	Minimal	86/192	44,79	15/38	39,47	22/39	56,41	p = 0,6431
	Diğerleri	206/192	55,21	23/38	60,53	17/39	43,59	
Kitle kenar özelliği	Düzensiz	155/169	91,72	30/35	85,71	27/39	69,23	p = 0,005
	Düzenli	14/169	8,28	5/35	14,29	12/39	30,77	
Lezyon boyanma kinetiği	Tip 3	119/192	61,98	30/38	78,95	30/39	76,92	p = 0,0198
	Tip 1 ve Tip 2	71/192	38,02	8/38	21,05	9/39	23,08	
Lezyon çevresi ödem	Var	105/192	54,69	21/38	55,26	25/39	64,1	p = 0,5025
	Yok	85/192	45,31	17/38	44,74	14/39	35,9	
Meme tipi	A ve B	58/192	30,21	9/38	23,68	13/39	33,33	p = 0,7795
	C ve D	134/192	69,79	29/38	76,32	26/39	66,67	
Kitlede nekroz	Var	37/169	21,89	5/35	14,29	22/39	56,41	p = 0,0257
	Yok	132/169	78,11	30/35	85,71	17/39	43,59	

4.6. Silik Zemin Boyanması

Silik zemin boyanması tespit ettiğimiz 24 hastanın 15' inde patoloji sonuçları invaziv tümör varlığını doğrularken, 9' unda patolojide tam yanıt elde edilmiştir. Patoloji sonuçlarının öngörülmesinde hesaplanan silik zemin parankim boyanması oranı için eğri altında kalan alanın önemli olduğu ve patoloji pozitifliğinin ayırt edilmesi ile olan ilişkisinin güçlü olduğu bulunmuştur (AUC = 0.881).



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 10: Silik zemin parankim - boyanması oranı için eğri altında kalan alan

Tablo 39. Silik zemin parankim boyanması oranı için eğri altındaki kalan alan

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Oranları				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,881	,079	,002	,728	1,000

Tablo 40. Silik zemin parankim - boyanması oranı için optimum kesim değeri

Positive if Greater Than or Equal To a	Sensitivite	Spesifite	Youden İndeksi	LR(+)	LR(-)
1,705	0,867	0,889	0,756	7,81	0,14

Çalışmamızın sonuçlarına göre silik zemin boyanmasının normal parankime oranı için hesaplanan optimum kesim değeri 1.705 olarak bulunmuştur. Bu değer için patoloji pozitifliğini gösterme duyarlılığı % 86.7, özgüllüğü % 88.9 olarak bulunmuştur.

Tablo 41. Silik zemin parankim boyanması oranı ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

			Oran		p
			0-1,705	>1,705	
Patoloji'de rezidü lezyon	Yok	n	8	1	p <0.001
		%	80,0	7,1	
	Var	n	2	13	
		%	20,0	92,9	

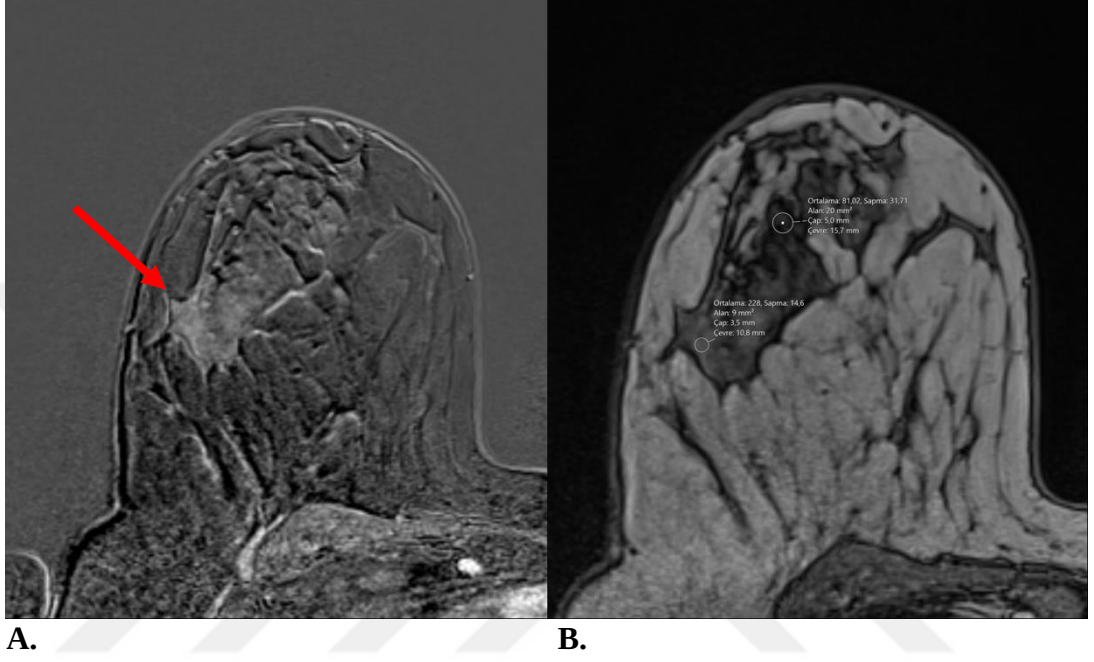
Çalışmamızda tespit ettiğimiz oran kesme değerine göre patoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında; silik zemin boyanması tespit edilen bölgenin ROI değerinin normal parankime oranı (silik zemin parankim - boyanması oranı) 1.705' den büyük olan hastalarda, ameliyat sonrası patoloji pozitifliğinin istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tedavi sonrasında silik zemin boyanması tespit edilen hastalar operasyon sonrası patoloji sonuçlarına göre moleküler alt tipler ile karşılaştırılmış olup, hiçbir moleküler alt tip ile silik zemin boyanması olan hastaların patoloji sonuçları arasında ilişki bulunmamıştır. Ek olarak silik zemin boyanması tespit edilen hastaların patoloji sonuçları ile NAKT öncesi MRG incelemesinde lojistik regresyon metodu ile incelenen kitlesel tümörlerde boyanma tipi, kitle içi nekroz, lezyonların T2 ağırlıklı sekanslarda intensiteleri, tümör çevresi ödem, kitle dağılımı, lezyonların kontrastlanma kinetikleri, meme APK derecesi ve FGD yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 42. NAKT öncesi MRG' de izlenen dikotomik özelliklerin lojistik regresyon metodu ile silik zemin boyanması tespit edilen hastaların patoloji sonuçları ile karşılaştırılması

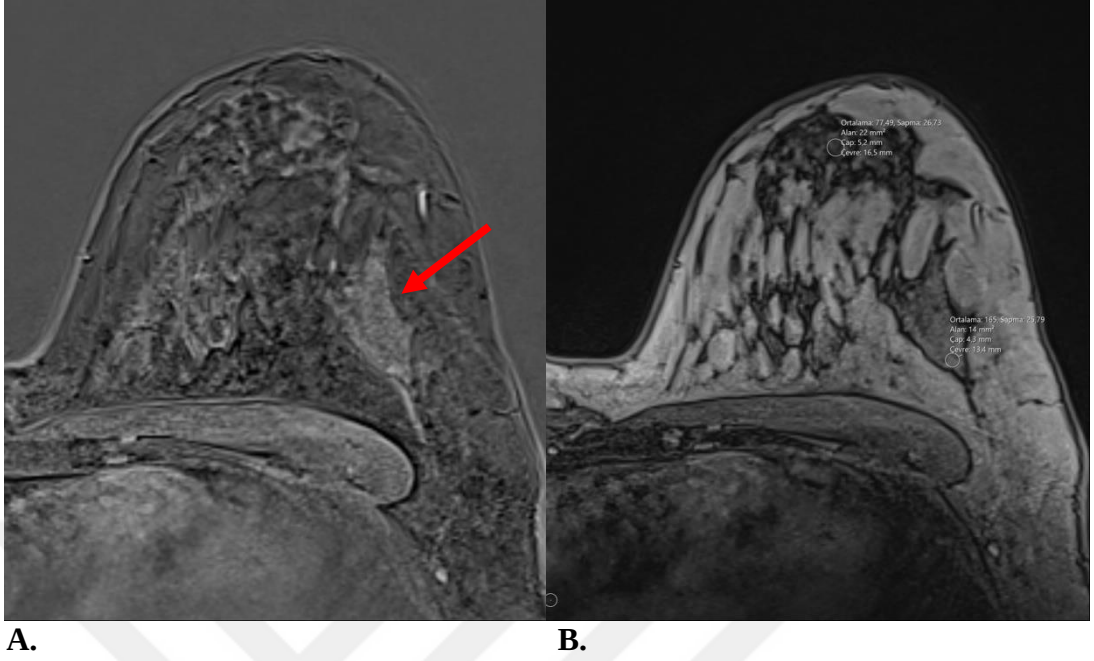
Lojistik Regresyon	p değerleri
Arka plan kontrastlanması	1
Fibroglandüler doku yoğunluğu	0,29
Kitlesel lezyon boyanma tipi	0,60
Kitle kenar özelliği	1
Kitle dağılımı	0,86
Boyanma kinetiği	1
Lezyon T2A özelliği	0,90
Lezyon çevresi ödem	1
Kitle'de nekroz	0,55

5 OLGU ÖRNEKLERİ

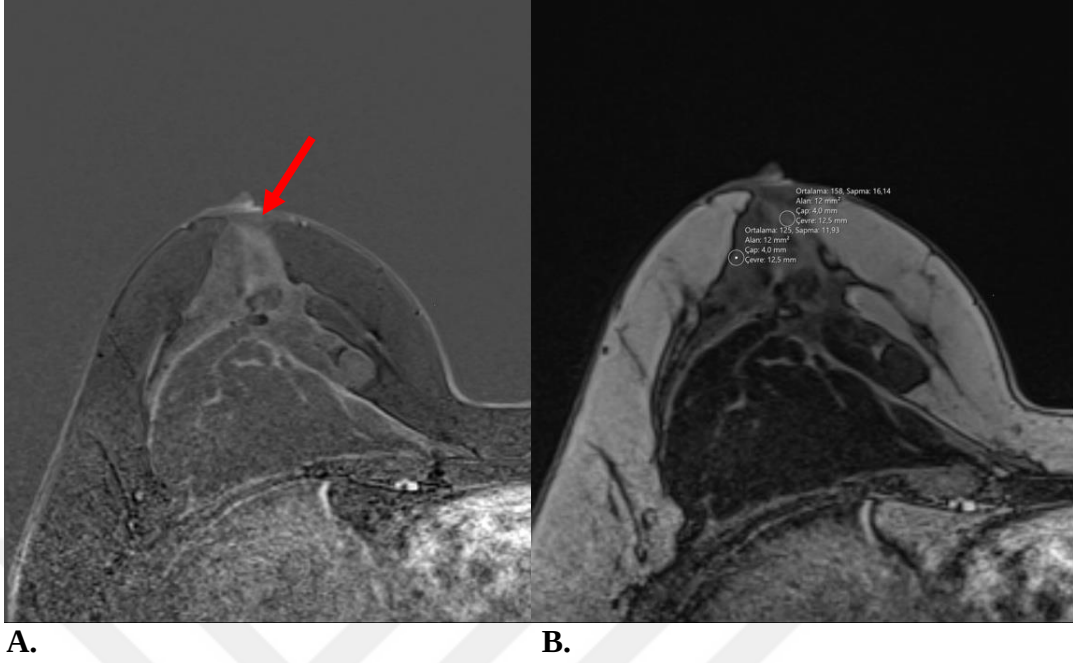
Bu bölümde çalışmada yer almış hastalardan üçünün görüntüleri ve yaptığımız ölçümler örnek olarak sunulmaktadır.



Resim 9. MRG’ de aksiyel kesitlerde silik zemin boyanması ve silik zemin parankim - boyanması oranı ölçümü olgu I. A görselinde T1 ağırlıklı yağ baskılı dinamik kontrastlı imajların geç fazında silik zemin boyanması olan alanlar ok ile gösterilmiştir. B görselinde ise yağ baskılama tekniği kullanılmamış T1 ağırlıklı sekansların dinamik kontrastlı geç faz imajlarında silik zemin boyanması tespit edilen alandan ve normal parankimden ROI ile yapılan ölçümler görülmektedir.



Resim 10. MRG’ de aksiyel kesitlerde silik zemin boyanması ve silik zemin parankim - boyanması oranı ölçümü olgu II. A görselinde T1 ağırlıklı yağ baskılı dinamik kontrastlı imajların geç fazında silik zemin boyanması olan alanlar ok ile gösterilmiştir. B görselinde ise yağ baskılama tekniği kullanılmamış T1 ağırlıklı sekansların dinamik kontrastlı geç faz imajlarında silik zemin boyanması tespit edilen alandan ve normal parankimden ROI ile yapılan ölçümler görülmektedir.



Resim 11. MRG’ de aksiyel kesitlerde silik zemin boyanması ve silik zemin parankim - boyanması oranı ölçümü III. A görselinde T1 ağırlıklı yağ baskılı dinamik kontrastlı imajların geç fazında silik zemin boyanması olan alanlar ok ile gösterilmiştir. B görselinde ise yağ baskılama tekniği kullanılmamış T1 ağırlıklı sekansların dinamik kontrastlı geç faz imajlarında silik zemin boyanması tespit edilen alandan ve normal parankimden ROI ile yapılan ölçümler görülmektedir.

6 TARTIŞMA

Bu çalışmada NAKT öncesi MRG' de lezyonların morfolojik ve radyolojik özelliklerinin pTY' yi öngörmeye etkisi incelendiğinde; değişik lezyon parametrelerinde farklı sonuçlar mevcuttur. NAKT öncesi yapılan MRG incelemede T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonların, kitlesel lezyonlarda halkasal boyanmanın, yüksek ADC değerlerinin ve küçük lezyonların pTY' yi ve >%90 yanıtı öngörmeye anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlarda ve dinamik kontrastlı incelemede halkasal boyanma paterni olan kitlelerde daha fazla pTY elde edilmiştir. *Uematsu ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada yüksek T2 sinyalinin tedaviye dirençli meme kanserleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada halkasal kontrastlanma ile tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmamıştır (228). *Eun ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada lojistik regresyon metodu ile NAKT öncesi MRG' de bir çok parametrenin pTY' yi öngörmedeki rolü araştırılmış olup sadece moleküler alt tipin anlamlı olduğu (HER-2 moleküler alt tip), halkasal boyanma, tümörlerdeki T2 ağırlıklı sekanslardaki yüksek intensitesinin ve diğer parametrelerin pTY' yi öngörmeye değerli olmadığı belirtilmiştir (229). *Thompson ve diğerlerinin* yaptığı çok odaklı tümör dağılımının kötü patolojik yanıt ile ilişkili olduğu vurgulanmış, kitlesel tümörlerde halkasal boyanma ve T2 ağırlıklı incelemede intensite ile pTY arasında ilişki saptanmamıştır (230) Bizim çalışmamızda halkasal boyanan kitlesel lezyonlarda pTY görülme olasılığının yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda halkasal boyanma tedaviye biyolojik olarak iyi patolojik yanıt veren HER-2 pozitif kanserlerde diğer moleküler alt tiplere göre daha fazla görülmektedir. Bu nedenle pTY' yi öngörmeye halkasal boyanan kitlesel lezyonların anlamlı olarak fazla olmasını, tedaviye iyi yanıt veren moleküler alt tiplerde halkasal boyanmanın daha fazla görülmesine bağlamaktayız. Çalışmamızda T2 ağırlıklı sekanslarda literatürden farklı olarak hiperintens lezyonlarda daha fazla pTY elde edilmiştir. Çalışmamızdaki kanserlerin %71,4' ü luminal kanserler oluşturmakta ve luminal kanserlerde T2A sekanslarda yüksek oranda hiperintensite görülmektedir. Bu nedenle biz bu sonucu

çalışmamızdaki moleküler alt tiplerin büyük kısmını luminal alt grubun oluşturması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Ancak pTY' yi öngörmeye T2 hiperintensitesi ve halkasal boyanmayı tek başına bağımsız güvenilir parametreler olarak ele alınamayacağını düşünmekteyiz.

Literatürde farklı çalışmalarda (231–233) düşük ADC değerlerinin pTY' yi öngörmeye anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu durum, düşük ADC değerlerine sahip lezyonların yüksek Ki-67, yüksek tümör grade' i gibi özelliklere sahip olduğu ve hızlı çoğalan lezyonların kemoterapiye daha duyarlı olması ile açıklanmıştır (231). Bununla birlikte literatürde pTY' nin tedavi öncesi ADC ölçümlerinden öngörülmesi ile alakalı farklı sonuçlar da mevcuttur. *Buflı ve diğerlerinin* 225 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tedavi öncesi ADC değerinin pTY' yi öngörmeye etkisi olmadığı belirtilmiştir (234). Aynı çalışmada çoğunluğu oluşturan luminal moleküler alt tipe sahip kanserler dışlandığında, HER-2 ve üçlü negatif alt tiplerde düşük ADC değerlerinin patolojik yanıtı öngörmeye anlamlı olduğu belirtilmiştir (234). Richard ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ise yüksek ADC değerlerinin pTY' yi öngörmeye anlamlı olduğu belirtilmiştir. Literatürde bu konuda çelişkili sonuçlar mevcuttur (235). Başka bir çalışmada ise Çalışmamızda literatürden farklı olarak yüksek ADC değerleri pTY ve >%90 yanıtı öngörmeye anlamlı bulunmuştur Çalışmamızdaki kanserlerin %71,4' ünü luminal alt tiplerden oluşmaktadır. Luminal alt tipteki kanserlerde ADC değerleri diğer alt tipteki kanserlere göre daha yüksek ölçülmektedir. Bu nedenle biz de ADC değerlerinin yüksek bulunmasını *Buflı ve diğerleri* (234) gibi luminal moleküler alt tipteki kanserlerin çalışmamızda fazla olması ile ilişkilendirmekteyiz. Bu nedenle pTY' yi NAKT öncesi MRG' den öngörmeye ADC değerlerinin güvenilir bir parametre olarak kullanılamayacağını düşünüyoruz.

Literatürde büyük tümörlerde pTY elde etme olasılığının boyutça daha küçük olan tümörlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (228,236). *Devon ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada boyutu beş cm' den büyük tümörlerde pTY elde etme olasılığı belirgin düşük olduğu raporlanmıştır (236) *Harada ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada

üçlü negatif kanselerde pTY öngörmede lezyon boyutlarının önemsiz olduğu bulunmuştur (237). *Thompson ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada da tümör büyüklüğü ve morfoloji ile pTY arasında ilişki saptanmamıştır (230) Bizim çalışmamızda literatürdeki genel kanı ile uyumlu olarak küçük boyutlu tümörlerde pTY elde etme olasılığı yüksek bulunmuştur.

Uematsu ve diğerlerinin yaptığı çalışmada tip 3 (wash-out) kontrastlanma kinetiği gösteren lezyonların, daha iyi patolojik yanıt verdiği belirtilmiştir. Bu durum tip 3 kontrastlanma kinetiği gösteren lezyonların daha fazla vaskülariteye sahip olduğu için kemoterapiye daha iyi cevap verdikleri şeklinde açıklanmıştır. Ek olarak tümör büyük tümör boyutunun ve tümörde nekroz varlığının tedaviye direnç ile ilişkili olduğu bulunmuştur (238). *Taiyo ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada üçlü negatif kitlesel tümörlerde, kitlede nekroz ve memede ödem varlığı ile pTY arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Aynı çalışmada tümör boyutu ile ödemin yayılımı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (237). *Giovanna ve diğerlerinin* yaptığı bir çalışmada, tümör çevresinde ödem, tümör boyutu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve yüksek tümör grade' i ile pTY arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (239). *Abdelhafez ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada üçlü negatif kitlesel tümörlerde nekroz ve aksillada lenf nodu pozitifliğinin tek başına pTY' yi öngörmede bağımsız prognostik faktörler olmadığı vurgulanmıştır (240). *Malhaire ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada ise tek odaklı, yuvarlak ve düzgün sınırlı lezyonlar ve kitlesel kontrastlanmalar ile pTY arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (241). Çalışmamızda lojistik regresyon metodu ile incelediğimiz tümör çevresi ödem, kitlesel tümörlerde nekroz, kontrastlanma kinetiği, kitlesel tümör kenar özelliği ile pTY arasında ilişki bulunamamıştır.

Cullinane ve diğerlerinin meme parankim yoğunluğunun pTY elde etmedeki rolünü araştırdığı çalışmada, mamografide yoğun meme parankimine sahip hastalarda pTY oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durum yoğun meme parankiminde HR pozitif kanser oranının daha fazla olması ile açıklanmıştır (242)

Başka bir çalışmada, mamografik olarak yoğun meme yapısına sahip hastalarda pTY elde etmenin daha zor olduğu belirtilmiştir (243). Literatürde farklı sonuçlarda mevcuttur. *Cosimo ve diğerlerinin* 442 hasta üzerinde yaptığı çalışmada yoğun memelerde yüksek pTY oranları elde edildiği belirtilmiştir (244). Çalışmamızda NAKT öncesi MRG’ de FGD yoğunlukları hem dörde ayırarak hem de dikotomize ederek incelendiğinde pTY’ yi öngörmeye anlamlı bulunmamıştır.

Rella ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, NAKT öncesi, ortası ve sonrası yapılan MRG’ de APK derecesi ile pTY karşılaştırılmış ancak aralarında pozitif korelasyon saptanmamıştır (242). *Hilal ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada ise yoğun APK’ da pTY elde etmenin daha zor olduğu bulunmuştur (245). Bu konu ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada NAKT öncesi yoğun APK’ nın hastalısız sağ kalım üzerinde negatif etkisinin bulunduğu raporlanmıştır (246). *Seon Jong ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada ise NAKT öncesi MRG’ de APK yoğunluğunun pTY’ yi öngörmeye anlamlı olmadığı, aynı çalışmada tedavi sonunda APK yoğunluğunun azalmasının pTY ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (247). Literatürde elde edilmiş bu farklı sonuçlar, kanser hastalarının MRG çekimlerinde adet döngülerinin göz ardı edilmesinden kaynaklı olabilir. Bu durum APK yorumlanmasını zorlaştırdığı için, bu parametreyi pTY öngörmeye güvenilir bulunmamaktadır. Çalışmamızda NAKT öncesi MRG’ de APK derecelerini hem dörde ayırarak hem de dikotomize şekilde incelediğimizde, pTY’ yi öngörmeye anlamlı bulunmamıştır.

NAKT öncesi MRG’ den pTY’ yi öngörmeye literatürdeki çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Genel bir konsensus olmamakla beraber tip 3 kontrastlanma kinetiği, düşük ADC değerleri, küçük lezyon boyutları, düşük yoğunluklu FDG, düşük dereceli APK iyi patolojik yanıt açısından daha önemli görünmektedir. Lezyon çevresi ödem ve tümör içi nekroz da kötü patolojik yanıt ile bağlantılı olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda kitlesel tümörlerde halkasal boyanmanın da pTY ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda küçük lezyonların tedaviye daha iyi yanıt

verdiği tespit edilmiştir. Bunun yanında yüksek ADC değerleri ve T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintensite pTY ile ilişkili olduğu saptanmakla beraber yukarıda açıklandığı gibi çalışmamızda luminal kanser oranlarımızın fazla olmasına bağlanabileceğini düşünmekteyiz. Belirtilen lezyon parametreleri ile ilgili literatürde farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle bu parametrelerin tek başına pTY' nin güvenilir bir göstergesi olmadığını düşünmekteyiz. Ancak lezyonlar değerlendirilirken çalışmamızda bulduğumuz bu dört lezyon özelliğinin iyi patolojik yanıt ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda NAKT öncesi büyük boyutlu, yüksek ADC değerleri olan lezyonlarda ve aksillası negatif olan hastalarda radyolojik yanıt ile patoloji arasındaki korelasyonun daha iyi olduğu görülmüştür. NAKT sonrası kitlesel kontrastlanmalarda ise kitlesel olmayan kontrastlanmalara göre patoloji radyoloji yanıtları arasındaki uyum daha yüksek düzeydedir. NAKT sonrası tespit edilen kitlesel olmayan kontrastlanmaların %30,7' sinde tam yanıt tespit edilmiştir. Ancak kitlesel olmayan kontrastlanma paterni veya dağılımı ile ilgili ayırt edici bir özellik bulunamamıştır.

Negrao ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada radyoloji ile patoloji yanıtları arasında uyum olmayan hasta grubunda, NAKT öncesi MRG incelemede kitlesel olmayan kontrastlanma kitlesel kontrastlanmaya göre daha fazla tespit edilmiştir. Kitlesel lezyon dağılımının, moleküler tipin, Ki-67 değerlerinin, histolojik ve nükleer derecenin ve lezyon boyutları gibi faktörlerin radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyumu etkilemediği saptanmıştır (248). *Eun ve diğerlerinin* yaptığı başka bir çalışmada ise lezyon çevresi ödem ve HER-2 reseptör pozitifliğinin yalancı pozitif MRG sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak yoğun FGD' nin, kitlesel tümörlerde halkasal boyanmanın ve ER pozitifliğinin yalancı negatif MRG sonuçları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (249). *Kwon ve diğerlerinin* yaptığı çalışmada ise kitlesel olmayan boyanmanın ve çok odaklı tümör dağılımının radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyumsuzluk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada HER-2 lezyon pozitifliğinin yalancı pozitif MRG sonuçları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (250). *Coi*

ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ise mamografide kalsifikasyon varlığı, çok odaklı lezyonların ve kitlesel olmayan kontrastlanmaların yalancı negatif sonuçlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (251). Biz çalışmamızda radyoloji patoloji yanıtları arasındaki uyumu öngörmede APK derecesi, FGD yoğunluğu, kitlesel lezyon boyanma tipi, kitle kenar özelliği, kitle dağılımı, lezyonların kontrastlanma kinetiği lezyon T2A sekanslarda intensitesi, lezyon çevresi ödem, kitlede nekroz varlığı literatürdeki çalışmalara benzer şekilde ilişkili bulamadık. Bilgimiz dahilinde literatürde pek çalışılmamış olan yüksek ADC değerlerine sahip ve büyük boyutlu lezyonlarda, tedavi öncesi aksillası negatif olan hastalarda radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyum daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Büyük boyutlu lezyonlarda patolojik yanıtın yetersiz olması ve kitlesel rezidü lezyon kalması, radyoloji patoloji yanıtları arasındaki uyumun yüksek olması açıklanabilir. Bunun yanında aksillası negatif olan tümörlerin iyi patolojik yanıt ve uzun hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(252,253). Aksillasıda patolojik lenf nodu tespit edilmeyen hastalarda olguların tam yanıt verme olasılığının yüksek olduğu öngörülebilir. Bu durum aksilla negatifliği ile radyoloji ve patoloji yanıtları arasındaki uyum arasındaki korelasyonu açıklayabilir. Literatürde NAKT öncesi kitlesel olmayan kontrastlanmalar ile radyoloji patoloji yanıtları arasındaki kötü uyum ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise NAKT sonrası rezidü lezyonlarda kitlesel olmayan kontrastlanma görünmesi radyoloji patoloji yanıtları arasındaki uyumsuzluğunda önemli bir parametre olarak bulunmuştur. Kitlesel olmayan kontrastlanmalarda %30,7 oranında patolojide tam yanıt tespit edildiğinden, kitlesel olmayan kontrastlanma yanıt açısından çok güvenilir değildir. Lezyonların 1/3' ünde patolojik tam yanıt görülebileceği akılda tutulmalıdır.

NAKT sonrası MRG' de tümör lokalizasyonunda kitlesel, kitlesel olmayan boyanma veya fokus olarak tanımlanamayacak, normal parankim boyanması paterninde ancak nispeten belirgin boyanma gösteren alanların varlığı dikkatimizi çekmiş olup literatürde bununla ilgili bilgimiz dahilinde bir tanım bulamadık. Bu tip zemin boyanmasına 'silik zemin boyanması' olarak tanımladık. Bu alandaki boyanma normal parankim kontrastlanmasından hafifçe daha yüksek olduğundan tespit edilmesinin nispeten zor olduğunu düşünmekteyiz. Ancak dikkatli

değerlendirildiğinde tedavi öncesi tümör lojuna karşılık gelen bölgede normal parankime göre nispeten daha belirgin bir boyanma görülebilmektedir. Silik zemin boyanması radyologlar tarafından tespit edilemeyebilir ve gözden kaçabilir, veya görülmesine rağmen literatürde tanımı bulunmadığından tam yanıt olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda silik zemin boyanması tespit edilen hastalarda rezidü tümör odaklarını öngörmede, ‘silik zemin – parankim boyanması oranları’ 1,705’den büyük olarak hesaplanan hastalarda, patolojide rezidü tümör odakları tespit edilme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (AUC0,081). Silik zemin boyanması izlenen hastalarda patoloji sonuçları ile NAKT öncesi MRG’ de incelenen parametreler arasında ilişki bulunamadı. Literatürü taradığımızda silik zemin boyanması ve silik zemin boyanması olan olgularda patoloji sonuçlarının öngörüsü ile ilgili yayın bulamadık. Biz silik zemin boyanmasının NAKT sonrası, BIRADS 5.basım da tanımlanan kontrastlanma türlerinden farklı olduğunu, ayrıca tanımlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Silik zemin boyanması tespit ettiğimiz hasta sayısı az olmakla beraber ileride yapılacak çalışmalar hem bu boyanma tipi ile ilgili, hem de silik zemin boyanması tespit edilen hastalarda patoloji yanıtını öngörme konusunda bizlere daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızda bazı hastaların NAKT öncesi MRG görüntülemeleri ve tedavi sonrası ameliyatları merkezimiz dışında yapılması, MRG’ de bazı parametrelere ve ameliyat sonrası bazı hastaların sonuçlarına ulaşma konusunda güçlükler yaratmıştır. Çalışmamızda hem NAKT öncesi hem NAKT sonrası incelenen MRG ve patolojik parametrelerin çokluğu, hasta sayımızın yeterince fazla olmamasına ve sınırlı kalmasına sebep olmuştur. NAKT protokollerinin değişmesi, hasta bazlı NAKT protokolü tercihi pTY’ yi öngörmede yıllar içerisinde bazı değişikliklere yol açmış olabilir. Çalışmamızda yapılan ölçümler ise manuel olarak yapıldığından ölçümlerde hataya sebep olmuş olabilir

7. SONUÇ

Meme kanserli hastalarda pTY' yi NAKT öncesi MRG' den öngörmede kitlesel lezyonlarda halkasal boyanma tipi, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal, DAG' da yüksek ADC değerleri ve küçük lezyon boyutları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Radyoloji – patoloji yanıtları arasında uyum izlenen hastalarda yüksek ADC değerleri, büyük lezyon boyutları, rezidü lezyonların kitlesel lezyon tipinde boyanma göstermesi ve cerrahi öncesi aksilla negatifliği istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ancak bu parametreler pTY' yi ve radyolojik patolojik yanıtlar arasındaki uyumu öngörmede yardımcı olabilmekle beraber tek başlarına güvenilir bir belirteçler değildir. Tedavi öncesi lezyon lojunda tedavi sonrası normal parankim boyanması paterninden daha belirgin boyanma gösteren alanları silik zemin boyanması olarak tanımlamaktayız Silik zemin boyanmalarında patolojik yanıt öngörmede 'silik zemin - parankim boyanması oranı' anlamlı bulunmuştur. Ancak daha sağlıklı sonuçlar için daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalar faydalı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2023 Apr 24];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. Top 5 Cancers - NAACCR [Internet]. [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://www.naaccr.org/top-5-cancers/>
3. Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G, Ali Z, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 29];126 Suppl 10(S10):2365–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348571/>
4. Kelsall JE, McCulley SJ, Brock L, Akerlund MTE, Macmillan RD. Comparing oncoplastic breast conserving surgery with mastectomy and immediate breast reconstruction: Case-matched patient reported outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Apr 29];70(10):1377–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712883/>
5. Jonczyk MM, Jean J, Graham R, Chatterjee A. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis HHS Public Access. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 29];173(2):267–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5018-1>
6. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2023 Apr 29];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228654/>
7. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Feb 21 [cited 2023 Apr 29];50(3):225–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147701/>
8. Kumar Tyagi N, Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Apr 30];25(Suppl 1):S151–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910658/>
9. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Feb 21 [cited 2023 Apr 30];50(3):225–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147701/>
10. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Liu P, Pusztai L, Symmans WF, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Apr 10 [cited 2023 Apr 30];28(11):1821–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231683/>
11. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Feb 21 [cited 2023 Apr 30];50(3):225–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147701/>
12. Kim R, Chang JM, Lee HB, Lee SH, Kim SY, Kim ES, et al. Predicting Axillary Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Breast MRI and US in

- Patients with Node-Positive Breast Cancer. *Radiology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 30];293(1):49–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31407967/>
13. Keune JD, Jeffe DB, Schootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Apr 30];199(4):477–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20359567/>
 14. T U, M K, S Y. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Apr 30];20(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20455064/>
 15. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 May;91(1):1–10.
 16. Choi WJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Chae EY. Comparison of Pathologic Response Evaluation Systems After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancers: Correlation With Computer-Aided Diagnosis of MRI Features. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 30];213(4):944–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237439/>
 17. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9353665/>
 18. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Apr 24];61(6):408–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969133/>
 19. Türkyılmaz M, Öztürk M, Dünder S, Ergün A, Tütüncü S, Seymen E. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara; 2017.
 20. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2002 Jul 17 [cited 2023 Apr 24];288(3):321–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117397/>
 21. Breen N, Gentleman JF, Schiller JS. Update on mammography trends: comparisons of rates in 2000, 2005, and 2008. *Cancer* [Internet]. 2011 May 15 [cited 2023 Apr 24];117(10):2209–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523735/>
 22. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* [Internet]. 2007 Jun 28 [cited 2023 Apr 24];447(7148):1087–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17529967/>
 23. Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2023 Apr 24];72(2):333–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25543329/>

24. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2023 Apr 24];156(9):635–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547473/>
25. Verma R, Bowen RL, Slater SE, Mihaimeed F, Jones JL. Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer. *Br Med Bull* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Apr 24];103(1):129–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22864058/>
26. Toriola AT, Colditz GA. Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implications for prevention. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Apr 24];138(3):665–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546552/>
27. GA C. Decline in breast cancer incidence due to removal of promoter: combination estrogen plus progestin. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 24];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666116/>
28. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 24];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35480139/>
29. Sci-Hub | Breast cancer. *The Lancet*, 397(10286), 1750–1769 | 10.1016/S0140-6736(20)32381-3 [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
30. Oktay A. Meme hastalıklarında görüntüleme. Ankara: Rotatıp kitapevi; 2014.
31. Dessources K, Sebastiao APM, Pareja F, Weigelt B, Reis-Filho JS. How Did We Get There? The Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Ductal Carcinoma. *Curr Breast Cancer Rep* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2023 Apr 25];11(3):175–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12609-019-00318-2>
32. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Apr 10 [cited 2023 Apr 25];160(7):953–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761960/>
33. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 25];5(5):263–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12927037/>
34. Jones JL. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: progression of ductal carcinoma in situ: the pathological perspective. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2006 Apr 21 [cited 2023 Apr 25];8(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677423/>
35. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2023 Apr 25];103(9):1778–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15770688/>

36. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2023 Apr 25];103(12):2481–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15884091/>
37. van Dongen JA, Holland R, Peterse JL, Fentiman IS, Lagios MD, Millis RR, et al. Ductal carcinoma in-situ of the breast; second EORTC consensus meeting. *Eur J Cancer* [Internet]. 1992 [cited 2023 Apr 25];28(2–3):626–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1317200/>
38. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: A retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jun;109(3):405–16.
39. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO, et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Apr 25];29(9):915–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9744307/>
40. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Apr 10 [cited 2023 Apr 25];160(7):953–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761960/>
41. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 25];8(1):33–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11350725/>
42. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Apr 15 [cited 2023 Apr 25];19(8):2263–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11304780/>
43. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 May 13 [cited 2023 Apr 25];340(19):1455–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10320383/>
44. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2023 Apr 25];103(12):2481–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15884091/>
45. Bijker N, Donker M, Wesseling J, Den Heeten GJ, Rutgers EJT. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2023 Apr 25];14(1):75–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23239193/>
46. Francis A, Fallowfield L, Rea D. The LORIS Trial: Addressing overtreatment of ductal carcinoma in situ. *Clin Oncol*. 2015 Jan 1;27(1):6–8.

47. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* [Internet]. 1989 [cited 2023 Apr 25];172(1):235–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2544922/>
48. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostilio L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Apr 25];17(8):1105–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27345635/>
49. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Apr 25];11(6):382–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297080/>
50. Pediconi F, Catalano C, Roselli A, Padula S, Altomari F, Moriconi E, et al. Contrast-enhanced MR mammography for evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed unilateral breast cancer or high-risk lesions. *Radiology* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Apr 25];243(3):670–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446524/>
51. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Apr 25];11(1):123–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413653/>
52. Christgen M, Cserni G, Floris G, Marchio C, Djerroudi L, Kreipe H, et al. Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jul 22 [cited 2023 Apr 25];13(15). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34359596>
53. Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Apr 25];14(4):1008–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15824180/>
54. Scoggins M, Krishnamurthy S, Santiago L, Yang W. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, radiological, and pathological correlation. *Acad Radiol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Apr 25];20(4):463–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23498988/>
55. Maxwell AJ, Clements K, Dodwell DJ, Evans AJ, Francis A, Hussain M, et al. The radiological features, diagnosis and management of screen-detected lobular neoplasia of the breast: Findings from the Sloane Project. *Breast* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Apr 25];27:109–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060553/>
56. Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions.
57. Guidelines Detail [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
58. Sledge GW, Chagpar A, Perou C. Collective Wisdom: Lobular Carcinoma of the Breast. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2016 May [cited 2023

- Apr 30];35(36):18–21. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27249682/>
59. Ravdin PM. Hormone replacement therapy and the increase in the incidence of invasive lobular cancer. *Breast Dis.* 2008;30:3–8.
 60. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 30]. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10861434/>
 61. 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* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Apr 30];46(2):121–32. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239068/>
 62. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2005 Oct 31 [cited 2023 Apr 30];93(9):1046–52. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16175185/>
 63. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 30];26(18):3006–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458044/>
 64. Corona SP, Bortul M, Scomersi S, Bigal C, Bottin C, Zanconati F, et al. Management of the axilla in breast cancer: outcome analysis in a series of ductal versus lobular invasive cancers. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Apr 30];180(3):735–45. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060782/>
 65. Biglia N, Maggiorotto F, Liberale V, Bounous VE, Sgro LG, Pecchio S, et al. Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC). *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Apr 30];39(5):455–60. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490334/>
 66. Mejdahl MK, Wohlfahrt J, Holm M, Knoop AS, Tjønneland A, Melbye M, et al. Synchronous bilateral breast cancer: a nationwide study on histopathology and etiology. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Apr 30];182(1):229–38. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441019/>
 67. Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H, Hisada T, Ichikawa M, Gondo N, et al. Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Mar 25 [cited 2023 Apr 30];16(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015895/>
 68. Timbres J, Moss C, Mera A, Haire A, Gillett C, Van Hemelrijck M, et al. Survival Outcomes in Invasive Lobular Carcinoma Compared to Oestrogen Receptor-Positive Invasive Ductal Carcinoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2023 Apr 30];13(12). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207042/>

69. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 30];40(3):336–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14746850/>
70. He H, Gonzalez A, Robinson E, Yang WT. Distant metastatic disease manifestations in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 30];202(5):1140–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24758672/>
71. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Sandhu GS, Jankowitz RC, Jacob M, et al. Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Apr 30];77(6):660–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757653/>
72. Sawyer E, Roylance R, Petridis C, Brook MN, Nowinski S, Papouli E, et al. Genetic predisposition to in situ and invasive lobular carcinoma of the breast. *PLoS Genet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 30];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743323/>
73. Christgen M, Cserni G, Floris G, Marchio C, Djerroudi L, Kreipe H, et al. Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Apr 30];13(15). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359596/>
74. Weaver O, Yang W. Imaging of Breast Cancers With Predilection for Nonmass Pattern of Growth: Invasive Lobular Carcinoma and DCIS-Does Imaging Capture It All? *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Apr 30];215(6):1504–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021831/>
75. Jochelson M. Contrast-enhanced digital mammography. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 30];52(3):609–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792660/>
76. Bae MS, Moon WK, Chang JM, Koo HR, Kim WH, Cho N, et al. Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. *Radiology* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Apr 30];270(2):369–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471386/>
77. Mann RM. The effectiveness of MR imaging in the assessment of invasive lobular carcinoma of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Apr 30];18(2):259–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494311/>
78. Ha SM, Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Choi WJ. Breast MR Imaging before Surgery: Outcomes in Patients with Invasive Lobular Carcinoma by Using Propensity Score Matching. *Radiology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Apr 30];287(3):771–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388904/>
79. Fortune-Greeley AK, Wheeler SB, Meyer AM, Reeder-Hayes KE, Biddle AK, Muss HB, et al. Preoperative breast MRI and surgical outcomes in elderly women with invasive ductal and lobular carcinoma: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Apr 30];143(1):203–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305978/>

80. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* [Internet]. 1991 [cited 2023 Apr 30];178(1):149–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984294/>
81. Newstead GM, Baute PB, Toth HK. Invasive lobular and ductal carcinoma: mammographic findings and stage at diagnosis. *Radiology* [Internet]. 1992 [cited 2023 Apr 30];184(3):623–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1324506/>
82. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 30];172(2):325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9930776/>
83. Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ, et al. MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 30];176(2):399–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11159081/>
84. Limaïem F, Mlika M. Tubular Breast Carcinoma. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194380/>
85. Metovic J, Bragoni A, Osella-Abate S, Borella F, Benedetto C, Gualano MR, et al. Clinical Relevance of Tubular Breast Carcinoma: Large Retrospective Study and Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2023 Apr 30];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33996576/>
86. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Tubular carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, clinical and pathologic findings. *Eur J Radiol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Apr 30];61(1):158–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16987629/>
87. Leibman AJ, Lewis M, Kruse B. Tubular carcinoma of the breast: mammographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1993 [cited 2023 Apr 30];160(2):263–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8424330/>
88. Yilmaz R, Bayramoglu Z, Emirikci S, Onder S, Salmaslioglu A, Dursun M, et al. MR Imaging Features of Tubular Carcinoma: Preliminary Experience in Twelve Masses. *Eur J Breast Health* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2023 Apr 30];14(1):39–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322118/>
89. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective HHS Public Access. *Med Oncol*. 2011;28(3):738–44.
90. Zangouri V, Akrami M, Tahmasebi S, Talei A, Ghaeini Hesarooeih A, Hosseini S, et al. Medullary Breast Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma: A Review Study. *J Med Sci*. 2018;43(4):365.
91. Jeong SJ, Lim HS, Lee JS, Park MH, Yoon JH, Park JG, et al. Medullary carcinoma of the breast: MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2012 May [cited 2023 May 1];198(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22528930/>
92. Yilmaz E, Lebe B, Balci P, Sal S, Canda T. Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Clin Radiol*. 2002 Jul 1;57(7):640–5.

93. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2827884/>
94. 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* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 May 3];49:87–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783314/>
95. Memis A, Ozdemir N, Parildar M, Ustun EE, Erhan Y. Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. *Eur J Radiol* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 3];35(1):39–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10930764/>
96. Liu H, Tan H, Cheng Y, Zhang X, Gu Y, Peng W. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors. *Eur J Radiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 May 3];80(3):706–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20615642/>
97. Bitencourt AGV, Graziano L, Osório CABT, Guatelli CS, Souza JA, Mendonça MHS, et al. MRI Features of Mucinous Cancer of the Breast: Correlation With Pathologic Findings and Other Imaging Methods. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 May 3];206(2):238–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797349/>
98. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Jul [cited 2023 May 10];97(13):966–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15998949/>
99. Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 [cited 2023 May 10];16(12):3731–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850015/>
100. Hirko KA, Soliman AS, Banerjee M, Ruterbusch J, Harford JB, Chamberlain RM, et al. Characterizing inflammatory breast cancer among Arab Americans in the California, Detroit and New Jersey Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registries (1988-2008). *Springerplus* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 10];2(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23420611/>
101. Droulias CA, Sewell CW, Mcsweeney MB, Powell RW. Inflammatory Carcinoma of the Breast: A Correlation of Clinical, Radiologic and Pathologic Findings.
102. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* [Internet]. 1992 [cited 2023 May 10];10(6):1014–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1588366/>
103. Yeh ED, Jacene HA, Bellon JR, Nakhliis F, Birdwell RL, Georgian-Smith D, et al. What radiologists need to know about diagnosis and treatment of inflammatory breast cancer: a multidisciplinary approach. *Radiographics* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 May 10];33(7):2003–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224593/>
104. Günhan-Bilgen I, Üstün EE, Memiş A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142

- cases. *Radiology* [Internet]. 2002 [cited 2023 May 10];223(3):829–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12034956/>
105. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2023 Jun 3];406(6797):747–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/>
 106. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Jun 3];220(2):263–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19927298/>
 107. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009 May [cited 2023 Jun 3];101(10):736–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19436038/>
 108. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, De Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2023 Jun 3];32(25):2794–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049332/>
 109. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2023 Jun 3];17(18):6012–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807638/>
 110. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Jun 3];220(2):263–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19927298/>
 111. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Jun 3];24(2):157–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21076464/>
 112. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2023 Jun 3];95(19):1482–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519755/>
 113. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Jun 3];121(7):2750–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633166/>
 114. Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, Pendleton CS, Tang L, Johnson KC, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast

- cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2023 Jun 3];16(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103565/>
115. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 May 17];38(7):1921–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265613/>
 116. Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 May 17];217(2):278–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594908/>
 117. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 17];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402827/>
 118. Van der Hage JA, Van de Velde CJH, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2023 May 17];19(22):4224–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11709566/>
 119. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2023 May 17];380(7):617–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/>
 120. Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 17];15(1):86–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24306808/>
 121. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Mar 10 [cited 2023 May 17];26(8):1275–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250347/>
 122. Nekljudova V, Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A, Glück S, Crane R, et al. Trial-level prediction of long-term outcome based on pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer (EBC). *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 May 17];71:194–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959104/>
 123. O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, Spielmann M, Perez EA, Joensuu H, et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *J Clin Oncol*

- [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2023 May 17];33(24):2600–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101239/>
124. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Oct 20 [cited 2023 May 17];353(16):1659–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236737/>
 125. Vaidya JS, Massarut S, Vaidya HJ, Alexander EC, Richards T, Caris JA, et al. Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 17];360. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326104/>
 126. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 17];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402827/>
 127. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Feb 21 [cited 2023 May 17];50(3):225–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147701/>
 128. McGuire KP, Santillan AA, Kaur P, Meade T, Parbhoo J, Mathias M, et al. Are mastectomies on the rise? A 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 May 20];16(10):2682–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19653046/>
 129. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Aug 22 [cited 2023 May 20];347(8):567–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192016/>
 130. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2023 May 20];347(16):1233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/>
 131. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 20];148(10):971–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986370/>
 132. Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 May 20];143(1):38–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18209151/>
 133. Sci-Hub | Defining a Place for Nipple Sparing Mastectomy in Modern Breast Care: An Evidence Based Review. *The Breast Journal*, 19(6), 571–581 | 10.1111/j.1524-4741.2011.01220.x [Internet]. [cited 2023 May 20]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1111/j.1524-4741.2011.01220.x>
 134. Jensen JA, Orringer JS, Giuliano AE. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011

- Jun [cited 2023 May 20];18(6):1665–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21174155/>
135. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 May 20];102(6):401–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185801/>
 136. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* [Internet]. 1995 [cited 2023 May 20];222(3):394–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677468/>
 137. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* [Internet]. 1994 [cited 2023 May 20];220(3):391–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8092905/>
 138. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2023 May 20];318(10):918–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898379/>
 139. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2023 May 20];70(4):1020–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18029105/>
 140. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* [Internet]. 2010 [cited 2023 May 20];252(3):426–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739842/>
 141. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2011 Feb 9 [cited 2023 May 20];305(6):569–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304082/>
 142. Barry JM, Weber WP, Sacchini V. The evolving role of axillary lymph node dissection in the modern era of breast cancer management. *Surg Oncol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 May 20];21(2):143–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440434/>
 143. Gainer SM, Hunt KK, Beitsch P, Caudle AS, Mittendorf EA, Lucci A. Changing behavior in clinical practice in response to the ACOSOG Z0011 trial: a survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 May 20];19(10):3152–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22820938/>

144. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal carcinoma in situ: recent advances and future prospects. *Int J Surg Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2023 May 20];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675624/>
145. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Apr 20 [cited 2023 May 20];23(12):2694–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837984/>
146. Newman EA, Sabel MS, Nees A V., Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 May 20];14(10):2946–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17514407/>
147. Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2023 May 20];23(8):1685–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15755977/>
148. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Kobrunner SH, et al. Consensus conference on breast conservation, Milan, Italy, April 28-May 1, 2005. *Breast J* [Internet]. 2006 Jul [cited 2023 May 20];12(4):398–407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848863/>
149. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2023 May 20];184(5):383–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433599/>
150. Morrow M. Limiting breast surgery to the proper minimum. *Breast* [Internet]. 2005 [cited 2023 May 20];14(6):523–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169222/>
151. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 20];21(1):16–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572855/>
152. Mazor AM, Mateo AM, Demora L, Sigurdson ER, Handorf E, Daly JM, et al. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Jan 30 [cited 2023 May 20];173(2):301–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343456/>
153. Phillips SW, Gabriel H, Comstock CE, Venta LA. Sonographically guided metallic clip placement after core needle biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 26];175(5):1353–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044040/>
154. Edeiken BS, Fornage BD, Bedi DG, Singletary SE, Ibrahim NK, Strom EA, et al. US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Radiology* [Internet]. 1999 [cited 2023 May 26];213(3):895–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10580972/>

155. Shetty MK. Presurgical Localization of Breast Abnormalities: An Overview and Analysis of 202 Cases. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 May 26];1(4):278. Available from: [/pmc/articles/PMC3244264/](#)
156. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of Radiopaque Clips for Tumor Localization in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Breast Conservation Therapy. *Cancer* [Internet]. 2007 Dec 12 [cited 2023 May 26];110(11):2420. Available from: [/pmc/articles/PMC4329780/](#)
157. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2023 May 27];347(16):1233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/>
158. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2023 May 27];347(16):1227–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393819/>
159. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 Jul 19 [cited 2023 May 27];92(14):1143–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10904087/>
160. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Jan 19 [cited 2023 May 27];97(2):116–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15657341/>
161. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Oct 2 [cited 2023 May 27];337(14):949–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9395428/>
162. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* [Internet]. 1999 May 15 [cited 2023 May 27];353(9165):1641–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10335782/>
163. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 May 27];26(3):371–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576177/>

164. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art. *Radiology* [Internet]. 2019 Jul 30 [cited 2023 May 27];292(3):520–36. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2019182947>
165. Bloom S, Morrow M. A clinical oncologic perspective on breast magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2010 May [cited 2023 May 27];18(2):277–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494312/>
166. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* [Internet]. 1994 [cited 2023 May 27];190(2):485–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8284404/>
167. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 27];38(4):899–913. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10943285/>
168. Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG, Boné B, Casselman J, Coulthard A, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 27];11(4):531–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11354744/>
169. Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* [Internet]. 1997 [cited 2023 May 28];203(1):145–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9122383/>
170. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* [Internet]. 1997 [cited 2023 May 28];203(1):137–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9122382/>
171. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 28];73(872):806–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11026854/>
172. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* [Internet]. 1995 [cited 2023 May 28];196(3):593–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7644617/>
173. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 28];38(4):899–913. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10943285/>
174. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* [Internet]. 1994 [cited 2023 May 28];190(2):485–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8284404/>
175. Orel SG. Differentiating benign from malignant enhancing lesions identified at MR imaging of the breast: are time-signal intensity curves an accurate predictor? *Radiology* [Internet]. 1999 [cited 2023 May 28];211(1):5–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10189447/>

176. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* [Internet]. 1999 [cited 2023 May 28];211(1):101–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10189459/>
177. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* [Internet]. 1989 [cited 2023 May 28];170(3 Pt 1):681–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2916021/>
178. Goscin CP, Berman CG, Clark RA. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 27];8(5):399–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11579335/>
179. Marinovich ML, Houssami N, MacAskil P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013 Mar 6 [cited 2023 May 28];105(5):321–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23297042/>
180. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 May 28];210(6):1376–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708782/>
181. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 May 28];36(3):623–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27082663/>
182. Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk? *Radiology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 May 29];276(2):371–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965809/>
183. Cullinane C, Brien AO, Shrestha A, Hanlon EO, Walshe J, Geraghty J, et al. The association between breast density and breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 May 29];194(2):385–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35606616/>
184. Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk? *Radiology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 May 29];276(2):371–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965809/>
185. Liao GJ, Henze Bancroft LC, Strigel RM, Chitalia RD, Kontos D, Moy L, et al. Background parenchymal enhancement on breast MRI: A comprehensive review. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 May 29];51(1):43–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004391/>

186. Baltzer PAT, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, et al. Application of MR mammography beyond local staging: is there a potential to accurately assess axillary lymph nodes? evaluation of an extended protocol in an initial prospective study. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 May [cited 2023 May 29];196(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21512057/>
187. Shin K, Phalak K, Hamame A, Whitman GJ. Interpretation of Breast MRI Utilizing the BI-RADS Fifth Edition Lexicon: How Are We Doing and Where Are We Headed? *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 May 29];46(1):26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826797/>
188. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics* [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 May 29];33(6):1589–612. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108553/>
189. Schipper RJ, Paiman ML, Beets-Tan RGH, Nelemans PJ, De Vries B, Heuts EM, et al. Diagnostic Performance of Dedicated Axillary T2- and Diffusion-weighted MR Imaging for Nodal Staging in Breast Cancer. *Radiology* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 May 29];275(2):345–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25513854/>
190. Memarsadeghi M, Riedl CC, Kaneider A, Galid A, Rudas M, Matzek W, et al. Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus uspio-enhanced MR imaging. *Radiology* [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 May 29];241(2):367–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17057065/>
191. Frangioni J V. New technologies for human cancer imaging. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2023 May 29];26(24):4012–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711192/>
192. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 May 29];253(2):341–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703869/>
193. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, Uder M, Kiefer B, Bautz W, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 May 29];14(9):1077–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707315/>
194. Partridge SC, Nissan N, Rahbar H, Kitsch AE, Sigmund EE. Diffusion-weighted breast MRI: Clinical applications and emerging techniques. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 May 29];45(2):337–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27690173/>
195. Thomassin-Naggara I, De Bazelaire C, Chopier J, Bazot M, Marsault C, Trop I. Diffusion-weighted MR imaging of the breast: advantages and pitfalls. *Eur J Radiol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 May 29];82(3):435–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658868/>
196. Stadlbauer A, Salomonowitz E, Bernt R, Haller J, Gruber S, Bogner W, et al. Diffusion-weighted MR imaging with background body signal suppression (DWIBS) for the diagnosis of malignant and benign breast lesions. *Eur Radiol*

- [Internet]. 2009 [cited 2023 May 29];19(10):2349–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415286/>
197. Bickelhaupt S, Laun FB, Tesdorff J, Lederer W, Daniel H, Stieber A, et al. Fast and Noninvasive Characterization of Suspicious Lesions Detected at Breast Cancer X-Ray Screening: Capability of Diffusion-weighted MR Imaging with MIPs. *Radiology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 May 29];278(3):689–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418516/>
 198. Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, Sijens PE. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 May 29];24(11):2835–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103535/>
 199. Spick C, Pinker-Domenig K, Rudas M, Helbich TH, Baltzer PA. MRI-only lesions: application of diffusion-weighted imaging obviates unnecessary MR-guided breast biopsies. *Eur Radiol* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 29];24(6):1204–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706105/>
 200. Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, Redana S, Kubatzki F, Sarotto I, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 May 29];22(7):1519–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411304/>
 201. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, et al. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology* [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 May 29];257(1):56–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20851939/>
 202. Le-Petross HT, Lim B. Role of MR Imaging in Neoadjuvant Therapy Monitoring. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 May 28];26(2):207–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622126/>
 203. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 May 28];45(2):228–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
 204. Hylton NM, Gatsonis CA, Rosen MA, Lehman CD, Newitt DC, Partridge SC, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Functional Tumor Volume by MR Imaging Predicts Recurrence-free Survival-Results from the ACRIN 6657/CALGB 150007 I-SPY 1 TRIAL. *Radiology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 May 28];279(1):44–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624971/>
 205. Ah-See MLW, Makris A, Taylor NJ, Harrison M, Richman PI, Burcombe RJ, et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 Oct 15 [cited 2023 May 28];14(20):6580–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18927299/>

206. Dogan BE, Yuan Q, Bassett R, Guvenc I, Jackson EF, Cristofanilli M, et al. Comparing the Performances of Magnetic Resonance Imaging Size vs Pharmacokinetic Parameters to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Patients With Breast Cancer. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 May 28];48(3):235–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685400/>
207. Chu W, Jin W, Liu D, Wang J, Geng C, Chen L, et al. Diffusion-weighted imaging in identifying breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 28];9(6):7088–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467952/>
208. Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, Gibbs JE, Chenevert TL, Rosen MA, et al. Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 May 28];289(3):618–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179110/>
209. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997 [cited 2023 May 28];15(7):2483–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9215816/>
210. Van der Hage JA, Van de Velde CJH, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2023 May 28];19(22):4224–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11709566/>
211. Shin SU, Cho N, Lee HB, Kim SY, Yi A, Lee SH, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery for Breast Cancer: Preoperative MRI Features Associated with Local Recurrence. *Radiology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 May 28];289(1):30–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040058/>
212. Hylton NM. Residual Disease after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Can MRI Help? *Radiology* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 May 28];289(2):335–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152746/>
213. Marinovich ML, Houssami N, MacAskil P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013 Mar 6 [cited 2023 May 28];105(5):321–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23297042/>
214. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJT, Oldenburg HSA, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 May 28];251(4):701–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224378/>

215. McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, Young J, Soran A, Zuley M, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 May 28];18(11):3149–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21947592/>
216. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJT, Oldenburg HSA, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 May 28];251(4):701–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224378/>
217. Kim SY, Cho N, Park IA, Kwon BR, Shin SU, Kim SY, et al. Dynamic Contrast-enhanced Breast MRI for Evaluating Residual Tumor Size after Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 May 28];289(2):327–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152744/>
218. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Feb 20 [cited 2023 May 28];29(6):660–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220595/>
219. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Feb 20 [cited 2023 May 28];29(6):660–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220595/>
220. Santamaría G, Bargalló X, Fernández PL, Farrús B, Caparrós X, Velasco M. Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer: Association of Contrast-enhanced MR Imaging Findings, Diffusion-weighted Imaging Findings, and Tumor Subtype with Tumor Response. *Radiology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 May 28];283(3):663–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875106/>
221. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 May 20 [cited 2023 May 28];30(15):1796–804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508812/>
222. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 May 28];210(6):1376–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708782/>
223. Marinovich ML, Houssami N, MacAskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013 Mar 6 [cited 2023 May 28];105(5):321–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23297042/>

224. Santamaría G, Bargalló X, Fernández PL, Farrús B, Caparrós X, Velasco M. Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer: Association of Contrast-enhanced MR Imaging Findings, Diffusion-weighted Imaging Findings, and Tumor Subtype with Tumor Response. *Radiology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 May 28];283(3):663–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875106/>
225. Heil J, Schaefgen B, Sinn P, Richter H, Harcos A, Gomez C, et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 May 28];69:142–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821317/>
226. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Jul 6];45(2):228–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
227. MAGNETIC RESONANCE IMAGING.
228. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Jun 16];20(10):2315–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20455064/>
229. Eun NL, Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA. Pretreatment MRI features associated with diagnostic accuracy of post-treatment MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jul 10];73(7):676.e9-676.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567270/>
230. Thompson BM, Chala LF, Shimizu C, Mano MS, Filassi JR, Geyer FC, et al. Pre-treatment MRI tumor features and post-treatment mammographic findings: may they contribute to refining the prediction of pathologic complete response in post-neoadjuvant breast cancer patients with radiologic complete response on MRI? *Eur Radiol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Jul 10];32(3):1663–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716780/>
231. Surov A, Pech M, Meyer HJ, Bitencourt AGV, Fujimoto H, Baxter GC, et al. Evaluation of pretreatment ADC values as predictors of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer - a multicenter study. *Cancer Imaging* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jun 16];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36494872/>
232. Bedair R, Priest AN, Patterson AJ, McLean MA, Graves MJ, Manavaki R, et al. Assessment of early treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using non-mono-exponential diffusion models: a feasibility study comparing the baseline and mid-treatment MRI examinations. *Eur Radiol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jul 10];27(7):2726–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798751/>
233. Liu S, Ren R, Chen Z, Wang Y, Fan T, Li C, et al. Diffusion-weighted imaging in assessing pathological response of tumor in breast cancer subtype to neoadjuvant chemotherapy. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Jul 10];42(3):779–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580585/>

234. Bufi E, Belli P, Costantini M, Cipriani A, Di Matteo M, Bonatesta A, et al. Role of the Apparent Diffusion Coefficient in the Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jul 10];15(5):370–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891905/>
235. Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, De Cremoux P, Varna M, et al. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Jul 23];23(9):2420–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652844/>
236. Livingston-Rosanoff D, Schumacher J, Vande Walle K, Stankowski-Drengler T, Greenberg CC, Neuman H, et al. Does Tumor Size Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in the Modern Era of Biologically Driven Treatment? A Nationwide Study of US Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jun 16];19(6):e741–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300338/>
237. Harada TL, Uematsu T, Nakashima K, Sugino T, Nishimura S, Takahashi K, et al. Is the presence of edema and necrosis on T2WI pretreatment breast MRI the key to predict pCR of triple negative breast cancer? *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jun 16];30(6):3363–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062698/>
238. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol*. 2010 Oct;20(10):2315–22.
239. Panzironi G, Moffa G, Galati F, Marzocca F, Rizzo V, Pediconi F. Peritumoral edema as a biomarker of the aggressiveness of breast cancer: results of a retrospective study on a 3 T scanner. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Jun 16];181(1):53–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185587/>
240. Abdelhafez AH, Musall BC, Adrada BE, Hess KR, Son JB, Hwang KP, et al. Tumor necrosis by pretreatment breast MRI: association with neoadjuvant systemic therapy (NAST) response in triple-negative breast cancer (TNBC). *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jun 16];185(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920733/>
241. Malhaire C, Selhane F, Saint-Martin MJ, Cockenpot V, Akl P, Laas E, et al. Exploring the added value of pretherapeutic MR descriptors in predicting breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37318605/>
242. Cullinane C, Brien · A O, Shrestha · A, Hanlon · E O, Walshe · J, Geraghty · J, et al. The association between breast density and breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 16];194:385–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06616-1>
243. Skarping I, Förnvik D, Sartor H, Heide-Jørgensen U, Zackrisson S, Borgquist S. Mammographic density is a potential predictive marker of pathological

- response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *BMC Cancer*. 2019 Dec 30;19(1).
244. Di Cosimo S, Depretto C, Miceli R, Baili P, Ljevar S, Sant M, et al. Mammographic density to predict response to neoadjuvant systemic breast cancer therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Jul 10];148(4):775–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35037102/>
 245. Hilal T, Covington M, Kosiorek HE, Zwart C, Ocal IT, Pockaj BA, et al. Breast MRI phenotype and background parenchymal enhancement may predict tumor response to neoadjuvant endocrine therapy. *Breast J* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jun 16];24(6):1010–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066421/>
 246. Choi JS, Ko ES, Ko EY, Han BK, Nam SJ. Background Parenchymal Enhancement on Preoperative Magnetic Resonance Imaging: Association With Recurrence-Free Survival in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Medicine* [Internet]. 2016 Mar 4 [cited 2023 Jun 16];95(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945421/>
 247. Jeong S, Chae Y, Cha H, Shin J, Choi WJ, Kim H. Full paper relationship between background parenchymal enhancement on breast MRI and pathological tumor response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Vol. 91, *Br J Radiol*. 2018.
 248. Negrão EMS, Souza JA, Marques EF, Bitencourt AGV. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Jun 17];120. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610321/>
 249. Eun NL, Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA. Pretreatment MRI features associated with diagnostic accuracy of post-treatment MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jun 17];73(7):676.e9-676.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567270/>
 250. Kwon M ri, Chu J, Kook SH, Kim EY. Factors associated with radiologic-pathologic discordance in magnetic resonance imaging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Imaging* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Jun 17];89:1–9.
 251. Choi WJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Chae EY, Yoon GY. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Factors of radiologic-pathologic discordance. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Jun 17];118:114–21.
 252. Oven Ustaalioglu BB, Bilici A, Kefeli U, Şeker M, Yildirim E, Salepci T, et al. Does the metastatic lymph node ratio influence the disease-free survival of patients with breast cancer: single-center experiences. *Oncology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Jul 10];79(1–2):105–11.
 253. Martinez-Ramos D, Escrig-Sos J, Alcalde-Sanchez M, Torrella-Ramos A, Salvador-Sanchis JL. Disease-free survival and prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T1-T2 N positive breast cancer patients. A population registry-based study in a European country. *World J Surg* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Jul 10];33(8):1659–64.

9. EKLER

Ek 1: Özgeçmiş

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2016
Lise	Elazığ Fen Lisesi	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Dr. Araştırma Görevlisi	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı	2018 - 2023
Pratisyen Hekim	Bingöl Devlet Hastanesi	2016 - 2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Almanca	İyi	İyi	İyi