

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KONTRASTLI MAMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNDE BENİGN VE
MALİGN MEME KİTLELERİNİN RADYOMİK ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aykut TEYMUR

TEMMUZ-2023

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KONTRASTLI MAMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNDE BENİGN VE
MALİGN MEME KİTLELERİNİN RADYOMİK ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aykut TEYMUR

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sibel KUL**

TEMMUZ-2023

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Polat KOŞUCU olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. Ali AHMETOĞLU, Prof. Dr. Ayşegül CANSU, Doç. Dr. İlker EYÜBOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk AKKAYA ve Doç. Dr. Şükrü OĞUZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamda desteğini her zaman hissettiğim, akademik kimliğine ve kişiliğine sonsuz saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Sibel KUL'a ayrıca şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman beni destekleyen, beni tamamlayan, yanımda olan değerli eşim Feyza'ya sonsuz sevgi ve teşekkürler...

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, yanımda olan, varlıklarına şükrettiğim değerli aileme sonsuz sevgi ve teşekkürler...

Dr. Aykut TEYMUR

Trabzon, 2023

ÖZET

KONTRASTLI MAMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNDE BENİGN VE MALİGN MEME KİTLELERİNİN RADYOMİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kontrastlı mamografide (CEM) düşük enerjili ve rekombinant görüntülerinde doku analizi ile meme kitlelerinin benign-malign ayrımında kullanılabilecek radiomik özellikleri çıkarıp, radiomik analizin tanısallık etkinliğini ortaya koymaktır.

Gereç ve yöntem: Etik kurul onayı sonrası, Eylül 2013-Ağustos 2022 tarihleri arasında şüpheli klinik yada radyolojik bulguları nedeniyle tanısallık amaçlı kontrastlı mamografi yapıp kitle tespit edilen ve sonrasında kesin tanı alan 145 olgu çalışmaya dahil edildi. Kontrastlı mamografi görüntüleri, GE Senographe Essential tam alan dijital mamografi cihazı ile elde edildi ve meme görüntüleme konusunda 20 ve 3 yıllık tecrübeye sahip iki radyolog tarafından mamografi iş istasyonunda değerlendirildi. Hasta görüntüleri DICOM formatında açık kaynaklı görüntü işleme aracı ITK-SNAP'e yüklendi. Radyomik analiz için sadece kitleyi içine alacak şekilde, her bir lezyonun sınırı manuel olarak çizildi. Bu segmentasyon işlemi düşük enerjili ve rekombinant görüntülerin tamamına uygulanıldı. Daha sonra bu mamografi görüntülerinden elde edilen iki boyutlu tümörlerden, PyRadiomics Phyton programı kullanılarak 102 radyomik özellik çıkartıldı. Çalışma kapsamında elde edilen radyomik özellikler ve kullanılan matrisler ; şekil tabanlı özellikler, birinci derece özellikler, Gri Düzey Eş Yerleşim Matrisi (GLCM), Gri Düzey Çalışma Uzunluğu Matrisi (GLRLM), Gri Düzeyli Boyut Bölge Matrisi (GLSZM), Gri Düzey Bağımlılık Matrisi (GLDM) ve Komşu Gri Ton Farkı Matrisi (NGTDM)'dir. Öznitelik azaltmak için, MATLAB yazılımında bulunan MRMR, ReliefF ve ANOVA algoritmaları kullanıldı. Her algoritma, her özellik için bir önem skoru ve sıralaması oluşturdu. Her algoritma için en yüksek skora sahip 10 öz nitelik seçildi. Veri setinin %75'i eğitim için, % 25'i test için rastgele ayrıldı. Farklı sınıflandırıcılar, özellik alt kümelerini değişik şekillerde seçen sıralı bir ileri özellik seçim algoritması geliştirilerek iyi huylu ve kötü huylu ROI'leri ayırt etmek için eğitildi. Denetimli makine öğrenimi için, topluluk öğrenmesi, karar ağaçları, naive bayes, destek vektör makineleri ve nöral sinir ağları algoritmaları kullanıldı. Sınıflandırma işlemi, 10 katlı çapraz doğrulama (10 fold Cross validation) kullanılarak yapıldı. Modelin optimizasyonunda, tüm hiperparametre kombinasyonlarını deneyerek en iyi sonucu veren hiperparametre değerlerini bulan Grid search optimization yöntemi kullanıldı. Test performans değerlendirmesinde düşük enerjili ve rekombinant görüntüler için ayrı ayrı karışıklık matrisi üzerinden sırasıyla eğri altında kalan alan (AUC), doğruluk, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. En iyi model, en yüksek doğruluk ve AUC değeri dikkate alınarak seçildi. Tüm analizler için MATLAB R2022b (MathWorks, Inc., Natick, MA, ABD) yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm kitlelerin %44,5'i (n=73) benign, %55,5'i (n=91) malign tanıdı. Benign grupta hastaların yaş ortalaması 48,1±9,5 ve malign grupta 49,9±10,5 idi. Ortalama tümör boyutu benign grupta 23,2±20,6 mm, malign grupta 35,7±21,5 mm idi. Üç farklı algoritmanın analizi sonucunda rekombinant görüntüler

için en değerli 22, düşük enerjili görüntüler için en değerli 25 öznitelik seçildi. Her iki tip görüntülerde de en iyi sınıflandırıcı topluluk öğrenmesi idi. En yüksek doğruluk ve AUC değeri sırasıyla rekombinant görüntüler için %91,8 ve 0.978, düşük enerjili görüntüler için %89,7 ve 0.968 olup topluluk öğrenmesi metodu ile elde edildi. Rekombinant görüntülerde duyarlılığı en yüksek sınıflandırıcılar %91,8 ile topluluk öğrenmesi ve destek vektör makinaları oldu. En yüksek özgüllük ise %95,8 ise nöral sinir ağıları sınıflandırıcısı ile elde edildi. Düşük enerjili görüntülerde duyarlılığı en yüksek sınıflandırıcı %98,0 ile topluluk öğrenmesi metodu ile elde edildi. En yüksek özgüllük ise %91,7 ile destek vektör makinaları ile elde edildi.

Tartışma: Çalışma sonuçlarımız kontrastlı mamografide kitlelerin benign-malign ayrımlarında yardımcı olabilecek ayırt edici radyomik özellikleri olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca güncel bir konu olan yapay zeka tabanlı radyolojik otomatik karar destek sistemleri için de sonuçlarımız ümit verici olması ve veri sağlaması açısından önemlidir

Anahtar Kelimeler: Meme, kontrastlı mamografi, radyomik analiz, doku analizi.

SUMMARY

COMPARISON OF RADIOMIC FEATURES OF BENIGN AND MALIGN BREAST MASSES ON CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY IMAGES

Purpose: The aim of this study is to extract radiomic features from tissue analysis in low-energy and recombined images of contrast-enhanced mammography (CEM), which can be used for the benign-malignant differentiation of breast masses, and to demonstrate the diagnostic effectiveness of radiomic analysis.

Material and Method: After obtaining ethical committee approval, a total of 145 cases were included in the study, between September 2013 and August 2022, who underwent contrast-enhanced mammography (CEM) for diagnostic purposes due to suspicious clinical or radiological findings, and subsequently received a definitive diagnosis. The contrast-enhanced mammography images were acquired using the GE Senographe Essential full-field digital mammography system and evaluated by two radiologists with 20 and 3 years of experience in breast imaging, respectively, at the mammography workstation. Patient images were loaded into the open-source image processing tool ITK-SNAP in DICOM format. For radiomic analysis, the boundary of each lesion was manually delineated to include only the mass. This segmentation process was applied to both low-energy and recombined images. Subsequently, 102 radiomic features were extracted from the two-dimensional tumors obtained from these mammography images using the PyRadiomics Python program. The radiomic features obtained in the study and the matrices used are shape-based features, first-order features, Gray Level Co-Occurrence Matrix (GLCM), Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), Gray Level Dependence Matrix (GLDM), and Neighboring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM). To reduce the dimensionality of the features, the MRMR, ReliefF, and ANOVA algorithms available in MATLAB software were used. Each algorithm generated an importance score and ranking for each feature, and the top 10 features with the highest scores were selected for each algorithm. The dataset was randomly divided into 75% for training and 25% for testing. Different classifiers were trained to distinguish between benign and malignant ROIs by developing a sequential forward feature selection algorithm that selects feature subsets in different ways. For supervised machine learning, ensemble learning, decision trees, naive Bayes, support vector machines, and neural networks algorithms were used. The classification process was performed using 10-fold cross-validation. In model optimization, the Grid search optimization method was used to find the best hyperparameter values by trying all hyperparameter combinations. For test performance evaluation, the area under the curve (AUC), accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated from the confusion matrix separately for low-energy and recombined images. The best model was selected based on the highest accuracy and AUC value. MATLAB R2022b software (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) was used for all analyses.

Results: Within the scope of the study, 44.5% (n=73) of all evaluated masses were benign, and 55.5% (n=91) were diagnosed as malignant. In the benign group, the mean age of patients was 48.1 ± 9.5 years, while in the malignant group, it was 49.9 ± 10.5 years. The mean tumor size was 23.2 ± 20.6 mm in the benign group and 35.7 ± 21.5 mm in the malignant group. Based on the analysis of three different algorithms, the most valuable 22 features were selected for recombined images and the most valuable 25 features for low-energy images. The best classifier for both types of images was ensemble learning. The highest accuracy and AUC values were achieved with ensemble learning for recombined images, which were 91.8% and 0.978, respectively, and for low-energy images, they were 89.7% and 0.968, respectively. The classifiers with the highest sensitivity for recombined images were ensemble learning and support vector machines, both achieving 91.8%. The highest specificity, on the other hand, was obtained with neural networks classifier, which was 95.8%. For low-energy images, the classifier with the highest sensitivity was ensemble learning with 98.0%, while the highest specificity was achieved with support vector machines at 91.7%.

Discussion: The results of our study demonstrate that there are discriminative radiomic features that can assist in the benign-malignant differentiation of masses in contrast-enhanced mammography. Furthermore, our findings are promising and significant in terms of providing data for the current topic of artificial intelligence-based radiological automated decision support systems.

Key Words: Breast, Contrast enhanced mammography, radiomic analysis, textural analysis

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar DİZİNİ	VIII
RESİMLER DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanserinin Türkiye ve Dünyada Yeri ve Önemi.....	3
2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	4
2.3. Meme Kanseri Taraması	5
2.4. Meme Kanseri Görüntüleme Yöntemleri	7
2.4.1. Mamografi.....	10
2.4.2. Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi	12
2.4.3. Dijital Meme Tomosentezi	13
2.4.4. Kontrastlı Mamografi (CEM).....	15
2.4.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.4.6. Radyomik analiz.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Olgu seçimi	33
3.2. Kontrastlı mamografi tekniği	33
3.3. Radyomik analiz.....	34
3.3.1. Değerlendirme.....	34
3.3.2. Segmentasyon.....	34
3.3.3. Öznitelik çıkarımı.....	35
3.3.4. Öznitelik seçimi/azaltma	37
3.3.5. Sınıflandırma ve modelin optimizasyonu.....	37
4. BULGULAR	40
4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikleri.....	40
4.2. Radyomik Analiz Bulguları	41
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR DİZİNİ

CEM	: Kontrastlı mamografi
BCDDP	: Breast Cancer Detection and Demonstration Project
BRCAT	: Breast Cancer Risk Assesment Tool
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ACR	: Amerikan Radyoloji Derneği
ADH	: Atipik Duktal Hiperplazi
DKIS	: Duktal Karsinoma in Situ
Gy	: Gray
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCC	: National Cancer Centre
DMT	: Dijital Meme Tomosentezi
US	: Ultrasonografi
BI-RADS	: Meme Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
SFM	: Ekran Film Mamografi
CC	: Kraniyokaudal
MLO	: Mediolateral Oblik
kVp	: Kilovaltaj
KM	: Konvansiyonel Mamografi
DM	: Dijital Mamografi
DR	: Direk Radyografi
CR	: Bilgisayarlı Radyografi
AUC	: Eğri altında kalan alan
CAD	: Bilgisayar Destekli Tanı Sistemi
DCE	: Dinamik Kontrastlı
ADC	: Görünür Difüzyon Katsayısı
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
IDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
ILK	: İnvaziv Lobular Karsinom
ROI	: Region of Interest
CDSS	: Klinik Karar Destek Sistemleri

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1. BI-RADS Sistemine Göre Değerlendirme Kategorileri	8
Tablo 2. Meme MRG’de lezyonların morfolojik tanımlayıcıları	22
Tablo 3. Meme MRG’de kontrastlanma kinetik eğrileri	22
Tablo 4. Radiomic öznitellikler. Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM), Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), Gray Level Dependence Matrix (GLDM)	35
Tablo 5. Denetimli makine öğrenmesi sınıflandırıcıları, model hiperparametreleri ve optimizasyonu	41
Tablo 6. Hastaların Demografik Özellikleri	42
Tablo 7. Kitlelerin tanıları ve boyutları	43
Tablo 8. Rekombinant ve düşük enerjili görüntülerde en değerli öznitellikler	46
Tablo 9. Rekombinant ve düşük enerjili görüntüler için 5 farklı modelin doğruluk ve AUC değerleri	49
Tablo 10. Rekombinant ve düşük enerjili görüntüler için 5 farklı modelin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri	50
Tablo 11. Literatürde CEM görüntüleri üzerinden benign-malign ayrımı için radyomiks analiz yapılan çalışmalarda önerilen modellerin performans sonuçlarının karşılaştırılması	53

RESİMLER DİZİNİ

		Sayfa no
Resim 1.	2020 yılında kadınlarda en yaygın 10 kanser için sıklık ve ölüm oranlarının dağılımı	3
Resim 2.	CEM çekim tekniği ve hasta konumlandırması. Görüntüleme sırası, incelemeyi hızlandırmak için görüntü alımları arasındaki hasta ve portal hareketini azaltmak üzere tasarlanmış bir örnek çekim dizaynı	16
Resim 3.	Rekombinant/çıkartım CEM görüntüsünün oluşturulması. Rekombinant görüntü, LE ve HE görüntüsünün işlenmesiyle oluşturulur	18
Resim 4.	Radyomik algoritma	29
Resim 5.	Malign biyopsi tanımlı kitle düşük enerjili ve rekombinant görüntüler üzerinde sadece kitleyi içerecek şekilde, sınır özelliklerine dikkat ederek en küçük dörtgensel ROİ ile çizildi	33
Resim 6.	Radyomik analizimizin şematik gösterimi	40
Resim 7.	Rekombinant görüntülerde en değerli öznitelikler	44
Resim 8.	Düşük enerjili görüntülerde en değerli öznitelikler	45
Resim 9.	Rekombinant görüntülerde 5 farklı sınıflandırıcıya ait karışıklı matrisleri ve ROC eğrileri	47
Resim 10.	Düşük enerjili görüntülerde 5 farklı sınıflandırıcıya ait karışıklı matrisleri ve ROC eğrileri	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlar da en sık teşhis edilen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Erken tanı, risk faktörlerindeki değişiklikler ile yaşam süresinin uzaması nedeniyle meme kanseri prevalansı artmaktadır. Erken tanı, prognoz ve tedaviye yanıtın erken tahmini klinik araştırmaların temel hedefleridir (2). Meme kanserinde tarama programları ile erken tanısı hayatta kalma oranını artırır (3). Mamografi, meme kanserinin erken tanı için en yaygın kullanılan tarama yöntemidir ve meme kanseri mortalitesini %30 civarında azalttığı kanıtlanmıştır (4). Ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tekniktir, ancak dens meme yapısında duyarlılığı düşüktür (5).

Kontrastlı mamografi (CEM) ise yeni bir dijital mamografi yöntemidir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası yapılan çekimle biri rutin mamografi eşdeğeri diğeri ise sadece kontrastlanan patolojilerin görüldüğü görüntü çifti elde edilmektedir. Kontrastlanma ile rutin mamografik görüntüler üzerinde tümöral alan işaretlenmiş olmaktadır. Çalışma sonuçları meme kanserini saptamada duyarlılığının standart mamografiden yüksek, meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yaklaşık eşit olduğunu, yanlış pozitifliğinin daha az olduğunu ve meme dansitesinden etkilenmediğini göstermektedir (5). Bu yüzden, üst düzey bir dijital mamografi yöntemi olarak 2011 yılından başlayarak yaygınlaşmış ve popülerite kazanmıştır. CEM birçok olguda tümör lokalizasyonunu, yayılımını net olarak ortaya koyduğu için MRG ihtiyacını ortadan kaldırmakta, hastanın radyolojide kalış ve tanı sürecini kısaltmaktadır. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Türkiye’de bu görüntüleme sisteminin ilk kurulduğu merkezlerden biridir. 2012 yılından beri merkezimize başvuran hastalardan meme kanseri şüphesi olanların mamografik incelemelerini Radyoloji Bölümünde mevcut GE Senographe DS dijital mamografi cihazını kullanarak kontrastlı olarak yapmaktayız.

Kontrastlı mamografide tümörün şekli, konturu, kontrastlanma miktarı, paterni ve kinetiğine bakılarak benign malign ayrımı yapılmaya çalışılır. Ancak bunların dışında okuyucunun algılamasından kaçan ya da analiz etmesi mümkün olmayan görüntülerde saklı birçok verinin (radyomik özellik) olduğu da bilinmektedir. Radiomik, radyolojik görüntülerden çıkarılan ilgili lezyon alanının fiziksel-geometrik yapısal patternini yansıtan

sayısal veriler bütünü ve bu veriler üzerinde çalışan bilim alanıdır. Radiomik devreye girdiğinde istatistiksel, filtreleme ve morfolojik analizler yardımıyla çok sayıda radiomik nitelikten oluşan oldukça büyük boyutlu bir veri elde edilir. Daha sonra nitelik seçimi (feature selection) aşamasında bilgilendirici özellik taşıyan önemli nitelikler ayrılır. Son adım ise seçilen niteliklerden oluşan veri setini kullanarak hastadaki şüpheli lezyonun makine öğrenme yöntemleri ile iyi huylu ya da kötü huylu olarak sınıflandırılmasıdır. Radiomiklerin meme radyolojisinde tümörlerin tespiti, karakterizasyonu ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilmesi mümkündür. Bu konuda en yoğun çalışmalar standart kontrastsız mamografi ile yapılmıştır. Kontrastlı mamografi ile radiomik çalışmaları ise çok yenidir. Yapılan ön çalışma sonuçları radiomikler kullanılarak meme tümörlerinin karakterizasyonunda %80-90 doğruluk elde edilebileceğini, malign tümörlerde subtiplerin, invazifliğin ve greydin belirlenmesinde etkinliğinin yüksek olduğunu göstermiştir (6)(7)(8)(9)(10).

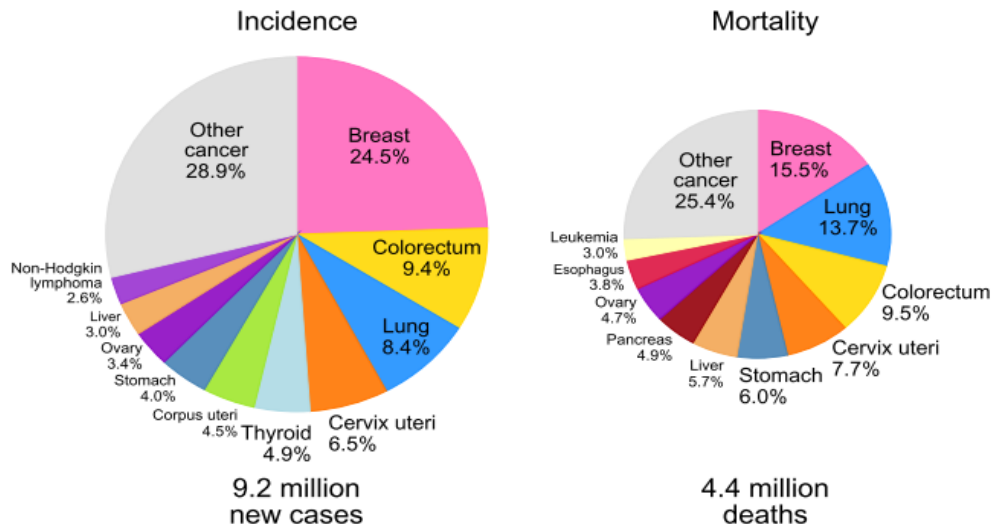
Biz bu çalışmamızda kontrastlı mamografi görüntülerinde ileri düzey patern analiz programlarını kullanarak meme kitlelerinin benign-malign ayrımında kullanılabilecek radiomik özellikleri çıkartıp, tanısal etkinliklerini ortaya koymayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanserinin Türkiye ve Dünyada Yeri ve Önemi

Kadın meme kanseri, tüm kanser vakalarının %11,7'sini temsil eden tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile 2020'de küresel kanser insidansının önde gelen nedeni olarak akciğer kanserini geride bıraktı. Meme kanseri 685.000 ölümle dünya çapında kanser ölümlerinin beşinci önde gelen nedenidir. Kadınlar arasında meme kanseri, 4 kanser vakasından 1'inden ve kansere bağlı her 6 ölümün 1'inden sorumludur (Şekil 1). Ülkelerin büyük çoğunluğunda (185 ülkenin 159'u) insidans ve mortalite açısından ilk sırada yer almaktadır (11). Meme kanseri; bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır.

Resim 1. 2020'de kadınlarda en yaygın 10 kanser için sıklık ve ölüm oranlarının dağılımı



Türkiye’de kadınlarda tüm yaş gruplarında görülen kanserlerin %24,9’unu meme kanseri oluşturmaktadır. 25-49 yaş arasında kadınlarda görülen kanserlerinin %34,1’i, 50-

69 yaş arasında %25,5'i meme kanseridir (12).

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri riskini artıran faktörler, kalıtsal ve kalıtsal olmayan olarak iki ana gruba ayrılabilir.

Kalıtsal olmayan grupta meme kanseri ile ilişkili en önemli iki faktör, yaş ve kadın cinsiyettir (13). Yaş ile ilişkili meme kanseri insidansı 40 yaşından itibaren hızla artmaktadır. 85 yaşına kadar yaşayan her 8 kadından biri meme kanserine yakalanma riski altındadır. Meme kanseri gelişme riski 35-39 yaşlarında %0,3, 40-45 yaşlarında %0,6 ve 75-79 yaşlarında %2.1 ile en yüksek değere ulaşmaktadır. Bu rakamlar genel popülasyonun riskini göstermekte olup riski artmış kadınlarda daha yüksektir (14)(15). Erken menarş, geç menopoz, ileri derecede dens meme yapısı, hormon replasman tedavisi, çocukluk ya da gençlik çağında göğüs bölgesine radyoterapi almış olmak, yağdan zengin beslenme, fazla alkol alımı, sedanter yaşam riski attıran diğer kalıtsal olmayan faktörlerdir (16).

Kalıtsal nedenli meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %3-10'unu oluşturur ve büyük çoğunluğunun (yaklaşık %85'i) BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda, 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %65, BRCA2 mutasyonu olanlarda ise bu risk %45'dir (17).

Ailede meme kanseri öyküsü, diğer önemli kalıtsal risk faktörüdür. 1.derece akrabaları arasında meme kanseri bulunmayan bir kadında, 50 yaşına kadar kanser insidansı %1,7 iken, bir akrabasında meme kanseri olması durumunda %3,7 ve iki akrabasında olması durumunda ise insidans %8'e çıkmaktadır. Aynı durumlarda 80 yaşına kadar meme kanseri gelişme insidansı ise sırasıyla %7,8, %13,3 ve %21,1'e kadar ulaşmaktadır (18). Aile öyküsü olmayan ve biyopside atipik hiperplazi saptanan kadında rölatif risk 4,2 iken, 1.derece akrabasında meme kanseri olanlarda risk 11,0'a çıkmaktadır (19).

Meme kanseri tanısı almış hastalarda karşı memede kanser gelişme riski yılda % 0,5-1 olup, tanıdan sonraki 10 yıl içinde yaklaşık %5-10 kadardır. Bu risk genel

popölasyona oranla yüksek bir risktir. Ancak, kemoterapi ve hormon tedavisi karşı memede kanser gelişme riskini azaltmaktadır (20).

2.3. Meme Kanseri Taraması

Meme kanserinin erken teşhisi, bu hastalığa bağı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için en iyi yaklaşımlardan biridir. Bazı gelişmiş ölkelerde, meme kanseri hastalarının beş yıllık sağ kalım oranı, erken tanı nedeniyle %80'in üzerindedir (21). Taramanın amacı, meme kanseri mortalitesini azaltmak için tedavi edilebilir aşamalarda kanseri tespit etmektir.

On üç ölkede 2010 ve 2020 yılları arasında yayınlanan toplam yirmi üç kılavuzu inceleyen bir çalışmada; mamografi, tüm kılavuzlar tarafından ortalama riskli kadınlar için birincil tarama yöntemi olarak önerildi ve çoğu kılavuz, iki yılda bir mamografik tarama yapılmasını önerdi (22).

Ortalama risk altındaki kadınlar için, kılavuzların çoğu, 40 ila 74 yaşları arasında mamografik taramayı tavsiye etti ve özellikle 50 ila 69 yaş aralığı, tarama için en uygun yaş olarak kabul edildi. Çoğu kılavuzda yüksek riskli kadınların, yıllık mamografi veya yıllık MRG ile taranması ve taramaya ortalama risk grubundan daha genç yaşta başlanması gerektiğı konusunda fikir birliğı vardı (22).

Mamografi mortaliteyi azalttığı kanıtlanan tek görüntüleme yöntemidir. İngiltere ve Kanada'da yapılan, 40 yaş ve üzeri kadınların yıllık mamografi ile tarandığı çalışmalarda, meme kanseri ile ilişkili mortalitede azalma olduğu sonucuna varılmıştır (23)(24). Ayrıca Avrupa'da yapılan bir meta-analiz, mamografi ile meme kanseri taramasının mortaliteyi %38-%48 oranında azalttığını ortaya koymuştur (25).

Meme kanseri gelişme riskini tahmin etmek için birçok istatistiksel model geliştirilmiştir. Modifiye Gail modeli, Breast Cancer Detection and Demonstration Project (BCDDP) isimli meme kanser tarama çalışmasının verileri kullanılarak geliştirilmiştir. İlk 5 yılda ve yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini hesaplamada kullanılmaktadır. Bu model günümüzde "National Cancer Institute's Breast Cancer Risk Assesment Tool

(BRCAT)” olarak adlandırılmaktadır. Bu modelde kadının başvuru yaşı, ilk menarj ve doğum yaptığı yaş, meme biyopsisi ve atipik duktal hiperplazi öyküsü, meme kanseri tanısı alan 1. derece akraba sayısı dikkate alınarak hesaplama yapılmaktadır (26).

Amerikan Kanser Derneği (ACR) 2017 yılında yayımladığı tarama rehberinde kişisel risklere göre tarama rehberi oluşturulmuş ve yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini; düşük risk ($\leq 15\%$), orta risk ($15-20\%$), yüksek risk ($> 20\%$) olarak 3 gruba ayrılmıştır (27).

Düşük riskli grupta, yaşam boyu meme kanseri riski 15% 'in altında olup 40 yaşından itibaren yıllık mamografi ile tarama önerilmektedir. Tarama sonlandırma yaşı bulunmamakla birlikte beklenen yaşam süresi ve eşlik eden komorbiditeye göre realize edilmelidir (27).

Orta riskli grup, lobular neoplazi, atipik duktal hiperplazi (ADH), duktal karsinoma in situ (DKIS) veya daha önceden meme kanseri öyküsü olan, meme kanseri için yaşam boyu $15-20\%$ oranında risk taşıyan kişiler olarak tanımlanmaktadır. 40 yaşından önce meme kanseri, ADH veya lobular neoplazi tanısı konulan kadınlar tanı anından itibaren yıllık mamografi veya MRG ile taramaya başlanmalıdır (27)(28).

Yüksek riskli grupta; 1. derece akrabasında veya kendisinde BRCA pozitifliği olan, göğüs bölgesinde 10-30 yaş aralığında 30 Gray (Gy) ve üzeri radyasyon maruziyeti olan ve yaşam boyu kanser gelişme riski 20% üzerinde olan kadınlar bulunmaktadır (27).

BRCA-1 taşıyıcılarına 20-25 yaşından itibaren yıllık MRG ile tarama ve 30 yaşından itibaren ek olarak mamografik tarama önerilmektedir. 40 yaş altı BRCA-1 taşıyıcısı olan kişilerde, yıllar içerisinde maruz kalınacak kümülatif radyasyon etkisi göz önüne alındığında MRG'ye ilaveten mamografinin, pozitif veya negatif etkili olabileceği bildirilmektedir (29)(30). BRCA-2 taşıyıcılarında ise 25-30 yaşından itibaren yıllık MRG ile taramaya başlanmalıdır. Bu kişilerde gelişen kanserlerin üçte biri sadece mamografide saptandığından BRCA-2'li kadınlarda MRG'ye ek olarak yapılan mamografi daha faydalıdır (31). TP53 mutasyonu tespit edilen kadınlarda ise taramaya yıllık MRG ile 20 yaşında başlanmalıdır (32).

Meme kanseri aile öyküsü olan kadınlarda, kılavuzların çoğu yıllık mamografi veya yıllık MRG taramasını, kanser olan en genç akrabanın tanı aldığı yaştan 10 yıl önce taramaya başlanmasını ancak 30 yaşından önce başlanmamasını önermektedir (28)(32)(33). Ayrıca meme kanser riski artmış olduğu belirlenen kadınlarda NCCN (National Comprehensive Cancer Network) her 6-12 ayda bir düzenli klinik kontrol önermektedir (34).

30 yaşından önce göğüse yönelik 30 Gy veya daha fazla kümülatif radyasyona maruz kalan kişilerde risk %4 oranında artmıştır (35). Bu durumda, 25 yaş öncesinde olmamak şartıyla, RT uygulamasından 8 yıl sonra yıllık MRG veya mamografi ile taramaya başlanmalıdır (36).

Yoğun dens meme paternine sahip kadınlarda Çin NCC (National Cancer Centre) ve ACR kılavuzlarında yıllık MRG önerilmektedir (28)(37). CEWG (The Cancer Expert Working Group) taramaya 35 yaşında başlanmasını ve yıllık mamografi ya da mamografi ve MRG ile yapılmasını önermiştir (38). Ayrıca MRG çekimi herhangi bir nedenle mümkün olmayan yüksek riskli kadınlarda, ultrasonun ek tarama aracı olarak uygulanabileceği bildirilmiştir (28).

2.4. Meme Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

Meme görüntülemesi, tarama ve tanısal amaçlı olmak üzere iki durumda yapılır. Tarama için genellikle iki farklı projeksiyondan oluşan mamografi kullanılırken, tanısal amaçlı olarak mamografik ek projeksiyonlar, digital meme tomosentezi (DMT), CEM, ultrasonografi (US) ve MRG eklenebilir.

Meme hastalıklarında, radyolog ve klinisyen arasında ortak bir dil oluşturmak amacıyla ACR tarafından “Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS; Breast Imaging-Reporting and Data System)” geliştirilmiştir. BI-RADS, meme görüntülemesinde yaygın olarak kabul edilen bir sözlük ve raporlama şeması sağlayan risk

değerlendirme ve kalite güvence aracıdır. Mamografinin yanı sıra US ve MRG’de de kullanılabilen bu sınıflandırma yöntemi yıllar içinde genişletilmiş ve 2013’te son olarak 5. baskısı yayınlanmıştır. Mamografi ve US’de değerlendirme temel olarak morfolojik özellikler doğrultusunda yapılırken (şekil, kontür, dansite ya da eko gibi) MRG’de ek olarak kontrastlanma paterni ve kinetiği de analiz edilir. Değerlendirme sonucunda lezyonun malignite riskine göre 1-5 arasında BI-RADS kategorisi belirlenir. Kategori 0 (sıfır), ek tetkik ya da karşılaştırma için önceki tetkikler istenen olgularda kullanılan geçici bir kategoridir. BI-RADS 6 ise histopatolojik olarak kanıtlanmış malignite için kullanılır (Tablo 1).

Tablo 1. BI-RADS Sistemine Göre Değerlendirme Kategoriler

BIRAD’S KATEGORİLER	KANSER RİSKİ	KLİNİK YÖNETİM
0 : Tamamlanmamış Tetkik	-	Ek tetkikler yada önceki tetkik ile karşılaştırma gereklidir.
1 : Negatif	%0	Rutin takip
2 : Benign Bulgular	%0	Rutin takip
3 : Olası Benign Bulgular	%0-2	Kısa süreli takip (6 ay)
4 : Şüpheli	%2-95	
• 4A : malignite açısından düşük şüpheli	%2-10	
• 4B : malignite açısından orta derece şüpheli	%10-50	Doku tanısı
• 4C : malignite açısından yüksek şüpheli	%50-95	
5 : Yüksek Olasılıklı Malign Bulgular	>%95	Doku tanısı

6 : Biyopsi ile Kanıtlanmış
Malignite

-

Klinik olarak uygunsu
cerrahi eksizyon



2.4.1. Mamografi

Mamografi, X ışını enerjisiyle çalışan, memenin kas, yağ ve glandüler yapısını değerlendirmek amacıyla floresan ekranlar (SFM; screen film mammography; konvansiyonel mamografi) veya dijital dedektörler kullanılarak özel olarak tasarlanmış röntgen makinelerinde görüntü oluşturan radyografik bir yöntemdir (16). Mamografi, tarama ve tanısal amaçlı kullanımının yanı sıra stereotaksik biyopsi veya lezyon işaretleme gibi girişimsel yöntemlerde kılavuz olarak da kullanılır.

Rutin mamografik incelemede, meme kranio-kaudal (CC) ve mediolateral- oblik (MLO) olmak üzere iki projeksiyonda görüntülenir. Rutin projeksiyonların yeterli olmadığı durumlarda spot baskı (kompresyon) ve büyütme (magnifikasyon) grafisi gibi ek görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Kitle, kalsifikasyon, asimetrik yoğunluk, yapısal distorsiyon, trabeküler kalınlaşma, aksillar ya da intramamarian lenf nodu, cilt ve meme başındaki değişiklikler mamografide saptanabilecek bulgulardır.

Tüm mamografi üniteleri, yumuşak doku görüntüleme için uyumlu filtrasyona sahip dönen bir anotlu x-ışını, bir göğüs kompresyon plakası, hareketli bir grid, bir x-ışını görüntü reseptörü ve tamamı dönen bir C-koluna monte edilmiş göğsün en yoğun kısmına yerleştirilebilen otomatik pozlama kontrol cihazından oluşur. En yaygın olarak kullanılan anot/filtre kombinasyonu, bir molibden (Mo) anot (veya hedef) ve bir molibden (Mo) filtresinden (25–30 µm kalınlıkta) oluşan Mo/Mo'dur. Bunun dışında rhodyum (Rh), tungsten (W), gümüş (Ag) ve alüminyum (Al)'dan oluşan anot/filtre kombinasyonları vardır (39).

Memenin fibröz, glandüler ve duktal yapıları ile patolojik meme dokusu arasında X ışını atenüasyon farkı (doku kontrastı) çok düşüktür. Dolayısıyla bu yapıların birbirinden ayırt edilebilmesi için yüksek kontrast rezolüsyona sahip radyografiler gereklidir. Mamografi sistemlerinde hem yumuşak doku kontrastını hem de görüntü reseptöründe X-ışınlarının absorpsiyonunu artırmak için tepe kilovoltajı (kVp) geleneksel X-ışını sistemlerinden daha düşüktür ve X ışını tüplerinde hem anod materyali olarak hem de filtrasyon için molibden (Z=42) ya da rhodyum (Z=45) kullanılır. Mamografi için tipik

kVp değerleri molibden (Mo) için 24 ila 32 kVp ve rodyum (Rh) veya tungsten (W) için 26 ila 35 kVp'dir. Tüpten ıkan X ışını zayıflamasını en aza indirmek için tüpün penceresi berilyumdandır. Geometrik rezolüsyonu arttırmak amacıyla 0,3 ya da 0,6 mm ebadında küçük fokal spotlar kullanılır. Doku kompresyonu ile saçılma, bulanıklık ve alınan doz azaltılır. Kişinin aldığı ortalama glandüler doz, çekim başına yaklaşık 2 mGy (0,2 rad)'dir. Dijital mamografide alınan radyasyon dozları, klasik mamografiden %20 ila %30 daha düşüktür (39).

Meme hastalığının saptanması ve karakterize edilmesinde bilinen değerine rağmen, konvansiyonel mamografinin (KM) yanlış negatiflik, yanlış pozitiflik, yoğun meme dokusu olan kadınlarda düşük duyarlılık gibi önemli sınırlamaları vardır. Bu eksiklikler göz önüne alındığında, mamografiyi geliştirecek, tamamlayacak veya yerini alacak yeni görüntüleme yöntemlerinin veya tekniklerinin geliştirilmesi bir öncelik olmuştur.

Yüksek kaliteli tam alan dijital mamografi (full field digital mammography), KM ile görülen bazı sınırlamaları giderir ve hem tanısai hem de tarama mamografisi için giderek daha fazla kullanılmaktadır (40). Görüntü değerlendirme ve iş akışının hızlı olması, çekim tekrarı ve hastanın tekrar çağırılmasını azaltması, radyasyon dozunun düşük, kontrast znrlğn fazla olması, mikrokalsifikasyonları daha iyi göstermesi dijital mamografinin üstünlükleridir. Dezavantajları ise uzaysal znrlğn KM'den den daha düşük ve daha pahalı olmasıdır (16).

Dijital mamografinin (DM) iki çeşidi vardır : yerleşik dedektörlü evrimii bir sistem olan direk radyografi (DR) ve kaset tabanlı bir dedektör kullanan çevrimdışı bir sistem olan bilgisayarlı radyografi (CR)'dir. Dijital mamografi, meme taraması için ek faydalar sağlayabilir; ancak performans büyük ölçüde kullanılan görüntüleme sisteminin türüne bağlıdır. Büyük randomize kontrollü çalışmalardan ve eş zamanlı kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar, DR'nin kanser tespitinde etkinliğinin KM'ye benzer olduğunu, DKIS ve yoğun meme dokusuna sahip genç kadınlarda ise daha iyi daha olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, CR mamografi ile meme taramasının önemli ölçüde daha düşük kanser tespiti ve gecikmiş tanı potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (41)(42)(43).

Sistematik inceleme ve meta-analiz sonuçları ise, DM'nin meme kanseri saptanmasında KM'ye benzer doğruluk, özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Tam alan DM'nin doğruluğunun KM sistemlerinden daha iyi olduğunu, bununla birlikte, CR sistemlerinin performansının ise KM sistemlerine benzer olduğunu göstermektedir. Bu da taramanın CR mamografi sistemi ile değil, tam alan DM ile yapılması gerektiğini düşündürmektedir (44).

2.4.2. Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), yüksek enerjili ses dalgalarını kullanarak görüntü oluşturan, radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemidir. Meme görüntülemeye vazgeçilmez bir araçtır ve memenin hem mamografi hem de manyetik rezonans görüntülemesinin tamamlayıcısıdır. Özellikle lezyonların solid - kistik ayrımında etkin bir yöntem olup yüksek doğruluk oranına sahiptir. Meme ultrasonu, daha çok mamografiye ek olarak tamamlayıcı bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır (45). Bunun dışında mamografide görülemeyen ele gelen kitlelerin araştırılmasında, meme dokusunun daha yoğun ve radyasyona daha duyarlı olduğu genç grupta, gebelerde ve laktasyonda, apse tanısında, erkek memesi değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılmaktadır.

Yoğun meme dokusu olan ortalama risk altındaki kadınlarda bugüne kadar birçok tarama US çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, hastaların bir kısmında sadece sonografik olarak ek kanser tespit edilmiş ve ek US'nin faydasının, artan meme yoğunluğu ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. (46)(47). Meme kanseri açısından yüksek riskli grupta bulunan kadınlarda ise, yalnızca sonografik olarak görülen bir kansere sahip olma olasılığı orta riskli gruptan 2-3 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (48).

Günümüzde kullanılan yüksek frekanslı lineer probalar sayesinde US incelemesinde daha iyi uzaysal rezolüsyonu sağlanmış olup daha küçük lezyonların görülebilirliği artmıştır. Bunun yanında US'nin önemli sınırlılıkları vardır. Bunlar mikrokalsifikasyonları

tespit edememesi, değerlendirmenin özellikle büyük ve yoğun memelerde uzun sürmesi ve uygulayıcı bağımlı olmasıdır. Ayrıca yalancı pozitiflik oranı yüksek olup %0,3 ile %47 arasında raporlanmıştır.

Doppler US'nin meme patolojilerinde kullanımı malign kitlelerde izlenen neoanjiogenez varlığı temeline dayanır. Malign kitlelerde anormal neoanjiogenez ile penetran, irregüler, periferel veya santral kanlanma izlenirken benign kitleler genellikle avasküler ya da hipovask lerdir. Memede renkli, power ve kantitatif spektral Doppler US kullanımını araştıran  nc  çalışmalar artmış vaskülarite varlığının yanı sıra pulsatilite (PI) ve rezistif indeks (RI) değişikliklerin malign lezyonları karakterize etmek için kullanılabileceğini göstermiştir (49)(50). Bununla birlikte, diğer araştırmacılar hem benign hem de malign meme lezyonlarında bu Doppler  zelliklerinin birçoğunun önemli  l de örtüştüğünü göstermiştir (51). Gökalp ve arkadaşları ise solid meme kitlelerinin BI-RADS US  zelliklerine power Doppler US ve spektral analizin eklenmesinin özgüllüğü iyileştirmediğini ancak Spektral doppler incelemede tümöral damarda rezistif indeks (RI) değerinin %85'in üzerinde olmasının malignite lehine değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (52). Mevcut BI-RADS US sözlüğü lezyon vaskülaritesinin değerlendirilmesini önermekle birlikte zorunlu olarak kabul edilmemektedir (53).

2.4.3. Dijital Meme Tomosentezi

Konvansiyonel mamografinin iki boyutlu olması bazı sınırlamalara neden olmaktadır. İlgilenilen lezyonun çevresinde bulunan yoğun glandüler doku lezyonun görünürlüğünü azaltabilir veya sadece vertikal olarak ayırt edilebilecek iki veya daha fazla normal özellik, bir lezyonu taklit edebilir. Bu durumlara bağlı olarak sensitive yaklaşık %83,5 ve spesifite yaklaşık %90,9'dur. Bu değerler yoğun memeleri olan kadınlarda daha düşüktür (54). Benzer kısıtlamalar diğital mamografi için de geçerlidir. Ancak diğital mamografi teknolojesi gelişince, bu sınırlılıkları giderecek yeni yöntemler de hızla gelişmeye başlamıştır. Spesifik olarak, üçüncü boyuttaki bilgi kaybının önüne geçmek için iki yeni görüntüleme yöntemi geliştirilmiştir: Özel meme bilgisayarlı tomografisi (BT) ve

dijital meme tomosentez (DMT) görüntülemesi (55). DMT'den elde edilen ek bilgiler, üst üste binen dokunun kafa karıştırıcı etkisini azaltarak, gelişmiş lezyon tespiti, karakterizasyonu ve lokalizasyonuna izin verir.

DMT, DM cihazının donanım ve yazılım modifikasyonu ile, belli bir açısal aralıkta, düşük dozda X-ışını kullanarak sınırlı sayıda kesit görüntüler elde eden ve bu görüntüleri yarı 3 boyutlu bir seri oluşturmak için birleştirerek psödotomografik görüntüleme sağlayan bir tekniktir (55)(56). Kullanılan açı, üretici firmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte günümüzde tomosentez cihazlarında tüp açısı arkı 11° ile 60° derece arasında değişmektedir.

Çekim boyunca X-ışını tüpü sıkıştırılmış memenin etrafında yay şeklinde bir düzlemde hareket eder ve her bir konumunda bir tane olmak üzere bir dizi görüntü elde edilir. Çekim sırasında, dedektör sabit olabilir veya X-ışını tüpüne paralel olarak dönebilir. Elde edilen görüntü serisi daha sonra dikey pozisyonlarını hesaplamak için aynı dokuların görüntülerindeki farklı alanları kullanan ve böylece dokuların 3B dağılımını tahmin eden bir rekonstrüksiyon algoritması tarafından işlenir.

Çekimlerin sınırlı açısı nedeniyle, DMT; dedektöre paralel düzlemlerde çok yüksek spasyal rezolüsyona ve dedektöre dikey yönde oldukça düşük spasyal rezolüsyona sahiptir ki bu durum anizotropik spasyal rezolüsyon olarak isimlendirilir. Bununla birlikte, derinlik yönündeki bu çözünürlük, doku süperpozisyonlarını önemli ölçüde azaltarak sensitivite ve spesifikitenin artmasına katkı sağlar (55).

DMT'nin fikir birliği sağlanmış, standart bir çekim ve değerlendirme protokolü yoktur. Tarama ve tanısal amaçlı olarak tam alan DM ile birlikte ya da tek başına kullanılabilir. Standart iki projeksiyonlu ya da tek projeksiyonlu DM ve buna eklenen tek ya da iki projeksiyon tomosentez şeklinde kombine kullanılabilir. Standart iki projeksiyonlu mamografiye eklenen tek projeksiyonlu ya da 2 projeksiyonlu tomosentez benzer özgüllük ve duyarlılık değerlerine sahiptir (57)(58). Artan radyasyon dozuyla ilgili endişeler, muayenenin tam alan DM bölümünün yerini almak üzere tomosentez veri setinden iki boyutlu görüntülerin yeniden yapılandırıldığı sentetik mamografinin geliştirilmesine yol açmıştır (59). Projeksiyon görüntülerden oluşturulan sentetik 2 boyutlu

mamogramlar da en az gerçek 2 boyutlu mamogramlar kadar yüksek tanısal etkinlik sağlamaktadır. Bu yüzden bir projeksiyon için hem gerçek 2 boyutlu mamogramı hem de tomosentez görüntüyü alma gerekliliği yoktur.

DMT, hem tarama hem de tanısal amaçlı incelemelerde yararlıdır. Çoğu klinik çalışmada tomosentezde kanser saptama oranı DM'ye göre daha yüksektir (60). Yapılan çok merkezli çalışmalarda, tomosentezin geri çağırma oranlarını azalttığını ve tanısal doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir (61). Kalsifikasyon dışı lezyonlarda duyarlılığı DM'den yüksektir. Özellikle dens memede lezyon karakterizasyonu (lezyon sayısı, lezyon boyutu, kenar özellikleri) daha doğru yapılmaktadır (62). Mamografide saptanan anormal bulgunun glandüler doku süperpozisyonundan ayırt edilmesini sağlayarak yalancı pozitiflik ve gereksiz biyopsi oranını azaltır. Mikrokalsifikasyon saptama ve karakterize etme potansiyeli dijital mamografiye benzerdir. Ancak mikrokalsifikasyonların dağılım ve kümeleşme özellikleri daha kolay değerlendirilebilir (63). Yapılan çalışmalar, DMT yapılmışsa, mamografiye eklenen spot grafilere gerek olmadığını ve ultrasonografiye gereksinimin azaldığını göstermiştir (64)(65). Dijital mamografiye göre daha az meme kompresyonu ile yeterli kalitede tanısal görüntü elde edilir, hasta konforu artar (66). Dijital mamografi gibi, bilgisayar destekli tanı sistemleriyle (CAD) birlikte kullanılabilir. Yüksek maliyet, artmış ortalama glandüler doz, uzun çekim ve değerlendirme süresi dezavantajları arasında sayılabilir.

2.4.4. Kontrastlı Mamografi (CEM)

1960'larda ve 1970'lerde tarama mamografisinin tanıtılması, meme kanseri taramasında devrim yaratmış ve meme kanserinden ölümlerin azalmasına yol açmıştır. Tarama mamografisi, tam alan DM sistemlerinin, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından klinik kullanım için onaylandığı 2000 yılına kadar fosforlu ekran-film teknolojisi ile yapılmıştır (67). Tam alan DM kullanımı, dijital depolama ve görüntüleme kullanımı sayesinde bilgi organizasyonunu iyileştirmiş, film işlemeyi ortadan kaldırarak verimliliği artırmış ve pre-perimenopozal kadınlarda meme kanseri tespit duyarlılığını iyileştirmiştir. Ancak birden fazla büyük randomize çalışma, KM ile karşılaştırıldığında tanısal doğrulukta önemli bir gelişme göstermediğini ortaya koymaktadır (68).

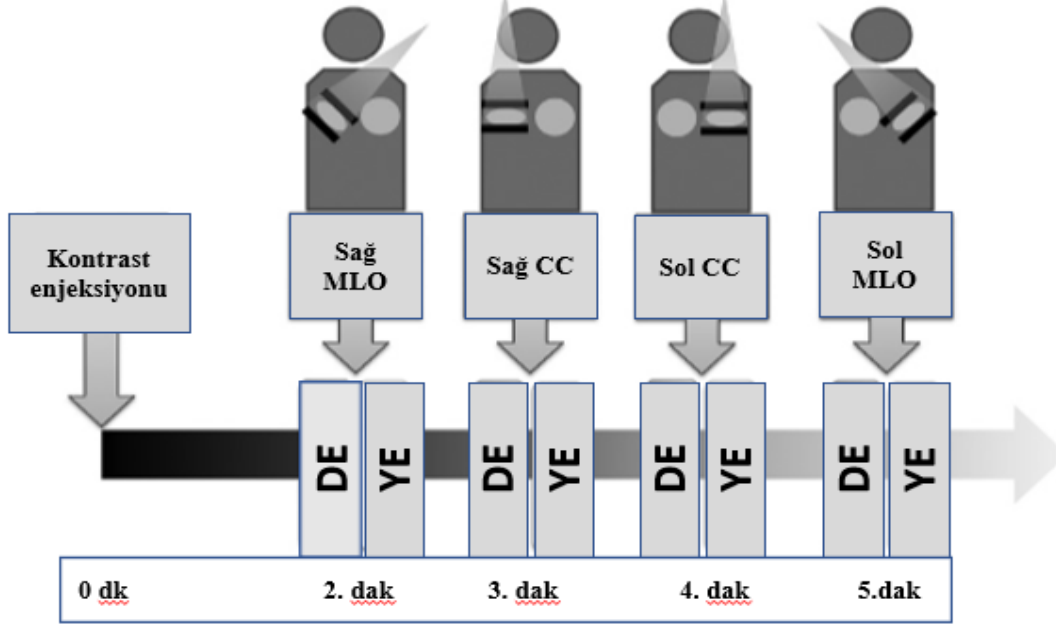
Meme MRG, 1990'larda meme kanseri saptama aracı olarak kontrast madde kullanımını içeren ilk meme görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Fonksiyonel MRG'de kullanılan intravenöz kontrast madde, meme malignitelerinde görülen hipervaskülarizasyondan yararlanarak erken meme kanserlerinin saptanmasında iyileşme sağlamıştır. Daha önceki çalışmalarda araştırmacılar, normal meme parankim kontrastlanmasına bağlı yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle standart mamografiden daha düşük özgüllüğe sahip olmasına rağmen, invaziv kanser için yaklaşık %100 duyarlılık bildirmiştir (69)(70). Yüksek maliyet, uzun görüntüleme süreleri, çeşitli kontrendikasyonlar (kalp pilleri ve anevrizma klipleri gibi) ve MRG görüntüleme ünitelerine sınırlı erişilebilirlik, kontrast madde bazlı mamografi için ek tekniklerin belirlenmesine yönelik araştırmaların yapılmasına yol açmıştır.

İyotlu kontrast madde kullanımı DM'de hipervasküler tümörlerin görülebilirliğini artırsa da, yoğun doku dokusu küçük kontrast tutan tümörleri maskeleyebilir. Bu durum çıkarma (subtraction) kontrastlı mamografi (CEM) tekniklerinin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk CEM tekniği, temporal subtraction CEM olarak biliniyordu. Dijital subtraction anjiyografide olduğu gibi, CEM'de de kontrastsız bir meme görüntüsü elde edilir ve ardından hasta aynı pozisyonda iken intravenöz kontrastlı bir görüntü elde edilir (71). Bu iki görüntü birbirinden çıkarılması ile ana olarak görüntü yalnızca iyot sinyali ile oluşturulmuş olur. Bu tekniğin, uzun kompresyon süreleri, kontrastsız - kontrastlı çekimler arasında herhangi bir hareketin belirgin artefakta neden olması ve bir memenin yalnızca bir görüntüsünü elde etme yeteneği de dahil olmak üzere klinik kullanımı engelleyen birkaç önemli sınırlaması vardır. Ayrıca enjeksiyon intravenöz olduğu için tekrarlayan enjeksiyon yapma imkanı yoktur. Temporal subtraction CEM'deki bu sınırlamalar, çift enerjili çıkartım tekniğinin (dual-energy subtraction) geliştirilmesine yol açmıştır (72).

Çift enerjili CEM tekniği, iyotlu kontrast maddenin düşük ve yüksek enerjide X-ışınını absorbe etme özelliğindeki farklılık temelinde geliştirilmiştir. Düşük ve yüksek kV'li görüntülerin rekombinasyonu ile oluşturulmuş ikinci seri görüntüler ise çıkartım görüntüler olup bu görüntüler üzerinden kontrastlanma değerlendirilir. Çekim sırasında dört görüntü elde edilir: Her iki memenin MLO ve CC görüntüleri (Şekil 2).

Modern CEM’de her iki görüntüde de kontrast vardır, ancak iki görüntüden yalnızca birinde önemli ölçüde atenuasyon artışı vardır. İlk olarak hastaya kontrast madde enjekte edilir ve neredeyse aynı anda iki görüntü alınır. Standart uygulama, iyonik olmayan iyotlu kontrast maddenin 1.5 ml/kg, minimum 50 ml, maksimum 120 ml dozunda, 3 mL/sn hızında otomatik enjektör ile intravenöz uygulanmasıdır. Güç enjektörü ile otomatik enjeksiyon, kontrast maddesinin manuel tekniğe göre daha kolay enjekte edilmesini sağlar (73). Enjeksiyondan sonra 2. dakikada çekime başlanır ve her iki meme için rutin iki projeksiyonlu mamogramları 6. dakikaya kadar alınarak tamamlanır. Çekim süresi, hasta hazırlanmasıyla birlikte toplamda yaklaşık 7-10 dk’dır. Çekim öncesinde kontrast madde alerjisi, gebelik ya da gebelik şüphesi, böbrek yetmezliği öyküsü sorgulanır.

Resim 2 : CEM çekim tekniği ve hasta konumlandırması. Görüntüleme sırası, incelemeyi hızlandırmak için görüntü alımları arasındaki hasta ve portal hareketini azaltmak üzere tasarlanmış bir örnek çekim dizaynı (72)



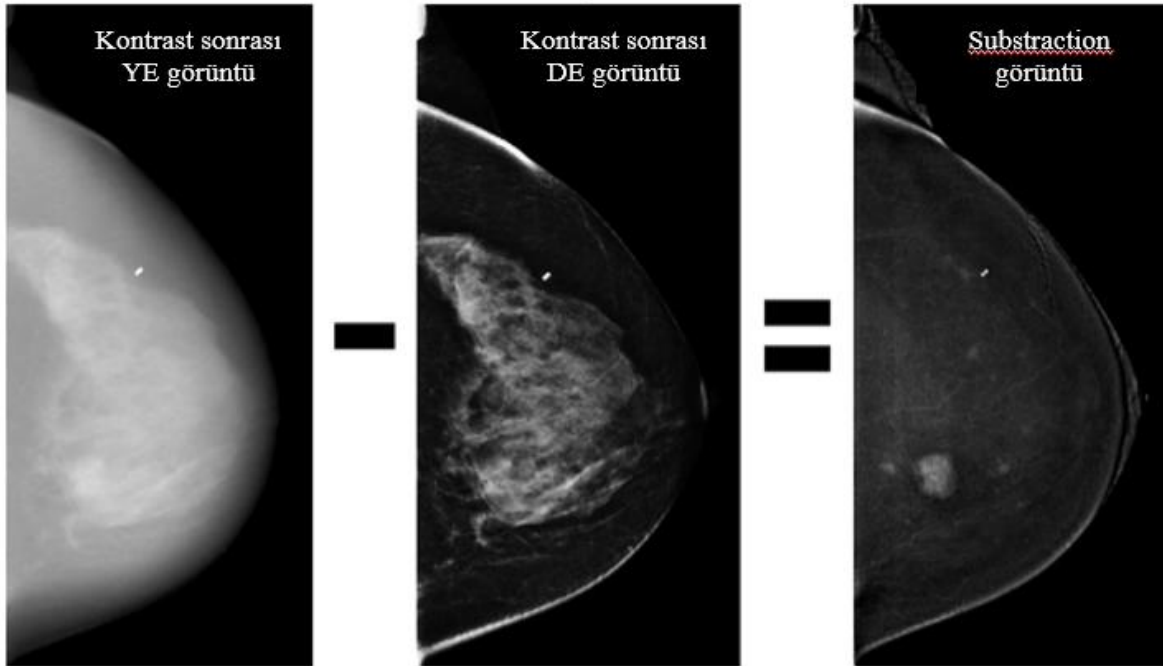
Elde edilen ilk görüntü, yüksek enerjili (YE) bir görüntüdür. YE görüntüde kullanılan X-ışını enerjileri, iyotun en yüksek atenuasyona sahip olduğu aralıkta (iyotun k kenarının hemen üzerinde, yaklaşık 45-49 kVp) ayarlanır. Bu durum, YE görüntülerde ortam kontrastlanmasının da çok güçlü olacağı ve karşılık gelen gri seviyelerinin atenuasyonunun artacağı anlamına gelir. Bununla birlikte, kullanılan nispeten yüksek enerjiler, memedeki tüm dokular (kontrastlanan ve kontrastlanmayan) arasındaki zayıf

görüntü kontrastı nedeniyle, görüntüyü kendi başına tanısal olmayan hale getirir. YE görüntüsünde görülen bu yüksek atenuasyon hem kontrast madde hem de doku atenuasyonundan kaynaklanmaktadır.

Hemen sonra bir düşük enerjili (DE) görüntü alınır. DE görüntüsünde kullanılan X-ışını enerjileri, kontrast ortamından kaynaklanan atenuasyonun nispeten küçük olduğu (iyodin k kenarının hemen altında, yaklaşık 26–32 kVp) aralıkta elde edilir. DE görüntüde görülen kontrastlanma neredeyse tamamen doku kaynaklıdır. Yani ortam kontrastlanması sadece küçük bir katkı yapar. Bu görüntü, kontrastsız bir tam alan DM görüntüsüne oldukça benzerdir. Çalışmalar, intravenöz kontrast varlığına rağmen düşük enerjili görüntülerin tanısal olarak tam alan DM'ye eşdeğer olduğunu göstermiştir (74).

Daha sonra MRG'deki çıkarılmış maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntülerine benzer şekilde, arka plan kontrastlanmasını baskılarken, iyot tutulumu olan alanları belirginleştiren, rekombinant/çıkartım görüntüler oluşturulur. (Şekil 3). Spektral mamografi terimi bazen CEM'i belirtmek için kullanılır. Spektral kelimesi, farklı enerjilere sahip (YE ve LE) iki farklı X-ışını spektrumunun kullanıldığını belirtmek için kullanılır.

Resim 3 : Rekombinant/çıkartım CEM görüntüsünün oluşturulması. Rekombinant görüntü, LE ve HE görüntüsünün işlenmesiyle oluşturulur (72).



Kontrastlı mamografinin kullanım alanları; yüksek riskli hastalarda ve yoğun dens memelerde tarama amaçlı, mamografi ya da ultrasonda şüpheli lezyonu olan olgularda tanısal amaçlı, semptomatik hastanın değerlendirilmesi, preoperatif hastalık yayılımının değerlendirilmesi, neoadjuvan tedavi yanıtının izlenmesi, tedavi sonrası rezidü-nüks kitle açısından memenin değerlendirilmesi olup meme MRG ile çok benzerdir (75).

CEM'in yaygın kullanımını sınırlayan en büyük dezavantajı, alerjik reaksiyonlar, ekstrasvazasyon ve daha nadiren kontrast kaynaklı nefropati dahil olmak üzere intravenöz kontrast madde risklerinden kaynaklanmaktadır. CEM uygulanan kadınların % 0.6-0.8'inde çoğu hafif ve kendi kendini sınırlayan advers reaksiyonlar bildirilmiştir (75).

Diğer dezavantajı ise radyasyon maruziyetidir. CEM'den gelen radyasyon dozu, tam alan DM ve DBT'den daha yüksektir. Görüntüleme pozisyonu başına iki ayrı pozlama gerçekleştirilir. CEM için bildirilen doz tahminleri, tam alan DM'den %20 ila %80 ve DBT'den %20 ila %42 daha yüksektir (75). ACR tarafından tek bir mamografik görüntü için ortalama glandüler doz limiti 3 mGy olarak belirtilmiş olup, bu değer, YE ve DE enerjili görüntüleri içeren bir CEM tetkiki ile aşılmamaktadır (76).

CEM, primer meme kanserinin tanı ve evrelemede değerli bir araçtır. Mamografinin tanısal doğruluğunu artırarak, özellikle daha yoğun meme dokusu olan kadınlarda, daha doğru tümör boyutlandırması ve multifokal hastalığın tanımlanmasını sağlar. Çalışmalar sürekli olarak CEM'in tam alan DM'den üstün olduğunu ve tanısal duyarlılık açısından MRG ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. İlave olarak yanlış-pozitifliğinin daha düşük olması nedeniyle özgüllüğü MRG'den daha yüksektir. MRG ile karşılaştırıldığında, potansiyel olarak daha erişilebilir, daha ucuz olup hastalar tarafından daha çok tercih edilmektedir. Bu nedenle CEM, kontrendikasyon veya erişilemezlik nedeniyle MRG'ye giremeyen hastalar için alternatif bir modalite olarak hizmet edebilir. CEM, ilk klinik ziyarette gelişmiş tanı ve evreleme bilgileri sağlayarak semptomatik hastalarda birincil görüntüleme yöntemi olarak büyük umut vaat etmektedir. Ayrıca, şu anda geleneksel mamografi ile iyi sonuç alamayan meme kanseri riski yüksek hastalarda da yararlı bir tarama aracıdır (5).

2.4.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG), mevcut klinik görüntüleme modaliteleri arasında meme kanseri tespiti için en yüksek duyarlılığa sahip yöntemdir ve kullanımı hızla artmaktadır (77). Meme kanserini saptamadaki yüksek duyarlılığı nedeniyle yaşam boyu meme kanseri riski yüksek olan kadınların taramasında mamografiye ek olarak tamamlayıcı taramanın standart bir bileşeni haline gelmiştir. Yüksek riskli popülasyonlarda MRG'nin mortalite üzerindeki etkisinden emin olmak zor olsa da, tarama MRG'sinin hastalığı daha erken evrede tespit ettiği ve yüksek risk öyküsü olan kadınlarda daha yüksek 10 yıllık sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78).

Avrupa Meme Kanseri Uzmanları Derneği (The European Society of Breast Cancer Specialists; EUSOMA) Milano'da düzenlediği çalıştayda meme MRG endikasyonlarını aşağıdaki şekilde belirtmiştir (32) :

- Yüksek riskli kadınların taranması
- Preoperatif evreleme
- Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi
- Erken postoperatif dönemde rezidüel tümörün gösterilmesi
- Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda lokal rekürrensin saptanması
- Meme büyütme veya rekonstrüksiyonu olan hastalar
- Okült meme kanserinin araştırması (Aksiller lenf bezi metastazı varsa)
- Meme başı akıntısı
- Geleneksel görüntülemedeki şüpheli bulguların karakterizasyonu
- Girişimsel işlemlere rehberlik amaçlı

2003 yılında, ABD Gıda ve İlaç Dairesi, MRG incelemesi için yönergeleri revize etti ve yetişkinler, çocuklar ve > 1 aylık bebekler için 8 Tesla'ya (T) kadar bir manyetik alana izin verildi (79). 1.5 T MRG sistemlerinde görüntüler yeterli uzaysal ve zamansal çözünürlük sağlasa da, artan sinyal-gürültü oranı (SNR) ve daha yüksek alan güçlü tarayıcılar tarafından elde edilen daha yüksek uzaysal çözünürlük nedeniyle artık çoğu

görüntüleme 3.0 T'de gerçekleştirilmektedir (80)(81). 3.0 T meme MRG'nin lezyon kontrastında azalma ile sonuçlanabilecek daha yüksek manyetik alan inhomojenitesi mevcuttur (82).

Meme MRG, özel bir meme yüzey koili ile gerçekleştirilmelidir. Standart bir protokolde, yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır. Lezyondaki kontrast maddenin kinetiğini ölçmek için genellikle dinamik kontrastlı (DCE), 3-boyutlu gradyan eko sekansı kullanılır. Çeşitli meme lezyonlarının kinetik özelliklerini ayırt etmek için dinamik çekim başına 40-120 saniyelik yüksek bir zamansal çözünürlük gereklidir. Ayrıca kenar özellikleri ve iç mimari gibi morfolojiyi değerlendirmek için yüksek uzaysal çözünürlük de gereklidir. Maksimum yoğunluk projeksiyonları (MIP'ler) yaygın olarak kontrastlanan dağılım paternlerini göstermek için oluşturulur. Kistler, fibroadenomlar ve lenf düğümleri gibi yapıları tanımlamak için genellikle prekontrast T2 ağırlıklı bir sekans elde edilir (83).

Biyolojik dokularda su moleküllerinin serbest hareketinin haritalanmasını sağlayan Difüzyon MRG, lezyon tespiti, malign ve benign lezyonlar arasında ayırım yapılması ve meme tümörlerinin prognostik biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi için oldukça faydalı bir ileri MR görüntüleme yöntemidir. Difüzyon MRG'nin benzersizliği, kontrast madde kullanmadan hücresel düzeyde tümör hücre yoğunluğunu ve mikro yapıyı veya mikro damar sistemini gözlemleyebilmesidir (84). Görünür difüzyon katsayısı (ADC), dokudaki su difüzyonunun bir ölçüsüdür ve difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) kullanılarak hesaplanabilir. ADC ölçümlerinin malign ve benign meme tümörlerini ayırt etmedeki önemini ve prognostik biyobelirteçlerle korelasyonu gösteren çok sayıda çalışma vardır (85)(86)(87).

Normal fibroglandüler doku genellikle kontrast uygulamasından sonra erken dönemde düşük düzeyde kontrastlanma ve zamanla kademeli, hafif bir kontrastlanma artışı gösterir. Menopoz öncesi kadınlarda memenin hormonal duyarlılığı nedeniyle, MRG'de kontrastlanma adet döngüsünün evresine göre değişir. Menstrüel siklusun 1. ve 4. haftalarında, kontrastlanma diffüz ya da fokal paternde, daha güçlü ve daha hızlı olabilir, Bu nedenle meme MRG'nin en iyi menstrüel siklusun ikinci haftasında yapılması önerilir. Meme başı areolar kompleksi yoğun kontrastlanabilir.

İletişim dilini standartlaştırmak için ACR tarafından Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) MRG sözlüğü geliştirilmiştir. ACR BI-RADS MRG sözlüğünün 2 ana tanımlayıcı kategorisi; morfoloji ve kontrastlanma kinetiği şeklindedir. Morfolojik olarak lezyonlar fokus, kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak ayrılır (Tablo 2) (88). Kontrastlanma kineği ise 2 fazda incelenir : başlangıç fazı ve geç faz (Tablo 3). Başlangıç fazında hızlı kontrastlanma sonrası kontrastın plato çizmesi ya da yıkanması malignite açısından şüphelidir; orta veya yavaş başlangıç fazından sonra persistan kinetik ise büyük oranda benigniteye işaret eder.

Tablo 2. Meme MRG’de lezyonların morfolojik tanımlayıcıları

ACR BI-RADS MRI sözlüğü : Morfolojik Tanımlayıcılar		
Fokus	Kitle	Kitlesel olmayan kontrastlanma
<5 mm Fokal kontrastlanma Malign ya da olası malign kitleye yakınlığı; T2 sinyali, kontrastlanma miktarı, kinetiği, sınır özelliklerine bakılarak ve varsa eski tetkiklerle kıyaslayarak karakterize edilirler.	<u>Sekil</u> Yuvarlak Oval Düzensiz	<u>Dağılım paterni</u> Fokal Lineer Segmental Bölgesel Multiple bölgesel Diffüz
	<u>Kontur</u> Düzgün Düzensiz	<u>İnternal kontrastlanma</u> Homojen Heterojen Kümeleşen nodüler Kümeleşen halkasal
	<u>İnternal kontrastlanma</u> Homojen Heterojen Rim Kontrastlanmayan septalar	

Tablo 3. Meme MRG’de kontrastlanma kinetik eğrileri

ACR BI-RADS MRI sözlüğü : Kinetik Eğri Tanımlayıcılar	
Başlangıç fazı (ilk 2 dakika)	Geç Faz
Hızlı	Wash out ya da tip 3
Orta	Plato ya da tip 2
Yavaş	Persistent ya da tip 1

Fokuslar, 5 mm'den küçük, kontrastlanan ve yer kaplayıcı lezyona uymayan meme lezyonlarıdır. Karakterize edilmeleri zordur. Fokuslar genellikle, fokal fibrokistik değişiklik, papillom, küçük fibroadenom veya meme içi lenf nodu gibi iyi huylu bir lezyondan kaynaklanır; nadiren de olsa bir fokal DKIS'yi veya küçük bir invaziv kanseri temsil edebilir.

Kitleler, T1A ve T2A görüntülerde karşılığı olan, fibroglandüler dokudan ayırt edilebilen 3 boyutlu yer kaplayıcı ve genelde 5 mm’den büyük lezyonlardır. Şekil, kontur ve kontrastlanma paternleri ile karakterize edilir.

Kontur değerlendirmesi, meme kitlesinin karakterizasyonunda yüksek pozitif prediktif değere (PPV) sahip en önemli özelliklerden biri olarak kabul edilir (89). Düzgün kenarlı kitlelerin %97-100 oranında iyi huylu olduğu bildirilmiştir (90)(91). Zayıf kontrastlanan, lobüle kitleler ve kontrast tutmayan septasyonları olan lobüle kitleler de genellikle benign olup ağırlıklı olarak fibroadenomu veya fibrokistik değişiklikleri temsil ettiği gösterilmiştir (92)(93). Fibroadenomların, fibrozis derecelerine ve memede hormonal uyarı olup olmadığına bağlı olarak kontrastlanması değişiklik gösterebilir. Miksoid fibroadenomlarda, kontrastlanma tipik olarak yoğundur, ancak geç faza kadar devam eder, bu da onu kanserde yaygın olarak görülen wash out paterninden farklı kılar. Homojen bir santral kontrastlanma paterni, fibroadenom gibi iyi huylu bir lezyon için yüksek bir prediktif değere sahip olabileceği gibi daha düşük ihtimalle invaziv kanser de olabilir. Tüm meme tümörlerinin %0.3-%1.0'ını oluşturan ve büyüyerek invaziv olma potansiyeline sahip olan filloid tümörlerde de kontrastlanmayan iç septasyonlar ve lobüle kontur görülebilir. Filloid tümörler daha heterojen iç yapıya sahip olma eğilimindedir (94)(95).

Kontrast madde sonrası erken dönemde rim paternde ve sentripedal (kontrast tutulumunun periferden başlayıp santrale doğru yayılması) kontrast tutulumu malignite açısından en spesifik bulgular arasında yer almaktadır (16). Düzensiz bir kitle ve spiküle kenar veya rim kontrastlanma malignite için yüksek PPV (%80-%100) ile ilişkilidir (91)(92).

Kitlesel olmayan kontrast tutulumu belirgin sınırları olmayan, kitle etkisi yaratmayan ve kontrastsız kesitlerde fibrogandüler dokudan ayırt edilemeyen lezyonlar için kullanılır. Kitlesel olmayan kontrastlanma, dağılım paterni, kontrastlanma paterni ve kontrastlanmanın her iki meme arasında simetrik veya asimetrik olmasına göre karakterize edilebilir. Dallanan bir duktusa uyan veya segmental tipteki, kaldırım taşına benzeyen 5 mm'den büyük ardışık nodüller şeklinde (clumped) ya da ardışık kümeleşen halka (clustered ring) kontrastlanma, instu duktal karsinom için oldukça anlamlı bulgular olup şüpheyile yaklaşılmalıdır.

Lineer kontrastlanma, genellikle meme ucuna doğru yayılan bir veya daha fazla kanala karşılık gelen kontrastlanma olup karsinom için şüphelidir. Lineer kontrastlanma, %26 ila %59 arasında değişen bir PPV ile kanser açısından şüpheli kabul edilir ve tüm DKIS'lerin %20 ila %62'sinde görülür (89)(96)(97).

Segmental kontrastlanma, tek duktal segmentin tutulumunu yansıtan, apeksi meme ucuna doğru uzanan üçgen veya koni şeklindeki kontrastlanmadır. Karsinom için %67 ila %100 arasında değişen yüksek bir PPV'ye sahiptir (98). Morakkabati-Spitz ve arkadaşları, MRG'de DKIS'nin en sık görülen bulgusunun segmental veya lineer kontrastlanma olduğunu ve hastaların %17'sinde mamogramda herhangi bir anormallik görülmediğinde bu özelliklerin görülebildiğini bildirmiştir. Meme MRG'de lineer veya segmental kontrastlanmanın genel prevalansının düşük olmasına rağmen, bu bulgunun intraduktal neoplastik değişiklikler için %96'lık yüksek bir özgüllüğe ve %34'lük orta düzeyde bir PPV'ye sahip olduğunu bulmuşlardır (99). Liberman ve arkadaşları ayrıca kitlesel olmayan lezyonlar arasında karsinom sıklığının en yüksek segmental kontrastlanmada (%67 karsinom) ve kümelenmiş lineer ve duktal kontrastlanmada (%31 karsinom) olduğunu bildirmiştir (100).

Bölgesel kontrastlanma, bir duktal dağılıma uymayan daha geniş bir alanı içerir ve

daha önce açıklanan paternlerle karşılaştırıldığında çevre dokulardan farklı değildir. Bölgesel kontrastlanma, görünüşte coğrafik veya düzensiz konturlu olabilir ve konveks sınırları yoktur. Fibrokistik değişiklikler gibi iyi huylu bir lezyonla ilişkili olması daha muhtemel olan normal veya patolojik değişikliği temsil edebilir. Van den Bosch ve arkadaşları tarafından bildirilen küçük bir seride, fibrokistik değişiklikler 14 hastanın 6'sında (%43) bölgesel dağılım paterninde kontrastlanmıştır (101). Ancak Schnall ve arkadaşları, bölgesel kontrastlanmada %21 kanser olasılığı olduğunu bildirmiştir (89).

Multiple bölgesel kontrastlanma, duktal dağılıma uymayan ve normal dokular veya yağ ile ayrılmış daha geniş hacimde birden fazla doku kontrastlanmalıdır. Diffüz kontrastlanma, memenin fibroglandüler dokusu boyunca ortaya çıkan geniş çapta ve eşit olarak dağılmış kontrastlanma olarak tanımlanır. Multiple bölgesel kontrastlanma ve diffüz kontrastlanma, iyi huylu proliferatif değişikliklerin daha karakteristik özelliğidir. Multifokal karsinom da böyle bir görünüm sergileyebilmesine rağmen, bu bulgular neredeyse her zaman tek taraflıdır (101).

Homojen kontrastlanma, birleşik, uniform bir kontrastlanmadır; heterojen kontrastlanma, normal meme parankimi veya yağ alanlarıyla ayrılmış, rastgele bir düzende homojen olmayan kontrastlanmadır. Kümeleşen nodüler ve kümeleşen halkasal kontrastlanma sıklıkla maligniteye işaret eden kitlesel olmayan kontrastlanma paternleridir. (94)(98).

Kümeleşen nodüler kontrastlanma, birleşik gibi görünebilen bir parke taşı benzer şekilde kontrastlanan kitlelerin veya odakların toplamını ifade eder ve bu patern DKIS için şüphelidir. Liberman ve arkadaşları, kümeleşen kontrastlanmanın karsinom için %41'lik bir PPV'ye sahip olduğunu gösterdi. Kümeleşen kontrastlanma paternine sahip kanserlerin %89'u DKIS idi (100).

Simetri, kitlesel olmayan kontrastlanmanın daha iyi karakterizasyonu için yardımcıdır. Simetrik kontrastlanma, her iki memede de ayna görüntüsü şeklinde kontrastlanmadır. Asimetrik kontrastlanma, bir memede diğerine kıyasla daha belirgin olan kontrastlanmayı ifade eder. Herhangi bir dağılımda bilateral simetrik, kitlesel olmayan kontrastlanma, genellikle benign lezyonlarla ilişkilidir (81).

Kinetik eğriler (zaman sinyal intensite eğrileri), lezyonun zaman içindeki temporal kontrastlanma özelliklerine dayanır ve kontrast madde sonrası dokuda zaman içerisinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini gösterir. Bu eğrilerin elde edilebilmesi için kontrast madde enjeksiyonu sonrasında memenin en az birkaç defa görüntülenmesi ve zamanlamanın uygun olması için her sekansın 2 dakika veya daha kısa sürmesi gerekir. Bu eğrileri çizdirirken ROI (region of interest) lezyonun en çok kontrastlanan alanlarına yerleştirilerek birden fazla ölçüm yapılmalıdır. En kuşkulu tipteki eğri esas kabul edilir. Kinetik eğriler iki aşamada değerlendirilir. Bunlar bolus enjeksiyon sonrası erken dönem sinyal artış hızı ve geç dönemde sinyal intensitesinde görülen değişiklikler şeklindedir.

İlk kontrastlanma aşaması, kontrast enjeksiyonundan sonraki ilk 2 dakika içinde sinyal yoğunluğundaki artışı ifade eder. Erken dönemde sinyal artışı yavaş (<%50), orta hızda (%50-100) veya hızlı (>%100) olabilir. 2-3 dakika içinde kontrastlanma hızı zirveye ulaştıktan sonra geç kontrastlanma fazı başlar ve persistant (sürekli artan), plato (noktasından sonra sabit kalan) veya azalan (wash-out) olarak tanımlanır. Kuhl ve arkadaşları giderek sinyal artışı görülen eğrileri tip 1, plato şeklindekileri tip 2 ve 'washout' görülenleri tip 3 olarak gruplandırmışlardır. Tip 1 eğri paterninin benign, tip 3 paterninin malign ve tip 2 paterninin ise hem benign hem malign lezyonlarda görülebileceği bildirmiştir. Kinetik analizin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %83 olarak belirlenmiştir (102).

Kitlesel olmayan kontrastlanmada diffüz kontrastlanma paternine sahip ILK, muhtemelen zayıf anjiyojenik aktivite ile bağlantılı olarak zayıf ve persistan kontrastlanma kinetiği (sözde "iyi huylu") sergileyebilir (81)(103). Bu nedenle, kitlesel olmayan kontrastlanma için kontrastlanma kinetiği dikkatle ve morfolojik özellikler ile birlikte yorumlanmalı ve yalnızca hızlı kontrastlanma ve wash out paterni gösteren lezyonlarda ayırıcı tanı için güvenle kullanılmalıdır. Benzer şekilde, kontrastlanma kinetiği modelleri DKIS tanısı için güvenilir değildir; DKIS'nin sadece yaklaşık %70'i, değişken geç faz kontrastlanma paternleri ile başlangıç fazında hızlı kontrastlanma sergiler (81).

Meme MRG'nin sınırlılıkları ve dezavantajları arasında yüksek maliyet, çekim süresinin uzun olması ve zor ulaşılabilirlik, kontrast madde gerekliliği sayılabilir. Kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği durumunda ve hamile kadınlarda dikkatli olunmalı,

ayrıntılı klinik sorgulanmalı ve çekim için vaka bazında değerlendirme yapılmalıdır. MRG uyumlu olmayan kalp pili, oküler fragmanlar, anevrizma klipsi gibi metalik implantlar bulunan ya da demir pigmentleri içeren dövme veya kalıcı makyaj malzemesi kullanan hastalarda meme MRG kontraendikedir. Klostrofobisi olan, uzun süre pron pozisyonunda yatamayacak ve aşırı obezite durumlarında tetkik gerçekleştirilemeyebilir (104).

2.4.6. Radyomik analiz

Radyomik; klinik karar destek sistemlerinde teşhis, prognoz ve tahmin doğruluğunu iyileştirmek için, standart medikal görüntülerden verilerin çıkarılmasını sağlayan, kantitatif görüntü özelliklerinin yüksek verimli madenciliğidir (105). Radyomiklerde, tümör patofizyolojisi ile ilgili bilgileri içeren dijital olarak şifrelenmiş tıbbi görüntüler, incelenebilir yüksek boyutlu verilere dönüştürülür. Bu bilgiler, nicel görüntü analizleri yoluyla kullanılabilir ve tıbbi karar vermeyi iyileştirmek için klinik karar destek sistemleri (CDSS) aracılığıyla kullanılabilir.

Radiomik, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile elde edilen görüntülerin numerik özellikleri üzerinde çalışan bir bilim alanı olarak ortaya çıkmıştır. Örneğin bir hastadan alınan kesitsel bir görüntüleme milyonlarca vokselle içerebilir. Bu voksellerde normal ya da tümöral dokunun yapısını, boyutunu, şeklini, dokusunu tanımlayan yüzlerce nitelik (feature) mevcuttur. Bütün bu veriler bir klinik sonuçla ilişkilendirilmeye çalışılmaktadır. Radiogenomik ise radiomik veriyi aynı zamanda genetik verilerle ilişkilendirmeye çalışan ve amacı kanserin genotipi ile görüntüleme fenotipi arasındaki ilişkiyi belirlemek olan bir bilim alanıdır.

Radiomik araştırmalarında öncelikle iki ya da üç boyutlu bir radyografik görüntüleme yöntemi (MRG, BT, Mamografi vb.) ile görüntü elde edilir. Daha sonra elde edilen görüntü üzerinde ilgili bölgeye ROİ (Region of Interest) kullanılarak segmentasyon uygulanır. Bu ilgilenilen bölge, uygulamaya bağlı olarak lezyon dokusu veya normal bir doku olabilir. Segmentasyon işlemi radyoloji uzmanları tarafından manuel olarak ya da

segmentasyon yazılımları tarafından otomatik olarak yapılabilir.

Radiomik nitelik çıkarımı (feature extraction) görüntülerin numerik özelliklerinden, gri yoğunluk seviyelerine, inter-voksel ilişkisine, şekil vb. özelliklerine göre gerçekleştirilir. Bu adım, istatistiksel, filtreleme ve morfolojik analize dayalı olarak çok sayıda radyomik özellik üretir ve yüksek boyutlu bir özellik uzayı oluşturur.

Öznitelik seçimi aşaması değerli niteliklerin seçim aşamasıdır. Çıkarılan çok sayıda özneliğin hepsi yararlı değildir. Araştırılan konu ile ilgili olarak sonuca etki eden en ilgili özellikleri seçmek için özellik seçimi aşaması gereklidir ve gereksiz özellikler ortadan kaldırılmalıdır. Sınıflandırma doğruluğunu etkileyebilecek değerli nitelik grubu seçilerek araştırmaya devam edilir. Öznitelik seçimi ile veri azaltımı ilgili özellikleri tanımlayarak veya otomatik regresyon analizi kullanılarak yapılabilir. Bu yöntemler girdi boyutunu ve parametre sayısını azaltmaları, ilgisiz veriyi yok etmeleri gibi özellikleriyle makine öğrenmesi algoritmalarının daha hızlı çalışmalarına ve daha başarılı sonuçlar elde etmelerine olanak sağlarken matematik problemini basitleştirerek fazla uydurma riskini azaltır.

MRMR algoritması, veri özellikleri arasındaki öncelikli sıralamayı belirlemek için kullanılan bir özellik seçim algoritmasıdır. MRMR, Minimum Redundancy Maximum Relevance (Minimum Kısıtlılık, Maksimum İlgili) kelimelerinin baş harflerinden oluşan bir kısaltmadır. Bu algoritma, çok değişkenli veri setlerindeki özellikleri seçmek için kullanılır. MRMR algoritması, iki ana kavram olan "minimum kısıtlılık" ve "maksimum ilgili" kavramlarına dayanır. Minimum kısıtlılık, seçilen özelliklerin birbirleriyle mümkün olan en az korelasyona sahip olmasını sağlar. Maksimum ilgili ise, seçilen özelliklerin hedef değişken ile mümkün olan en yüksek korelasyona sahip olmasını sağlar. MRMR algoritması, özellik seçiminde bir araya getirilen iki aşamalı bir yaklaşım kullanır. İlk aşamada, minimum kısıtlılık kriterine göre veri özellikleri arasındaki korelasyonlar analiz edilir ve en az korelasyona sahip özellikler belirlenir. İkinci aşamada, maksimum ilgili kriterine göre, hedef değişkenle en yüksek korelasyona sahip özellikler belirlenir. MRMR algoritması, özellik seçiminde başarılı sonuçlar veren bir yöntem olarak kabul edilir. Bu algoritma, makine öğrenmesi ve veri madenciliği gibi birçok alanda kullanılır. MRMR algoritması, özellik sayısını azaltarak veri boyutunu azaltmak ve model performansını

artırmak için kullanılabilir.

ANOVA, özellik seçimi için de kullanılabilir. Özellik seçimi, veri kümesindeki gereksiz özelliklerin çıkarılması veya daha az sayıda özelliğin kullanılması ile model performansının artırılmasıdır. ANOVA, özellik seçimi için bir kriter olarak kullanılabilir. Özellik seçimi için ANOVA, farklı grupların ortalamaları arasındaki farklılıkları ve bu farklılıkların tesadüfen mi yoksa gerçekten anlamlı mı olduğunu belirleyen bir yöntemdir. ANOVA, her özelliğin gruplar arasındaki varyansını hesaplar ve bunun yanı sıra, tüm özelliklerin gruplar arasındaki toplam varyansını da hesaplar. Özelliklerin sınıflandırmadaki etkisini belirlemek için, her özelliğin F istatistiği hesaplanır. F istatistiği, gruplar arasındaki varyansın, gruplar içindeki varyansın nispeten büyük olması durumunda büyük bir değer alır. Özellik seçimi için ANOVA, F istatistiği değeri yüksek olan özellikleri seçer ve bu özelliklerin sınıflandırmadaki etkisini belirler. Bu şekilde, veri kümesindeki gereksiz özelliklerin çıkarılması veya daha az sayıda özelliğin kullanılması ile model performansının artırılması sağlanabilir. Özellik seçimi için ANOVA'nın avantajlarından biri, çok sayıda özellik içeren veri kümelerinde de etkili olmasıdır. Ancak, ANOVA'nın bir dezavantajı, özellikler arasındaki bağımlılıkları göz ardı etmesidir. Bu nedenle, ANOVA ile seçilen özelliklerin bağımlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.

ReliefF, özellik seçimi için kullanılan bir algoritmadır ve özellikle sınıflandırma problemlerinde kullanılır. ReliefF, özelliklerin önem sıralamasını belirlemek için kullanılır ve bu şekilde veri boyutunu azaltmak ve model performansını artırmak için kullanılabilir. ReliefF algoritması, rastgele örnekler seçerek ve özellikleri karşılaştırarak çalışır. Algoritma, bir özellik ile ilgili bir ağırlık değeri hesaplar ve bu değer, özelliğin sınıflandırma performansındaki etkisini belirler. ReliefF algoritması, iki farklı ağırlık değeri hesaplar: "kendine benzer" ve "farklı olan". Bir özellik için "kendine benzer" ağırlık değeri, o özelliğin rastgele seçilen benzer örnekler ile karşılaştırılması sonucunda elde edilir. Bu, bir özelliğin benzer örneklerden ne kadar farklı olduğunu ölçer. Özelliğin sınıflandırmadaki etkisi, benzer örnekler arasındaki farklılık miktarı ile orantılıdır. Bir özellik için "farklı olan" ağırlık değeri, o özelliğin rastgele seçilen farklı sınıflara ait örnekler ile karşılaştırılması sonucunda elde edilir. Bu, bir özelliğin farklı sınıflardaki örneklerden ne kadar farklı olduğunu ölçer. Özelliğin sınıflandırmadaki etkisi, farklı sınıflar arasındaki farklılık miktarı ile orantılıdır. ReliefF algoritması, özelliklerin sınıflandırmadaki etkisini

hesaplamak için çok sayıda örnek kullanır ve bu sayede daha doğru sonuçlar elde eder. ReliefF algoritması, özellik sayısını azaltarak veri boyutunu küçültmek için kullanılabilir ve aynı zamanda model performansını artırmak için de kullanılabilir

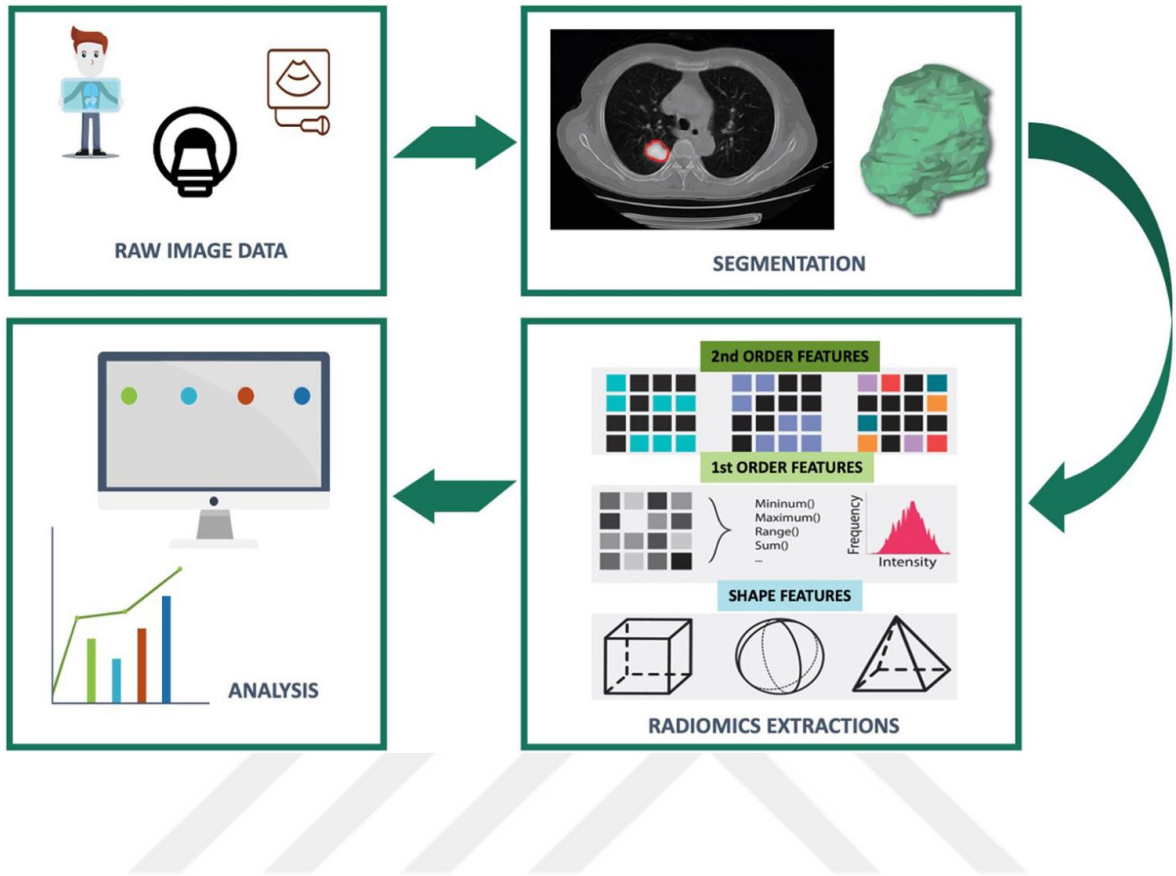
Son aşama olarak, model, eğitim verisi ile bir sınıflandırma işlemine girer. Örneğin kötü huylu tümörü iyi huylu tümörlerden ayırma veya hayatta kalma gibi özelliklerin kullanıcı tarafından tanımlandığı şekilde sınıflandırılmasını içerir (106). Nihai modelin tahmini performansı, ayrı bir veri seti üzerinde ve ideal olarak bir harici doğrulama seti kullanılarak test edilmelidir. Aslında, model genelleştirilebilir olmalıdır, yani görüntü seçimi ve görüntü elde etme yanlılığından kaçınmak için yalnızca eğitim verilerine değil aynı zamanda seçilmemiş verilere de etkili bir şekilde uygulanabilmelidir.

Grid search optimization, makine öğrenmesinde model hiperparametrelerinin en iyi değerlerini belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, tüm hiperparametre kombinasyonlarını deneyerek en iyi sonucu veren hiperparametre değerlerini bulur.

Grid search, hiperparametrelerin değerlerinin belirli aralıklarda belirlenmesiyle birlikte kullanılır. Örneğin, bir modelin hiperparametreleri arasında bir dizi farklı değer seçilir ve bu değerler, belirli bir aralıkta eşit aralıklarla bölünür. Daha sonra, tüm bu hiperparametre kombinasyonları için model eğitilir ve performans ölçütleri, örneğin doğruluk oranı, k-fold çapraz doğrulama veya başka bir ölçüt kullanılarak değerlendirilir. Sonunda, grid search, modelin en iyi performansını veren hiperparametre değerlerini belirleyen bir sonuç matrisi oluşturur. Bu matris, daha sonra modelin optimize edilmiş hiperparametreleriyle tekrar eğitilerek kullanılabilir.

Grid search optimization, manuel olarak hiperparametrelerin ayarlanmasından daha etkili bir yöntemdir ve makine öğrenmesinde sıklıkla kullanılan bir tekniktir (107).

Resim 4. Radyomik algoritma (108)



Klinik görüntülerden farklı türde özellikler elde edilebilir. Kalitatif öznitelikler, radyoloji sözlüğünde lezyonları tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kantitatif öznitelikler, matematiksel algoritmaları uygulayan yazılımlar tarafından görüntülerden çıkarılan tanımlayıcılardır. Farklı karmaşıklık seviyeleri sergilerler ve ilk olarak lezyon şeklinin ve voksel yoğunluğu histogramının, ikinci olarak voksel seviyesindeki yoğunluk değerlerinin uzaysal düzenlemesinin özelliklerini (texture) ifade ederler. Doğrudan görüntülerden veya farklı filtreler veya görüntülere değişik dönüşümler uygulandıktan sonra (örneğin dalgacık dönüşümü-wavelet transform) çıkarılabilirler. Kantitatif özellikler aşağıda belirtilen bazı alt gruplara ayrılır:

Şekil özellikleri; ROI şeklini ve geometrik özelliklerini (hacim, farklı ortogonal yönler boyunca maksimum çap, maksimum yüzey, tümör kompaktlığı ve küresellik gibi) tanımlar. Örneğin, spiküler bir tümörün yüzey-hacim oranı, benzer hacme sahip yuvarlak bir tümörünkinden daha yüksek değerler gösterecektir (109).

Birinci seviye özellikler; uzamsal ilişkilerle ilgilenmeden bireysel voksel değerlerinin dağılımını tanımlar. Bunlar görüntüdeki voksel yoğunluklarının ortalama, medyan, maksimum, minimum değerlerini ve bunların çarpıklığını (skewness), basıklığını (kurtosis), tekdüzeliğini ve rastgeleliğini (entropi) bildiren histogram tabanlı özelliklerdir (109).

İkinci seviye özellikler; komşu vokseller arasındaki istatistiksel karşılıklı ilişkilerin hesaplanmasıyla elde edilen dokusal özellikleri içerir. Voksel yoğunluklarının uzaysal düzeninin ve dolayısıyla lezyon içi heterojenliğin bir ölçüsünü sağlarlar. Bu tür özellikler, sabit bir yön boyunca önceden belirlenmiş bir mesafede aynı yoğunluktaki voksellerin insidansını ölçen gri seviyeli birlikte oluşum matrisinden (GLCM - grey-level co-occurrence matrix) türetilir veya sabit yönler boyunca aynı yoğunluğa sahip ardışık vokselleri ölçen Gri seviyeli çalışma uzunluğu matrisinden (GLRLM - Grey-level run-length matrix) türetilir (110)(111).

Yüksek seviye özellikler; görüntülere filtreler veya matematiksel dönüşümler uygulandıktan sonra istatistiksel yöntemlerle elde edilir; örneğin, tekrarlayan veya tekrar etmeyen kalıpları belirlemek, gürültüyü bastırmak veya ayrıntıları vurgulamak amacıyla. Bunlar, fraktal analiz, Minkowski fonksiyonelleri, dalgacık dönüşümü ve giderek daha kaba doku desenlerine sahip alanları çıkarabilen Gauss filtreli görüntülerin Laplacian dönüşümlerini içerir.

Radyomik analizler tümör bölgelerinde, metastatik lezyonlarda ve normal dokularda yapılabilir. Radyomik nicel özellikler, tıbbi görüntüleri girdi olarak kabul eden özel yazılımlar tarafından hesaplanabilir. Bu özel görev için geliştirilmiş birçok aracın kullanım açısından kullanıcı dostu olmasına ve hesaplama süresi açısından iyi performans göstermesine rağmen, girdi verilerinin kalitesini dikkatli bir şekilde kontrol etmek, güvenilir ve sağlam bir çıktıyı garanti etmek için en uygun parametreleri seçmek hala zordur. Çıkarılan öznel özelliklerin kalitesi, bunların klinik verilerle ilişkisi ve ayrıca bunlardan türetilen model, görüntü elde etme, işleme ve segmentasyon türünden etkilenebilir (109)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olgu seçimi

Eylül 2013-Ağustos 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Meme Görüntüleme Ünitesi'nde kontrastlı mamografi yapıp kitle tespit edilen ve sonrasında benign ya da malign kesin tanı alan 145 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışma ile ilgili yerel etik kurul onayı ve hasta dosya bilgilerinin kullanılabilmesi için başhekimlik izini alındı. Tüm olgular çekim öncesi yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı onam alındı. Kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği, gebelik gibi çekim için kontraendikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.Kontrastlı mamografi tekniği

Tüm hastaların çekimleri Meme Görüntüleme Ünitemizde bulunan GE Senographe Essential tam alan dijital mamografi cihazı ile yapıldı.

İlk olarak olgulara antekübital fossadan 22-gauge iğne ile damar yolu açıldı. İyotlu kontrast madde 1.5 ml/kg, minimum 50 ml, maksimum 120 ml dozunda, 3 mL/sn hızında otomatik enjektör ile intravenöz olarak verildi. Enjeksiyondan sonra 2. dakikada çekime patolojik memenin kranio-kaudal (CC) grafisi ile başlandı. Sonrasında art arda karşı meme CC ve mediolateral-oblik (MLO) grafisi ve patolojik meme MLO grafisi alındı. Bu standart çekimin ardından 6. dakika civarında patolojik meme CC grafisi tekrarlandı. Çekimden, toplam beş adet standart mamografi görüntülerinin eşdeğeri düşük kV mamogramlar ile düşük ve yüksek kV'li görüntülerin işlenmesi ile cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulan kontrastlanmanın görülebildiği beş adet çıkartım/rekombinant görüntü elde edildi.

3.3.Radyomik analiz

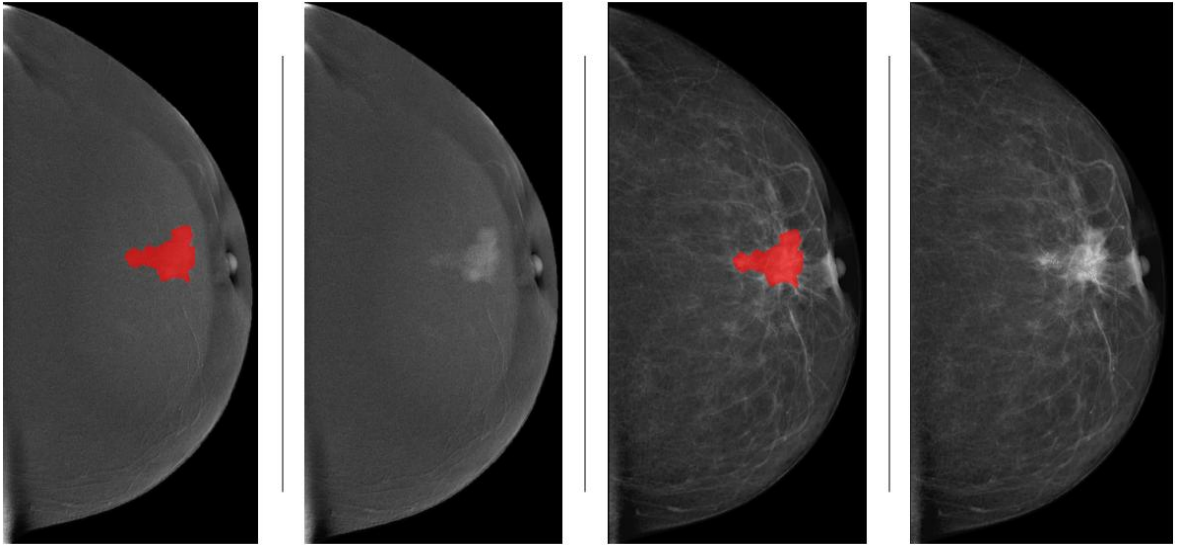
3.3.1. Değerlendirme

Kontrastlı mamografi görüntüleri, meme görüntüleme konusunda 20 ve 3 yıllık tecrübeye sahip iki radyolog tarafından mamografi iş istasyonunda değerlendirildi. Her hasta için lezyonun boyutu ve histopatolojik tipi kaydedildi.

3.3.2. Segmentasyon

Tüm hastaların görüntüleri DICOM formatında kaydedildi ve verietü oluşturuldu. Sonrasında görüntüler açık kaynaklı görüntü işleme aracı ITK-SNAP'e yüklendi. Radyomik analiz için, meme görüntülemeye 3 yıllık deneyime sahip radyolog, sadece kitleyi içine alacak şekilde manuel olarak kitle sınırlarını çizdi. Bu segmentasyon işlemi düşük enerjili ve rekombinant CC veya MLO görüntülerin tamamına uygunlandı.

Resim 5. malign biyopsi tanı kitle düşük enerjili ve rekombinant görüntüler üzerinde sadece kitleyi içerecek şekilde, sınır özelliklerine dikkat ederek en küçük dörtgensel ROİ ile çizildi



3.3.3. Öznitelik çıkarımı

Radyomik özelliklerin çıkarılması, bir açık kaynak platformu olan PyRadiomics python paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Pyradiomics, radiomik özelliklerinin 2D ve 3D görüntülerden ve ikili maskelerden çıkarılması için açık kaynaklı bir pakettir

Çalışmada görüntülere herhangi bir ön işlem uygulanmamış ve 102 radyomik öznitelik çıkarılmıştır. Çalışma kapsamında elde edilen radyomik öznitelikler ve kullanılan matrisler şunlardır. Şekil tabanlı özellikler, birinci derece özellikler, Gri Düzey Eş Yerleşim Matrisi (GLCM), Gri Düzey Çalışma Uzunluğu Matrisi (GLRLM), Gri Düzeyli Boyut Bölge Matrisi (GLSZM), Gri Düzey Bağımlılık Matrisi (GLDM) ve Komşu Gri Ton Farkı Matrisi (NGTDM).

Tablo 4. Radiomic öznitelikler. Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM), Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), Gray Level Dependence Matrix (GLDM)

Birinci derece öznitelikler	Şekil öznitelikleri (2B)	GLCM	NGTDM
Mean Median Entropy Minimum Maximum Kurtosis Skewness Uniformity Energy TotalEnergy Range Mean Absolute Deviation Robust Mean Absolute Deviation Root Mean Squared 10 Percentile 90 Percentile Variance Interquartile Range	Mesh Surface Pixel Surface Perimeter Perimeter to Surface ratio Sphericity Maximum 2D diameter Major Axis Length Minor Axis Length Elongation	Autocorrelation Cluster Prominence Cluster Shade Cluster Tendency Contrast Correlation Difference Average Difference Entropy Difference Variance Id Idm Idmn Idn Imc1 Imc2 Inverse Variance Joint Average Joint Energy Joint Entropy MCC Maximum Probability SumAverage SumEntropy SumSquares	Busyness Coarseness Complexity Contrast strength
GLSZM	GLRLM	GLDM	
Small Area Emphasis Large Area Emphasis Gray Level NonUniformity Gray Level NonUniformity Normalized Size Zone NonUniformity Size Zone NonUniformity Normalized Zone Percentage Gray Level Variance Zone Variance Zone Entropy Low Gray Level Zone Emphasis High Gray Level Zone Emphasis Small Area Low Gray Level Emphasis Small Area High Gray Level Emphasis Large Area Low Gray Level Emphasis Large Area High Gray Level Emphasis	Short Run Emphasis Long Run Emphasis Gray Level NonUniformity Gray Level NonUniformity Normalized Run Length NonUniformity Run Length NonUniformity Normalized Run Percentage Gray Level Variance Run Variance Run Entropy Low Gray Level Run Emphasis High Gray Level Run Emphasis Short Run Low Gray Level Emphasis Short Run High Gray Level Emphasis Long Run Low Gray Level Emphasis Long Run High Gray Level Emphasis	Small Dependence Emphasis (SDE) Large Dependence Emphasis (LDE) Gray Level Non-Uniformity (GLN) Dependence Non-Uniformity (DN) Dependence Non-Uniformity Normalized (DNN) Gray Level Variance (GLV) Dependence Variance (DV) Dependence Entropy (DE) Low Gray Level Emphasis (LGLE) High Gray Level Emphasis (HGLE) Small Dependence Low Gray Level Emphasis (SDLGLE) Small Dependence High Gray Level Emphasis (SDHGLE) Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE) Large Dependence High Gray Level Emphasis (LDHGLE)	

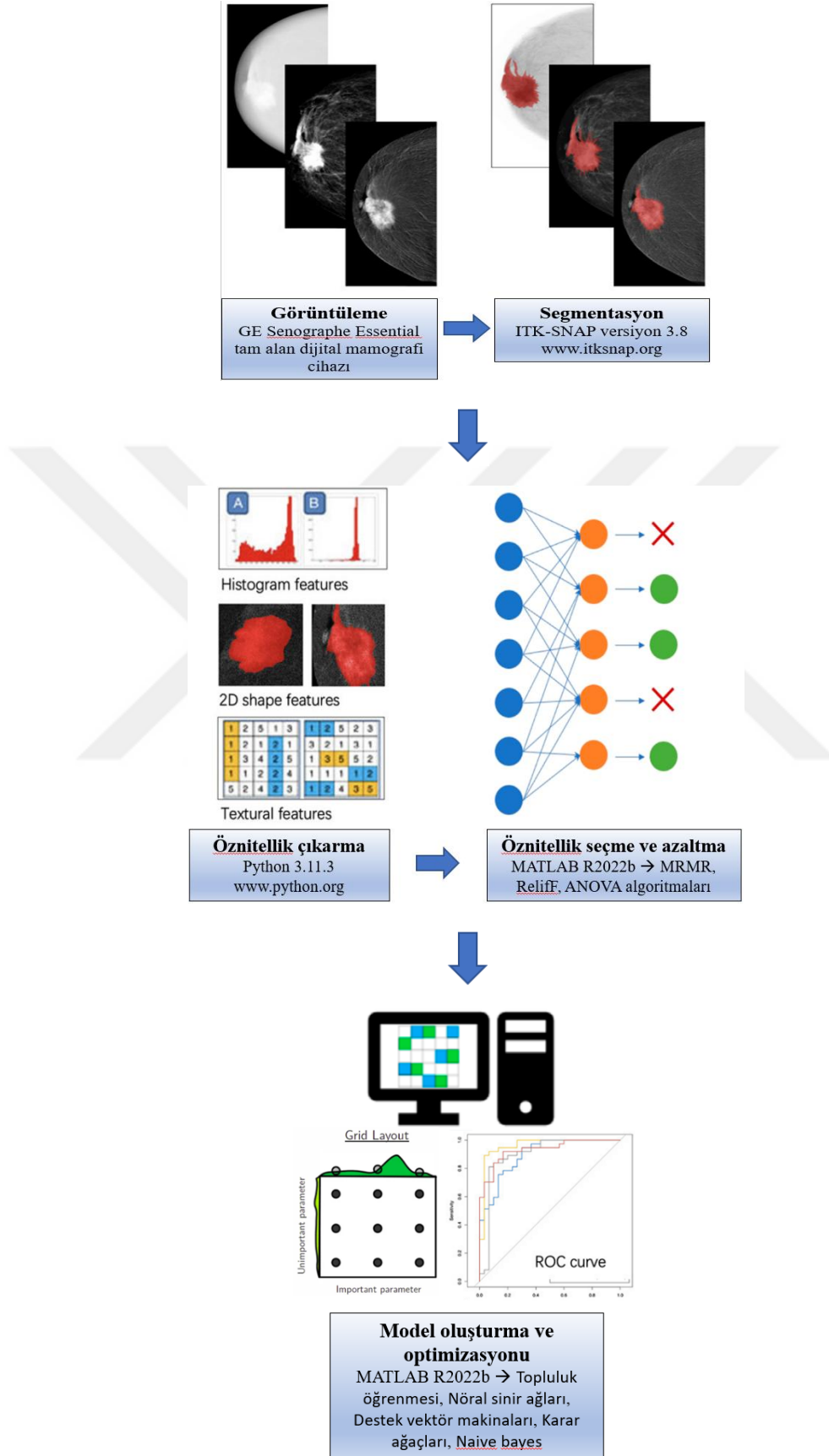
3.3.4. Öznitelik seçimi/azaltma

Öznitelik azaltmak için, MATLAB yazılımında bulunan MRMR, ReliefF ve ANOVA algoritmaları kullanıldı. Her algoritma, her özellik için bir önem skoru ve sıralaması oluşturdu. Her algoritma için en yüksek skora sahip 10 öznitelik seçildi. Ortak öznitelikler de dikkate alındığında rekombinant görüntüler için toplamda en değerli 22, düşük enerjili görüntüler için toplamda en değerli 25 öznitelik seçilmiş oldu.

3.3.5. Sınıflandırma ve modelin optimizasyonu

Farklı sınıflandırıcılar, öznitelik alt kümelerini değişik şekillerde seçen sıralı bir ileri öznitelik seçim algoritması geliştirerek iyi huylu ve kötü huylu ROI'leri ayırt etmek için eğitildi. Tüm analizler için MATLAB R2022b (MathWorks, Inc., Natick, MA, ABD) yazılımı kullanıldı. Veri setinin %75'i eğitim için, % 25'i test rastgele için ayrılmıştır. Veri kümesi bölünmesi eğitim aşamasından önce yapılmıştır. Denetimli makine öğrenimi sınıflandırıcıları, topluluk öğrenmesi, karar ağaçları, naive bayes, destek vektör makineleri ve nöral sinir ağları algoritmalarını içeriyordu (Tablo 5). Sınıflandırma işlemi, 10 katlı çapraz doğrulama (10 fold Cross validation) kullanılarak yapıldı. Performans değerlendirmesi için hem düşük enerjili ve hem de rekombinant görüntüler için ayrı ayrı karışıklık matrisi üzerinden sırasıyla eğri altında kalan alan (AUC), doğruluk, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. En iyi model, en yüksek AUC ve doğruluk değerleri dikkate alınarak seçildi.

Resim 6. Radyomik analizimizin şematik gösterimi



Tablo 5. Denetimli makine öğrenmesi sınıflandırıcıları, model hiperparametreleri ve optimizasyonu

Her sınıflandırıcı için yapılandırma ayarları		
Model tipi	Model hiperparametreleri	Model optimizasyonu
Topluluk öğrenmesi	Ensemble method: GentleBoost; Maximum number of splits:23; Number of learners: 210; Learning rate: 0,46416	Optimizer: Grid search; Number of grid division: 10; Training time limit: true; Maximum training time in seconds: 300
Nöral sinir ağları	Number of fully connected layers: 2; Activation: Sigmoid; Regularization strength (Lambda): 3.4364e-08; Standardize data: Yes; First layer size: 45; Second layer size: 7	Optimizer: Grid search; Number of grid division: 10; Training time limit: true; Maximum training time in seconds: 300
Destek vektör makinaları	Kernel function: Linear; Box constraint level: 100; Multiclass method: One-vs-All; Standartize data: Yes	Optimizer: Grid search; Number of grid division: 10; Training time limit: true; Maximum training time in seconds: 300
Karar ağaçları	Preset: Optimizable Tree; Maximum number of splits: 82; Split criterion: Maximum deviance reduction; Surrogate decision splits: off	Optimizer: Grid search; Number of grid division: 10; Training time limit: true; Maximum training time in seconds: 300
Naive bayes	Preset: Optimizable Naive Bayes; Distribution name: Kernel; Kernel type: Gaussian; Support: Unbounded	Optimizer: Grid search; Number of grid division: 10; Training time limit: true; Maximum training time in seconds: 300

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Bu çalışma Eylül 2013-Nisan 2021 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji AD'da tanısal amaçlı kontrastlı mamografi çekimi yapılan ve şüpheli kitlesine yönelik kesin tanısı olan 145 olgu ile yürütüldü. Tek memesinde birden fazla ya da her iki memesinde de ROI çizimi yapılan hastalar mevcut olup toplamda 164 ROI çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri Tablo 6'da sunuldu. Tüm kitlelerin %44,5'i (73 tane) benign, %55,5'i (91 tane) malign tanılı idi. Benign grupta hastaların yaşı ortalama $48,1 \pm 9,5$ ve malign grupta $49,9 \pm 10,5$ 'di.

Tablo 6. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Kesin tanılar (n=164)	Benign	73	44,5
	Malign	91	55,5
Yaş (n=164)	40 yaş altı	19	26,0
	40-49 yaş arası	20	27,4
	50-59 yaş arası	22	30,1
	60 ve üzeri	12	16,4
	Ortalama $\pm$ SS= $48,1 \pm 9,5$; Ortanca= 49; Minimum= 30; Maksimum= 65		
	40 yaş altı	16	17,6
	40-49 yaş arası	28	30,8
	50-59 yaş arası	25	27,5
	60 ve üzeri	22	24,2
	Ortalama $\pm$ SS= $49,9 \pm 10,5$; Ortanca= 50; Minimum= 26; Maksimum= 75		

Tablo 7'de kesin tanılar ve lezyon boyutları gösterilmiştir. Benign grupta takipte stabil (%41), mastit (%15) ve papillomlar (%11) sıklığı. Malign grupta ise invazif duktal karsinom (IDK) en fazlaydı (%57). Kitlelerin boyut ortalaması benign grupta $23,2 \pm 20,6$ mm, malign grupta $35,7 \pm 21,5$ mm olarak bulundu.

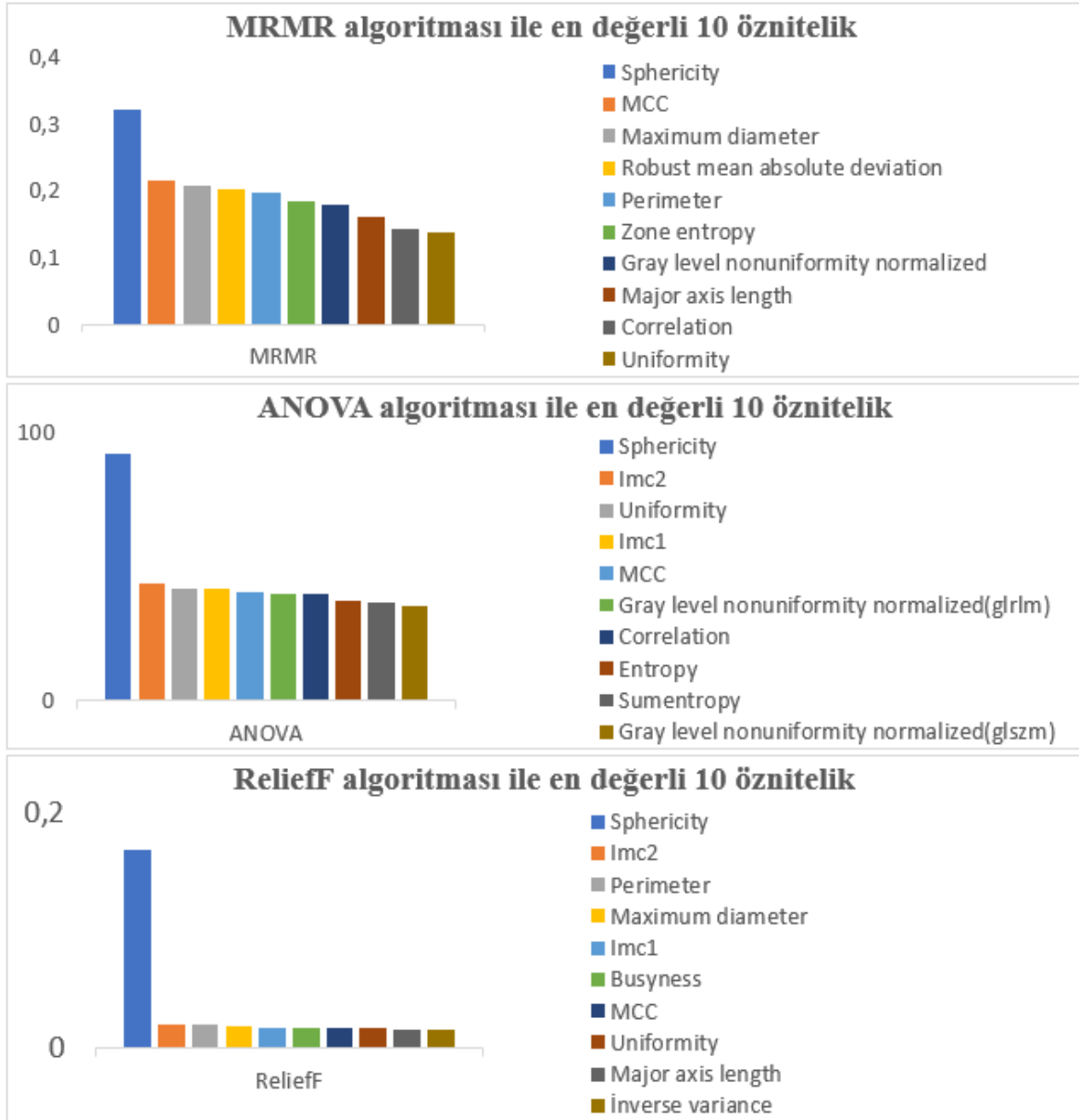
Tablo 7. Kitle boyut ve tanıları

Özellik		Sayı	Yüzde	
Kesin tanı (n=164)	Benign	Fibroadenom	2	2,7
		Papillom	8	11,0
		Mastit	11	15,1
		Fibrokistik hastalık	2	2,7
		Epitelyal hiperplazi	2	2,7
		Takipte stabil	30	41,1
		Diğer benign	18	24,7
	Malign	İnvasive duktal karsinom (IDK)	52	57,1
		İnvasive lobular karsinom (ILK)	8	8,8
		IDK+ILK	4	4,4
		IDK+Duktal karsinoma in situ	14	15,4
		Diğer malign	13	14,3
Maksimum tümör boyutu (n=164)	Benign	10 mm ve altı	28	38,4
		11-20 mm	16	21,9
		21-30 mm	11	15,1
		31-40 mm	8	11,0
		41-50 mm	3	4,1
		51 mm ve üzeri	7	9,6
	Ortalama±SS= 23±20 mm; Ortanca= 18 mm; Minimum= 4 mm; Maksimum= 90 mm			
	Malign	10 mm ve altı	3	3,3
		11-20 mm	17	18,7
		21-30 mm	31	34,1
		31-40 mm	15	16,5
		41-50 mm	9	9,9
		51 mm ve üzeri	16	17,6
	Ortalama±SS= 36±22 mm; Ortanca= 28 mm; Minimum= 10 mm; Maksimum= 95 mm			

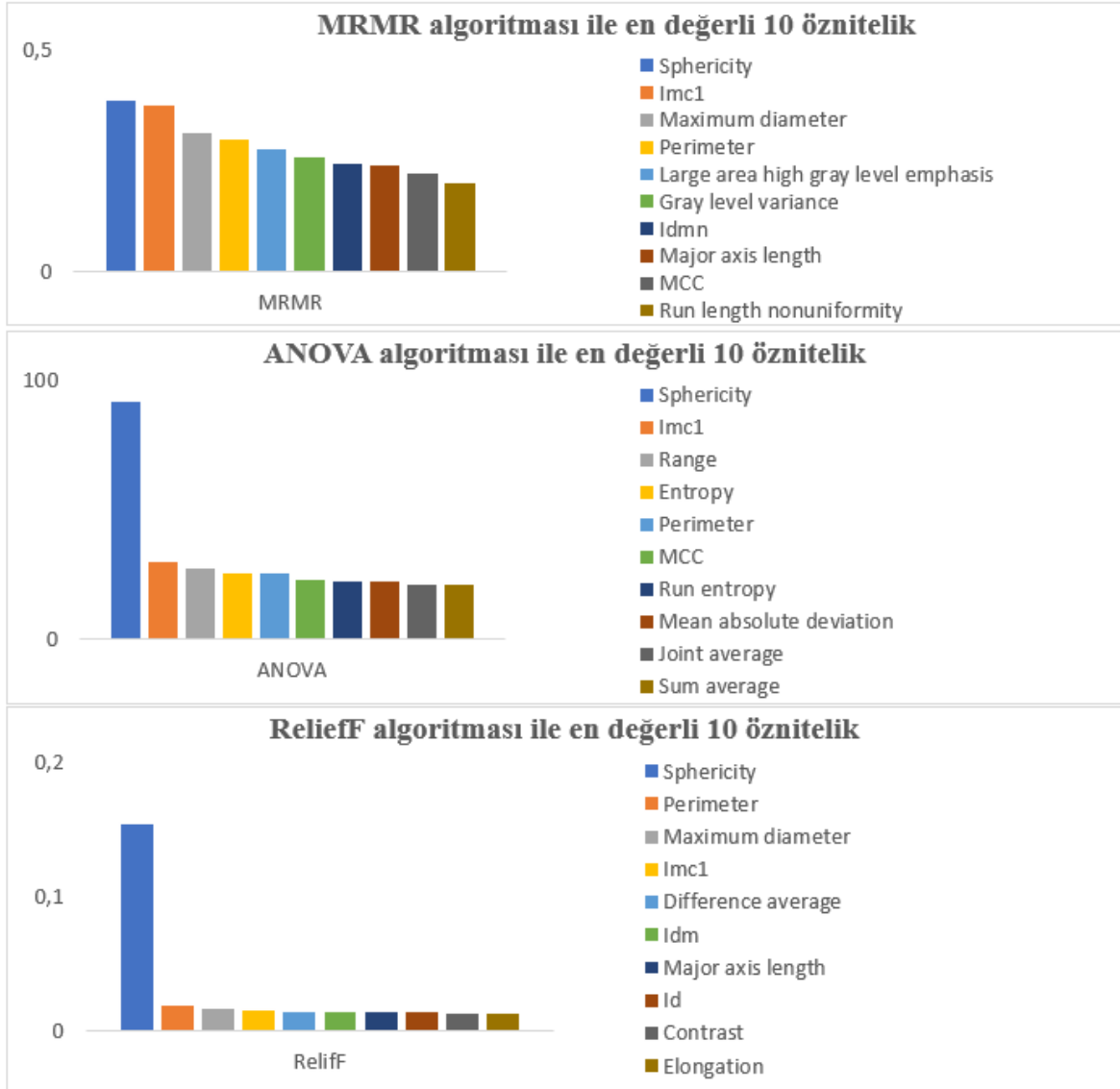
4.2. Radyomik Analiz Bulguları

Resim 7 ve resim 8’de rekombinant ve düşük enerjili görüntüler için 5 farklı algoritma ile hesaplanan en değerli öznitelikler gösterilmiştir. 5 farklı algoritma ile hesaplanan en değerleri öznitelikler, ortak olanlarda dikkate alındığında, rekombinant görüntüler için 102 öznitelikten en değerli 22’si, düşük enerjili görüntüler için ise en değerli 25’i alınmıştır (Tablo 8).

Resim 7. Rekombinant görüntülerde en değerli öznitelikler



Resim 8. Düşük enerjili görüntülerde en değerli öznitelikler

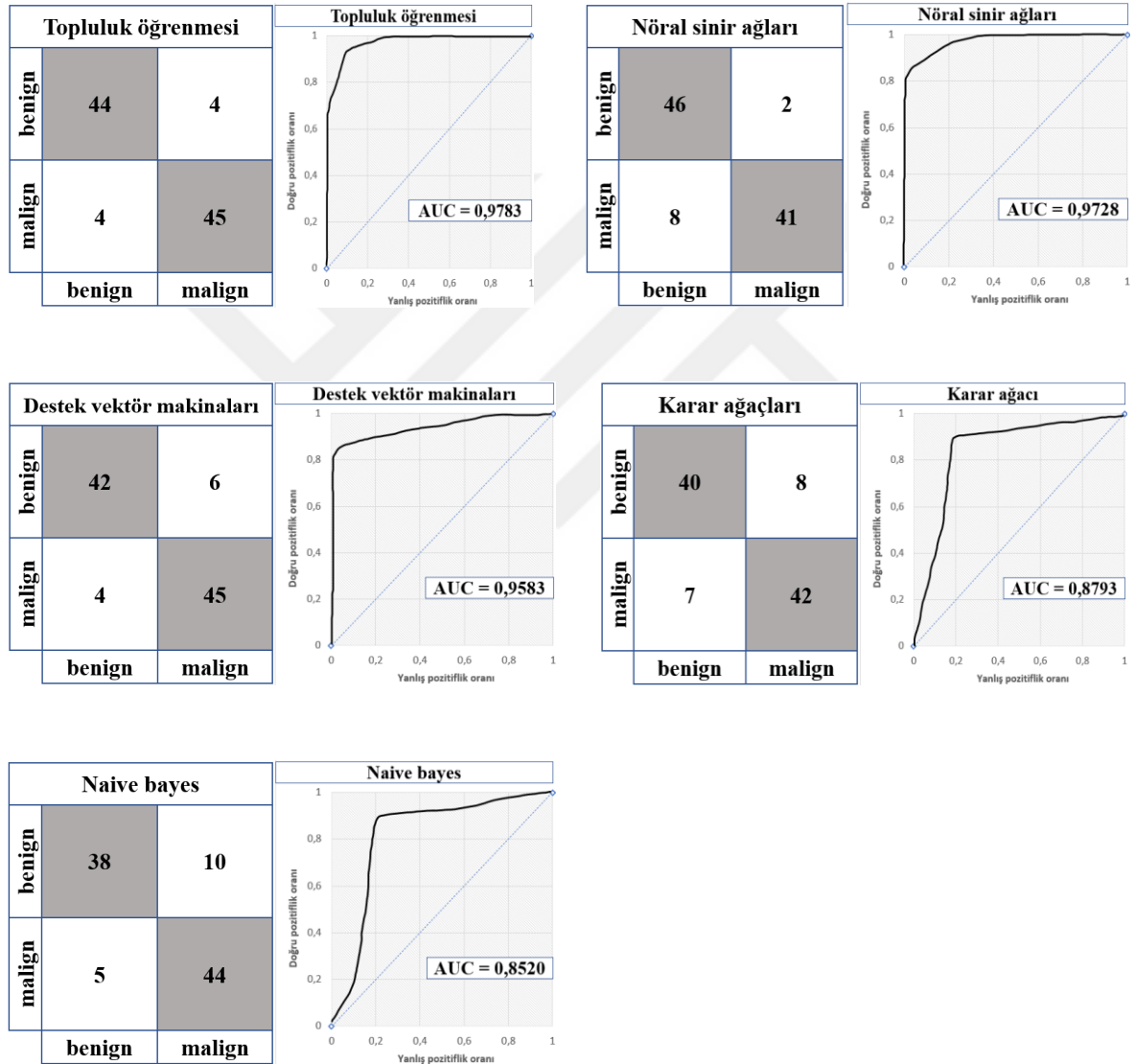


Tablo 8. Rekombinant ve düşük enerjili görüntülerde en değerli öznitelikler

Rekombinant görüntüler	Düşük enerjili görüntüler
Birinci derece öznitelikler	
Entropy Uniformity Mean Absolute Deviation Robust Mean Absolute Deviation Interquartile Range	Entropy Range Mean Absolute Deviation
Şekil öznitelikleri (2B)	
Perimeter Sphericity Maximum 2D diameter Major Axis Length	Perimeter Sphericity Mesh Surface Pixel Surface Elongation Maximum 2D diameter Major Axis Length
GLCM	
Correlation Imc1 Imc2 Inverse Variance MCC SumEntropy	Contrast Imc1 Idn Idmn Idm Id MCC DifferenceAverage SumAverage JointAverage
NGTDM	
Busyness	-
GLSZM	
Gray Level NonUniformity Normalized Zone Entropy	Zone Entropy
GLDM	
Dependence Entropy (DE)	Dependence Entropy (DE) Dependence NonUniformity
GLRLM	
Gray Level NonUniformity Normalized Long Run High Gray Level Emphasis Run Entropy	Run Entropy Run Length NonUniformity

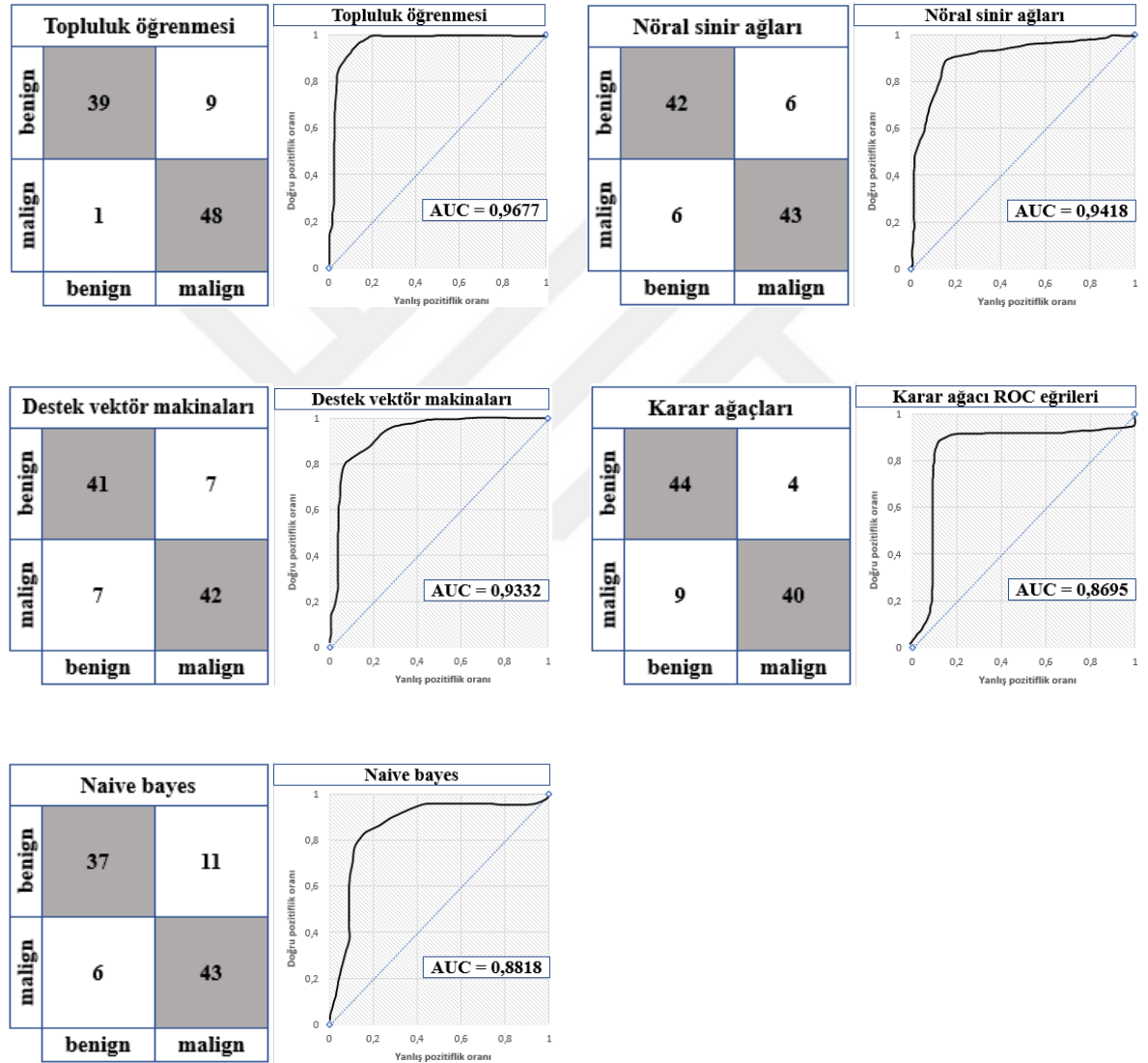
Resim 9’da 5 rekombinant görüntüler için 5 farklı sınıflandırıcıya ait karışıklık matrisleri ve ROC eğrileri gösterilmektedir. Buna göre en iyi sınıflandırıcı 0.9783 AUC değeri ile topluluk öğrenmesi oldu. Nöral sinir ağlarının AUC değeri 0,9827, destek vektör makinelerinin 0,9583, karar ağaçlarının 0,8793 ve naive bayesin 0,8520 idi.

Resim 9. Rekombinant görüntülerde 5 farklı sınıflandırıcıya ait karışıklık matrisleri ve ROC eğrileri



Resim 10'da 5 düşük enerjili görüntüler için 5 farklı sınıflandırıcıya ait karışıklık matrisleri ve ROC eğrileri gösterilmektedir. Düşük enerjili görüntülerde de rekombinant görüntülere benzer şekilde en iyi sınıflandırıcı 0.9677 AUC değeri ile topluluk öğrenmesi oldu. Diğer sınıflandırıcıların AUC değerleri sırasıyla nöral sinir ağı 0,9418, destek vektör makinelerinin 0,9332, karar ağaçlarının 0,8695 ve naive bayesin 0,8818 idi.

Resim 10. Düşük enerjili görüntülerde 5 farklı sınıflandırıcıya ait karışıklık matrisleri ve ROC eğrileri



Tablo 9’da hem rekombinant hem de düşük enerjili görüntüler için 5 farklı sınıflandırıcıya ait doğruluk ve AUC değerleri gösterilmiştir. Rekombinant görüntülerde en iyi doğruluk değerleri sırasıyla topluluk öğrenmesinde %91,75, nöral sinir ağları sınıflandırıcısında %89,85, destek vektör makinalarında %89,69, karar ağaçlarında %84,74 ve naive bayes sınıflandırıcısında %84,54 olarak elde edildi.

Düşük enerjili görüntülerde en iyi doğruluk değerleri sırasıyla topluluk öğrenmesinde %89,69, nöral sinir ağları sınıflandırıcısında %87,63, destek vektör makinalarında %85,57, karar ağaçlarında %86,60 ve naive bayes sınıflandırıcısında %82,47 olarak elde edildi. Her iki tip görüntüde de sırasıyla 0,9783 ve 0,9677 ile en yüksek AUC değerleri topluluk öğrenmesi sınıflandırıcısı ile elde edildi.

Tablo 9. Rekombinant ve düşük enerjili görüntüler için 5 farklı modelin doğruluk ve EAA değerleri

Model tipi	Rekombinant görüntüler		Düşük enerjili görüntüler	
	Doğruluk	AUC	Doğruluk	AUC
Topluluk öğrenmesi	%91,75	0,9783	%89,69	0,9677
Nöral sinir ağları	%89,85	0,9728	%87,63	0,9418
Destek vektör makinaları	%89,69	0,9583	%85,57	0,9332
Karar ağaçları	%84,74	0,8793	%86,60	0,8695
Naive bayes	%84,54	0,8520	%82,47	0,8818

Tablo 10’da hem rekombinant hem de düşük enerjili görüntüler için 5 farklı sınıflandırıcıya ait duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri gösterilmiştir. Buna göre rekombinant görüntülerde duyarlılığı en yüksek sınıflandırıcılar %91,83 ve %91,82 ile topluluk öğrenmesi ve destek vektör makinaları oldu. En yüksek özgüllük ve pozitif öngörü değeri ise %95,83 ve %95,34 ile nöral sinir ağları sınıflandırıcısı ile elde edildi. Negatif öngörü değeri için en iyi yöntem ise %91,66 ile topluluk öğrenmesi metodu ile elde edildi.

Düşük enerjili görüntülerde, rekombinant görüntülere benzer şekilde, duyarlılık ve negatif öngörü değeri en yüksek sınıflandırıcı sırasıyla %97,95 ve %95,50 ile topluluk öğrenmesi metodu ile elde edildi. En yüksek özgüllük ve pozitif öngörü değeri ise %91,66 ve %90,90 ile karar ağaçları ile elde edildi.

Tablo 10. Rekombinant ve düşük enerjili görüntüler için 5 farklı modelin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri

	Model tipi	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif öngörü değeri	Negatif öngörü değeri
Rekombinant görüntüler	Topluluk öğrenmesi	%91,83	%91,66	%91,83	%91,66
	Nöral sinir ağları	%83,67	%95,83	%95,34	%85,18
	Destek vektör makinaları	%91,82	%87,50	%88,23	%91,30
	Karar ağaçları	%85,71	%83,33	%84,00	%85,10
	Naive bayes	%89,79	%79,16	%81,48	%88,37
Düşük enerjili görüntüler	Topluluk öğrenmesi	%97,95	%81,25	%84,21	%97,50
	Nöral sinir ağları	%87,75	%87,50	%87,75	%87,50
	Destek vektör makinaları	%85,71	%85,41	%85,71	%85,41
	Karar ağaçları	%81,63	%91,66	%90,90	%83,01
	Naive bayes	%87,75	%77,08	%79,62	%86,04

5. TARTIŞMA

Kontrastlı mamografi (CEM), mamografi öncesinde verilen iyotlu kontrast madde ile artan neo-vaskülariteye bağlı malignitenin gösterildiği, dijital mamografinin doğruluğunu artıran son teknoloji bir tekniktir. CEM, meme lezyonlarının morfolojik özelliklerini değerlendirmeye ve aynı anda bir tümörün kontrastlanmasını göstermeye olanak tanır. Tanı koyma sürecinde, CEM, dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile benzer şekilde, meme kanserinin tespitinde %96-100 oranında duyarlılık sağlar ve tam alan dijital mamografinin özgülüğünü %42'den %87,7'ye yükseltmiştir. Tarama ortamında, CEM tam alan dijital mamografiye kıyasla duyarlılığı artırmıştır (112)(113).

Tıbbi görüntüleme tekniklerindeki son ilerlemeler ve tıbbi görüntüleri nicelleştirilebilir verilere dönüştüren yüksek verimli yöntemlerin geliştirilmesi, yeni ve hızla gelişen bir araştırma alanı olan radyomik analizin gelişmesine yol açtı. Radyomik analiz, tıbbi görüntülerdeki bilgi ve özellikleri ölçülebilir verilere dönüştürme ve bu verileri geliştirilmiş karar destek sistemleri için kullanma amacıyla yapılan nispeten yeni bir araştırma alanıdır. Radyomik analiz, görüntülenen dokunun genotipik ve fenotipik özellikleriyle bağlantılı olarak genetik ve moleküler düzeyde meydana gelen değişikliklerin ürünü olan görüntüleme verilerinin çıkarılmasına dayanmaktadır. Bu nedenle, radyomiklerin tümör davranışı hakkında bilgi sağlama potansiyeli vardır ve bu da hastaların yönetiminde potansiyel olarak faydalı olabilir (2).

Radyomik öznitellikler, tıbbi görüntüler ile makine öğrenimi arasında köprü olarak hizmet eder. Öznitellik çıkarımı, görüntü işlemede önemli bir adımdır ve özellikle tıbbi görüntülemelerde önemlidir. Tıbbi görüntülemelerde özellikle objektif olarak görülemeyen nicel bilgileri (özellikleri) uygun matematiksel yöntemler ve bilgisayarlar kullanarak elde etmek için kullanılır. Bu disiplin, kanser çalışmalarında yükselen bir araştırma konusu olan radyomiksin temelini oluşturur. Farklı tıbbi görüntüler üzerindeki radyomik analizler, genellikle çeşitli karakterdeki lezyonları ve farklı görüntüleme modalitelerini karakterize etmek için bir örüntü tanıma işlevini kullanır. Aslında, klinisyenler görsel karakterizasyon konusunda eğitilmiş olsalar da, hala subjektif bir değerlendirme yaparlar. Benign meme lezyonlarını kanserlerden ayırmak, prognozu değerlendirmek veya tedaviye yanıtı değerlendirmek için radyomiksin fayda ve güvenilirliği araştıran birçok çalışma, teşhis ve

lezyon karakterizasyonunu potansiyel olarak geliştirebileceğini göstermiştir. Otomatik tanı araçları, klinik karar vermeyi desteklemek veya zorlu tanısal durumlarda radyoloğun güvenini artırmak için objektif bilgi sağlayabilir (6). Bu amaçla, birçok teknik uygulanabilir. Klinik kullanılabilirliğine ve tıbbi görüntülerin türüne bağlı olarak, istatistiksel, doku, morfolojik ve şekil özellikleri gibi farklı özellik tipleri çıkarılabilir ve her biri bir lezyonun belirli bir yönünü tanımlamak için kullanışlı olan özel bilgiler sağlar. Bazı radyomik çalışmalar, doku analizine dayanmaktadır, çünkü doku, bir görüntüde bulunan bilgi desenini veya yapı düzenini tanımlayan bir model olarak tanımlanabilir (114).

CEM, daha yeni ve daha az yaygın bir teknik olduğu için CEM görüntüleri üzerinde meme kanserinin radyomik analizine ilişkin literatür zayıftır (Tablo 11). Yapılan çalışmamalar genel olarak MRG görüntülerine yoğunlaşmıştır (2). Ancak CEM intrinsik özellikleri nedeniyle radyomiksin kullanıldığı görüntü analizi için çok uygun bir yöntemdir. CEM, aynı hastada hem mamografik özellikleri ve hem de doku neo-angiogenezinde elde edilen özellikleri eşzamanlı olarak değerlendirme olanağı sağlar. Ayrıca muayeneye geleneksel tekniklerden çok daha çeşitli bilgi sağlar.

Tablo 11. Literatürde CEM görüntüleri üzerinden benign-malign ayrımı için radyomiks analiz yapılan çalışmalarda önerilen modellerin performans sonuçlarının karşılaştırılması

Çalışma	ROI sayısı	Özellik	Sınıflandırıcı	Performans (%)
Patel ve ark. (115)	50		SVM	AUC : 95 Doğruluk : 90 Hassasiyet : 88 Özgüllük : 92
Perek ve ark. (116)	129		Multimodal Network	AUC : 89 Hassasiyet : 100 Özgüllük : 66
Fanizzi ve ark. (117)	48	12	Random Forest	AUC : 93,1 Doğruluk : 87,5 Hassasiyet : 87,5 Özgüllük : 91,7
Losurdu ve ark. (6)	55	10	SVM	Doğruluk : 80,91 Hassasiyet : 90,28 Özgüllük : 71,55
Massafra ve ark. (10)	58	2	Random Forest	AUC : 95,66 Doğruluk : 90,52 Hassasiyet : 88,37 Özgüllük : 100
Mateos ve ark. (118)	68	17	Logistic regresyon	Doğruluk : 87 Hassasiyet : 93 Özgüllük : 79
Wang ve ark. (119)	226	392	LASSO Logistic regresyon	AUC : 96
Çalışmamızda en iyi modelimiz	164	102	Ensemble	AUC : 97,83 Doğruluk : 91,75 Hassasiyet : 91,83 Özgüllük : 91,66

Biz çalışmamızda, CEM görüntüleri üzerinden radyomik özelliklerinin benign malign ayrımını tahmin etmedeki değerini araştırdık. Çalışmamızda, birinci derece, şekil ve doku (GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM ve GLDM) öznitelikleri olmak üzere 102 radyomik özellik değerlendirildi. Bu özellikler literatürdeki CEM üzerinden benign malign ayrımı yapan diğer çalışmaların büyük çoğunluğundan daha kapsamlıdır (Tablo 11). Tabloda da görüldüğü üzere modelimiz literatürle karşılaştırıldığında AUC ve doğruluk açısından daha iyi performans gösterdi.

Bizim çalışmamıza göre, CEM rekombinant görüntüler, düşük enerjili görüntülere kıyasla benign-malign ayrımında daha iyi sonuç vermektedir. Topluluk öğrenmesi sınıflandırıcısı, her iki tip görüntüde de malign kitleleri benignlerden ayırmada en yüksek doğruluğa sahiptir. Özgüllük ve pozitif öngörü değeri en iyi yöntem rekombinant görüntülerde nöral sinir ağıları iken düşük enerjili görüntülerde ise destek vektör makinaları sınıflandırıcısı bulunmuştur.

Bu çalışma Radyoloji bölümümüzde radyomik analiz konusunda yapılan ilk çalışma olması ve bu vesile ile aslında radyologların yabancı olduğu mühendislik desteği gerektiren bir konuya giriş ve tecrübe sağlaması nedeniyle önem arz etmektedir. Burada oluşturulan bilgi ve tecrübe ile yeni çalışmaların yapılması hedeflenmektedir.

Çalışmamızda birtakım sınırlılıklar mevcuttu. Birincisi retrospektif bir çalışma idi. İkincisi hasta sayısı azdı ve benign-malign tümör dağılımı orantısızdı. Üçüncüsü benign grupta tüm hastaların histopatolojik tanısı yoktu, bazı kitleler en az iki yıllık takipte stabilite kriterine göre benign olarak kabul edildi. Son olarak segmentasyon işlemi tek radyolog tarafından manuel olarak yapıldı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız CEM görüntülerinden benign–malign ayrımı için radyomik analize odaklanmış ve bu açıdan değerli bir araç olduğu ortaya konulmuştur.

Ayrıca çıkarılan tümöral özelliklerin radyomik analizi, morfoloji ve işlevsellikle ilgili nitel ve nicel bilgilerle birleştirildiğinde meme tümörü karakterizasyonu için önemli bir araç oluşturabilir.

Gelecekteki çalışmamız, daha geniş bir popülasyonunda, tanımlanan önemli özelliklerin sağlamlığını ve her bir lezyonun histolojik subtipini analiz edeceğimiz bir doğrulama çalışmasını olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Valdora F, Houssami N, Rossi F, Calabrese M, Tagliafico AS. Rapid review: radiomics and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(2):217–29.
3. Simon A, Robb K. Breast Cancer. *Cambridge Handb Psychol Heal Med* Second Ed. 2021 Aug 7;577–80.
4. Liu H, Chen Y, Zhang Y, Wang L, Luo R, Wu H, et al. A deep learning model integrating mammography and clinical factors facilitates the malignancy prediction of BI-RADS 4 microcalcifications in breast cancer screening. *Eur Radiol.* 2021;31(8):5902–12.
5. James JJ, Tennant SL. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM). *Clin Radiol.* 2018 Aug 1;73(8):715–23.
6. Losurdo L, Fanizzi A, Basile TMA, Bellotti R, Bottigli U, Dentamaro R, et al. Radiomics analysis on contrast-enhanced spectral mammography images for breast cancer diagnosis: A pilot study. *Entropy.* 2019;21(11).
7. Marino MA, Leithner D, Sung J, Avendano D, Morris EA, Pinker K, et al. Radiomics for tumor characterization in breast cancer patients: A feasibility study comparing contrast-enhanced mammography and magnetic resonance imaging. *Diagnostics.* 2020;10(7):1–11.
8. la Forgia D, Fanizzi A, Campobasso F, Bellotti R, Didonna V, Lorusso

- V, et al. Radiomic analysis in contrast-enhanced spectral mammography for predicting breast cancer histological outcome. *Diagnostics*. 2020;10(9).
9. Fusco R, Piccirillo A, Sansone M, Granata V, Rubulotta MR, Petrosino T, et al. Radiomics and artificial intelligence analysis with textural metrics extracted by contrast-enhanced mammography in the breast lesions classification. *Diagnostics*. 2021;11(5).
 10. Massafra R, Bove S, Lorusso V, Biafora A, Comes MC, Didonna V, et al. Radiomic feature reduction approach to predict breast cancer by contrast-enhanced spectral mammography images. *Diagnostics*. 2021;11(4):1–15.
 11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
 12. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. TC Sağlık Bakanl Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. 2021;1–52. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
 13. Steiner E, Klubert D, Knutson D. Assessing breast cancer risk in women. *Am Fam Physician*. 2008;78(12):1361–6.
 14. Berg WA. Tailored Supplemental Screening for Breast Cancer: What Now and What Next? *Radiol Serv*. 2009;192:390–9.
 15. Berg WA. Beyond standard mammographic screening: mammography at age extremes, ultrasound, and MR imaging. *Radiol Clin North Am*. 2007 Sep;45(5):895–906.

16. Oktay A. meme hastaliklarında goruntuleme. Oktay A, editor. Dünya Tıp Kitapevi; 2014.
17. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(7):458–60.
18. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, Skegg D, et al. Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389–99.
19. Demirkazık F. Yüksek Riskli Kadına Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı? *Türk Radyoloji Semin.* 2014;2(2):206–16.
20. Bordeleau LJ, Lipa JE, Neligan PC. Management of the BRCA Mutation Carrier or High-Risk Patient. *Clin Plast Surg.* 2007 Jan 1;34(1):15–27.
21. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387–97.
22. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *The Breast.* 2022;62.
23. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1165–72.
24. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11).

25. Njor S, Jonsson H, Paap E, Broeders M, Moss S, Nystro L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies «. *J Med Screen*. 2012;1:14–25.
26. Newman LA, Vogel VG. Breast Cancer Risk Assessment and Risk Reduction. *Surg Clin North Am*. 2007;87(2):307–16.
27. Mainiero MB, Moy L, Baron P, Didwania AD, DiFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(11):S383–90.
28. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(3):408–14.
29. Arpino G., Laucirica R. ERM. *Annals of Internal Medicine Review Premalignant and In Situ Breast Disease : Biology and*. *Ann Intern Med*. 2005;143:446–57.
30. Menes TS, Kerlikowske K, Lange J, Jaffer S, Rosenberg R, Miglioretti DL. Subsequent breast cancer risk following diagnosis of atypical ductal hyperplasia on needle biopsy. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):36–41.
31. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: Individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;114(6):631–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.32>
32. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from

- the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296–316.
33. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(15):1599–614.
34. Jacobs L, Bevers TB, Helvie M, Lehman CD, Bonaccio E, Monsees B, et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(11):1362–89.
35. Freitas V, Scaranelo A, Menezes R, Kulkarni S, Hodgson D, Crystal P. Added cancer yield of breast magnetic resonance imaging screening in women with a prior history of chest radiation therapy. *Cancer*. 2013;119(3):495–503.
36. Mariscotti G, Belli P, Bernardi D, Brancato B, Calabrese M, Carbonaro LA, et al. Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM. *Radiol Medica*. 2016;121(11):834–7.
37. Jie H, Wanqing C, Ni L, Hongbing S, Jiang L, Yong W, et al. [China guideline for the screening and early detection of female breast cancer(2021, Beijing)]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2021 Apr 23;43(4):357–82.
38. Lam TH, Wong KH, Chan KKL, Chan MCM, Chao DVK, Cheung ANY, et al. Recommendations on prevention and screening for breast cancer in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2018;24(3):298–306.
39. Ikeda DM, Miyake KK. *The Requisites: Breast Imaging*. Elsevier. 2017. 1689–1699 p.

40. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. CLINICIAN ' S CORNER Screening for Breast Cancer. 2005;293(10):1245–56.
41. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2002;179(3):671–7.
42. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):493–502.
43. Feeley L, Kiernan D, Mooney T, Flanagan F, Hargaden G, Kell M, et al. Digital mammography in a screening programme and its implications for pathology: A comparative study. *J Clin Pathol*. 2011;64(3):215–9.
44. Yeon Song S, Park B, Hong S, Jung Kim M, Hye Lee E, Kwan Jun J. Comparison of digital and screen-film mammography for breast-cancer screening: A systematic review and meta analysis. *J Breast Cancer*. 2019;22(2):311–25.
45. Geisel J, Raghu M, Hooley R. The Role of Ultrasound in Breast Cancer Screening: The Case for and Against Ultrasound. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2018;39(1):25–34.
46. Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer*. 1995;76(4):626–30.
47. Leconte I, Feger C, Galant C, Berlière M, Vande Berg B, D'Hoore W, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: The importance of radiologic breast density. *Am J Roentgenol*. 2003;180(6):1675–9.

48. Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(5):845–51.
49. Kedar P, Bamber JC, Al-Murrani B, #149 F, Davey JBN, Fisher C, et al. David O. Cosgrove, FRCP #149 Rajendra. 1993;(13):99–104.
50. Sehgal CM, Arger PH, Rowling SE, Conant EF, Reynolds C, Patton JA. Quantitative vascularity of breast masses by Doppler imaging: Regional variations and diagnostic implications. *J Ultrasound Med.* 2000;19(7):427–40.
51. Birdweii RL, Ikeda DM, Jeffrey SS, Jeffrey RB. Imaging Masses. *Am J Roentgenol.* 1997;169:703–7.
52. Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E. Power Doppler sonography: Anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? *Eur J Radiol.* 2009;70(1):77–85.
53. Sickles EA, Appleton CM, Burnside ES, Gavenonis SC. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) Atlas- Ultrasound 5th edn. *Am Coll Radiol BI-RADS-Atlas [Internet].* 2013;121–32. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/US-Reporting.pdf>
54. Sechopoulos I, Teuwen J, Mann R. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art. *Semin Cancer Biol.* 2021;72(June 2020):214–25.
55. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med Phys.* 2013;40(1):1–12.
56. Taskin F. Dijital Meme Tomosentezi ve Kontrastlı Mamografi. *Türk Radyoloji Semin.* 2014;2(2):182–91.
57. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and

- single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: High-resolution x-ray imaging observer study. *Radiology*. 2012;262(3):788–96.
58. Svahn T, Andersson I, Chakraborty D, Svensson S, Ikeda D, Förnvik D, et al. The diagnostic accuracy of dual-view digital mammography, single-view breast tomosynthesis and a dual-view combination of breast tomosynthesis and digital mammography in a free-response observer performance study. *Radiat Prot Dosimetry*. 2010;139(1–3):113–7.
59. Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Brunelli S, Fantò C, Valentini M, et al. Interval breast cancers in the ‘screening with tomosynthesis or standard mammography’ (STORM) population-based trial. *Breast*. 2018;38:150–3.
60. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol*. 2013;23(8):2061–71.
61. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: Results of a multicenter, multireader trial. *Radiology*. 2013;266(1):104–13.
62. Förnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, et al. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta radiol*. 2010;51(3):240–7.

63. Timberg Båth, M., Andersson I., Mattsson, S., Tingberg, A. and Ruschin, M. P. Visibility of microcalcification clusters and masses in breast tomosynthesis image volumes and digital mammography: a 4-AFC human observer study (manuscript in progress). 2011;39(5):2431–7.
64. Hakim CM, Chough DM, Ganott MA, Sumkin JH, Zuley ML, Gur D. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic environment: A subjective side-by-side review. *Am J Roentgenol*. 2010;195(2):172–6.
65. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnema-Moghadam S, Klein KA, Jeffries DO, Pinsky RW, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology*. 2012;262(1):61–8.
66. Förnvik D, Andersson I, Svahn T, Timberg P, Zackrisson S, Tingberg A. The effect of reduced breast compression in breast tomosynthesis: Human observer study using clinical cases. *Radiat Prot Dosimetry*. 2010;139(1–3):118–23.
67. Obenauer S, Luftner-Nagel S, von Heyden D, Munzel U, Baum E, Grabbe E. Screen film vs full-field digital mammography: Image quality, detectability and characterization of lesions. *Eur Radiol*. 2002;12(7):1697–702.
68. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: Exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology*. 2008;246(2):376–83.
69. Kuhl CK, Schild HH, Morakkabati N. Dynamic bilateral contrast-enhanced MR imaging of the breast: Trade-off between spatial and

- temporal resolution. *Radiology*. 2005;236(3):789–800.
70. Saadatmand S, Geuzinge HA, Rutgers EJT, Mann RM, de Roy van Zuidewijn DBW, Zonderland HM, et al. MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsc): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1136–47.
 71. Lobbes MBI, Smidt ML, Houwers J, Tjan-Heijnen VC, Wildberger JE. Contrast enhanced mammography: Techniques, current results, and potential indications. *Clin Radiol*. 2013;68(9):935–44.
 72. William F, Czaplicki CD, Fahrenholtz S. Contrast-enhanced Mammography : How Does It Work ? *RadioGraphics*. 2021;41:829–39.
 73. Jordana P, Mehta TS. Contrast-Enhanced Mammography. [springer link](#). 2019;41–60.
 74. Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Hughes MC, Zheng J, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol*. 2014;83(8):1350–5.
 75. Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging*. 2021;69(September 2020):269–79.
 76. Bhimani C, Matta D, Roth RG, Liao L, Tinney E, Brill K, et al. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Acad Radiol*. 2017;24(1):84–8.
 77. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art. *Radiology*. 2019;292(3):520–36.
 78. Heller SL, Moy L. MRI breast screening revisited. *J Magn Reson*

- Imaging. 2019;49(5):1212–21.
79. US Food and Drug Administration. Criteria for significant risk investigations of magnetic resonance diagnostic devices-guidance for industry and food and drug administration staff. Silver Spring, MD US Food Drug Adm. 2014;2014.
 80. Kuhl CK, Jost P, Zivanovic O, Schild HH. Contrast-enhanced MR imaging of the Breast at 3.0 and 1.5 T in the Same Patients : Initial Purpose : Methods : Results : Conclusion : Radiology. 2006;239(3).
 81. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology. 2007;244(2):356–78.
 82. Kuhl CK, Kooijman H, Gieseke J, Schild HH. Effect of B1 inhomogeneity on breast MR imaging at 3.0 T [1]. Radiology. 2007;244(3):929–30.
 83. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, Feig SA, Chen JH. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS MRI lexicon. Cancer. 2009;115(7):1363–80.
 84. Iima M, Honda M, Sigmund EE, Ohno Kishimoto A, Kataoka M, Togashi K. Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. J Magn Reson Imaging. 2020;52(1):70–90.
 85. Horvat J V., Bernard-Davila B, Helbich TH, Zhang M, Morris EA, Thakur SB, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping as a quantitative imaging biomarker for prediction of immunohistochemical receptor status, proliferation rate, and molecular subtypes of breast cancer. J Magn Reson Imaging. 2019;50(3):836–46.

86. 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.* 2014;24(11):2835–47.
87. Chen X, Li WL, Zhang YL, Wu Q, Guo YM, Bai ZL. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC Cancer.* 2010;10(1):693.
88. Bi-rads ACR, Mri B. ACR Bi-Rads® Atlas — Breast MRI. *Am Coll Radiol.* 2013;125–43.
89. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: Multicenter study. *Radiology.* 2006;238(1):42–53.
90. Goto M, Ito H, Akazawa K, Kubota T, Kizu O, Yamada K, et al. Diagnosis of breast tumors by contrast-enhanced MR imaging: Comparison between the diagnostic performance of dynamic enhancement patterns and morphologic features. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(1):104–12.
91. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, et al. Breast MR imaging: Interpretation model. *Radiology.* 1997;202(3):833–41.
92. Nunes LW, Orel SG. Correlation of Lesion Appearance and Histologic Findings for the Nodes of a Breast MR. *Imaging.* 1999;79–92.
93. Hochman MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA, White LN. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology.* 1997;204(1):123–9.
94. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Positive and negative predictive values of BI-RADS®-MRI descriptors for focal breast masses. *Magn Reson*

Med Sci. 2006;5(1):7–15.

95. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, et al. Staging of suspected breast cancer: Effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology*. 1995;196(1):115–22.
96. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Orel SG. Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *Breast Dis*. 2004;15(3):263–6.
97. Van Goethem M, Schelfout K KE. *Clinical Imaging* 30 (2006) 225 – 227. *Clin Imaging*. 2006;30(October 2001):2006.
98. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: Clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. *Am J Roentgenol*. 2006;187(2):313–21.
99. Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur Radiol*. 2005;15(9):2010–7.
100. Liberman L, Morris EA, Lee MJY, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: Features and positive predictive value. *Am J Roentgenol*. 2002;179(1):171–8.
101. Bosch MAAJ van den, Daniel BL, Al MNM et. Magnetic resonance imaging features of fibrocystic change of the breast. *Magn Reson Imaging*. 2008;26(9):1207–14.
102. 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*. 1999 Apr;211(1):101–10.
103. Szabó BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Bone B. Dynamic MR

- imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta radiol.* 2003;44(4):379–86.
104. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol.* 2015;25(12):3669–78.
 105. Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, Peerlings J, de Jong EE, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. 2017 [cited 2022 Mar 19]; Available from: www.nature.com/nrclinonc
 106. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2016;1(2):207–26.
 107. Bergstra J, Bengio Y. Random search for hyper-parameter optimization. *J Mach Learn Res.* 2012;13:281–305.
 108. El Ayachy R, Giraud N, Giraud P, Durdux C, Giraud P, Burgun A, et al. The Role of Radiomics in Lung Cancer: From Screening to Treatment and Follow-Up. *Front Oncol.* 2021;11(May):1–14.
 109. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp.* 2018;2(1).
 110. Haralick RM, Dinstein I, Shanmugam K. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1973;SMC-3(6):610–21.
 111. Ergen B, Baykara M. Texture based feature extraction methods for content based medical image retrieval systems. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(6):3055–62.
 112. Lobbes MBI, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, Van Roozendaal L, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in

- patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol.* 2014;24(7):1668–76.
113. Lalji UC, Houben IPL, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4371–9.
 114. Pathak B, Barooah D. Texture analysis based on the gray-level co-occurrence matrix considering possible orientations. *Int J Adv Res Electr Electron Instrum Eng.* 2013;2(9):4206–12.
 115. Patel BK, Ranjbar S, Wu T, Pockaj BA, Li J, Zhang N, et al. Computer-aided diagnosis of contrast-enhanced spectral mammography: A feasibility study. *Eur J Radiol.* 2018;98(November 2017):207–13.
 116. Perek S, Kiryati N, Zimmerman-Moreno G, Sklair-Levy M, Konen E, Mayer A. Classification of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) images. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2019;14(2):249–57.
 117. Fanizzi A, Losurdo L, Basile TMA, Bellotti R, Bottigli U, Delogu P, et al. Fully automated support system for diagnosis of breast cancer in contrast-enhanced spectral mammography images. *J Clin Med.* 2019;8(6).
 118. Mateos M-J, Gastelum A, Márquez J, Brandan M-E. Texture Analysis of Contrast-Enhanced Digital Mammography (CEDM) Images María-Julieta. *Lect Notes Comput Sci (including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics).* 2016;9699(Cm):V–VI.
 119. Wang S, Mao N, Duan S, Li Q, Li R, Jiang T, et al. Radiomic Analysis of Contrast-Enhanced Mammography With Different Image Types:

- Classification of Breast Lesions. *Front Oncol.* 2021;11(May):1–12.
120. Marino MA, Pinker K, Leithner D, Sung J, Avendano D, Morris EA, et al. Contrast-Enhanced Mammography and Radiomics Analysis for Noninvasive Breast Cancer Characterization: Initial Results. *Mol Imaging Biol.* 2020;22(3):780–7.
121. Danala G, Patel B, Aghaei F, Heidari M, Li J, Wu T, et al. Classification of Breast Masses Using a Computer-Aided Diagnosis Scheme of Contrast Enhanced Digital Mammograms. *Ann Biomed Eng.* 2018;46(9):1419–31.