

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

**MEME MALİGN TÜMÖRLERİNDE DOKU
ANALİZİNİN RADYOLOJİK BULGULARA
KATKISI**

DR. ONUR BECERİK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

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

**MEME MALİGN TÜMÖRLERİNDE DOKU
ANALİZİNİN RADYOLOJİK BULGULARA
KATKISI**

DR. ONUR BECERİK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	I
GRAFİKLER LİSTESİ	II
RESİMLER LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Meme Embriyolojisi.....	6
2.2. Meme Anatomisi.....	7
2.3. Meme Histolojisi	8
2.4. Meme Karsinomu	9
2.4.1. Epidemiyoloji.....	9
2.4.2. Risk Faktörleri	10
2.4.3. Meme Karsinomlarının Sınıflandırılması	13
2.4.3.1. İnvazif Duktal Karsinom:	14
2.4.3.2. İnvazif Lobüler Karsinom:.....	15
2.4.3.3. Medüller Karsinom:	16
2.4.3.4. Müsinöz Karsinom:.....	16
2.4.3.5. Papiller Karsinom:	17
2.4.3.6. İnflamatuar Meme Karsinomu:	18
2.4.4. Meme Kanserlerinin Moleküler Sınıflandırması.....	19
2.4.5. Evreleme	22
2.5. USG ve Mamografi Bulgularına Göre BI-RADS.....	24
2.6. Meme Karsinomunun Manyetik Rezonans Görüntülemesi	29
2.6.1. Protokoller ve Görüntü İşleme	30
2.6.2. Taramada Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme için Kabul Edilen Endikasyonlar	30
2.7. MRG Bulgularına Göre BI-RADS	30
2.8. Radyomik	33
3. Materyal-Metot	39
3.1. Hasta Grubu.....	39
3.2. MRG ve Kontrast Madde	40

3.3. Doku Analizi.....	41
3.4. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKÇA	57



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ Meme Epitelyal Tümörler Sınıflandırması

Tablo 2: İmmün histokimya belirteçlerine göre meme kanseri sınıflandırması

Tablo 3: Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T)

Tablo 4: Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde bölgesel lenf nodu (N) ve uzak bölge metastaz durumu (M)

Tablo 5: Meme tümörlerinde TNM evre grupları

Tablo 6: Mammografi ve USG bulgularına göre BI-RADS kategorizasyonu

Tablo 7: Meme tümörlerinin Histopatolojik tanıların demografik dağılımı

Tablo 8: Meme tümörleri Moleküler alt tiplerinin demografik dağılımı

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

Tablo 10: Meme tümör tüm alt tipler arasında Anlamlı Özellikler ve p değerleri

Tablo 11: Ki-67 Gruplarında (<15 , ≥ 15) Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 12: HER2+ alt tiplerinde diğer gruplara göre Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 13: Luminal A alt tiplerinde diğer gruplara göre Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Ki-67 Gruplarının Ayrımında (<15 , ≥ 15) GLZLM_SZE'ye ait ROC eğrisi

Grafik 2: Ki-67 Gruplarının Ayrımında (<15 , ≥ 15) GLZLM_LZE'ye ait ROC eğrisi

Grafik 3: HER2+ tümörlerin diğer alt tipler ile ayrımında GLRLM_HGRE'ye ait ROC eğrisi

Grafik 4: HER2+ tümörlerin diğer alt tipler ile ayrımında GLZLM_HGZE'ye ait ROC eğrisi

Grafik 5: Luminal A tümörlerin diğer alt tipler ile ayrımında GLZLM'ye ait ROC eğrisi

Grafik 6: Luminal A tümörlerin diğer alt tipler ile ayrımında GLRLM_GLNU'ya ait ROC eğrisi

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: LIFEx programında görüntüleme işleme parametreleri

Resim 2: Örnek Luminal B Olgusu

Resim 3: Örnek Luminal A Olgusu

Resim 4: Örnek HER2+ Olgusu

Resim 5: Örnek Triple negatif Olgusu



KISALTMALAR

MR- Manyetik Rezonans

GLCM: Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi, ("Gray Level Co-Occurrence Matrix")

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LRE: Uzun Koşu Vurgulama, ("Long Run Emphasis")

LZE: Uzun Bölge Vurgulama, ("Long Zone Emphasis")

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

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

RLNU: Koşu Uzunluğu Benzeşmezliği, ("Run Length Nonuniformity")

ROC: Alıcı işletim karakteristiği, ("Receiver Operating Characteristic")

ROI: İlgilenilen Alan, ("Region Of Interest")

RP: Koşu yüzdesi, ("Run Percentage")

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

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

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

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

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

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

US: Ultrasonografi

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

ZP: Bölge Yüzdesi, (“Zone Percentage”)

TE- Echo Time

TR- Repetition Time

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

A -Ağırlıklı

T- Tesla

ER- Östrojen reseptörü

PR- Progesteron reseptörü

HER2- Human epidermal growth factor receptor 2

EGFR- Epidermal büyüme faktör reseptörü

PACS- Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri

İDK- İnvaziv duktal karsinom

İLK- İnvaziv lobüler karsinom

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimdeki yardım ve katkıları için tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Pınar BALCI'ya, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sn. Doç. Dr. Duygu GÜREL'e, istatistik konusunda desteği için Prof.Dr.Hülya Ellidokuz ve Asım Leblebici'ye teşekkür ederim.

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

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

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

Varlıklarına her zaman minnet duyduğum aileme yürekten şükranlarımı sunarım.

Dr. Onur BECERİK

ÖZET

MEME MALİGN TÜMÖRLERİNDE DOKU ANALİZİNİN RADYOLOJİK BULGULARA KATKISI

Onur BECERİK, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 35340, Inciraltı-İzmir

Amaç

Çalışmamızın amacı, meme kanseri tanısı ile Meme manyetik rezonans (MR) incelemesi yapılmış olguların görüntülerini doku analizi yöntemiyle inceleyerek, bu yöntemin ayırıcı tanıdaki yerini araştırmaktır. Çalışmamızda meme tümörlerinde MR görüntülerinden doku analizi ile elde edilecek parametreler ile immunhistokimya sonuçları arasındaki korelasyonun araştırılması amaçlanmıştır. MR görüntülerinden doku analizi ile elde edilen kantitatif verilerin immunhistokimya ile korele olabileceği, tümör özellik ve davranışlarının non-invaziv değerlendirilmesine olanak sağlayacağı öngörülmüştür.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında meme tümörü ön tanısıyla MR incelemeleri yapılmış 115 hasta dahil edilmiş olup, hasta kayıtları ve görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dosya kayıtları veya patoloji sonuçları eksik olan, görüntüleme öncesinde cerrahi veya medikal tedavi görmüş hastalar, görüntü özellikleri inceleme için elverişli bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 98 hastanın görüntüleri, açık kaynak kodlu LIFEx yazılımına aktarılıp, piksel boyutu ayarlanması, gri seviye ayrıklaştırması ve gri seviye normalizasyonu işlemleri uygulanmıştır. Ardından lezyonun en geniş olduğu aksiyel kesitten ilgili bölge(region of interest – ROI) belirlenerek, bu ROI üzerinden her hasta için 38 adet doku özelliği hesaplanmıştır.

Hastalar öncelikle dört gruba ayrılmıştır. Hastaların dağılımı normal olmadığı için önce Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Bu işlemden sonra hangi grupların anlamlı farkı belirlediğini belirlemek için tamamlayıcı karşılaştırma teknikleri kullanılmıştır. Daha sonra, her meme tümör alt tipi Mann-Whitney U-testi ile diğerleriyle karşılaştırılmıştır. Ki67 proliferatif indeksi düşük veya yüksek olan meme tümörleri de karşılaştırılmıştır.

Bulgular:

Çalışmamızda tüm tümör alt tiplerini başarılı şekilde ayıran bir parametre bulunamamasına rağmen, ikili gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel analizde Luminal A ve HER2 + grupları arasında GLRLM_HGRE, GLRLM_GLNU, GLRLM_RLNU, GLZLM_HGZE, GLZLM_GLNU, GLZLM_ZLNU değerlerinde anlamlı farklılıklar izlenmiştir ($P < .05$).

Çalışmamızda Luminal A ve HER2+ gruplarının diğer meme tümörleri ile karşılaştırmalı analizinde 38 adet doku özelliğinden sırasıyla 15 ve 8 özellik değerlerinde anlamlı farklılıklar izlenmiştir. Ki67 proliferatif indeksi düşük ve yüksek olan tümörler arasında 10 adet doku özelliğinde anlamlı farklılık izlenmiştir ($P < .05$).

Sonuç:

Çalışmamız; meme tümörlerinin MR görüntülerinden doku analizi aracılığıyla elde edilen kantitatif radyografik görüntüleme özelliklerinin meme kanseri alt tipleri ve Ki67 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Doku analizi yöntemleriyle elde edilen bu parametrelerin geçerliliğinin doğrulanabilmesi ve referans değerler elde edilebilmesi açısından geniş hasta gruplarında standardize edilmiş ölçüm metotlarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans görüntüleme, doku analizi, meme kanseri

ABSTRACT

CONTRIBUTION OF TISSUE ANALYSIS TO RADIOLOGICAL FINDINGS IN BREAST MALIGNANT TUMORS

Onur BECERİK, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Radiology

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

Purpose

The aim of this study was to examine the magnetic resonance (MR) images of patients with a diagnosis of breast tumor by texture analysis and to investigate its place in differential diagnosis. In our study, it is aimed to investigate the correlation between the parameters to be obtained by tissue analysis from MR images in breast tumors and immunohistochemistry. It is predicted that quantitative data obtained by tissue analysis from MR images may correlate with immunohistochemistry, and enable non-invasive evaluation of tumor features and behaviors.

Material and Method

Between January 2016 and December 2019, 115 patients who had undergone MR imaging with a pre-diagnosis of gastric tumor were included in the study. Patient records and images were evaluated retrospectively. Patients with missing file or pathology records, who had undergone surgical or medical treatment prior to imaging, and those whose MR images were not suitable for analysis were excluded. Images of 98 patients included in the study were transferred to the open source LIFEx software and pixel size adjustment, gray level discretization and gray level normalization procedures were applied. Then, ROI was determined from the axial slice where the lesion was the widest and a total of 38 texture features were calculated for each patient.

Firstly, patients are divided into four groups. Since the distribution of the patients was not normal, first Kruskal Wallis test is performed. After this process, complementary comparison techniques are used in order to determine which groups are significantly different. Subsequently, we compared each breast tumor subtype with others using the Mann-Whitney U-test. We also compared breast tumors with low or high Ki67 proliferative index among themselves.

Results

Although; in our study we could not find a parameter that successfully differentiated all tumor subtypes, pairwise comparisons yielded better results. In the statistical analysis, GLRLM_HGRE, GLRLM_GLNU, GLRLM_RLNU, GLZLM_HGZE, GLZLM_GLNU, GLZLM_ZLNU values revealed significant differences among Luminal A and HER2+ groups ($P < .05$).

In our study, in the comparative analysis of Luminal A and HER2 + groups with other breast tumors, 15 and 8 out of 38 feature values are significantly different, respectively. Lastly, 10 out of 38 tissue features are significantly different between tumors with low and high Ki67 proliferative index. ($P < .05$)

Conclusion

Our study showed that quantitative radiomics imaging features of breast tumour extracted from MRI are associated with breast cancer subtypes and Ki67 expression. Future larger studies are needed in order to further evaluate the findings.

Key Words: Breast tumors, breast cancer, texture analysis, magnetic resonance imaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda en sık görülen deri dışı malignite meme kansinomudur. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada izlenmektedir. Kuzey Amerika'da 2019 yılında tahmini 268,600 kişi meme Karsinomu tanısı almıştır (1). Yeni tanı almış meme kansinomlu hastalarda tümörün evresi, histolojik alt tipi, immunhistokimyasal özellikleri prognostik gruplama ve tedaviye yön verme açısından önemli role sahiptir. Meme MRG tetkiki primer tümörün saptanmasının yanı sıra preoperatif multisentrisite tespiti, tedavi sonrası lokal rekürrens ve/veya metastatik lezyonların saptanmasında oldukça değerlidir. Diffüz meme kanserlerini ve lobüler kansinimleri konvansiyonel mamografide normal glandüler meme dokusundan ayrımı sıklıkla zordur. Bu nedenle, özellikle bu hasta gruplarında Kontrastlı Meme MRG tetkiki tarama amaçlı sıklıkla kullanılmaktadır (2,3). Meme MRG tetkiki; konvansiyonel mamografi ve sonografik görüntülemeye, ipsilateral meme dokusunda hastalığın yaygınlığını saptanmasına dayalı olarak preoperatif klinik evreleme ve cerrahi tedavi planı için tamamlayıcı niteliktedir. MRG; tümör boyutu ve dağılımının tek başına fizik muayene, mamografi veya ultrasondan daha doğru bir değerlendirmesini sağlar (4). Son yıllarda patern tanıyıcı araçların ve veri seti boyutlarının artması ile radyolojik görüntüleme analizinin alanı oldukça genişlemiştir. Bu gelişmeler sayesinde görüntülerden matematiksel yöntemlerle niceliksel veri elde edilmektedir. Medikal görüntülemeye tanı koymaya destek amaçlı, elde edilen verinin analizi yapılmaktadır. Bu uygulamaya Radyomik denilmektedir (5). Klinik görüntülerin niceliksel verilerini lezyonun şekil özellikleri ve histogram eğrisindeki voksel intensitelerinin seviyelere göre uzaysal dağılımı oluşturmaktadır. Kantitatif verilerden çeşitli istatistiksel yöntemler ile (çok değişkenli analiz veya makine öğrenmesi) model oluşturularak, modelin klinik olarak kullanımı araştırılmaktadır (6). Bu çalışmanın amacı, invazif meme kansinimlerinin moleküler alt tipleri ile yapılan Kontrastlı Meme MRG görüntülerin radyomik verilerinin ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

Meme bezleri öncelikle meme çizgileri veya meme katlantıları adı verilen kalınlaşmış epiderminin iki taraflı bantları olarak ortaya çıkmaktadır. 7 haftalık bir embriyoda, bu çizgiler vücudun her iki tarafında forelimb düzeyinden hindlimb düzeyine kadar uzanır. Meme çizgilerinin büyük bir kısmı oluştuktan kısa bir süre sonra kaybolursa da, torasik bölgedeki küçük bir kısım devam eder ve altta yatan mezenkime penetre olmaktadır. Burada yaklaşık 16-24 adet epitelyal sap oluşmaktadır (7). Gelişmekte olan meme, testosteron etkisi altında, mezenkim göğüs duvarı üzerinde, meme bezinin gelişmesi için epitelyal bir sap etrafında yoğunlaşır ki bu; küçük ve solid yapıda meme tomurcuğunu oluşturur (8-10). Prenatal hayatın sonunda, epitelyal saplar kanallaşır ve laktiferöz duktusları oluşturmaktadır. Başlangıçta, laktiferöz kanallar küçük bir epitel çukuruna açılır. Doğumdan kısa bir süre sonra, bu çukur altta yatan mezenkimin çoğalmasıyla meme başına dönüşmektedir (7). Mezenkim içinde gelişen solid alanlar, meme bezinin loblarına veya bölümlerine ayrılmasına olanak sağlar. Fetal papiller derminin bazı bölgeleri, gelişen epitel kordonlarını içerir ve meme duktuslarını ve lobüllerini çevreleyip besleyen, aynı zamanda destek sağlayan vaskülarize bağ dokusunu meydana getirir. Kollajenden zengin retiküler dermis tabakası, göğüs parankimini cilde bağlayan Cooper'ın süspansiyon ligamentlerini oluşturmak üzere memeye uzanım gösterir. 20 ve 32. haftalar arasında mezenkimin bazı komponentleri kollajenöz stromdaki yağ dokuya dönüşür (8-10). Doğumda, laktiferöz kanalların alveolleri ve dolayısıyla salgılama aparatları yoktur. Meme gelişiminin erken evreleri seks steroid hormonlarından çoğunlukla bağımsızdır (8). Meme bezleri, her iki cinsten aynı yapıda olup, benzer bir gelişim gösterirler. Dişilerde bu bezler puberte boyunca hızlı bir büyüme gösterirler (9). Doğum sırasında maternal ve plasental seks steroidlerinin geri çekilmesi, prolaktin salgılanmasını uyarır. Yenidoğanlarda bu dönemde, meme tomurcuğunun elle tutulur şekilde genişlemesi dikkati çeker. Maternal ve plasental seks steroid hormonlarının serum seviyeleri ve prolaktin yaşamın ilk ayında azalır. Salgı aktivitesi son bulur, böylece meme bezi geriler ve etkisiz hale gelir. Bundan sonra meme, primitif lobüler yapılar varlığını sürdürmesine rağmen, ilerleyici alveoller farklılaşma bulguları olmaksızın puberteye kadar dallanma gösteren laktiferöz kanalları barındırır (8-10). Doğumda, yalnızca major duktuslar izlenmektedir ve

puberteye kadar meme bezleri tam gelişmemiş olarak varlığını sürdürür. Bununla birlikte, puberte döneminde, artan östrojen ve progesteron konsantrasyonları alveol ve sekretuar hücreleri oluşturmak için duktuslardan dallanmayı uyarır. Sonuç olarak, meme gelişimi yaklaşık 20 yaşlarında tamamlanmaktadır (7-9).

2.2. Meme Anatomisi

Genç kadınlarda, her iki meme dokusu çoğunluğu üst toraksın anteriorunda yüzeyel fasya'nın içerisinde yer alan ve lateral kesimlerde değişken düzeylerde uzanımı bulunan, uzun eksenli göğüs duvarına denk gelen, yuvarlak bir çıkıntıdır. Meme şekli ve boyutu; genetik, ırksal, beslenme, yaş, parite, kişinin menapozal durumu gibi faktörlerle ilişkilidir. Memeler hemisferik, koni, sarkık, ince veya yassı konfigürasyonda olabilir. Yetişkin kadınlarda meme tabanı vertikal düzlemde 2. veya 3. kot düzeyinden 6.kota kadar, transvers düzlemde medial sınırını sternal kenar, lateral sınırını hemen hemen midaksiller çizgi oluşturmaktadır. Meme üst dış kadranı aksillaya doğru, pektoralis major kasının inferolateral kenarı boyunca uzanmaktadır. Bu düzeyden derin fasyayı aşp, aksillanın apeksine ulaşmaktadır (11). Yüzeyel fasyal sistem meme dokusunu sararak, anterior ve posterior lamellayı oluşturur. Yüzeyel fasyal sistemin posterior uzantıları, derin fasyal sistemin parçası olan pektoral fasya ile meme dokusu arasında bağlantı sağlar. Anatomik olarak meme, yüzeyel fasya içerisinde uzanır ve pektoral fasyada sonlanır, ancak bazen mikroskobik meme bezleri bu sınırları aşabilir (12). İnframammarian çizgi; yüzeyel fasyal sistem ile altta yatan meme inferior kesimindeki göğüs duvarının yapışma alanıdır. Meme yüzeyel olarak, serratus anterior kasının bölümleri üzerinde lateral olarak, dış oblik kasın alt kısmında uzanır. Yoğun fibröz demetlerden oluşan Cooper ligamanları, deriden pektoral fasyaya uzanır ve memeye destek sağlar.

Memenin arteriyel dolaşımı, internal torasik başta olmak üzere, aksiller ve interkostal arterlerden sağlanır. Memenin kanlanmasında daha az payı olan damarlar ise torakoakromial, interkostal, subskapuler ve torakodorsal arterlerin dallarıdır (11). Memenin venöz drenajı, areola çevresindeki ve meme dokusu içerisindeki glandüler dokudaki sirküler venöz pleksuslar düzeyinden aksiller, internal torasik ve interkostal venlere, çevre arteriyel sistemi takip ederek drene olur. Bireysel varyasyonlar sıktır.

Memenin lenfatik drenajının %90'ından fazlası aksiller lenf düğümleri tarafından sağlanır. İnternal torasik ve posterior interkostal lenfatikler, internal mammarian ve posterior interkostal lenf düğümlerine drene olur ve memenin lenfatik drenajına katkıda bulunurlar (15).

2.3. Meme Histolojisi

Her iki meme dokusu yaklaşık 15-25 arası tübüloalveolar yapıda bulunan lobdan oluşur. Her lob diğerlerinden yoğun bağ dokusu ve yağ dokusu aracılığıyla ayrılır. Her lobun kendine özgü ekskretuar laktiferöz duktusu bulunur. Bu duktusların her biri yaklaşık 2-4.5 cm uzunluğunda olup, bağımsız olarak areolaya ulaşırlar. Burada 15-25 adet, yaklaşık 0.5 mm çapında, por benzeri açıklık bulunur (14). Terminal duktuslar subsegmental duktuslara bağlanır, daha sonra sırasıyla segmental duktuslara ve kollektör (laktiferöz) duktuslara dönüşüp meme başına açılır(16). Meme bezlerinin histolojik yapısı, cinsiyet, yaş ve fizyolojik duruma göre farklılık gösterir.

Puberteden önce her iki cinsiyette meme dokuları yalnızca areola çevresindeki laktiferöz sinüslerden ve bu sinüslerden orijin alan küçük duktal dallardan oluşmaktadır. Puberte dönemindeki kadınlarda, dolaşımda bulunan yüksek seviyelerde östrojen; adiposit birikmesini ve duktal sistemin uzamısını sağlayarak meme dokusunun büyümesine neden olur. Gebelik döneminde olmayan erişkin kadın memelerinde, terminal duktal lobüler ünite(TDLU) olarak adlandırılan lobüller bulunur. Oranları yaş ve bireyler arasında değişen fibröz ve adipoz dokusundan oluşan stroma içine yerleşik terminal duktal lobüler ünite (TDLÜ) ve büyük duktal sistemden oluşur.(10) Her lobül; küçük, dallanan duktuslar ve bunlara bitişik gelişmemiş, küçük sekretuar ünitelerden oluşur. Laktiferöz sinüsler stratifiye kuboidal epitel ile çevrilidir. Memenin duktal ve lobüler sistemi iki tip epitelyal hücre iç (luminal) epitel ve dış (bazal) myoepitelyal hücre tabakası ile döşelidir (15, 16). S-100 protein, kolpanin, p63, aktin ve CD10 gibi çeşitli belirteçlerin immun histokimyasal olarak tespit edilmesi myoepitelyal hücrelerinin saptanmasına yardımcı olur (15). Laktiferöz duktuslar ve terminal duktuslar tek katlı kuboidal epitel ile çevrilidir ve myoepitelyal hücreler ile yakın ilişkilidir. Myoepitelyal hücrelerin görünümü, basık nükleuslu, yassılaştırmış biçimden geniş berrak sitoplazmalı epiteloid biçime değişiklik gösterir (15). Düz kasın seyrek

lifleri aynı zamanda daha büyük duktusları çevreler. Duktus sistemi gevşek, vasküler bağ dokusuna gömülüdür ve daha yoğun, daha az hücreli bağ dokusu lobları ayırır. Meme duktal-lobüler sistemini, çevre stromadan ayıran, laminin ve tip IV kollajenden oluşan bazal bir lamina, duktusları ve asinusları çevreler(15-18). Üreme döngüsünün premenstrüel evresinde memenin bağ dokusu ödemli hale gelir. Areola laktiferöz sinüslerin mukozası ile devamlı, yağ bezleri ve bol miktarda duyu siniri olan ince bir deridir. Areola, memenin başka yerlerindeki deriden daha fazla melanin içerir ve hamilelik sırasında daha da koyulaşır. Areola çevresindeki bağ dokusu, laktiferöz sinüslere paralel uzanan ve kontrakte olduğunda meme ucunda ereksiyona neden olan düz kas lifleri bakımından zengindir. Meme bezleri gebelik esnasında, östrojen, progesteron, prolaktin ve plasental laktojen gibi çeşitli hormonların sinerjistik etkisi nedeniyle büyümektedir(14).

2.4. Meme Karsinomu

2.4.1. Epidemiyoloji

Kadınlarda en sık görülen deri dışı malignite meme karsinomudur. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada izlenmektedir. Kuzey Amerika'da 2019 yılında tahmini 268,600 kişi meme karsinomu tanısı almıştır. İnvazif Meme Karsinomu tanısı alan kadınların yaklaşık %82'si 50 yaş üst olmakla beraber, meme kanseri nedeni ölümlerin yaklaşık %90'nını bu grup oluşturmaktadır(1). ABD'de kadınlarda gözükten tüm kanserlerin %29'unu, kansere bağlı ölümlerinin %16'sını invazif meme karsinomu oluşturmaktadır.(20) Global olarak özellikle gelişmiş ülkelerde, her yıl yaklaşık 1 milyon tanı alan, meme kanseri ana halk sağlığı problemidir (21). Meme kanserinin en düşük insidans oranında(10-15 vaka/100.000 insan) izlendiği yer asya ülkeleridir (21,22). Asya ya da diğer düşük riskli alanlardan, yüksek riskli alanlara göç eden kadınlarda meme kanseri riski yüksek riskli popülasyonla benzer olarak tespit edilmiştir (23). Ayrıca, Asya ve batı popülasyonları arasında meme kanseri insidans oranı öncelikle Asya ülkelerinde postmenapozal dönemde meme kanseri insidansının düşük olmasından kaynaklanmaktadır(24). Bu veriler, öncelikle, genç kadınlarda gözükten meme kanserlerinde altta yatan genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Ancak, postmenapozal dönemde kadınlarda gözükten

meme kanserlerinde; hormon maruziyeti veya yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin etkili olduğu anlaşılmaktadır. ABD’de yaklaşık 8 kadından 1’inde yaşam süresi boyunca invazif meme karsinomu geliştirecektir (25). Populasyon genelinde risk oldukça heterojendir. Bu nedenle, bireysel risk değerlendirilmesi tedavi stratejileri ve seçenekleri açısından oldukça yararlıdır (26).

2.4.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişimine zemin hazırlayan çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir. Bu risk faktörlerinin çoğu östrojen hormonuna maruziyet sonucu, genetik duyarlılığa bağlı oluşan değişiklikler üzerinden olduğu düşünülmüştür (27).

Aile öyküsü: Meme kanseri riski eğer aile öyküsü varsa artmaktadır. Hemşire sağlığı çalışmasında, anneleri; 50 yaşından önce tanı alan kadınlarda rölatif risk(RR) 1.69, 50 yaşından sonra tanı alan kadınlarda RR 1.37 olarak bulunmuştur. Kız kardeş veya abla öyküsü bulunduğunda, tanı alma yaşı 50 yaş öncesinde 1.66, 50 yaş sonrasında 1.52 olarak bulunmuştur (28). Meme kanseri tanısı alan; 50 yaş önceki birinci derece akraba sayılarındaki artış, en yüksek risk ile ilişkili olarak bulunmuştur. Aile öyküsü bulunmayan kadınlarla karşılaştırma yapıldığında; 1,2 veya 3 ve üzeri birinci derece akraba öyküsü bulunan kadınlarda risk oranları sırasıyla 1.80, 2.93 ve 3.90 olarak bulunmuştur (29).

Doğum yeri: Kuzey Amerika’da ve kuzey Avrupa ülkelerinde doğanlar, meme kanseri açısından artmış risk taşımaktadır (30).

Endojen Hormon Maruziyeti ve Reprodüktif Özellikler: Erken menarş premenapozal ve postmenapozal dönemdeki kadında meme kanseri gelişimi açısından risk faktörüdür. Menarşın 2 yıl gecikmesi yaklaşık %10 risk azalmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (31). Avrupa kanser ve beslenme prospektif kohort çalışmasında erken menarşı olan kadınlarda (<13 yaş) hormon reseptör pozitif tümörlerin gelişme riskinde neredeyse iki kat artış izlenmiştir (32). Emzirmenin meme kanseri gelişimine karşı koruyucu etkisinin olduğuna yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Emzirme endojen seks hormon düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Emzirmeyle geçen her bir yılda yaklaşık %4.3’lük risk azalması tespit edilmiştir (33). Endojen seks

hormon seviyelerindeki yükseklik hem premenapozal hem de postmenapozal dönemdeki kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Postmenapozal dönemde dolaşımda yüksek düzeylerde testosteron varlığı artmış meme kanseri gelişim riski ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (34). Menapoz başlangıcının geç olması da artmış meme kanseri ile ilişkilidir. Menapozda her bir yıllık gecikme, %3'lük risk artışına neden olmaktadır (31,35).

Ekzojen Hormon Maruziyeti: Hormon replasman tedavisi (HRT) ile meme kanseri riskinin ilişkili olduğu bulunmuştur. HRT ilişkili meme kanserleri genellikle hormon reseptör pozitifdir. Hormon replasman tedavisi gören hastalarda meme kanseri riski, tedavi almayan hastalara göre daha yüksektir (36). Woman's Health Initiative randomize kontrol çalışmasında, kombine östrojen ve progestin kullanımı olan kadınlarda meme kanseri riskinin belirgin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma, östrojen ve progestin kullanan grupta mortalite artması nedeniyle durdurulmuştur. Buna karşılık, postmenapozal dönemde yalnızca östrojen kullanımı meme kanseri riskini belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir (37). Hemşire sağlığı çalışmasından elde edilen verilere göre; yalnızca östrojen kullanan kadınlarda meme kanseri riski %23 artmaktadır (38). Hormon replasman tedavisinin zamanlaması ve süresinin de meme kanseri ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Ekzojen hormon maruziyetine bağlı meme kanseri riski menopozdan itibaren geçen zaman ile ters orantılıdır. Hormon tedavisine menopozu yakın bir tarihte başlayan kadınlarda meme kanseri riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir(39). Uzun süreli (>5 yıl) kombine HRT kullanımı en yüksek risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kısa süreli kombine HRT kullanımının riski belirgin arttırmadığı (RR = 1.023/yıl) tespit edilmiştir (40).

Yaşam tarzı faktörleri: Aşırı alkol tüketimi, obezite ve fiziksel hareketsizlik gibi değiştirilebilir risk faktörleri; tüm dünyada gözüken meme kanseri ilişkili ölümlerin %21'inden sorumludur (41). Alkol tüketiminin günlük 5-9.9 gr düzeyi belirgin bir şekilde artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (42). Düzenli fiziksel aktivite meme kanserinde doza bağımlı bir şekilde riskte azalmaya yol açar. Az aktivite riskte %2 azalmaya yol açarken; çok aktivite riskte %5 azalmaya yol açmaktadır (43). Obezite özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda meme kanseri riskini arttırmaktadır. EPIC multicenter prospektif kohort çalışmasında hormon replasman tedavisi almayan, kilo, BMI değeri ve kalça çevresi yüksek olan postmenapozal dönemdeki kadınlarda artmış

meme kanseri riski izlenmiştir (44). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi; kardiyovasküler hastalık, diyabet ve obezite de risk faktörlerinden biridir. İnsülinin hücrel metabolizmada anabolik etkileri mevcuttur. İnsan kanser hücreleri insülin reseptörlerini belirgin bir şekilde eksprese eder(45). Hiperinsülinemi; diyabetik olmayan postmenapozal kadınlarda meme kanseri açısından bağımsız risk faktörüdür ve obezite ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (46). Medikal tedavi veya nükleer patlama gibi çeşitli kaynaklardan radyasyon maruziyeti meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerin tedavisi için göğüs duvarında alınan radyasyon dozu ile meme kanseri gelişme riski lineer olarak artmaktadır (47).

Mammografik meme dansitesi: Tek başına veya diğer risk faktörleri ile kombinasyonu halinde artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir.(48-50) Mammografik dansite ölçümünde en sık kullanılan parametre yoğun alan yüzdesidir. Mammogramda total alanın %75'inden fazlasının yoğun alanlardan oluşması; meme kanseri riskini 4-6 kat arttırdığı tespit edilmiştir (51).

Genetik Yatkınlık: Meme kanseri hastalarının yaklaşık %20-25'i pozitif aile öyküsüne sahipken, yalnızca %5-10 meme kanseri hastası; otozomal dominant kalıtım paterni göstermektedir (52,53). Genetik yatkınlıkla ilişkili genler klinik önem açısından tanımlanmıştır (54). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, Li-Faumeni sendromuna neden olan TP53 mutasyonları, Cowden sendromuna neden olan fosfataz ve tensin homologu(PTEN), Peutz-Jeghers sendromuna neden olan STK11 mutasyonu, nörofibromatöz(NF-1) ve E-cadherin(CDH-1); hayat boyunca %40-85 oranında meme kanseri gelişimi açısından yüksek riskli alelleri oluşturmaktadır(55). Meme kanserine yatkınlık yaratan sendromların yarısını BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları oluşturmaktadır. Hayat boyu meme kanseri riski BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında %65-81 arasında iken, BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında %45-85 arasındadır (56-58). Homozigot ataksi telenjiyektazi mutasyonları(59), CHEK2 tümör süpresör geninde, BRCA1 ve BRCA2 modifiye eden BRIP1(60) ve PALB2(61) genlerindeki somatik mutasyonlar orta risk kategorisinde olup; hayat boyu meme kanseri riski %20-40 arasındadır. Germline TP53 mutasyonları ile erken başlangıçlı HER-2 pozitif meme kanserleri arasında ilişki mevcuttur (62).

2.4.3. Meme Karsinomlarının Sınıflandırılması

İnvazif meme karsinomlarının sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından yapılmaktadır. İnvazif karsinomlar kabaca; özellik göstermeyen invazif karsinom (No Special Type, NST) ve özellikli subtipler olarak iki gruba ayrılır (63). İnvazif karsinom NST ve invazif lobüler karsinom; meme karsinomlarının ana tiplerini oluşturmaktadır. Bazı karsinomların yapısal ve yayılım paternleri özellikli subtip olarak tanınabilecek kadar farklılık göstermektedir(64). Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2016'da yayınlanan DSÖ Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması, 5. baskısında yer alan, memenin epitelyal tümörleri sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. DSÖ Meme Epitelyal Tümörler Sınıflandırması(63)

Mikroinvaziv karsinom İnvaziv meme karsinomu İnvaziv meme karsinomu, özellik göstermeyen ☐ Pleomorfik karsinom ☐ Osteoklast benzeri dev hücreler içeren karsinom ☐ Koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom ☐ Melanotik özellikler gösteren karsinom İnvaziv lobüler karsinom ☐ Klasik lobüler karsinom ☐ Solid lobüler karsinom ☐ Alveoler lobüler karsinom ☐ Pleomorfik lobüler karsinom ☐ Tünüllobüler lobüler karsinom ☐ Mikst lobüler karsinom Tübüler karsinom Kribriform karsinom Müsinöz karsinom Medüller özellikler gösteren karsinom ☐ Medüller karsinom ☐ Atipik medüller karsinom ☐ Medüller özellikler gösteren invaziv karsinom NST Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom Taşlı yüzük hücre diferansiyasyon gösteren karsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Özellik göstermeyen metaplastik karsinom ☐ Düşük dereceli adenoskumaöz karsinom	Mukoepidermoid karsinom Polimorfoz karsinom Onkositik karsinom Lipitten zengin karsinom Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom Sebase karsinom Tükrük bezi deri eki tipi tümörler ☐ Silindroma ☐ Şeffaf hücreli hidradenoma Epitelyal myoepitelyal tümörler Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma ☐ Karsinom içeren adenomyoepitelyoma Adenokistik karsinom Prekürsör lezyonlar Duktal karsinoma in situ Lobüler neoplazi ☐ Lobüler karsinoma in situ ☐ Klasik lobüler karsinoma in situ ☐ Pleomorfik lobüler karsinoma in situ ☐ Atipik lobüler hiperplazi İntraduktal proliferatif lezyonlar Basit duktal hiperplazi Kolonmar hücreli lezyonlar Atipik duktal hiperplazi Papiller lezyonlar İntraduktal papillom ☐ Atipik hiperplazi içeren intraduktal papillom ☐ Duktal karsinoma in situ içeren intraduktal papillom
--	---

☐ Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom ☐ Skuamöz hücreli karsinom ☐ İğsi hücreli karsinom ☐ Mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom ☐ Mkst metaplastik karsinom ☐ Miyoepitelyal karsinom Nadir tipler Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom ☐ İyi diferansiye nöroendokrin tümör ☐ Az diferansiye nöroendokrin karsinom (küçük hücreli karsinom) ☐ Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom Sekretuar karsinom İnvaziv papiller karsinom Asinik hücreli karsinom	☐ Lobüler karsinoma in situ içeren intraduktal papillom İntraduktal papiller karsinom Enkapsüle papiller karsinom ☐ İnvazyon içeren enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinom, in situ ve invaziv Benign epitelyal proliferasyonlar Sklerozan adenozis Apokrin adenozis Mikroglandüler adenozis Radyal skar/kompleks sklerozan lezyonlar Adenomlar
---	---

2.4.3.1. İnvazif Duktal Karsinom:

Özellik göstermeyen invaziv karsinom (No Special Type, NST) en çok gözüken invazif meme kanseri olup, yayımlanan vakaların %75 kadarını oluşturmaktadır. İnfiltr eden duktal karsinom, invazif duktal karsinom gibi terminolojiler de kullanılmaktadır. NST'nin sıklığı geniş bir aralıkta izlenmektedir. Çünkü bu tümörleri özellikli subtipler kategorisine dahil edecek kesin kriterler yoktur. Aynı zamanda farklı merkezlerin; NST ve özellikli subtip kategorisindeki vakaları ayırmada değişken tutumları ve kriterleri mevcuttur. Eğer invazif bir tümör özellikli veya nadir gözüken bir subtip olarak kategorize edilemiyorsa; NST kategorisi altında adlandırılması gerekmektedir. Bu tümörlerin görünümünde büyük bir varyasyon izlenmektedir.(63) İnvaziv duktal karsinom sıklıkla fokal kontrastlanan bir kitle olarak izlenmektedir. Kitle şekli sıklıkla düzensiz veya spiküledir. Çünkü çevre dokuya invaze olan, duktal epitelden gelişen anormal tümör hücrelerinden oluşmaktadırlar. Nadiren, IDK düzgün konturlu olabilir. Kitle sınırlarındaki düzensizlik MRG incelemede; daha yüksek spasyal rezolüsyonu bulunan mammografi ve tomosenteze kıyasla az saptanabilir. IDK T2 sinyali meme dokusu ile benzerdir. Yüksek sinyal izlenmemesi ile benign intramammarian lenf nodu ve fibroadenomlardan ayrımı yapılabilir. Ancak bazı IDK subtiplerinde yüksek T2 sinyali gözükebileceği için; benign gözüken lezyonların kinetik değerlendirilmesi önemlidir. IDK yüksek perfüzyon ve permeabilite özelliğinden dolayı sıklıkla belirgin

kontrastlanır. Kontrastlanma tümör boyunca heterojendir. Kenar ve internal septasyonların kontrastlanması şüphelidir. Kenar kontrastlanması kitlenin periferinde olur ve genellikle erken postkontrast görüntüleme fazında izlenmektedir. Meme kanserlerinden kaynaklı desmoplastik reaksiyon orjinli spikülasyonlar geç fazda kontrastlanabilir. Bu nedenle tüm postkontrast incelemeler kenar ve spikülasyon kontrastlanması açısından incelenmelidir. Gerçek kontrastlanmayan santral nekroz nadir olmakla beraber lokal-ileri büyük tümörlerde gözükebilir. Dinamik eğrilerde, erken hızlı kontrastlanma, takiben geç fazda plato veya washout gözlenmektedir.(66-67)

2.4.3.2. İnvazif Lobüler Karsinom:

Birbiriyle bitişik olmayan, fibröz stroma içerisinde lineer patern izleyerek, ayrı bir şekilde dağılmış hücrelerden oluşmaktadır (63). Bu büyüme paterni muhtemelen hücre-hücre adhezyonundan sorumlu E-cadherin geninin ekspresyonunun olmamasında kaynaklanmaktadır (72). E-cadherin ekspresyonu olmaması; ILK'yi IDK'dan histolojik olarak ayrılmasındaki kriterlerden biridir. Birçok seride insidans yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (68). ILK sıklıkla düzensiz sınırlı kitle olarak gözükür. Bazen makroskopik olarak tanımlanamamakla beraber, yalnızca palpasyon ile varlığı ortaya konabilir (69). Boyutları, mikroskobik lezyonlardan tüm memeyi diffüz olarak tutan tümörlere kadar farklılık göstermektedir (69). Bazen ILK gross olarak çok sayıda, düzgün, sert noduller oluşturabilmektedir. ILK'da IDK'ya göre; bilateral senkronöz ve metakronöz karsinom insidansı yaklaşık iki kattır (70,71). ILK belirgin desmoplastik reaksiyona neden olmaz ve IDK'ya kıyasla daha az kalsifikasyonlar ile ilişkilidir. Mamografide ILK, meme dokusuna göre izo-hipodens görülme eğilimindedir. Mamografide en sık ILK bulgusu; spiküle veya belirsiz sınırlı kitlesel lezyon şeklindedir (73). IDK'ya göre daha sık asimetri veya yapısal distorsiyon olarak bulgu vermektedir (74). Mikrokalsifikasyonlar nadir olarak gözükmemektedir. Muhtemelen ilişkili duktal karsinoma insitu olmaması nedeniyle vakaların yalnızca %1-28 kadarında raporlanmıştır (75). Tariflenen faktörlerin hepsi mamografide düşük sensitiviteye neden olmaktadır. ILK; mamografi sonuçlarında yanlış negatiflik nedenleri arasında iyi bilinmektedir. Mamografide raporlanmış sensitivite oranı %34-92 arasındadır (76). Ancak mamografi tümörleri tespit edebilmesine rağmen, boyutlarını normalden küçük saptamaktadır (77). Klinik ve görüntülemeler ile diğer kanserlere kıyasla zor tespit edilebildiği için, ILK sıklıkla tanı anında lokal-ileri evrede ve eş zamanlı IDK'ya göre

daha büyük boyutlarda saptanmaktadır.(74) ILK'nın MRG görünümü, infiltratif büyüme paternine rağmen ILK'ya benzerdir. MRG'de en sık bulgusu ise düzensiz veya spiküle kenarlı, düzensiz şekilli kitlesel lezyondur (77-79). Kitlenin internal kontrastlanması sıklıkla heterojen olarak tespit edilmiştir (79-80). Tariflenen bu faktörler nedeniyle ILK'nın değerlendirilmesinde MRG; tanısal açıdan en önemli araçlardan biridir.

2.4.3.3. Medüller Karsinom:

Medüller karsinom, tüm meme kanserlerinin %5-7'sini oluşturmaktadır (81). 35 yaş ve altı meme kanseri tanısı alan kadınların %11'ini oluşturmaktadır (82). BRCA-1 gen pozitif olan hastalarda insidansı artmıştır. Gerçek medüller karsinomun prognozu IDK'dan daha iyidir. 10 yıllık sağ kalım oranı %92 olarak tespit edilmiştir (83). DSÖ'nün medüller karsinom için histolojik tanı kriterleri; sinsityal büyüme paterni(>75%), lenfoplasmasitik infiltrat, nükleer pleomorfizm, tam histolojik sınırdan oluşmaktadır (82). Medüller karsinom çevre dokuları infiltre etmez. Lezyon bazen enkapsülasyon ile çevre dokuları iterek, histolojik olarak keskin sınırlı bir görünüm alır. Lezyon ana hatlarıyla değerlendirmede, fibroadenoma benzemektedir (84). Tümör tanı anında sıklıkla oldukça büyüktür. Tariflenen özelliklerin hepsine sahip olmayan lezyonlara, önceleri atipik medüller karsinom denmekteydi. Artık bu tümörler; medüller özellikler gösteren IDK olarak tanımlanmaktadır. Medüller karsinomun mamografik ve sonografik özellikleri fibroadenomu taklit edebilir. Mamografide medüller karsinom; sıklıkla yüksek dansitede, düzgün sınırlı, belirsiz kenarlı, nonkalsifiye kitlesel lezyon olarak gözükmemektedir (84-86). Medüller özellikler gösteren IDK ile karşılaştırmalı bakıda, tipik medüller karsinomlar sıklıkla Mamografide düzgün sınırlı olarak izlenmektedirler (83,86). Histolojik tanım olarak medüller karsinom düzgün sınırlı bir lezyondur. Ancak görüntülemelerde sıklıkla belirsiz kenarlı olarak izlenmektedirler. Bunun sebebi çevre dokulara lenfoplazmositik infiltratlarıdır (83). Tümü prekontrast T1A görüntülerde isointens, T2A görüntülerde hafif hiperintens olarak gözükmemektedir. Kinetik eğrileri plato veya washout göstermektedir. Geç fazda tümörler periferik kontrastlanma göstermektedir. Tümörlerde yer yer nekrotik alanlar bulunmaktadır.

2.4.3.4. Müsinöz Karsinom:

Müsinöz karsinom tüm meme kanserlerinin %1-7'sini oluşturmaktadır ve tipik olarak yaşlı grupta izlenmektedir. Karakteristik özelliği aşırı miktarda ekstrasellüler

müsin üretilmesinin sonucu tümör hücre adacıklarının müsin içerisinde izlenmesidir. Ancak, tümör sıklıkla içerisinde değişken miktar ve dağılımlıkta IDK NST(No Special Type) içererek mikst histolojik paternde izlenmektedir. Bu vakalarda tümör mikst müsinöz karsinom olarak adlandırılmaktadır. Eğer tümörün %10'undan azı IDK'dan oluşuyorsa, pür müsinöz karsinom olarak adlandırılır (82). Müsinöz karsinomanın görüntüleme bulguları; içerdiği ekstrasellüler müsin varlığı miktarı ve pür ya da IDK NST komponenti olan mikst olmasına bağlıdır (87-90). Pür müsinöz karsinomlar Mamografide düzgün sınırlı ya da mikrolobüle konturlu olarak izlenme eğilimindeyken, mikst tümörler belirsiz yada spiküle kenarlı olarak izlenmektedir. Kalsifikasyon nadirdir. Birçok çalışma müsinöz karsinomun MRG özelliklerini tanımlamıştır (87,91-94). Müsinöz karsinomun MRG incelemede en karakteristik bulgusu; T2A görüntülemeye, müsindeki yüksek su içeriğinden dolayı yüksek sinyaldir. T2A görüntülemeye; fibröz septasyon, bandlar ya da hemoraji ve nekroza sekonder izointens alanlar içerebilir (87). Tümörün daha solid parçaları düşük T2 sinyali gösterebilir (94). Lezyon belirgin olarak kitle olarak izlenir. Kitle şekli sıklıkla lobüler, nadiren yuvarlak ya da ovaldır. Kitle kenarları sıklıkla düzgündür. İnternal kontrastlanma paterni; hücrel elamanların dağılımına bağlıdır. Hücrel elementlerin periferik alanda yayılımı sebebiyle periferik rim tarzında kontrastlanma paterni sıklıkla izlenmektedir (93). Onun dışında, hücrel elamanların heterojen dağılımı ve tümör içerisindeki müsin nedeniyle, internal kontrastlanma heterojen olma eğilimindedir. Müsinöz karsinomun MRG incelemede diğer tipik özelliği; yavaş ya da devamlı kontrastlanma kinetiği göstermesidir. Bunun sebebi kontrastın müsin içerisinde diffüz olarak yayılması daha çok zaman gerektireceği içindir (94). Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye, pür müsinöz tümörlerin ADC(apparent diffusion coefficient) değerinin IDK NST ve benign dokulara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (95,96).

2.4.3.5. Papiller Karsinom:

Memenin papiller lezyonları; fibrovasküler stroma tarafından desteklenen, dallanarak büyüme paterni gösteren epitel içeren ortak bir lezyon ailesini kapsar. Benign papillomlar, papiller duktal karsinoma insitu ve papiller karsinom; memenin papiller lezyonlarına örnektir. Basal membranı saran myoepitelyal hücre varlığı benign papillomu, papiller karsinomdan ayırmaktadır. Papiller karsinom invaziv ya da noninvaziv olabilir. P63, calponin, aktin ve CD10 gibi özel boyalar; myoepitelyal

hücrelerin varlığını ya da yokluğunu değerlendirmek için kullanılabilir. Duktal karsinom gibi tipik invaziv karsinom foküsü papiller karsinom ile beraber gözükabilir. Bunlar sıklıkla lezyonun periferinde yerleşik olup, fibröz kapsül boyunca infiltre olabilirler (97). Papiller lezyonun görüntüleme özellikleri; lezyonun intraduktal doğasını yansıtmaktadır. Bu lezyonlar sıklıkla, retroareolar yuvarlak, oval ya da lobüle kitlelerdir. Spikülasyon nadirdir. Kümeleşen kalsifikasyonlar beraberinde izlenebilir. Papiller karsinomun görüntüleme özellikleri benign papillomlar ile karışmaktadır. Benign ve malign papiller lezyonların güvenilir bir şekilde ayrılmasını sağlayabilecek görüntüleme özelliği yoktur (98). Hemoraji papiller lezyonlar da sık gözükten bir bulgudur. Lezyonun kök kısmının torsiyonu sonucu, solid komponentlerin enfarktına sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kistik sıvıda hemoraji izlenebilir. MRG incelemede; multikistik görünüm ile kist duvarlarında belirgin kontrastlanma, lezyon içi septasyonlar, mural nodüller, prekontrast görüntülerde hemorajiyi destekleyecek sıvı-sıvı seviyelenmeleri tanımlanmıştır (99). Hemoraji nedenli multifokal alanda yüksek prekontrast T1 sinyali tanımlanmıştır (82). İnvaziv papiller karsinomlar, intraduktal ya da intrakistik lezyonlara göre; inhomojen internal kontrastlanma yada periferik rim tarzında kontrastlanma gösterme eğilimindedir.

2.4.3.6. İnflamatuar Meme Karsinomu:

İnflamatuar meme karsinomu en agresif ve ölümcül meme kanseri tipidir. Tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturmaktadır. Hızlı bir şekilde; meme genişlemesi, ödem, hassasiyet, yaygın cilt eritemi ile karakterize klinik görünümü ile tanınmaktadır. Ele gelen bir kitle olmayabilir. Semptomlar sıklıkla tanı anından 3 ay öncesinde mevcuttur. Aksiller adenopati sık gözükten klinik bulgudur. İnflamatuar meme karsinomu gerçek inflammatuar bir süreç değildir. Bu nedenle ateş ya da lökositoz izlenmez.

Bununla birlikte semptomlar mastit ile aynıdır. Yüksek VKI(vücut kitle indeksi) ve genç yaş risk faktörleridir (100). Ayırıcı tanıda; deri tutulumu olan lokal ileri meme kanseri mevcuttur. Nadiren lenfoma gibi diğer maligniteler benzer klinik bulgular gösterebilmektedir. İnflamatuar kanser tanısı; deriden yapılan punch biyopsi ile dermal lenfatikler içerisinde tümör embolisi gösterilerek konmaktadır. İnflamatuar karsinomun prognozu kötüdür. Yaklaşık sağ kalım 12-36 ay kadardır (101). Hastaların %55-85'inde aksiller ya da supraklavikular lenf nodu metastazı izlenmektedir (100). %20'sinde tanı

anında uzak metastaz bulunmaktadır (102). Tedavide öncelikle neoadjuvan kemoterapi, sonrasında mastektomi ve radyoterapi modaliteleri yapılmaktadır. İnflamatuvar meme karsinomunu saptamada en sensitif tanı modalitesi MRG'dir (101,103). Mamografinin kullanımı inflamatuvar meme kanserinde kısıtlıdır. Meme dokusundaki hassasiyet ve şişkinlik; kompresyon yapılmasını engellemekte ve bu nedenle birçok hasta mamografiyi tolere edememektedir. Ödeme sekonder meme dansitesinde diffüz olarak artış nedeniyle kitleler ve kanserin diğer bulguları maskelenebilir. Sonuç olarak mamografi, en az sensitif modalitedir (101-103). Primer tümörün morfolojik özellikleri agresif doğasını yansıtmaktadır. Primer tümör bir ya da daha fazla kitlesel lezyon veya kitle dışı kontrastlanma olarak MRG incelemede gözükmemektedir. Kitleler sıklıkla çok sayıdadır. Vakaların %90'ında multipl kitle, %40'ında 7 den fazla kitlesel lezyon saptanmıştır (97). Multisentrik hastalık; multifokal ya da unifokal hastalığa göre MRG incelemede daha sık saptanmaktadır (101,103). Kinetik eğrilerde geç fazda; washout veya plato %85-100 oranında izlenmektedir (101,103-105). İnflamatuvar meme kanserinin en önemli ayırıcı tanısı mastittir. Görüntüleme bulguları birbiriyle karışmaktadır. Ancak, kinetik özellikleri farklıdır. İnflamatuvar meme kanseri hızlı kontrastlanma ve washout gösterirken, akut mastitin çoğu vakasında eğri plato şeklinde izlenmektedir. Akut mastitte izlenen kitlesel lezyonların T2 sinyali abse formasyonu oluşmasına sekonder daha yüksek izlenmektedir. İnflamatuvar meme kanserinde aksiller lenf nodları daha malign görünümündedir.

2.4.4. Meme Kanserlerinin Moleküler Sınıflandırması

Meme kanseri; morfolojik ve moleküler olarak değişik subtipleri sonucu değişik biyolojik davranışları, prognozlara sahip geniş bir spektrumu içermektedir. Temel problem, hangi hasta grubunun hangi uygun tedaviden fayda görebileceğini tanımlamaktır. Hastalığın evresi, uzak metastaz kanıtı, yaş, performans durumu, hastanın menapozal durumu, tümörün; histolojisi, evresi, moleküler paterninin yanı sıra hangi tedavi modalitesinin hasta için en iyi olduğunun belirlenmesinde önemlidir. Meme kanserlerinin sınıflama sistemleri histolojik tip ve dereceyi kapsayan histopatolojik değerlendirmelere göre yapılmakta, artık günümüzde sınıflamayı belirlemek için kullanılmakta olan parametreler; ER ve PR ekspresyonu ile HER2'nin overekspresyon ve/veya amplifikasyonudur (106). Perou ve arkadaşları meme

kanserlerinin; gen ekspresyon paternine dayalı 5 değişik meme kanseri subtipine yönelik çalışma yapmışlardır. Tanımladıkları subtipler arasında; Luminal A ve Luminal B, HER2+, basal-like(Triple-negatif) ve normal-like mevcuttur (107,108). Bu grupta zamanla moleküler sınıflandırma olarak geliştirilmiştir. Tariflenen histopatolojik sınıflandırmada dünya çapında rutin biçimde kullanılan üç biyo-belirteç mevcuttur: ER, PR ve HER2. Tümörlerin ER durumu; tümörün endokrin tedaviye yanıtını, rekürrens ve uzun dönem sağkalımını öngörebilmek için kullanılan bir parametredir. ER, meme kanserlerinin yaklaşık %80'inde pozitifdir. ER antagonizması (tamoksifen) veya östrojen üretiminin baskılanması (aromataz inhibitörleri) yoluyla etki eden ilaçlar, meme kanseri tedavisinde, tümörün büyümesini kontrol eder. PR geni östrojen tarafından düzenlendiği için, ekspresyonunun gösterilmesi, sağlam ve fonksiyonel bir ER yolağı adına fikir vermesi açısından anlamlıdır. Yaklaşık %40 ER- pozitif tümör aynı zamanda PR- negatif izlenmiştir. ER-pozitif, PR-negatif tümörlerin tamoksifen tedavisine, her iki reseptör pozitif olan tümörlere göre daha düşük yanıt verdikleri bilinmektedir (63,65).

Rutin kullanımı önerilen bir diğer biyobelirteç olan Ki67, nükleer nonhiston bir proteindir ve hücre proliferasyon belirtecidir. Ki67'nin yüksek oranda pozitif izlendiği meme kanseri olgularında daha kısa sağkalım ile ilişki bulunmasına rağmen; değerlendirilmesinde standart protokoller yoktur (106).

Sınıflandırmada en iyi tanımlanan tipler; luminal A, luminal B, HER2 ve bazal benzeri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alt tipler, gen ekspresyon biçimleri, klinik özellikleri, tedaviye yanıtları açısından farklılık göstermektedir (15). Luminal A ve Luminal B subtipi tipik olarak hormon reseptör(ER veya PR) pozitifdir. 5 yıllık sağkalım oranı %80-85 olup, iyi prognozluudur. Luminal A grubundaki tümörler düşük dereceli, ER eksprese eden tümörler için kullanılır ve HER2-negatif özelliğe sahiptir. Luminal B tümörler ise yüksek derecelidir, HER2 negatiftir, PR pozitif veya negatif olabilir. Ki67 skorları luminal B tümörlerde, luminal A tümörlere göre yüksektir. Luminal A tümörlerin çoğu düşük derecelidir ve bu tümöre sahip hastalar diğer gruplara kıyasla daha iyi sağ kalım oranlarına sahiptir (13,15,18).

Klinik pratikte HER2 gen amplifikasyonu/protein aşırı ekspresyonu, kötü prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ancak, rekombinant hümanize anti-HER2 antikor (trastuzumab) ile sistemik tedaviye yanıtı nedeniyle günümüzde kötü prognostik oluşu tartışmalı hale gelmiştir. HER-2 pozitifliği invaziv meme kanserlerinin %13-20'sinde görülmekte olup bunların da yaklaşık yarısı hormon reseptör-negatiftir (62, 105).

HER2 ekspresyonu; invazif tümör hücreleri 0 ile 3 arasında skorlanarak membran boyaması ile değerlendirilmektedir. 2+ veya 3+ immün boyanma gösteren karsinomlar HER2 pozitifliği açısından kromojenik insitu hibridizasyon ile HER2 gen amplifikasyonu test edilmektedir.

ER, PR ve HER2 negatif olup triple-negatif grupta yer alan tümörler, meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Bu tümörlerin morfolojisi, prezentasyonu, davranış ve klinik gidişi farklılık gösterir. Bazal-benzeri meme tümörleri ise daha çok yüksek histolojik dereceli, triple-negatif tümörlerin bir alt kümesidir. Bu tümörler immünhistokimyasal olarak CK 5/6 ve CK14 gibi yüksek molekül ağırlıklı keratinler ve EGFR eksprese ederler (106). Triple negatif/ bazal- benzeri meme kanserleri geniş bir skala olup, medüller özellikler gösteren karsinomlar ve BRCA1 ilişkili meme kanserlerini de barındırır (106). Tariflenen immünhistokimyasal belirteçlerden ER, PR antikorları, HER2/ neu, CK5/6, EGFR ve Ki67, tümörlerin moleküler alt tiplerini belirlemek için rutin olarak kullanılmaktadır (13, 63). Tablo 2'de immün histokimya belirteçlerine göre meme kanseri sınıflandırması verilmektedir.

Tablo 2: İmmün histokimya belirteçlerine göre meme kanseri sınıflandırması

Luminal A	Luminal B	HER2/neu	Triple-negatif
1) ER (+) , HER2(-) - Ki67 <%14 PR+/- (pozitif veya negatif olabilir)	1) ER (+) , HER2(-) Ki67 ≥%14 PR+/- (pozitif veya negatif olabilir) 2) HER+(luminal) HER 2 overeksprese veya amplifiyedir. PR+/- (pozitif veya negatif olabilir)	1) HER2+(nonluminal): (ER ve/veya PR-negatif/HER2-pozitif) HER2 overeksprese veya amplifiyedir.	1) ER-, PR- HER2-, CK5/6 ve/veya EGFR+

2.4.5. Evreleme

Meme kanserinin tanısı anında hastalığın uzanımı veya evresinin değerlendirilmesi; prognoz ve uygun tedavinin belirlenmesinde hayati önem taşımaktadır. Kanserin düzgün sınıflaması; klinik deneyimlerin belirsizlik olmaksızın aktarılmasını sağlar. Bu şekilde, spesifik tedavilerin sonuçları ve etkinliği daha iyi belirlenebilir. Meme karsinomlarını evrelemede en yaygın kullanılan sistem American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından yayınlanan TNM sistemidir. En güncel kriterler TNM sisteminin sekizinci baskısında tanımlanmış olup, Tablo 3 ve Tablo 4'te tanımlanmıştır (109). Bu sistem primer bölgedeki tümörün genişliği (tümör veya T), bölgesel lenf nodları (nodlar veya N) ve tümörün uzak metastatik bölgelere uzanımı (metastaz veya M) konusunda bilgi vermektedir. Tablo 5'te ise T, N ve M hastalığın bölgesel yayılımı ve uzak bölge metastazları hakkında bilgi veren beş evreyi (Evre 0, I, II, III ve IV) oluşturmak için kombine edilir (63, 109).

Tablo 3: Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T)

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör saptanamamaktadır.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	In situ karsinom (DCIS veya meme başının Paget hastalığı)
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mi	0,1 cm veya daha küçük mikroinvazyon odağı varlığı
T1a	Tümör $> 0,1$ cm fakat $\leq 0,5$ cm
T1b	Tümör $> 0,5$ cm fakat ≤ 1 cm
T1c	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T2	Tümör > 2 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm
T4	Boyuttan bağımsız olarak tümörün göğüs duvarına ve/veya deriye direkt yayılımı (ülserasyon veya deri nodülleri)
T4a	Göğüs duvarına yayılım var. (Tek başına pectoral kas invazyonu bulunması hariç)
T4b	Deride ülserasyon, ipsilateral meme derisinde satellit nodül veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c	T4a ve T4b'nin birlikteliği
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 4: Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde bölgesel lenf nodu (N) ve uzak bölge metastaz durumu (M) (109)

Klinik Lenf Nodu Durumu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarına metastaz
N2	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarında klinik olarak fikse metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
N2a	Birbirlerine ya da çevre dokulara fikse ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodları
N2b	İpsilateral level 1, 2 aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının yokluğunda internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazları
N3	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarının durumuna bakılmaksızın, ipsilateral infraklaviküler (level 3) lenf nodlarında ya da level 1, 2 aksiller lenf nodu ile ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumunun birlikte olması veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı
N3b	İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarında metastaz
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
Patolojik Lenf Nodu Durumu (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
pN0	Histolojik olarak saptanmış bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Mikrometastaz ya da 1-3 ipsilateral aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında en büyük çapı 0,2mm'i geçmeyen kümelenmiş izole tümör hücreleri
pN0(mol+)	İzole tümör hücresi tespit edilmeyen RT-PCR ile pozitif moleküler bulgular
pN1mi	Mikrometastazlar (0,2 mm'den büyükve/veya 200 hücreden fazla ancak 2 mm'den küçük)
pN1a	En az bir metastazın >2 mm olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
pN1b	İnternal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanamayan fakat SLNB ile saptanan makro ya da mikro metastaz varlığı
pN1c	Aksiller lenf nodlarında 1-3 metastaz ve klinik olarak saptanamayan fakat SLNB ile makro ya da mikro metastazlı internal mammarian lenf nodu metastaz varlığı
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodunda metastaz olmadan klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazları
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri >2 mm)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3	Aşağıda tanımlanan mikrometastazlar;
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri >2 mm) ya da infraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3b	Bir ya da daha fazla pozitif aksiller lenf nodunun varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı; ya da 3 ten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile makro

	ya da mikro metastaz saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazları
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
M0	Uzak metastaz yok. M1 Uzak metastaz var

Tablo 5: Meme tümörlerinde TNM evre grupları (109)

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

2.5. USG ve Mamografi Bulgularına Göre BI-RADS

BI-RADS (5.baskı, 2013); Amerikan Radyoloji Derneği tarafında; meme görüntüleme terminolojisini standardize edebilmek amacıyla geliştirilmiş bir kılavuzdur (110). Bu kılavuz Mamografi, USG, MRG için standard rapor organizasyonu, değerlendirme alanı, sınıflama sistemi sağlamaktadır. BI-RADS, radyologların meme görüntüleme bulgularının nihai değerlendirmesiyle sonuçları ilgili klinisyene açık ve tutarlı bir şekilde ifade edebilmesini sağlamaktadır. Standart bir raporda görüntüleme endikasyonu, meme dokusunun yapısı, görüntülemeye belirlenen lezyonun özellikleri, varsa daha önceki görüntülemelerdeki özellikler BI-RADS kategorisine göre sınıflandırma belirtilmelidir.

Meme dokusunun yapısı yağ ve fibroglandüler doku miktarına göre yapılmaktadır. 2013' teki sınıflandırmaya göre; Tip A: tama yakın yağlı, Tip B: seyrek fibroglandüler, Tip C: heterojen dens, Tip D: Yoğun dens olarak sınıflandırılmıştır. Lezyonun şekli (oval, yuvarlak, düzensiz), sınırları (mikrolobüle, düzgün sınırlı, spiküle, belirsiz, silik), dansitesi (yüksek, düşük, eşit, yağ içeren) olarak tanımlanmaktadır.

Kitle kenarları daha çok spiküle oldukça, meme kanseri riski artmaktadır. Düzgün sınırlı meme lezyonları daha çok benign olma eğilimindedir. Keskin sınır; çevre

dokulara invazyon olmadığının göstergesidir. Az sayıda meme kanserinin düzgün sınırları mevcuttur. Belirsiz sınırlı lezyonun; komşu fibroglandüler dokunun superpoze olması nedeniyle değerlendirilemeyen, gizlenmiş bir sınırı mevcuttur. Mikrolobüle kitleler küçük sınır dalgalanmalarına sahiptir. Düzgün sınırlı lezyonlara göre kanser açısından daha endişe vericidir. Silik lezyonların sınırları izlenebilir ama bulanıktır. Silik kenarlar; çevre dokulara tümör infiltrasyonunu desteklediği için meme karsinomu açısından endişe vericidir. Son olarak spiküle kitleler; lezyonun santral kesiminden yayılan ince çizgiler ile karakterizedir. Tariflenen bu görünüyü; tümörün neden olduğu fibrosis (desmoplastik reaksiyon) veya gerçek tümör infiltrasyonunu göstermektedir.

Kitle dansitesi; eş hacimli fibroglandüler dokuya göre opaklığı anlamına gelmektedir. Yüksek dansiteli kitleler fibroglandüler dokudan daha radyoopak iken, düşük dansiteli lezyonlar fibroglandüler dokuya göre daha radyolusendir. Yüksek dansiteli lezyonlar, normal glandüler doku ve yağa göre yüksek atomik numarasındaki hücreler içerdikleri için şüphelidir. Düşük dansiteli lezyonlar; çevre fibroglandüler doku ile benzer dansitedeki lezyonlar için kullanılmaktadır. Yüksek dansiteli lezyonlara göre daha benign natürlüdürler. Ancak, müsinöz karsinom gibi düşük dansiteli lezyonlar meme kistlerini taklit edebilir. Mamografi tetkikinde yağ içeren lezyonlar neredeyse her zaman, nadir gözüken liposarkomlar hariç benign natürlüdür. Lenf nodları, yağ kistleri, hamartomlar ve yağ nekrozu yağ içeren, benign natürde lezyonlara örnektir.

Yapısal bozulma(distorsiyon); belirgin izlenebilen kitle olmaksızın, merkezi bir odağa çekilen meme parankiminin doğrusal değişiklikleri olarak tanımlanır. Bu görünüm yayılan spikülasyonlara veya bir yıldız gibi merkeze dönük ince çizgilere neden olmaktadır.

Asimetri veya kalsifikasyonlarla ilişkili olduğunda, yapısal bozulma kanser için daha da şüphelidir. Aksine cerrahi biyopsi öyküsü halinde yapısal bozulma; biyopsi sonrası skarı temsil etmektedir ve iyi huyludur. BI-RADS mamografi kılavuzunda ifade edilen asimetri terimi mamografi için kullanılır. USG veya MRG tetkiki için kullanılmaz. Ancak MRG'de kontrastlanma bulguları simetrik veya asimetrik olarak adlandırılabilir. Mamografide asimetrik alanlar radyoopak bölgelerdir ve tanımlandığı memede

diğerine göre daha fazladır. Asimetrik fibroglandüler doku veya bitişik doku tarafından gizlenmiş kitleleri temsil edebilirler.

Kılavuzda asimetriler; asimetri, global asimetri, fokal asimetri ve yeni gelişen asimetri olarak dört kategoride incelenmektedir. Fokal asimetri veya yeni gelişen asimetri, meme kanseri de dâhil olmak üzere gerçek kitleleri temsil etme riski bakımından en yüksektir.

İlk asimetri kategorisi; sadece bir mamografik projeksiyonda, fibroglandüler yoğunluklu dokunun küçük bir alanı (memenin bir kadrından az) olarak izlenen asimetridir. Asimetri ortogonal düzlemde ya izlenmez ya da normal fibroglandüler dokuya benzemektedir. Tek bir planda vizüelize edilen asimetrilerin çoğu psödokitle veya süperpoze dokular nedeniyle izlenen sumasyon artefaktına sekonderdir. Global asimetri ise; kontralateral memedeki aynı konuma kıyasla bir kadrana veya daha fazla alanda fibroglandüler benzeri meme dokusu içermesi durumudur. İki ortogonal projeksiyonda görüntülendiğinden psödo bir bulgu değildir. Global asimetriler genellikle yağ ile çevrili olmakla beraber belirgin kitle formasyonunu destekleyici konveks sınırları bulunmamaktadır. Küçük benign asimetriye benzer şekilde global asimetriler yeni değilse ve ilişkili yapısal bozulma, pozitif fizik muayene bulguları veya şüpheli kalsifikasyonlar yoksa benignidir. Palpe edilemeyen global asimetri ya intrinsik bir normal varyanttır veya kontralateral memedeki glandüler dokunun cerrahi olarak çıkarılmasından kaynaklanmaktadır. Global asimetri eğer palpe edilemiyorsa BI-RADS 2 benign bulguları olarak değerlendirilebilir. Ancak bulgular yeni, palpe ediliyorsa neoplastik süreçler ile uyumlu olabilir ve ileri inceleme gerekmektedir. Fokal asimetri; karşı memeye kıyasla, benzer lokalizasyonda, her iki ortogonal düzlemde de vizüelize edilen artmış fibroglandüler doku benzeri dansite olarak tanımlanmaktadır. Boyut olarak bir kadrandan daha küçüktür. Fokal asimetri, kütlelerde görülen dışbükey sınırlardan da yoksundur ve yağ ile serpiştirilmiş olabilir. Fokal asimetrileri tanımlamak zor olabilir, çünkü kontralateral memeye karşılaştırma iki görünümdeki asimetriyi tanımlamak için özellikle önemlidir ve bulgular her iki projeksiyondaki görüş alanına dahil edilmelidir. Yeni gelişen asimetri ise, eski mamogramlarla karşılaştırıldığında,

önceki çalışmalarda izlenmeyen, büyük veya göze çarpan odak asimetrisidir. Şüpheli olarak tanımlanmaktadır.

Kalsifikasyonlar tipik olarak benign ve şüpheli morfolojiye sahip olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Ciltte görülen kalsifikasyonlar, distrofik kalsifikasyonlar, popcorn kalsifikasyonlar, yuvarlak ve noktasal kalsifikasyonlar, vasküler kalsifikasyonlar benign morfolojiye sahip kalsifikasyonlardır. Noktasal kalsifikasyonlarda daha sonra yapılan incelemelerde belli bir bölgede toplanma, sayısal olarak artış gibi değişimler görülürse malignite açısından dikkatli olunmalıdır. Tipik olarak benign olmayan kalsifikasyonların konumlarının, morfolojilerinin ve dağılımlarının analizi gerekmektedir. Kalsifikasyon morfolojileri açısından amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik ve ince lineer veya ince lineer dallanan kalsifikasyonlar kanser için endişe vericidir ve kanser için sırasıyla % 21,% 13,% 29 ve % 70 pozitif prediktif değerlere sahiptir. İnvaziv duktal karsinom ve DCIS sıklıkla şüpheli kalsifikasyonlar içerir, ancak invaziv lobüler kanserde kalsifikasyonlar nadirdir. Kalsifikasyonlar papiller karsinomda da görülür, ancak bu daha nadir bir kanser türüdür. Memenin son derece nadir görülen osteojenik sarkomu, kemiğe benzeyen kalsifikasyonlar içerir. Yüksek riskli lezyon atipik duktal hiperplazi genellikle kalsifikasyon içermektedir. Amorf kalsifikasyonlar belirsiz, küçük, yuvarlak, pul şeklinde kalsifikasyonları tanımlamaktadır. Eğer lineer veya segmental dağılım gösterecek şekilde gruplanma gösterirlerse; bu lezyonlara biyopsi yapılmalıdır. BI-RADS 2013 kılavuzuna göre yaklaşık pozitif prediktif değeri %21 olup, BI-RADS 4B Şüpheli kategorisine girmektedir. Ancak, amorf kalsifikasyonlar diffüz olarak izlenirse, benign natürlü olabileceği düşünülmelidir. Kaba heterojen kalsifikasyonlar; boyutu 0.5 ile 1 mm arasında değişen, düzensiz şekilli, kalsifik partikülleri tanımlar. Kaba heterojen kalsifikasyonlar, amorf kalsifikasyonlardan daha yoğun ve belirgindir. Birbirleriyle birleşmeye eğilimlidir. DCIS'in mikropapiller veya kribriform formları gibi nekrotik tümörlerin komponentleri olarak oluşabilirler, ancak sıklıkla erken kalsifiye olan fibroadenomlarda veya distrofik kalsifikasyonlarda da görülmektedirler. Multipl, bilateral, gruplanmış, kaba heterojen kalsifikasyonlar; bilateral fibroadenomları veya diğer iyi huylu lezyonların varlığını desteklemekle beraber, kaba heterojen kalsifikasyonlar içeren soliter bir kümenin kanser için pozitif prediktif değeri yaklaşık

%13 olarak ölçülmüştür ve eğer tariflenen görünüm fibroadenom içerisinde değilse biyopsi yapılması gerekmektedir. İnce pleomorfik kalsifikasyonlar; amorf kalsifikasyonlara göre daha görünür, belirgin ve küçüktür (<0,5 mm veya daha küçük). Ancak amorf kalsifikasyonlardan farklı olarak, ayırık, düzensiz şekiller içermektedir. İnce lineer şekiller içermemesiyle; ince lineer veya ince lineer dallanan kalsifikasyonlardan ayırt edilebilirler. İnce pleomorfik kalsifikasyonların malignite açısından pozitif prediktif değeri yaklaşık %29 olarak ölçüldüğü için, BI-RADS 4B Şüpheli kategorisine girmektedirler. Biyopsileri yapılmalıdır. İnce pleomorfik kalsifikasyonlar DCIS veya invaziv duktal kanserde gelişip ve duktuslar boyunca yayılabilirler. İnce pleomorfik kalsifikasyonlar lobüler karsinomda nadiren görülür. İnce-doğrusal veya ince lineer dallanma kalsifikasyonları meme kanseri için en yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. (% 70, BI-RADS 2013) Bu nedenle BI-RADS 4C Şüpheli kategorisine girmektedir. DCIS; dallanan duktuslar boyunca büyüdüğü için bu zayıf, ince kalsifikasyonların lineer formları izlenmektedir. Hem yuvarlak hem de lineer şekillerde, sivri uçlu küçük kırık iğneler veya "nokta çizgi"(dot-dash) görünümünde olabilirler. Duktuslar boyunca büyüyen tümör dokusu X, Y, Z şekillerinde kalsifikasyonlar oluşturabilmektedirler. Tüm ince doğrusal veya ince doğrusal dallanma gösteren kalsifikasyonlar biyopsiye tabi tutulmalıdır. Ultrasonografi; mamografiye benign ve malign meme hastalığının tanısı açısından yararlı bir yardımcıdır. Teknik gelişmeler sayesinde tutarlı, tekrarlanabilir, yüksek çözünürlüklü klinik USG görüntüleri elde edilebilmektedir. Yoğun meme dokusuna ve ek risk faktörlerine sahip kadınlarda, USG tetkiki ile Mamografide izlenmeyen kanserlerin tespit edilebildiği gösterilmiştir. Meme yapısı USG' de homojen yağ doku baskın, homojen fibroglandüler doku baskın ve heterojen olarak tanımlanmaktadır. Lezyon yerleşiminin cilde paralel olması genellikle benign etyolojileri düşündürürken, vertikal uzanması şüpheli lezyonları düşündürmektedir. Lezyonun ekojenitesi, akustik güçlenme veya akustik gölgelenme vermesi tek başına tanımlayıcı özellikler olmamakla birlikte beraber değerlendirildiğinde lezyon hakkında bilgi verebilir. USG'nin kalsifikasyonu mamografiye kıyaslandığında gösterme oranı daha düşük olsa da bazı kitlelerde görüntülenebilmektedir. BI-RADS'a göre mammografi ve USG bulguları aşağıdaki gibi kategorize edilmektedir (110).

Tablo 6: Mammografi ve USG bulgularına göre BI-RADS kategorizasyonu(110)

BI-RADS 0	Ek mamografik projeksiyonlara, karşılaştırma yapmak için önceki mamogramlara veya diğer radyolojik yöntemlere(USG, MRG) ihtiyaç vardır.
BI-RADS 1	Her iki meme simetriktir. Kitleli lezyon, yapısal bozulma, şüpheli kalsifikasyon yoktur. Normal mamogram ve USG, yıllık taramaya devam edilir.
BI-RADS 2	Benign bulgular: Yağ içeren lezyonlar (lipom, yağ kisti, galaktosel, hamartom), intramammarian lenf nodu, vasküler, cilt, popcorn, egg-shell ve sütür kalsifikasyonları, kalsifiye fibroadenom, kist, implant, daha önceki cerrahi ile ilişkili yapısal distorsiyon.Yıllık taramaya devam edilir.
BI-RADS 3	Muhtemelen benign bulgular. Malignite riski %2' den azdır. Mammografide; palpe edilemeyen sınırlı kitle, spot kompresyon grafide daha az dens hale gelen fokal asimetri, soliter grup yapmış punktat kalsifikasyonlar, fibroadenom, mikrokist kümesi, izole komplike kistler bu gruptadır. Şüpheli memeye altı ay sonra kontrol; sonuç normalse, altı ay sonra iki memenin kontrolü ve daha sonra yıllık aralar ile izlem yapılır.
BI-RADS 4	Şüpheli malign bulgular. Malignite riski %2-95' tir. Memede anormallik olmadan şüpheli tek taraflı lenfadenopati varlığı, kısmi sınırlanabilen kitle, kompleks kistler, ince pleomorfik kalsifikasyonlar, grup yapmış amorf kalsifikasyonlar, sınırları belirsiz düzensiz kenarlı solid kitleler. Biyopsi tanısı gerektirir.
4A	Hafif derecede kuşkulu malignite bulguları
4B	Orta derecede kuşkulu malignite bulguları
4C	İleri derecede kuşkulu malignite bulguları
BI-RADS 5	Yüksek olasılık ile malignite düşündüren bulgular. Malignite riski %95'ten fazladır. Düzensiz ve spiküle kenarlı kitleler, pleomorfik kalsifikasyonla ilişkili spiküle kenarlı kitle, segmental yada lineer dağılım gösteren ince kalsifikasyonlar. Bu lezyonlara biyopsi yapılır veya çıkartılır.
BI-RADS 6	Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın izlendiği veya kısmi eksizyon uygulanan malign olduğu bilinen olgular

2.6. Meme Karsinomunun Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); intravenöz gadolinyum bazlı kontrast madde kullanılarak gerçekleştirildiğinde standart mamografi veya ultrasonografi tetkikine göre meme kanseri için daha duyarlıdır. Meme MRG tetkiki meme kanserini tespit etmekle beraber lezyon morfolojisi ve kontrastlanma özelliklerini kullanarak, sağlam meme dokusunu yüksek çözünürlüklü tarama aracılığıyla ayırt edilmesini sağlamaktadır. Kontrastsız MRG yöntemleri geliştirilmektedir. Ancak şu anda kanser tespiti için yeterli sensitivite de değildir. Amerikan Kanser Cemiyeti; kadınların ailede meme kanseri öyküsü veya genetik yatkınlığına bağlı olarak yaşam boyu meme kanseri riski %20 ve üzeri ise, Meme MRG tetkiki ile taranmasını önermektedir.

2.6.1. Protokoller ve Görüntü İşleme

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

2.6.2. Taramada Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme için Kabul Edilen Endikasyonlar

- 1) BRCA mutasyonu (BRCA1 veya BRCA2)
- 2) BRCA taşıyıcısının birinci derece yakını, ancak test edilmemiş
- 3) BRCAPRO veya diğer modeller tarafından yaşam boyu meme kanseri riski yaklaşık %20-25 veya daha fazla olarak tanımlanması
- 4) Belirsiz meme dokusu (Örn. Silikon enjeksiyonu geçirmiş hasta)
- 5) Radyografik olarak yoğun meme dokusu
- 6) 10 ile 30 yaşları arasında Toraks bölgesinde radyoterapi verilmesi(Örn. Hodgkin Hastalığı)
- 7) Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromları
- 8) Preoperatif tümör evrelemesi
- 9) Postoperatif rezidüel hastalığın değerlendirilmesi
- 10)Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi
- 11)Yeni tanı alan meme kanserli hastalarda karşı memede gizli odak açısından tarama amacıyla
- 12)Meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda (tümör boyutu, yayılımı, multifokal ve multisentrisite)
- 13)Nüks şüphesinde, klinik ve Mamografi net sonuç vermiyorsa
- 14)Postop skar dokusu ile nüks tümör ayrımı için
- 15)Primeri bilinmeyen aksiller lenf nodu metastazı varlığında
- 16)Meme implantlarının değerlendirmesinde

2.7. MRG Bulgularına Göre BI-RADS

BI-RADS (5.baskı, 2013) kılavuzu; MRG'de meme lezyonlarını analiz edilebilmesi amacıyla gerekli terminoloji için değerli bir kaynak oluşturmaktadır. Meme

bileşimi; fibroglandüler doku miktarı, arka zemin kontrastlanması miktarı ve varsa implantların pozisyonları açısından belirtilmelidir. Önemli bulgular için tanımlayıcılar; boyut, yer, dağılım, morfolojik özellikler ve dinamik kontrastlanma özellikleridir. Meme dokusu fibroglandüler doku miktarına göre; (A: neredeyse tamamen yağ, B: dağınık fibroglandüler doku, C: heterojen fibroglandüler doku, D: aşırı fibroglandüler doku) olarak tanımlanır. Meme MRG'de arka zemin kontrastlanması erken fazda yavaş yavaş aşamalı olarak artarak geç faza dek devam etmektedir. Kontrastlanmanın derecesi; mamogramda meme dansitesi veya MRG incelemede fibroglandüler doku miktarı ile ilişkili değildir. Glandüler dokunun ne kadar olduğu ile kontrastlanma miktarı tahmin edilemez. Arka zemin kontrastlanması meme kanserlerini gizliyebilir ve Meme MRG tetkikinin doğru yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Arka plan parankim kontrastlanması; (a. Minimal-minimal, b. Mild-hafif, c. Moderate-orta, d. Marked-belirgin) olarak tanımlanmaktadır. Memenin arka zemin kontrastlanmasını etkileyen parametreler; memenin vaskülaritesi, endojen hormonların etkisi, eksojen hormonların etkisi, endokrin tedavinin etkileri olarak sıralanabilir. Mamografi ile uyumlu olarak, spiküle veya düzensiz sınırlı kitlesel lezyonlar şüpheli sınıfına girmektedir. Özellikle rim tarzında veya varsa septasyonlarda belirgin kontrastlanma; tümör anjiogenezi açısından şüphelidir. Kontrastlanmanın duktal, lineer veya segmental olması DCIS açısından şüphelidir. Mamografide olduğu gibi, tamamen düz, oval veya lobüle, Cooper ligamanlarına paralel yönelmiş kitleler benign olma eğiliminde iken, Cooper ligamanlarını geçen lezyonlar anormal olup, invazif duktal kanser olma eğilimindedir. Kontrastlı Meme MRG incelemesinde; şekil, sınır veya internal kontrastlanma paternleri (111) dâhil olmak üzere lezyon morfolojisi değerlendirilmesinin kanser açısından sensitivite ve özgüllüğü, sırasıyla, %96 ve %80 olarak ölçülmüştür. Leong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; cilt kalınlaşmasının ya da spiküle veya mikrolobüle sınırlar ile duktal, lineer, kaldırım paterni tarzı kontrastlanmanın kombinasyonu halinde; malignite için sensitive ve özgüllük, sırasıyla, %54 ve %94 olarak ölçülmüştür (112).

BI-RADS'a göre memede tüm şüpheli alanlar; odak, kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak tanımlanır. Odak; beş milimetreden küçük, karakterize edilemeyen noktasal kontrastlanan alanlar olarak tanımlanmaktadır. Kitle; beş milimetreden büyük şekli, sınırı, içyapısının karakteri tanımlanabilen lezyonlardır.

Kitlenin morfolojik özelliklerini tanımlarken şekli (yuvarlak, oval, irregüler) sınırları (düzgün, irregüler, spiküle) olarak tanımlanır (110,113,114). Fokal lezyonların şekli ve sınırları en iyi T1 ağırlıklı sekanslarla değerlendirilir. Irregüler, spiküle konturlu kitleler yüksek olasılıkla malign iken; yuvarlak, oval şekilli ve düzgün sınırlı kitleler büyük olasılıkla benignedir (115,116).

Kitlelerin internal kontrastlanması; homojen, heterojen, rim tarzında kontrastlanma ve kontrastlanmayan internal septa olarak ayrılmaktadır (110, 117). Internal kontrastlanma homojense bu lezyonlar yüksek olasılıkla benignedir. Lezyon heterojen kontrastlanıyorsa malignite olma olasılığı daha yüksektir (118). Rim tarzında kontrastlanma; benign süreçler (inflamatuvar kist, sitosteaton nekrozis) veya malign süreçler ile ilişkili olabilmektedir. T2A görüntüde hiperintens izlenen lezyonlar benign (kistik komponent, fibroadenom, intramammarian lenf nodu) ya da malignite ile ilişkili olabilir. Kitlesel olmayan kontrast tutulumu, saptanabilen bir kitle olmaksızın kontrastlanan alan olarak tanımlanır. Kitlesel olmayan kontrast tutulumunun dağılımı; fokal, lineer, segmental, bölgesel, diffüz olarak tanımlanır. Kontrast tutulumunun simetrik olup olmadığı belirtilmelidir. Kitlesel olmayan kontrastlanma paternleri; homojen, heterojen, noktasal (punktat fokuslar, meme parankim kontrastlanması), kaldırım taşı, kümelenmiş halkalar şeklinde tanımlanmaktadır (110, 113, 114). Lineer kontrast tutulumu sıklıkla duktal sistem ile ilişkilidir. Ancak duktusun normal trasesinde izlenmeyen lineer sinyaller de vizüelize edilebilir. Segmental kontrast tutulumu tepe noktası meme başına doğru yerleşen üçgen şeklinde bir yapıyı tanımlar. Tek bir duktus sistemini tutan DCIS için anlamlıdır. Segmental kontrast tutulumu; % 78 oranında malignite ile ilişkili iken, bölgesel kontrast tutulumu % 21 oranında malignite ile ilişkilidir (116-118). Bölgesel kontrast tutulumu memenin sadece bir kısmını tutan belirsiz sınırlı genellikle düşük veya orta dereceli ancak bazen yüksek derecede kontrast tutulumunu ifade eder. Bölgesel kontrastlanmanın fokal olarak kontrast tutan lezyonlardan farklı olarak sınır özelliklerine uymayan, belirsiz sınırları vardır. Bölgesel kontrastlanma nonspesifik bir bulgudur. Eğer kontrastlanmanın derecesi düşükse, malignite olasılığı da düşüktür. Düşük dereceli bölgesel kontrastlanma kısa süreli takiplerde, özellikle menstrüel siklusun başka bir gününde gerçekleştirildiğinde kaybolmaktadır. Noktasal, punktate kontrastlanma; araya giren kontrast tutmayan dokular ile ayrılmış, 1-2mm

boyutlarında multipl kontrast tutan odaklar ile karakterizedir (116). Kümelenmiş halkalar; DCIS, granülamatöz mastit, abse, fibrokistik değişiklik, duktal ektazi ile ilişkili olabilir. Malignite için pozitif prediktif değeri % 70-100 arasında olup, invaziv kanser ile ilişkili DCIS ile birlikteliği sıktır. BI-RADS'a göre morfolojik kriterler arasında yer alan ve varsa raporda belirtilmesi gereken bulgular; meme başı çekintisi, kontrast madde verilmesi öncesi yüksek sinyalli duktus, ödem, invazyon, aksiller lenfadenopati, göğüs duvarı invazyonu, postop koleksiyon-seroma ve hematoma, yapısal bozulma olarak söylenebilir. (110).

2.8. Radyomik

Radyomik, medikal görüntülerden analiz ve yorumlama için biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak çok sayıda özelliğin çıkarıldığı bir alandır (6,127). Radyomik'in dayandığı temel hipotez, çıkarılan görüntü parametreleri ile tümör moleküler fenotipi ve/veya genotipi arasında bir ilişki olduğu yönündedir. Doku analizi (texture analysis) ise; çeşitli tıbbi görüntülerden doku çeşitlerini karakterize edebilmek amacıyla ilgili bilgileri elde etme işlemidir. Radyogenomik ise, belirli bir hastalığın görüntüleme özellikleri ile çeşitli genetik veya moleküler özellikler arasındaki ilişkiyi ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Son zamanlarda, tümörün doku özelliklerin; kanser araştırmalarında önemli etkileri olduğu bilinen tümör içi heterojeniteyi yansıtabileceği düşünülerek doku analizine ilgi artmıştır (119,120). Buna ek olarak; hücre yoğunluğu, proliferasyon, anjiyogenez, hipoksi, reseptör ekspresyonu, nekroz, fibroz ve enflamasyon gibi özelliklerin medikal görüntülere yansıyabileceği kabul edilmiştir. Klinik görüntülerden farklı türlerde özellikler elde edilebilir. Niceliksel özellikler, matematiksel algoritmaları uygulayan yazılımlar yardımı ile görüntülerden elde edilen tanımlayıcılardır (138). Bu özellikler farklı karmaşıklık seviyeleri sergiler ve öncelikle lezyon şekil ve voksel yoğunluk histogramını, sekonder olarak da voksel bazında yoğunluğun uzaysal düzenlemesini (texture analysis-doku analizi) gösterirler. Doğrudan görüntülerden veya farklı filtreler veya dönüşümler uygulandıktan sonra çıkarılabilirler (139).

Doku analizi, radyomik'in önemli bir bileşenedir.(5) Doku analizi ile ölçülen parametrelerin biyolojik anlamının sınırlı bir şekilde anlaşılması, kovansiyonel

endekslerle karşılaştırıldığında dokusal özelliklerin önemli tanıya katkısındaki kanıt eksikliği de dâhil olmak üzere çeşitli nedenlerle klinik uygulamaya aktarılamamıştır (121). Buna ek olarak; Radyomik özelliklerin hesaplanmasını sağlayan çeşitli araştırma yazılım programları geliştirilmiş olmasına rağmen, PACS (Picture Archiving and Communication System) ile kolayca arayüz kurulabilen, kurulumu kolay ve kullanıcı dostu yazılım henüz yaygın olarak mevcut değildir. Son olarak, klinikte radyomik kullanımı, yaygın olarak onaylanmış radyomik modellerin bulunmaması nedeniyle engellenmektedir. Güçlü radyomik modellerin tanımlanması; mevcut radyolojik görüntüleme cihazının ve protokollerinin (122-125) değişkenliği nedeniyle güçtür. Ancak yakın zamanda harmonizasyon (uyumlaştırma) yöntemleri tanımlanmıştır (126).

MRG'de radyomik analiz genel olarak 4 ana basamaktan oluşmaktadır. Bunlar; görüntü elde etme, ROI segmentasyonu, özellik çıkarma ve özellik seçimidir. Görüntü elde etme faktörleri arasında tarayıcı (marka, model), koil, sekans [sekans tipi, TE, TR, voksel boyutu, bantwidth vb.] ve rekonstrüksiyon algoritması (paralel görüntüleme, koil kombinasyonu, vb.) bulunmaktadır. ROI segmentasyonu; otomatik, yarı-otomatik yada görüntüdeki ROI'nin manuel olarak tanımlanmasını içermektedir. Özellik çıkarma; pre-processing (ön işleme) adımlarını (normalizasyon, belirli sayıda gri seviyeye bölme) ve matematiksel algoritmaların uygulanmasını veya ROI içindeki özelliği hesaplamak için filtreleri içermektedir. Çıkarılan özelliklerin değerleri; görüntü rekonstrüksiyonu ve pre-processing yöntemlerine bağlı olduğundan, filtreleme teknikleri, yoğunluk ayırıklaştırma ve voksel yeniden örnekleme gibi yöntemlerin uygun şekilde raporlanması, radyomik özelliklerin birlikte çalışabilirliği için kritik öneme sahiptir. Özellik seçimi ve model oluşturma; indirgeme teknikleriyle fazlalık oluşturan özelliklerin sayısını azaltmayı ve makine öğrenim yoluyla seçimi içerir. İşlemdeki herhangi bir adımda parametrelerin değiştirilmesi, farklı doku özellik değerlerine ve dolayısıyla öngürücü performansın tutarlılığı ve güvenilirliğini azaltmaktadır. Buna rağmen çoğu parametrenin standardizasyonu kolaydır. Bazılarının ise, MRG kapsamında radyomik içerisindeki fazlaca değişkenler yüzünden standardizasyonu güçtür (128). Güvenilir sonuçlar çıkarmak için temel bir gereklilik; herhangi bir radyomik görüntüleme biyo-belirtecinin değerinin farklı koşullar altında ve aynı koşullar altında en az iki ölçümde tutarlı olmasıdır (129). Şuan radyomik özelliklerin tutarlılığını ölçebilecek fikir birliği yoktur

(130-131). Başka çalışmalarda radyomik özelliklerin stabilitesi (132-134), tekrarlanabilirliği (135-137) olarak adlandırılmaktadır.

Literatürde fikir birliği olmadığı için radyomik özelliklerin tanımlanmasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum özelliklerin harmonizasyonu ve tanımlaması için daha çok çabanın gerekli olduğunu göstermektedir (140). Kantitatif özellikler genellikle aşağıdaki alt gruplara ayrılır:

Birinci dereceden istatistik özellikleri, uzaysal ilişkiler değerlendirilmeden bireysel vokal değerlerinin dağılımını tanımlar. Bunlar, görüntüdeki vokal yoğunluklarının ortalama, ortanca, maksimum, minimum değerlerini ve asimetri, kurtosis, homojenliği ve rastlantısallığı (entropi) bildiren histogram tabanlı özelliklerdir.

Skewness(Çarpıklık): Ortalama değer ile ilgili dağılımların asimetrisini ölçer. Kuyruğun uzandığı ve dağılımın kütesinin nerede yoğunlaştığına bağlı olarak, bu değer pozitif veya negatif olabilir. Kurtosis(Basıklık): Görüntü ROI alanındaki değerlerin dağılımının “zirve noktası”nın bir ölçüsüdür. Daha yüksek basıklık; dağılımın kütenin ortalamasına değil kuyruk kesimine yoğunlaştığını göstermektedir. Daha düşük basıklık bunun tersini ifade eder. Yani dağılımın kütesi, ortalama değerine yakın bir artışa doğru yoğunlaşır. Entropy(Rastlantısallık): Görüntü değerlerindeki belirsizliği / rastgeleliği belirtir. Görüntü değerlerini kodlamak için gereken ortalama bilgi miktarını ölçer. Enerji; görüntüdeki vokal değerlerinin büyüklüğünün bir ölçüsüdür. Daha büyük değerler, bu değerlerin karelerinin daha büyük bir toplamını ifade eder.

İkinci dereceden istatistik özellikleri, komşu vokseller arasındaki istatistiksel ilişkilerin hesaplanmasıyla elde edilen ve doku özellikleri olarak da adlandırılan özellikleri içermektedir (141-142). Vokal yoğunluğunun spasyal düzenlemesinin ve dolayısıyla lezyon içi heterojenliğin bir ölçüsünü sağlarlar. Literatürde farklı matrisler tanımlanmıştır;

GLCM (Gray-level co-occurrence matrix) özellikleri; MRG ölçümü için en sık çıkarılan doku özelliklerinden birisidir. GLCM; belirli gri düzey yoğunluklarında, belirtilen görüntü yönünde ve birbirine göre belirli bir mesafede konumlanmış iki

vokselin frekansını kodlar (142). GLCM doku özellikleri sıklıkla dört diyagonal görüntü yönelimleri (0° , 45° , 90° , 135°) düzleminde ölçülmektedir (143). Böylece ikinci dereceden doku özellikleri çıkarılabilmektedir. GLCM, komşu vokseller arasında δ -voksel mesafesi ilişkisi olan 3 boyutta 13 farklı yönden hesaplanır. Bu matriksten 7 adet doku indeksi hesaplanabilmektedir.

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

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

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

GLRLM(Gray-level run length matrix); aynı gri seviye değerine sahip ardışık piksellerin, piksel sayısı uzunluğu olarak tanımlanan gri seviye çalışmalarını (Run) hesaplar. GLRLM'de bir özelliğin değeri her bir açı için ayrı ayrı hesaplanır. Bundan sonra değerlerin ortalaması oluşturulmaktadır. Eğer mesafeye bağlı ağırlıklandırma gerçekleştirilirse (distance weighting); GLRLM'ler komşu vokseller arasındaki mesafe ile ağırlıklandırılır ve sonrasında bulunan değerler toplanmaktadır. Özellikler daha

sonra elde edilen matrikste hesaplanır (145). Bu matris, 3 boyuttaki 13 farklı yön (2 boyutta 4 yön) için hesaplanır. Bu matriksten 11 doku indeksi hesaplanabilir.

- 1) GLRLM_SRE, GLRLM_LRE(Short-Run Emphasis or Long-Run Emphasis) : Görüntüde kısa ya da uzun homojen çalışmaların (Run) dağılımı ile ilişkilidir. SRE, daha kısa çalışma uzunluklarını ve daha ince dokusal özellikleri gösteren daha büyük bir değere sahip kısa çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür. LRE, daha uzun çalışma uzunluklarını ve daha kaba yapısal dokuları gösteren daha büyük bir değere sahip uzun çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür.
- 2) GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE(Low Gray-level Run Emphasis or High Gray-level Run Emphasis): Çalışmalardaki(Run) düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.
- 3) GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE(Short-Run Low Gray-level Run Emphasis or Short-Run High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa(short) homojen çalışmaların(run) dağılımı ile ilişkilidir.
- 4) GLRLM_LRLGE, GLRLM_LRHGE(Long-Run Low Gray-level Run Emphasis or Long-Run High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun(long) homojen çalışmaların(run) dağılımı ile ilişkilidir.
- 5) GLRLM_GLNur, GLRLM_RLNU(Gray-level Non-Uniformity for run, Run Length Non-Uniformity): Gri seviyelerde eş olmayan(nonuniform) ya da homojen çalışmaların(run) uzunluğu ile ilişkilidir. GLN, görüntüdeki gri düzey yoğunluk değerlerinin benzerliğini ölçer; burada daha düşük bir GLN değeri, yoğunluk değerinde daha büyük bir benzerlik ile ilişkilidir. RLN görüntü boyunca çalışma uzunluklarının benzerliğini ölçer, daha düşük bir değer görüntüdeki çalışma uzunluklarının daha homojen olduğunu göstermektedir.
- 6) GLRLM_RP(Run Percentage) : Homojen çalışmaların(run) homojenitesini ölçmektedir.

GLZLM(Gray-Level Zone Length Matrix); Literatürde aynı zamanda GLSZM(Gray-Level Size Zone Matrix) olarak da adlandırılmaktadır. GLZLM; görüntüdeki gri seviye zonlarını ölçmektedir. Gri seviye zonu, aynı gri seviye yoğunluğunu paylaşan birbirine bağlı voksel sayısı olarak tanımlanır. Bu matriksten 11 doku indeksi hesaplanabilir (146).

- 1) GLZLM_SZE, GLZLM_LZE (Short-zone Emphasis or Long-zone Emphasis) : SZE ya da LZE; görüntüdeki kısa yada uzun homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir. SZE, daha küçük boyut bölgelerinin ve daha ince dokuların göstergesi olan, daha büyük bir değere sahip küçük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsüdür. LZE ise, daha büyük boyut bölgelerini ve daha kaba dokuları gösteren, daha büyük bir değere sahip geniş alan boyutu bölgelerinin dağılımının bir ölçüsüdür.
- 2) GLZLM_LGZE, GLZLM_HGZE (Low Gray-level Zone Emphasis or High Gray-level Zone Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.
- 3) GLZLM_SZLGE, GLZLM_SZHGE (Short-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Short-Zone High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa(short) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.
- 4) GLZLM_LZLGE, GLZLM_LZHGE (Long-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Long-Zone High Gray-level Run Emphasis): Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun(long) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.
- 5) GLZLM_GLNUz, GLZLM_ZLNU (Gray-level Non-Uniformity for zone, Zone Length Non-Uniformity): Gri seviyelerde eşi olmayan(nonuniform) ya da homojen zonların uzunluğu ile ilişkilidir. GLNUz, görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğini ölçer, düşük bir değer yoğunluk değerlerinde daha homojenliği gösterir. ZLNU görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer, daha düşük bir değer boyut bölgesi hacimlerinde daha homojenliği gösterir.
- 6) GLZLM_ZP (Zone Percentage) : Homojen zonların homojenitesini ölçmektedir.

Radyomik, radyoloji alanı için nispeten yeni bir kelimedir. Yapay zekâ (AI), temel olarak, görünmeyen veri kümeleri üzerinde tahminler yapmak için, elde edilen verilerdeki kalıpları öğrenen bir dizi gelişmiş hesaplama algoritmasıdır. Radyomik, geleneksel istatistiksel yöntemlere kıyasla çok büyük miktarda veri işleme kabiliyeti nedeniyle yapay zekâ ile birleştirilebilir. Bu alanların temel amacı; birlikte, karar desteğinde kullanılacak olabildiğince çok ve anlamlı gizli nicel veri elde etmek ve analiz etmektir. Radyomik ve yapay zekâ, farklı metodolojik yönleri ile geniş alanlardır. Bu çeşitlilik birçok adımda uzlaşma eksikliğine yol açmaktadır. Bu da yakın gelecekte üstesinden gelinmesi gereken bir sorundur (147).

3. Materyal-Metot

3.1. Hasta Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Tıp Anabilim Dalında Ocak 2016-Aralık 2019 tarihleri arasında Meme Kanseri şüphesi nedeniyle Meme MRG tetkiki uygulanan ve BI-RADS 5 olarak raporlanan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların görüntüleme anındaki yaşlarına, meme MRG görüntüleme endikasyonlarına, meme MRG sonrası geçirmiş oldukları operasyon öykülerine, postoperatif patoloji raporlarına hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Meme kanseri şüphesi nedeniyle Dokuz Eylül Radyoloji Anabilim Dalına yönlendirilmiş meme MRG tetkiki yapılan 115 hasta taranmıştır. Öncesinde meme kanseri tanısı almış (BI-RADS 6), meme kanserine yönelik tedavi öyküsü olan, mastektomi uygulanmış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun dışında bazı hastaların görüntüleme sonrası operasyonunun gerçekleştirmediği ve bazılarının da çekimlerinin Body Coil aracılığıyla gerçekleştirildiği anlaşılmıştır. Sonuç olarak, toplamda 17 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların USG eşliğinde Trucut biyopsi veya operasyon sonrası Eksizyonel biyopsi materyallerine ait patoloji raporları değerlendirilmiştir. Patolojik tanının yanı sıra immunhistobiyokimya ve biyolojik belirteçleri (Östrojen reseptörü, Progesteron reseptörü, C-erb B-2, ki67) değerlendirilmiştir. İmmunhistobiyokimya ve biyolojik belirteçler temel alınarak alınan yapılan sınıflamaya göre meme kanserinin intrinsik subtipleri belirlenmiştir. Memeye yönelik öncesinde operasyon öyküsü olmayan, kanser şüphesi ile MRG görüntülemesi yapılan meme kanseri tanısı alan 98 hastanın yaş ortalaması 53 (26-82)'tür. Hastalara ortalama 20 cc Gadoterat Meglumin (Dotarem, Guerbet İlaç) Kontrast madde enjeksiyonu yapılmıştır. 57 hasta (%58,1) meme MRG'yi takiben eksizyonel biyopsi amacıyla operasyon geçirmiştir. 41 hasta (%41,9) meme MRG'yi takiben USG eşliğinde Trucut biyopsisi gerçekleştirilmiştir. Hastaların 8'i (%8.1) HER2+, 24'ü (%24.4) Luminal A, 57'si (%58.1) Luminal B, 9'u (%9.2) Triple negatif biyolojik alt grubuna aittir. Ki 67 oranı (Proliferatif indeks) %15 ve üzeri olan hasta sayısı 23 (%23.4), %15 altı olan hasta sayısı 75 (%76.6) tir. Hastaların 56'sı İnvazif duktal karsinom, 11'i İnvazif lobüler karsinom, 3'ü Medüller özellik gösteren karsinom, 3'ü Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom, 1'i Kribriform karsinom, 3'ü Nöroendokrin özellik gösteren

karsinom, 2'si Solid papiller karsinom, 19'u Mikst türde invazif Meme karsinomu tanısı almıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 7 ve Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Meme tümörlerinin Histopatolojik tanıların demografik dağılımı

Histopatolojik tanı	Olgu Sayısı	Olgu Yüzdesi
İnvazif duktal karsinom	56	57,1
İnvazif lobüler karsinom	11	11,2
Medüller özellik gösteren karsinom	3	3
Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom	3	3
Kribriform karsinom	1	1
Nöroendokrin özellik gösteren karsinom	3	3
Solid papiller karsinom	2	2
Mikst türde invazif Meme karsinomu	19	19,3

Tablo 8: Meme tümörleri Moleküler alt tiplerinin demografik dağılımı

Moleküler alt tiplere göre Meme Kanseri	Olgu Sayısı	Olgu Yüzdesi
HER2+	8	8.1
Luminal B	57	58.1
Luminal A	24	24.4
Triple Negatif	9	9.2

3.2. MRG ve Kontrast Madde

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilerek, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatılmıştır. Tüm hastaların meme MRG incelemeleri, bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MRG cihazı (Gyrosan Achieva, Philips, ACS-NT) ile

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

3.3. Doku Analizi

Hastalara ait MRG görüntüleri Local Feature Extraction (LIFEx) programında değerlendirildi. Literatürde Meme MRG doku analizi çalışmaları değerlendirildiğinde Multifaz T1A görüntülerin geç fazı (Postkontrast) olan seri seçilmiştir.(150) Öncelikle subtrakte serilerde erken fazda kontrastlanmanın en yoğun olduğu alanlar tespit edilip, postkontrast seride bu alanlara yönelik ROI (region of interest) çizilmiştir. 98 hastanın Meme MRG tetkikinde izlenen kitle uzun aks boyutları ortalama 16.3(11-41) mm olarak ölçülmüştür. Doku analiz ölçümleri için yeterli sayıda piksel sağlamak ve parsiyel hacim etkisinden kaçınmak için analiz edilen tüm lezyonlara uyacak şekilde ROI boyutu seçilmiştir. Elde edilen ilgi alanından histogram parametreleri ve doku analizi özellikleri LIFEx programı ile elde edilmiştir.(Tablo 9)

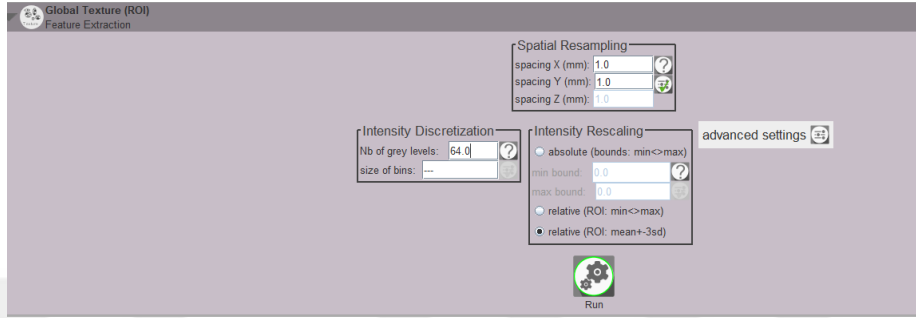
Tablo 9: LIFEx Programından Elde Edilen Konvansiyonel, Histogram-Şekil ve Doku Analiz Parametreleri

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

Doku analizi özellikleri incelenirken, çalışmalar arasında belirgin metodolojik farklılıklar bulunmakta olup bu durum sonuçların karşılaştırılmasını ve tekrar üretilebilirliğini belirgin olarak kısıtlamaktadır. Bu kısıtlılığın oluşmasındaki etkenler görüntünün elde olunması, işlenmesi, ROI belirlenmesi ve doku analizinde kullanılan algoritmadaki farklılıklar olarak sıralanabilir. Yapılan çalışmalarda, çekim protokollerindeki farklılıkların doku özelliklerini etkilediği bildirilmiştir (130). Bu etkiyi minimuma indirmek için piksel boyutlarını ayarlamak, gri seviye ayırıştırması ve gri seviye normalizasyonu gibi görüntü işleme yöntemleri uygulanabilir. Bu işlemler sayesinde daha homojen bir veri seti oluşturularak, çok merkezli çalışmalar için elde edilen verilerin karşılaştırılabilir olması sağlanmaktadır. Ancak doku özelliklerinin elde edilmesinde olduğu gibi, görüntünün işlenmesi sürecinde de henüz bir standardizasyon mevcut değildir. Bu çalışmada, benzer protokolle elde edilen görüntüleri homojenize etmek ve karşılaştırılabilir kılmak amacıyla, görüntü işleme tekniklerinden piksel-voksel boyutu ayarlama, gri seviye ayırıştırma ve gri seviye normalizasyonu uygulanmıştır. Resim 1’de LIFEx programında görüntüleme işleme parametreleri gösterilmiştir.

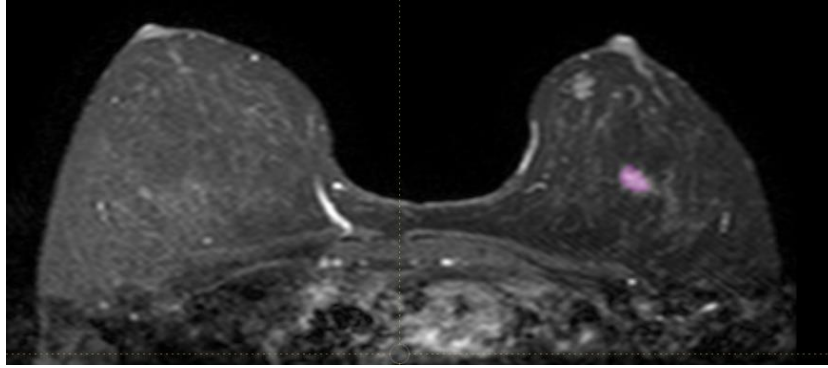
Görüntü işleme yöntemi olan gri seviye ayırıştırması ise temel olarak ROI içerisindeki gri seviyelerinin standart bir seviyeye getirilmesi olarak tanımlanabilir. MR görüntülemesinde gri seviye sayısı çok fazla olduğu için doku özellikleri hesaplanmasını güçleştirmekte ve hesaplanan özellikler ayırıştırma yapılmadığı takdirde tümörün

özelliklerini daha az yansıtmaktadır. Gri seviye ayrıklaştırmasıyla gürültünün etkisi azaltılıp tümörün özellikleri ön plana çıkartılmaktadır. Bu çalışmada gri seviye sayısı 64 olarak belirlenmiştir. Tariflenen ROI'lerin gri seviye normalizasyonu ise görüntü yoğunluklarını $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$ aralığında normalleştiren yöntem kullanılarak yapıldı. Bu hesaplamada μ ortalama gri seviye değeri ve σ standart sapma değeridir.



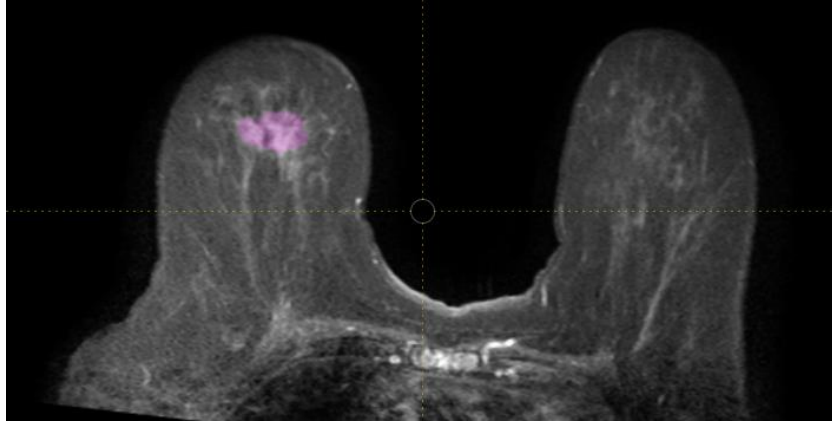
Resim 1: LIFEx programında görüntüleme işleme parametreleri

Örnek Olgu 1; 50 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside İnvazif duktal karsinom+fokal invazif lobüler karsinom, derece 3 tanısı aldı. Yapılan immunhistobiyokimya testleri sonucunda Luminal B alt tipinde olduğu anlaşıldı. (Resim 2) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



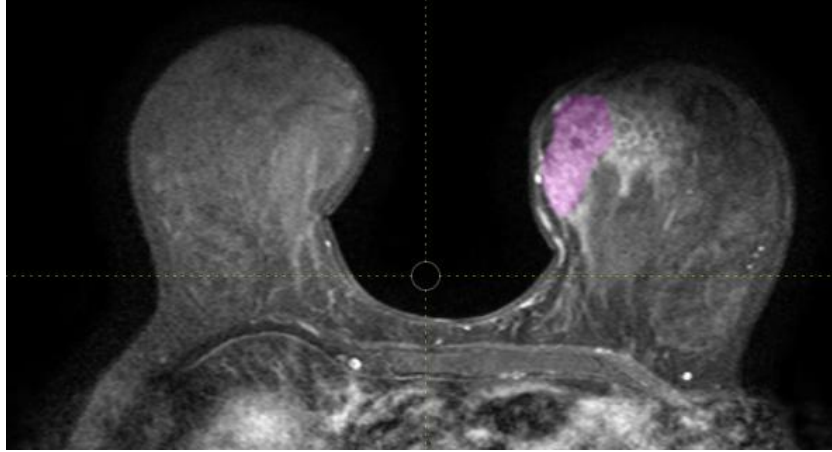
Resim 2: Örnek Luminal B Olgusu

Örnek Olgu 2; 80 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside İnvazif duktal karsinom derece 2 tanısı aldı. Yapılan immunhistobiyokimya testleri sonucunda Luminal A alt tipinde olduğu anlaşıldı. (Resim 3) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



Resim 3: Örnek Luminal A Olgusu

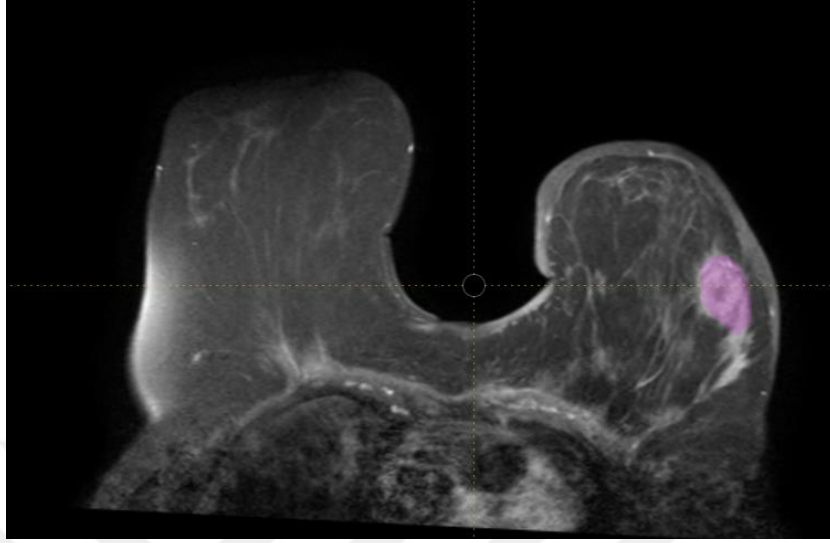
Örnek Olgu 3; 63 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside İnvazif duktal karsinom derece 2 tanısı aldı. Yapılan immunhistobiyokimya testleri sonucunda HER2+ alt tipinde olduğu anlaşıldı.(Resim 4) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



Resim 4: Örnek HER2+ Olgusu

Örnek Olgu 4; 70 yaşında kadın hasta, MRG sonrası yapılan eksizyonel biyopside İnvazif lobüler karsinom+fokal derece 2 tanısı aldı. Yapılan immunhistobiyokimya

testleri sonucunda Triple negatif alt tipinde olduğu anlaşıldı.(Resim 5) LIFEx programı kullanılarak lezyondan Doku analizi gerçekleştirildi.



Resim 5: Örnek Triple negatif Olgusu

3.4. İstatistiksel Analiz

Veri setinin istatistiksel analizinde Statistical package for the Social Sciences (SPSS, Armonk, NY) v.24.0 programı kullanılmıştır. Tüm hastalar Luminal A, Luminal B, HER2+, Triple negatif grup olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

İncelenen veriler normal dağılıma sahip olmadığı için, gruplar arası histogram ve doku analizi özelliklerinin anlamlı farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla öncelikle Kruskal Wallis-H testi yapılmıştır. Bu işlemin ardından Kruskal Wallis-H sonrası belirlenen anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek üzere tamamlayıcı karşılaştırma tekniklerine geçilmiştir.

İncelenen verilerin normal dağılıma sahip olmadığı anlaşıldığı için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda nonparametrik Mann – Whitney U-testi kullanıldı. Postkontrast görüntülerin doku indeksi özellikleri sırasıyla Luminal A-Diğer Subtipler, Luminal B-Diğer Subtipler, HER2+-Diğer Subtipler, Triple negatif-Diğer Subtipler arasında Mann-Whitney U-testi kullanılarak analiz yapıldı.

Ki 67 oranı %15 ve üzeri olan hasta grubu ve %15 altı olan hasta hasta grubu arasında Mann-Whitney U-testi kullanılarak analiz yapıldı.

Grupların doku analiz değerlerinin ne kadar farklı olduğunu ve birbirlerinden ayırım yapabilmelerini daha fazla değerlendirebilmek için, gruplar arasında belirgin farklılıklar gösteren parametreler için ROC eğrileri oluşturuldu. Parametrenin iki grup arasında ayırt edebilirliğini ölçen eğri altında kalan alan(area under the curve) hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Luminal A, Luminal B, HER2+, Triple negatif grupları arasında veriler normal dağılıma sahip olmadığı için, gruplar arası histogram ve doku analizi özelliklerinin anlamlı farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla öncelikle Kruskal Wallis-H testi yapılmıştır. Testin sonuçları Tablo 10 'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Meme tümör tüm subtipler arasında Anlamlı Özellikler ve p değerleri

Özellik	Luminal A	Luminal B	HER2+	Triple Negatif	P
GLRLM_HGRE	1160 (1150-1170)	1163 (1120-1200)	1173,6 (1157,8-1198,7)	1170 (1147-1176)	0,024
GLRLM_GLNU	28,7 (4,1-150)	25,3 (4,8-246)	40,7 (9,2-164,1)	26,3 (7,34-61,4)	0,025
GLRLM_RLNU	468,8 (117-3660)	707 (134-7050)	1037 (299-3750,7)	817,8 (199-1700)	0,021
GLZLM_HGZE	1138 (1080-1180)	1150 (987-1260)	1180 (1140-1296,9)	1160 (1070-1202)	0,016
GLZLM_GLNU	12,9 (3,3-99,6)	17,5 (3,7-185)	28,4 (7,7-77,9)	20,2 (6,08-43)	0,025
GLZLM_ZLNU	278,7 (77,6-1580)	361 (78,8-3710)	569,9 (205,8-1000)	433,4 (130-889,6)	0,025

Kruskal Wallis-H sonrası belirlenen anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek üzere 2 taraflı tamamlayıcı testler yapılmıştır. P değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir. Anlamlılık değerleri tamamlayıcı testler için Bonferroni doğrulaması ile düzeltilmiştir. Özellikler ayrı ayrı ele alındığında;

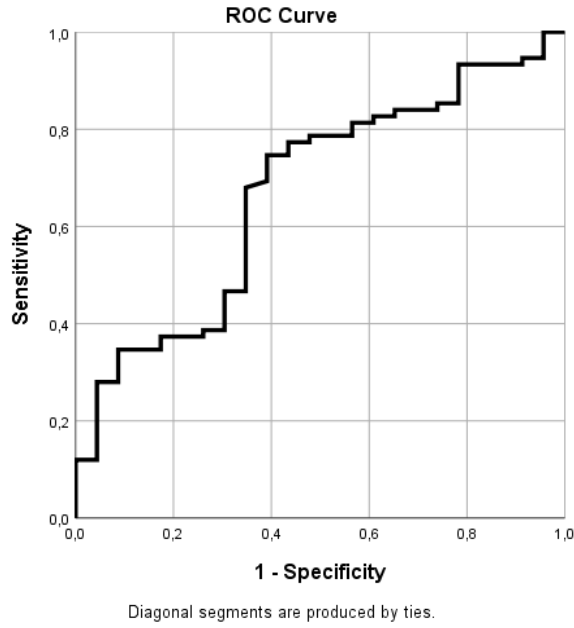
GLRM_HGRE için Luminal A-HER2+(p=0,020) ve Luminal B-HER2+(p=0,049) grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır. GLRLM_GLNU için Luminal A-HER2+(p=0,026) grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır. GLRLM_RLNU için Luminal A-HER2+(p=0,019) grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır. GLZLM_HGZE için Luminal A-HER2+(p=0,010) grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır. GLZLM_GLNU için Luminal A-HER2+(p=0,019) grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır. GLZLM_ZLNU için Luminal A-HER2+(p=0,023) grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır. Tanımlanan ikili gruplar dışındaki diğerlerinin karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı değildir. Dörtlü grup analizinden sonra hasta grubu; Luminal A-Diğer Subtipler, Luminal B-Diğer Subtipler, HER2+-Diğer Subtipler, Triple negatif-Diğer Subtipler, Ki67 oranı düşük-yüksek olmak üzere ikili gruplara ayrılmıştır. Mann Whitney U testi kullanılarak analiz yapılmıştır. Sonrasında ROC eğrileri oluşturulmuştur.

Tablo 11: Ki-67 Gruplarında (<15, ≥%15) Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

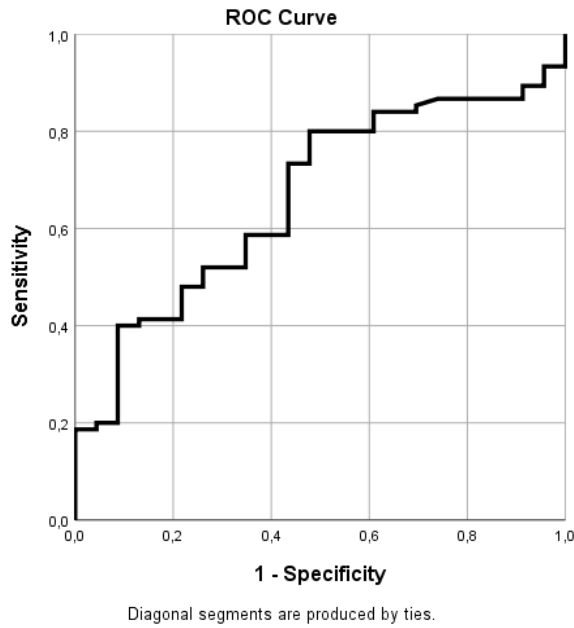
Özellik	Ki67<15	Ki67≥%15	p
GLRLM_GLNU	16,3(4,1-150)	25,3(4,8-246)	0,027
GLRLM_RLNU	483,7(117-3660)	717(134,8-7050)	0,027
GLRLM_RP	0,92(0,87-0,94)	0,91(0,76-0,95)	0,038
NGLDM_Contrast	0,18(0,01-0,38)	0,15(0,05-0,50)	0,023
GLZLM_SZE	0,82(0,73-0,88)	0,79(0,53-0,88)	0,014
GLZLM_LZE	2,3(1,8-4,8)	3,02(1,6-21,7)	0,018
GLZLM_LZHGE	2978,5(2340-5390)	3570,5(1900-21744)	0,044
GLZLM_GLNU	12,9(3,3-99,6)	18,1(3,7-185)	0,04
GLZLM_ZLNU	283,4(77,6-1580)	411(78,8-3710)	0,03
GLZLM_ZP	0,74(0,60-0,82)	0,69(0,34-0,84)	0,022

Ki67 <15 olan hastalar ile ≥%15 olan hastalar arasında ilk sıra özelliklerinden anlamlı olan parametre mevcut değildir. Tablo 11’da verilen doku analizi özelliklerinden 10/32 tanesinde Ki67 <15 olan hastalar ile ≥%15 olan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttur. Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametreleri GLZLM_SZE(p=0,014, EAA=0,669, 0,545-0,793, %95 CI) ve GLZLM_LZE(p=0,018,

EAA=0,664, 0,547-0,782, %95 CI) idi. Grafik 1 ve Grafik 2’de tariflenen doku analizi özelliklerinin ROC eğrileri verilmiştir.



Grafik 1: Ki-67 Gruplarının Ayırımında (<15, ≥%15) GLZLM_SZE’ye ait ROC eğrisi



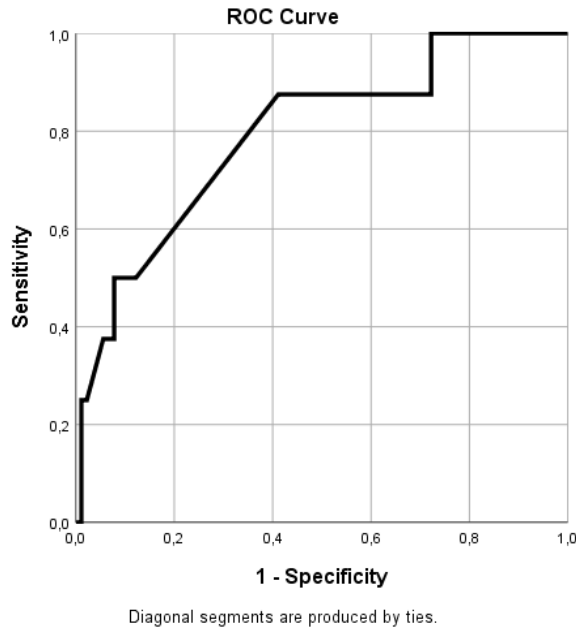
Grafik 2: Ki-67 Gruplarının Ayırımında (<15, ≥%15) GLZLM_LZE’ye ait ROC eğrisi

Tablo 12: HER2+ subtiplerinde diğer gruplara göre Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

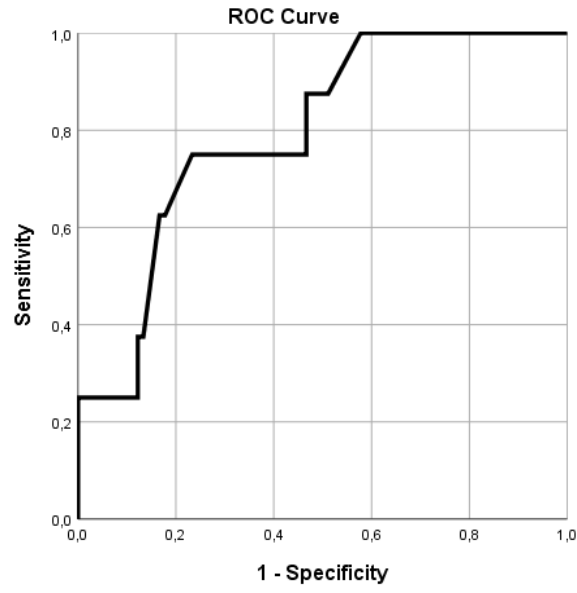
Özellik	HER2+Subtip	Diğer Subtipler	p
---------	-------------	-----------------	---

GLRLM_HGRE	1173,6(1157,8-1198,7)	1163,1(1120-1200)	0,006
GLRLM_RLNU	1037(299-3750)	631(117-7050)	0,026
NGLDM_Coarseness	0,009(0,006-0,042)	0,021(0,001-0,085)	0,022
NGLDM_Busyness	0,048(0,016-0,108)	0,026(0,001-0,242)	0,034
GLZLM_HGZE	1180(1140-1296)	1143(987-1260)	0,006
GLZLM_SZLGE	0,002(0,001-0,004)	0,003(0,001-0,016)	0,035
GLZLM_GLNU	28,4(7,7-77,9)	16,2(3,3-185)	0,021
GLZLM_ZLNU	569(205-1000)	335(77-3710)	0,028

HER2+ olan hastalar ile diğer subtipler arasında ilk sıra özelliklerinden anlamlı olan parametre mevcut değildir. Tablo 12’da verilen doku analizi özelliklerinden 8/32 tanesinde HER2+ olan hastalar ile diğer subtiplere sahip hastalar arasında anlamlı fark mevcuttur. Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametreleri GLRLM_HGRE(p=0,006, EAA=0,792, 0,627-0,958, %95 CI) ve GLZLM_HGZE(p=0,006, EAA=0,795, 0,654-0,936, %95 CI) dir. Grafik 3 ve Grafik 4’de tariflenen doku analizi özelliklerinin ROC eğrileri verilmiştir.



Grafik 3: HER2+ tümörlerin diğer subtipler ile ayrımında GLRLM_HGRE’ye ait ROC eğrisi



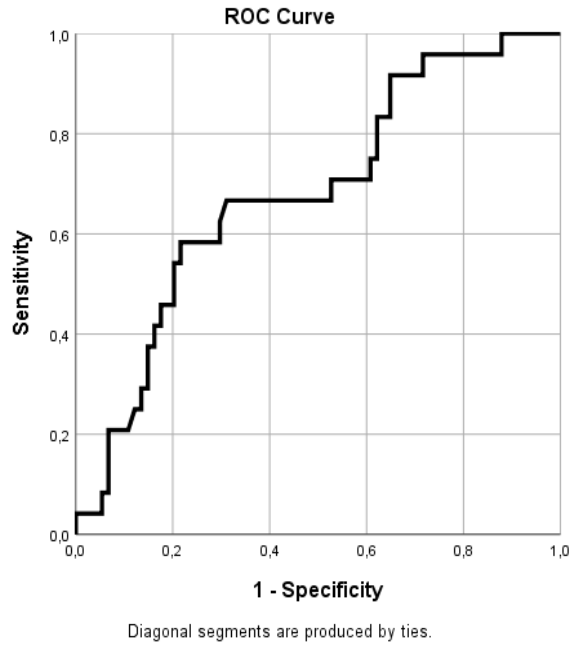
Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 4: HER2+ tümörlerin diğer subtipler ile ayrımında GLZLM_HGZE'ye ait ROC eğrisi

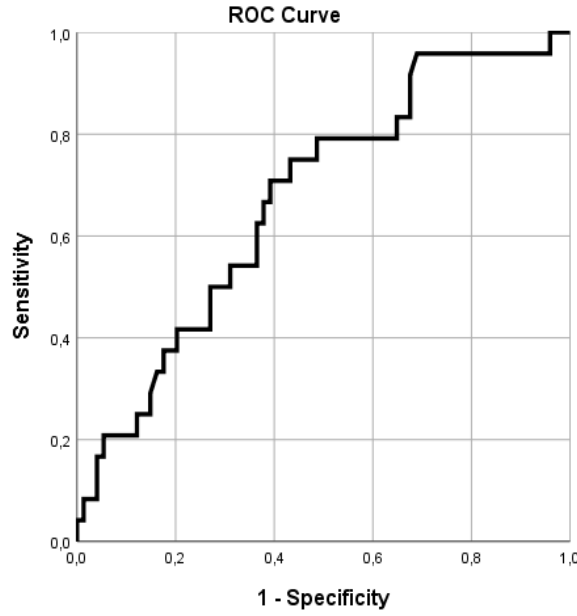
Tablo 13: Luminal A subtiplerinde diğer gruplara göre Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	Luminal A Subtip	Diğer Subtipler	p
HISTO_Skewness	-0,65(-1,87-1,03)	-0,40(-2,39- 0,95)	0,026
HISTO_Entropy_log10	1,56(1,45-1,62)	1,58(1,47- 1,63)	0,046
HISTO_Entropy_log2	5,19(4,82-5,38)	5,26(4,89- 5,43)	0,039
GLRLM_SRE	0,94(0,91- 0,959)	0,93(0,82- 0,96)	0,032
GLRLM_LRE	1,28(1,18-1,49)	1,35(1,13- 2,15)	0,013
GLRLM_GLNU	23,7(4,1- 150)	38,2(4,8- 246)	0,011
GLRLM_RLNU	635(117- 3660)	1056(134- 7050)	0,011
GLRLM_RP	0,92(0,87- 0,945)	0,90(0,76- 0,95)	0,023
NGLDM_Contrast	0,22(0,01- 0,384)	0,17(0,05- 0,50)	0,012
GLZLM_SZE	0,81(0,73- 0,885)	0,78(0,53- 0,88)	0,008
GLZLM_LZE	2,7(1,8- 4,89)	3,7(1,6- 21,7)	0,013
GLZLM_LZHGE	3305(2340- 5390)	4453(1900- 21744)	0,037
GLZLM_GLNU	17,1(3,3- 99,6)	26,4(3,7- 185)	0,018
GLZLM_ZLNU	333(77,6- 1580)	508(78- 3710)	0,014
GLZLM_ZP	0,73(0,60- 0,823)	0,68(0,34- 0,84)	0,014

Tablo 13’de verilen Luminal A subtipinde olan hastalar ile diğer subtipler arasında ilk sıra özelliklerinden 3/6 tanesi istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Bununla birlikte, doku analizi özelliklerinden 12/32 tanesinde Luminal A olan hastalar ile diğer subtiplere sahip hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametreleri GLZLM_SZE($p=0,008$, EAA=0,682, 0,561-0,803, %95 CI) ve GLRLM_GLNU($p=0,011$, EAA=0,672, 0,552-0,792, %95 CI) dir. Grafik 5 ve Grafik 6’da tariflenen doku analizi özelliklerinin ROC eğrileri verilmiştir.



Grafik 5: Luminal A tümörlerin diğer subtipler ile ayrımında GLZLM’ye ait ROC eğrisi



Grafik 6: Luminal A tümörlerin diğer subtipler ile ayırımında GLRLM_GLNU'ya ait ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Radyomik analiz; tıbbi görüntülerden çıkarılabilecek nicel veri miktarında katlanarak artan bir artışla kişiselleştirilmiş tıbbı doğru bir adımdır. Şuanki mevcut literatürde; MRG'deki doku özellik sağlamlığı araştırılmakta ve doku özellik çıkarma teknikleri evrensel olarak standartlaştırılmamaktadır. Doku özellik sağlamlığının sistematik değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu, özellikle parametrelerin değişebileceği farklı kurumlarda öngörücü bir biyobelirteğin tekrarlanabilir ve genelleştirilebilir olmasını sağlamak için gereklidir (128).

Memede MRG doku analizinin kanser tanısındaki umut verici sonuçları, benign ve malign lezyonların yapısal farklılıklarını doku özellikleri kullanılarak ölçülebileceğini göstermektedir. Son çalışmalarda altta yatan tümör biyolojik farklılıklarının MRG'de doku analizi kullanılarak karakterize edilebileceğini göstermektedir. Birçok grup; doku

analizi ile meme kanseri histopatolojik ve moleküler subtiplerini analiz ederek kişiselleştirilmiş tanı sağlamayı hedeflemiştir.

Meme kanserinin tedavisi hastalığın tipi ve yayılımı göz önünde bulundurularak; cerrahi, radyoterapi, hormonal terapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerle şekillenmektedir. Günümüzde tümörün durumuna göre cerrahi olarak geniş seçenekler mevcuttur. Parsiyel mastektomi (lumpektomi veya kadrenektomi) ve total mastektomi uygulanan seçenekler arasındadır. Radyoterapi sıklıkla post operatif adjuvan tedavi olarak uygulanırken, primer tedavi olarak veya lokal rekürren hastalığın kontrolü için de tercih edilebilmektedir. Kemoterapinin en iyi sonuç verdiği uygulama yöntemi, kombine kemoterapi rejimleridir. Kemoterapötik tedavi, metastatik meme karsinomlu hastalarda sağkalım üzerinde önemli bir etki yaratmıştır. Hormon tedavisi ana unsuru olan Tamoksifen, ER-pozitif meme kanserlerinde (Luminal), tüm evrelerde endokrin tedavi seçeneği olmasıyla son 20 yılda en önemli ilaç haline gelmiştir. Trastuzumab, HER2/ neu reseptörüne karşı geliştirilen hümanize monoklonal bir antikor olup HER2 pozitif meme kanserlerinde etkili, hedefe yönelik bir tedavi biçimidir. Aslen metastatik hastalıkta kullanıma girmiş olsa da, erken evre meme kanserlerinde kullanımı artmaktadır. Tedavi seçeneklerindeki farklılıklar sebebiyle çalışmamızda meme MRG tetkikinde doku analizi kullanarak tümörlerin alt tiplerinin saptamak hedeflenmiştir.

Bu çalışmada, meme MRG'de doku analizi ile Luminal A ve HER2+ grubun diğer alt tiplerden ayırt edilebileceğini gösterdik. Çalışmamızda birinci derece ve ikinci derece doku analizi istatistik verilerini birleştirerek meme kanseri alt tip analizini gerçekleştirdik. Çalışmamızda aynı zamanda daha agresif tümörleri diğerlerinde ayırt etmeyi hedefledik. Bunun için meme tümörlerinin Ki67(proliferatif indeks) değerlerini baz aldık.

Fan et al.(149) 60 hastalı seride; Dinamik kontrastlı MRG üzerinden doku analizi yaparak meme tümörleri subtiplerini ayırt etmeyi hedeflemiştir. Yazarların çalışma grubunda 34 Luminal A, 8 luminal B, 7 HER2+ and 11 Triple negatif hastası bulunmaktaydı. Çalışmalarında bizden farklı olarak segmentasyon otomatik olarak yapılmıştır. Gereklik halinde uygulayıcılar tarafından manuel düzeltmeler gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarında; Luminal A subtipi için diğer subtiplere göre

Kurtosis ve Skewness değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak izlemiştir. Sutton et al. 2016'da yaptığı çalışmada Skewness değerlerinin tahmin modellerinde yüksek önem gösterdiğini tespit etmiştir. Bizim alışmamızda her iki çalışmayla benzer olarak Luminal A subtipi için diğer subtiplere göre anlamlıdır. Diğer çalışmalardan farklı olarak Luminal A subtipi için; birinci derece doku analizi verilerinden Entropy_Log10 ve Entropy_Log2 değerlerinin diğer subtiplere göre istatistiksel olarak anlamlıdır.

Holli-Helenius et al.(150) 27 hastalı seride; Postkontrast yağ baskılı T1A görüntüler ve prekontrast T1A görüntüler üzerinden doku analizi yaparak Luminal A ve Luminal B Meme tümörleri ayırt etmeyi hedeflemiştir. alışmalarında doku analizi için MaZda programını kullanmışlar. Yazarlar Postkontrast serilerde tümör tiplerini birbirinden ayırt edebilecek bir özellik saptamaz iken, Prekontrast serilerde Sum Variance ve Sum Entropy değerlerinde belirgin anlamlı sonuçlara ulaşmışlar. Çalışmamızda sadece Postkontrast serilere doku analizi yapılmış olup, sadece Luminal A ve HER2+ grubun diğer subtiplerden ayırt edebilen indeksler saptayabildik. Yazarların çalışmasında örneklem sadece 15 Luminal A ve 12 Luminal B hastasında oluşmaktayken, çalışma grubumuzda 8 HER2+, 9 Triple negatif, 24 Luminal A ve 57 Luminal B hastası vardı. Her iki çalışmadaki farklı bulgular; HER2+ ve Triple negatif hasta sayımızın görece küçük olması ancak örneklemimizin geniş, heterojen bir popülasyona sahip olması nedeniyle bu grupların yeterince yansıtılamamış olması ile açıklanabilmektedir. Bu anlamda çok merkezli, daha geniş hasta grubuyla, standardize yöntemlerle dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Jiang et al.(151) 73 hastalı seride; Dinamik kontrastlı MRG üzerinden doku analizi yaparak sadece HER2+ meme tümörlerini ayırt etmeyi hedeflemiştir. alışmalarında doku analizi için MaZda programını kullanmıştır. alışmalarında bizden farklı olarak her bir hasta için 279 adet doku endeksi(9 histogram, 220 GLCM, 20 GLRLM, 5 Absolute Gradient, 5 Autoregressivemodel, 20 Wawelet) llmştr. 30 tane doku analiz özelliği HER2+ meme kanseri subtipinde diğer tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Anlamlı zellikler esas olarak GLCM ve GLRLM doku özelliklerine ait endeksleridir. Bizim alışmamızda ise, HER2+ meme kanseri subtipinde diğer tümörlere göre GLRLM doku özelliklerinden; GLRLM_HGRE ve

GLRLM_RLNU istatistiksel olarak anlamlıdır. GLCM doku özelliklerine ait endekslerde istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmamıştır. 98 hastalık çalışma grubumuzun yalnızca 8 hastası HER2+ gruba ait iken, onların 73 hastalık çalışma grubunun 37 tanesi HER2+ pozitifdir. Her iki çalışmadaki farklı bulgular; HER2+ hasta sayımızın görece az olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Ma et al.(152) 377 hastalı seride; Dinamik kontrastlı MRG üzerinden doku analizi yaparak meme tümörlerinin Ki67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmalarında bizden farklı olarak 3T MRG kullanılmıştır. Yazarlar çalışmalarında Ki67 eşik değerini %14 olarak belirleyip, hasta popülasyonlarını düşük ya da yüksek proliferasyon indeksi olarak iki gruba ayırmıştır. Biz de benzer eşik değeri kullanarak, hastalarımızı sınıflandırdık. Onların 53 düşük, 324 yüksek proliferasyon indeksine sahip hastası mevcut iken; bizim 23 düşük 75 yüksek proliferasyon indeksine sahip hastamız mevcuttur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak onların çalışmasında uygulayıcılar ROI'yi; Dinamik Kontrastlı MRG tetkikinde meme tümörlerinin konturlarını; algoritma tabanlı semiotomatik olarak oluşturmuşlardır. Çalışmalarında birinci derece doku analizi verilerinden Skewness, Kurtosis ve Entropy, ikinci derece doku analizi verilerinden GLCM-Contrast, GLCM-Homogeneity istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızda birinci derece doku analizi verilerinden hiçbir özellik istatistiksel olarak anlamlı değilken, ikinci derece doku analizi verilerinden temel olarak GLRLM ve GLZLM özellikleri istatistiksel olarak anlamlıdır. Her iki çalışmadaki farklı bulgular; toplam hasta sayımızın görece küçük olması nedeniyle bu grupların yeterince yansıtılamamış olması, segmentasyon ve görüntü elde etmedeki farklılıklar ile açıklanabilir. Bu anlamda çok merkezli, daha geniş hasta grubuyla, standardize yöntemlerle dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızla değerli bilgiler elde edilmesine karşın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki, doku analiziyle ilgili tüm çalışmalarda en önemli kısıtlılığı oluşturan, görüntü elde etme ve doku özellikleri çıkartılmasıyla ilişkili henüz bir fikir birliği sağlanamamış olması ve dolayısıyla sonuçların tekrar üretilebilirliğinin zor olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise, çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmiş olup farklı piksel ve FOV boyutlarında görüntüler içermesidir. Bu kısıtlılığı bir dereceye kadar

gidermek için piksel boyutlarında tekrar ayarlama, gri seviye ayırıştırılması ve normalizasyonu tekniklerinden yararlanılmıştır.

Bunun dışında, çalışmada aksiyel kesitlerde tümörün en geniş olduğu kesit seçilerek iki boyutlu planda belirlenen ROI üzerinden doku özellikleri araştırılmıştır. Literatürde tümörlerin üç boyutlu olarak incelenmesinin tümör özellikleri hakkında daha fazla fikir verdiğini savunan yayınlar mevcuttur (153). Buna karşın, tek kesit veya tüm tümör üzerinden yapılan doku analizi sonuçlarını karşılaştıran bazı yayınlarda ise bu iki yaklaşım arasında anlamlı farklılık olmadığını öne sürülmüştür (154). Ayrıca üç boyutlu incelemelerin uygulanabilirliğinin daha zor ve segmentasyon zamanının da belirgin olarak uzun olması önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bunları göz önünde bulundurarak, bu çalışmada doku analizi özelliklerini iki boyutlu görüntüler üzerinden değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı; toplam hasta sayımızın görece az olması nedeniyle meme tümörü alt tiplerinin yeterince homojen yansıtılamamış olmasıdır. Bu anlamda çok merkezli, daha geniş hasta grubuyla, standardize yöntemlerle dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Meme tümörlerinde ayırıcı tanı için halen altın standart yöntem biyopsi(Eksizyonel, Trucut) olmakla birlikte, görüntüleme yöntemleri ve görüntülerden elde edilen bilginin yorumlanmasında kullanılan doku analizi gibi yöntemler her geçen gün gelişmektedir. Şu anda nispeten yeni bir yöntem olan doku analizi yöntemlerinin gelecekte büyük veri analizi ve yapay zekânın da yardımıyla, invaziv yöntemlere gerek kalmadan, görüntüleme yöntemlerinden konulan tanının güvenilirliği ve geçerliliğini arttırması beklenmektedir. Çalışmamız sonucunda bütün meme tümörlerinde ayırıcı tanı açısından yeterli duyarlılık ve özgüllükte ayırım yapabilen bir parametre bulunamamasına rağmen, HER2+ ve Luminal A grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı doku özellikleri saptanmıştır. Alt grup incelemelerindeki ikili karşılaştırmalarda Luminal A ve Luminal A dışındaki diğer subtipler, HER2(+) ve HER2(-) dışındaki diğer subtipler, Ki67 proliferatif indeksi düşük ve yüksek olan tümörler arasında istatistiksel

açıdan anlamlı doku özellikleri saptanmıştır. Bulgular MRG doku analizinin, her bir patolojik subtip farklı mikroskobik özelliklerinin oluşturduğu paternleri tanıyabilme kabiliyetine bağlanabilmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda meme MRG doku analizinin; meme tümör hastasında, hedefe yönelik tedavi seçeneği olan HER2+ alt tipini ve hormonoterapi seçeneği olan Luminal A alt tipini ayırt etmede potansiyel faydalı olduğu izlenmiştir. Bu yöntemin yaygın kullanıma girmesini engelleyen teknik problemler mevcuttur. MRG doku analizi yöntemleriyle elde edilen bu özelliklerin geçerliliğinin doğrulanabilmesi ve referans değerler elde edilebilmesi açısından geniş hasta gruplarında standardize edilmiş ölçüm metotlarıyla yapılacak tutarlı, stabil ve tekrarlanabilir çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKÇA

1. Carol E. DeSantis, Jiemin Ma, Rebecca L. Siegel Breast Cancer Statistics, 2019 CA CANCER J CLIN 2019;69:438–451
2. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al: MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer, N Engl J Med 356:1295–1303, 2007.
3. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography, CA Cancer J Clin 57:75–89, 2007

4. Berg WA, Gutierrez L, Nes Aiver MS, et al: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer, *Radiology* 233:830–849, 2004.
5. Robert J. Gillies, Paul E. Kinahan, Hedvig Hricak. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. February 2016; 278(2): 563–577.
6. Avanzo M, Stancanello J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. 2017;38:122-39.
7. T.W. Sadler Langmans medical embryology Thirteenth Edition 2015;365-366
8. McCarty KS, Nath M. Breast. In: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:71-82.
9. Moore, Keith L., et al. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:520.
10. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012:67-68
11. S. Standring *Grays Anatomy, The anatomical basis of clinical practice* forty-first edition 2015,945-951
12. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24:2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
14. Mescher, Anthony L. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas* Thirteenth edition, McGraw-Hill 2013.
15. Schnitt, Stuart J., and Laura C. Collins. *Biopsy interpretation of the breast*. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
16. Rosai, Juan. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. Elsevier Health Sciences, 2011:1659-1770.

17. Böcker, Werner, et al. "Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept." *Laboratory Investigation* 82.6 (2002): 737-746.
18. Akoz G, Diniz G, Ekmekci S, Ekin ZY, Uncel M. Evaluation of human epididymal secretory protein 4 expression according to the molecular subtypes (luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2-positive, triple-negative) of breast cancer. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018;61(3):323-329. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_465_17.
19. Marucci, Gianluca, et al. "Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description." *Virchows Archiv* 441.2 2002: 117-123.
20. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9–29.
21. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001;2:133–40.
22. Global Cancer Facts and Figures. www.cancer.org .
23. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1819–27.
24. King SE, Schottenfeld D. The “epidemic” of breast cancer in the U.S. – determining the factors. *Oncology.* 1996;10:453–62; discussion 62, 64, 70–2.
25. Cancer Facts and Figures ACS.
26. Breast Cancer Statistics. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> .
27. Moore, Dan H. Cathleen T. Moore. "Breast carcinoma etiological factors." *Advances in cancer research* 40 (1983): 189-253.
28. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133: 1097–104.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 wwbca, 986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358:1389–99.

30. Rosai, Juan. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Elsevier Health Sciences, 2011:1659-1770.
31. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case–control study. *Int J Cancer*. 1990;46:796–800.
32. Ritte R, Lukanova A, Berrino F. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R76.
33. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360:187–95.
34. Sieri S, Krogh V, Bolelli G. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:169–76.
35. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15: 36–47.
36. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;111:762–71.
37. Anderson GL, Manson J, Wallace R, Lund B, Hall D, Davis S, et al. Implementation of the Women's Health Initiative study design. *Ann Epidemiol*. 2003;13:S5–17.
38. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000;152:950–64.
39. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:526–35.
40. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 wwbca, 411 women without breast cancer.

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997;350:1047–59.
41. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366:1784–93.
 42. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011;306:1884–90.
 43. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:869–82.
 44. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;111:762–71.
 45. Milazzo G, Giorgino F, Damante G, Sung C, Stampfer MR, Vigneri R, et al. Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 1992;52:3924–30.
 46. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:48–60.
 47. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152:444–55; W144-54.
 48. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1204–14.
 49. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356: 227–36.
 50. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1159–69.

51. Pettersson A, Hankinson SE, Willett WC, Lagiou P, Trichopoulos D, Tamimi RM. Nondense mammographic area and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R100.
52. Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 1986;22:369–71.
53. Margolin S, Johansson H, Rutqvist LE, Lindblom A, Fornander T. Family history, and impact on clinical presentation and prognosis, in a population-based breast cancer cohort from the Stockholm County. *Fam Cancer.* 2006;5:309–21.
54. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet.* 2012;82:105–14.
55. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet.* 2007;44:481–4.
56. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62: 676–89.
57. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1117–30.
58. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302:643–6.
59. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:813–22.
60. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006;38:1239–41.

61. Wong MW, Nordfors C, Mossman D. BRIP1, PALB2, and RAD51C mutation analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:853–9.
62. Melhem-Bertrandt A, Bojadzieva J, Ready KJ, Obeid E, Liu DD, Gutierrez-Barrera AM, et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *Cancer.* 2012;118:908–13.
63. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. World health organization classification of tumors, WHO classification of tumors of the breast. 2nd ed. Lyon: IARC; 2012.
64. Rosai J. Breast. In: Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. New York: Mosby; 2004. p. 1763–876.
65. Vuong, Darina, et al. "Molecular classification of breast cancer." *Virchows Archiv* 465.1 (2014): 1-14.
66. Millet I, Curros-Doyon F, Molinari N, Bouic-Pages E, Prat X, Alili C, Taourel P: Invasive breast carcinoma: influence of prognosis and patient-related factors on kinetic MR imaging characteristics, *Radiology* 270(1):57–66, 2014.
67. Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH: In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging, *MAGMA* 11:129–137, 2000.
68. Tavassoli FA, Eusebi V. Tumors of the mammary gland. AFIP atlas of tumor pathology. Fourth series; fasc 10. Washington, DC: American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Institute of Pathology; 2009.
69. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wolters Kluwer business; 2009.
70. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology.* 1982;6(2):149–61.
71. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd ed. New York: Appleton & Lange; 1999.
72. Mann RM: The effectiveness of MR imaging in the assessment of invasive lobular carcinoma of the breast, *Magn Reson Imaging Clin North Am* 18:259–276, 2010.
73. Lopez JK, Bassett LW: Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings, *Radiographics* 29:165–176, 2009.

74. Mann RM, Veltman J, Huisman H, Boetes C: Comparison of enhancement characteristics between invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma, *J Magn Reson Imaging* 34:293–300, 2011.
75. Levrini G, Mori CA, Vacondio R, Borasi G, Nicoli F: MRI patterns of invasive lobular cancer: T1 and T2 features, *Radiol Med* 113:1110–1125, 2008.
76. Michael M, Garzoli E, Reiner CS: Mammography, sonography and MRI for detection and characterization of invasive lobular carcinoma of the breast, *Breast Dis* 30:21–30, 2008.
77. Mann RM, Hoogetveen YL, Blickman JG, Boetes C: MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature, *Breast Cancer Res Treat* 107:1–14, 2008.
78. Stivalet A, Luciani A, Pigneur F, et al: Invasive lobular carcinoma of the breast: MRI pathological correlation following bilateral total mastectomy, *Acta Radiol* 53:367–375, 2012.
79. Kim SH, Cha ES, Park CS, et al: Imaging features of invasive lobular carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma, *Jpn J Radiol* 29:475–482, 2011.
80. Yeh ED, Slanetz PJ, Edmister WB, Talele A, Monticciolo D, Kopans DB: Invasive lobular carcinoma: spectrum of enhancement and morphology on magnetic resonance imaging, *Breast J* 9:13–18, 2003.
81. Tominaga J, Hama H, Kimura N, Takahashi S: MR imaging of medullary carcinoma of the breast, *Eur J Radiol* 70:525–529, 2009.
82. Yoo JL, Woo OH, Kim YK, et al: Can MR imaging contribute in characterizing well-circumscribed breast carcinomas? *Radiographics* 30: 1689–1702, 2010.
83. Liberman L, LaTrenta LR, Samli B, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD: Overdiagnosis of medullary carcinoma: a mammographic-pathologic correlative study, *Radiology* 201:443–446, 1996.
84. Linda A, Zuiani C, Girometti R, et al: Unusual malignant tumors of the breast: MRI features and pathologic correlation, *Eur J Radiol* 75:178–184, 2010.
85. Jeong SJ, Lim HS, Lee JS, et al: Medullary carcinoma of the breast: MRI findings, *AJR Am J Roentgenol* 198:W482–W487, 2012.

86. Yilmaz E, Lebe B, Balci P, Sal S, Canda T: Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast, *Clin Radiol* 57:640–645, 2002.
87. Monzawa S, Yokokawa M, Sakuma T, et al: Mucinous carcinoma of the breast: MRI features of pure and mixed forms with histopathologic correlation, *AJR Am J Roentgenol* 192:W125–W131, 2009.
88. Memis A, Ozdemir N, Parildar M, Ustun EE, Erhan Y: Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation, *Eur J Radiol* 35:39–43, 2000.
89. Chopra S, Evans AJ, Pinder SE, et al: Pure mucinous breast cancer mammographic and ultrasound findings, *Clin Radiol* 51:421–424, 1996.
90. Lam WWM, Chu WCW, Tse GM, Ma TK: Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast, *AJR Am J Roentgenol* 182: 1069–1074, 2004.
91. Linda A, Londero V, Mazzarella F, Zuiani C, Bazzocchi M: Rare breast neoplasms: is there any peculiar feature on magnetic resonance mammography? *Radiol Med* 112(6):850–862, 2007.
92. Yuen S, Uematsu T, Kasami M, et al: Breast carcinomas with strong high signal intensity on T2-weighted MR images: pathological characteristics and differential diagnosis, *J Magn Reson Imaging* 25:502–510, 2007.
93. Okafuji T, Yabuuchi H, Sakai S, et al: MR imaging features of pure mucinous carcinoma of the breast, *Eur J Radiol* 60:405–413, 2006.
94. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, et al: MR imaging of mucinous carcinoma of the breast, *AJR Am J Roentgenol* 179:179–183, 2002.
95. Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al: Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings, *AJR Am J Roentgenol* 193:260–266, 2009.
96. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al: Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application, *Magn Reson Med Sci* 7:23–29, 2008.
97. Pal SK, Lau SK, Kruper L, et al: Papillary carcinoma of the breast: an overview, *Breast Cancer Res Treat* 122:637–645, 2010.

98. Lam WWM, Chu WCW, Tang APY, Tse G, Ma TKF: Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast, *AJR Am J Roentgenol* 186:1322–1327, 2006.
99. Soo MS, Williford ME, Walsh R, Bentley RC, Kornguth PJ: Papillary carcinoma of the breast: imaging findings, *AJR Am J Roentgenol* 164: 321–326, 1995.
100. Robertson FM, Bondy M, Yang W, et al: Inflammatory breast cancer: The disease, the biology, the treatment, *CA Cancer J Clin* 60:351–375, 2010.
101. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al: Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings, *Breast Cancer Res Treat* 109:417–426, 2008.
102. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al: Inflammatory breast cancer: imaging findings, *Clin Imaging* 29:22–25, 2005.
103. Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S, et al: MRI features of inflammatory breast cancer, *AJR Am J Roentgenol* 197:W769–W776, 2011.
104. Kalli S, Freer PE, Rafferty EA: Lesions of the skin and superficial tissue at breast MR imaging, *Radiographics* 30:1891–1913, 2010.
105. Renz DM, Baltzer PA, Böttcher J, et al: Magnetic resonance imaging of inflammatory breast carcinoma and acute mastitis. A comparative study, *Eur Radiol* 18:2370–2380, 2008.
106. Vuong, Darina, et al. "Molecular classification of breast cancer." *Virchows Archiv* 465.1 (2014): 1-14.
107. Sørli, Therese, et al. "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98.19 (2001): 10869-10874.
108. Perou, Charles M., et al. "Molecular portraits of human breast tumours." *Nature* 406.6797 (2000): 747-752.
109. Gabriel N. H, James L. C, Carly J. D, *AJCC Cancer Staging Manual*, Eighth Edition, The American Collage of Surgeons, Chicago, Illinois, 2018.
110. D'Orsi CJ SE, Mendelson EB, Morris EA et al. *ACR BIRADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. 5th Edition, American College of Radiology, Reston, VA, USA, 2013.

111. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG: Update of breast MR imaging architectural interpretation model, *Radiology* 219:484–494, 2001.
112. Leong CS, Daniel BL, Herfkens RJ, et al.: Characterization of breast lesion morphology with delayed 3DSSMT: an adjunct to dynamic breast MRI, *J Magn Reson Imaging* 11:87–96, 2000.
113. Kuhl CK. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-78.
114. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology*. 2007;244(3):672-91.
115. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*. 2006;238(1):42-53.
116. Evan S. Siegelman, Mark A. Rosen. Body MRI. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. _stanbul Tıp Kitapevi 2008: 425-473.
117. Liberman L, Morris EA, Lee MJ, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;179(1):171-8.
118. Balcı P. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknik, Tanı Kriterleri ve Yeni Gelismeler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:39-49
119. Alic L, Niessen WJ, Veenland JF. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review. *PLoS One* 2014;9: e110300.
120. Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013;108:479–85.
121. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10:e0124165.
122. Nyflot MJ, Yang F, Byrd D, Bowen SR, Sandison GA, Kinahan PE. Quantitative radiomics: impact of stochastic effects on textural feature analysis implies the need for standards. *J Med Imaging* 2015;2:041002
123. Yan J, Chu-Shern JL, Loi HY, Khor LK, Sinha AK, Quek ST, et al. Impact of image reconstruction settings on texture features in 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2015;56:1667–73.

124. Zhao B, Tan Y, Tsai WY, Qi J, Xie C, Lu L, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep* 2016;6:23428.
125. Reuze S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget* 2017;8:43169–79.
126. Orlhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A post-reconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *J Nucl Med*. doi: 10.2967/jnumed.117.199935.
127. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*. 2012;48(4):441-6.
128. Renee Cattell¹, Shenglan Chen¹ and Chuan Huang Robustness of radiomic features in magnetic resonance imaging: review and a phantom study. *Visual Computing for Industry, Biomedicine, and Art* (2019) 2:19
129. Schwier M, van Griethuysen J, Vangel MG, Pieper S, Peled S, Tempny C et al (2019) Repeatability of multiparametric prostate MRI radiomics features. *Sci Rep* 9(1):9441.
130. Baessler B, Weiss K, Pinto Dos Santos D (2019) Robustness and reproducibility of radiomics in magnetic resonance imaging: a phantom study. *Investig Radiol* 54(4):221–228.
131. Molina D, Pérez-Beteta J, Martínez-González A, Martino J, Velasquez C, Arana E et al (2017) Lack of robustness of textural measures obtained from 3D brain tumor MRIs impose a need for standardization. *PLoS One* 12(6): e017884
132. Saha A, Harowicz MR, Mazurowski MA (2018) Breast cancer MRI radiomics: an overview of algorithmic features and impact of interreader variability in annotating tumors. *Med Phys* 45(7):3076–3085.
133. Bologna M, Corino VDA, Montin E, Messina A, Calareso G, Greco FG et al (2018) Assessment of stability and discrimination capacity of radiomic features on apparent diffusion coefficient images. *J Digit Imaging* 31(6):879–894
134. Peerlings J, Woodruff HC, Winfield JM, Ibrahim A, Van Beers BE, Heerschap A et al (2019) Stability of radiomics features in apparent diffusion coefficient maps from a multi-Centre test-retest trial. *Sci Rep* 9(1):4800.

135. Schwier M, van Griethuysen J, Vangel MG, Pieper S, Peled S, Tempny C et al (2019) Repeatability of multiparametric prostate MRI radiomics features. *Sci Rep* 9(1):9441
136. Fiset S, Welch ML, Weiss J, Pintilie M, Conway JL, Milosevic M et al (2019) Repeatability and reproducibility of MRI-based radiomic features in cervical cancer. *Radiother Oncol* 135:107–114
137. Gourtsoyianni S, Doumou G, Prezzi TB, Stirling JJ, Taylor NJ et al (2017) Primary rectal cancer: repeatability of global and local-regional mr imaging texture features. *Radiology* 284(2):552–561
138. Larue RT, van Timmeren JE, de Jong EE, Feliciani G, Leijenaar RT, Schreurs WM, et al. Influence of gray level discretization on radiomic feature stability for different CT scanners, tube currents and slice thicknesses: a comprehensive phantom study. *Acta oncologica*. 2017;56(11):1544-53.
139. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European radiology experimental*. 2018;2(1):36.
140. Gardin I, Grégoire V, Gibon D, Kirisli H, Pasquier D, Thariat J, et al. Radiomics: Principles and radiotherapy applications. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2019.
141. Ergen B, Baykara M. Texture based feature extraction methods for content based medical image retrieval systems. *Bio-medical materials and engineering*. 2014;24(6):3055-62.
142. Haralick RM, Shanmugam K. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*. 1973(6):610-21.
143. Chitalia, R. D., & Kontos, D. (2018). Role of texture analysis in breast MRI as a cancer biomarker: A review. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
144. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on systems, man, and Cybernetics*. 1989;19(5):1264-74.
145. Tustison N., Gee J. Run-Length Matrices For Texture Analysis. *Insight Journal* 2008 January - June.
146. Guillaume Thibault; Bernard Fertil; Claire Navarro; Sandrine Pereira; Pierre Cau; Nicolas Levy; Jean Sequeira; Jean-Luc Mari (2009). "Texture Indexes and

- Gray Level Size Zone Matrix. Application to Cell Nuclei Classification". Pattern Recognition and Information Processing (PRIP): 140-145.
147. Burak Koçak, Emine Şebnem Durmaz, Ece Ateş, Özgür Kılıçkesmez. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*. 2019 Nov; 25(6): 485–495
 148. Davnall, F. et al. Assessment of tumor heterogeneity: An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights into Imaging* (2012). doi:10.1007/s13244-012-0196-6
 149. Fan, M., Li, H., Wang, S., Zheng, B., Zhang, J., & Li, L. (2017). Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. *PLOS ONE*, 12(2), e0171683.
 150. Holli-Helenius, K., Salminen, A., Rinta-Kiikka, I., Koskivuo, I., Brück, N., Boström, P., & Parkkola, R. (2017). MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes - a feasibility study. *BMC Medical Imaging*, 17(1)
 151. Jiang, Z., Song, L., Lu, H., & Yin, J. (2019). The Potential Use of DCE-MRI Texture Analysis to Predict HER2 2+ Status. *Frontiers in Oncology*, 9.
 152. Ma, W., Ji, Y., Qi, L., Guo, X., Jian, X., & Liu, P. (2018). Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features. *Clinical Radiology*.
 153. Ng, F., Kozarski, R., Ganeshan, B. & Goh, V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: Can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur. J. Radiol.* (2013). doi:10.1016/j.ejrad.2012.10.023
 154. Ahn, S. J., Kim, J. H., Park, S. J. & Han, J. K. Prediction of the therapeutic response after FOLFOX and FOLFIRI treatment for patients with liver metastasis from colorectal cancer using computerized CT texture analysis. *Eur. J. Radiol.* (2016). doi:10.1016/j.ejrad.2016.08.014