T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

ADC HİSTOGRAM VERİLERİNİN MEME KANSER KARACİĞER METASTAZLARININ HORMON RESEPTÖRÜ VE SAĞ KALIMI ÖNGÖRMEKTEKİ ROLÜ: HEDEF LEZYON VOI İLE TÜM KARACİĞER METASTAZLARININ VOI KARŞILAŞTIRMASI

Dr. Onur ŞİMŞEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

ADC HİSTOGRAM VERİLERİNİN MEME KANSER KARACİĞER METASTAZLARININ HORMON RESEPTÖRÜ VE SAĞ KALIMI ÖNGÖRMEKTEKİ ROLÜ: HEDEF LEZYON VOI İLE TÜM KARACİĞER METASTAZLARININ VOI KARŞILAŞTIRMASI

Dr. Onur ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Radyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini bizlerden esirgemeyen, radyolojiyi sevmemizde önemli payı olan değerli idari ve eğitim sorumlumuz Sn. Prof. Dr. Özkan Ünal'a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince hem klinik hem akademik çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan her zaman mutlu olduğum tez danışmanım Prof. Dr. Nazan Çiledağ'a; hem bu teze hem akademik bakış açıma önemli katkısı olan Doç. Dr. Burcu Savran'a; her zaman eğitimimize önem veren ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen Doç. Dr. Hasan Aydın'a teşekkür ederim.

Bu tezin gerçekleşebilmesinde şüphesiz ki hastanemizin önemli bir meme kanseri görüntüleme merkezi olmasının payı büyüktür. Bu nedenle meme radyolojisi ve girişimsel radyoloji birimlerinde çalışan değerli uzman doktorlarımıza teşekkür ederim.

Asistan arkadaşım Ezgi Topdağı'na tez sürecindeki katkılarından dolayı ve M. Fatih Göç, Emre Kılıç, Büşra Türkkahraman başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma eğitim sürecimdeki katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tüm zorluklarda yanımda olan Cemre Kırım'a ve hayatımdaki güzel olan her şeyde emeği olan değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Onur ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ ix
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 6
2.1. KARACİĞER 6
2.1.1. Karaciğer Embriyolojisi 6
2.1.2. Karaciğer Histolojisi 6
2.1.3. Karaciğer Segmental Anatomisi 7
2.2. MEME KANSERİ 7
2.2.1. Meme Kanseri ile İlgili Temel Bilgiler 7
2.2.2. Meme Kanseri Histolojik Sınıflaması 8
2.2.3. Meme Anatomisi ve Meme Kanser İlişkisi 9
2.2.4. Meme Kanseri ve Hormonlar 9
2.2.5. Meme Kanseri ve Metastaz 11
2.2.6. Karaciğer Metastazlı Meme Kanseri Tedavisi 12
2.2.7. Metastatik Meme Kanseri Tedavi Değerlendirmesi 17
2.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG) 18
2.3.1. Karaciğer Görüntülemesinde MRG 18
2.3.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) 19
2.3.3. ADC görüntü 20
2.4. HİSTOGRAM DEĞERLENDİRME 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. HASTA SEÇİMİ 22
3.2. PATOLOJİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 24

3.3. DEMOGRAFİ VE TEDAVİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 25
3.4. TEDAVİ ÖNCESİ MRG HARİCİ RADYOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 25
3.5. TEDAVİ ÖNCESİ MRG DEĞERLENDİRİLMESİ 25
3.6. ADC HİSTOGRAM VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ 26
3.7. GÖZLEMCİ İÇİ VE GÖZLEMCİLER ARASI UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ 27
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 28
4. BULGULAR 29
4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ 29
4.2. OLGULARIN METOT BAĞIMSIZ ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLARI 32
4.3. METOT A: YALNIZCA EN BÜYÜK LEZYONDAN ELDE EDİLEN VERİLERİN SONUÇLARI 34
4.3.1. Farklı Cihazlarla Yapılan Ölçümlerin Karşılaştırılması 34
4.3.2. Sistemik Hastalığı Öngörme ile İlgili Sonuçlar 36
4.3.3. Patoloji Sonucunu Öngörme ile İlgili Sonuçlar 37
4.3.4. Prognoz Öngörme ile İlişkili Verilerin Değerlendirilmesi 40
4.3.5. Modelleme ile Çok Değişkenli Cox Regresyon Uygulaması 49
4.3.6. Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Uyum Değerlendirmesi 50
4.4. METOT B: KARACİĞERDEKİ ÇAPI BİR SANTİMETREDEN BÜYÜK BÜTÜN METASTATİK LEZYONLARIN SEGMENTASYONUYLA ELDE EDİLEN VERİLERİN SONUÇLARI 51
4.4.1. Farklı Cihazlarla Yapılan Ölçümlerin Karşılaştırılması 52
4.4.2. Sistemik Hastalığı Öngörme ile İlgili Verilerin Değerlendirilmesi 53
4.4.4. Prognoz Öngörme ile İlişkili Verilerin Değerlendirilmesi 62
4.4.6. Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilmesi 74
4.5. METOT 1 VE METOT 2'NİN KARŞILAŞTIRILMASI 75

5. HASTALAR 77
6. TARTIŞMA 81
6.1. RADYOMİKSTE METADOLOJİ 81
6.2. SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ PARAMETRELER 82
6.3. METOTLARIN KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRMESİ 83
6.3.1. İki Metotla Elde Edilen Verilerin Benzerlik veya Farklılığı 83
6.3.2. Manyetik Alan Farkının Değerlendirilmesi 84
6.3.3. Patoloji Sonucu ile ADC Histogram İlişkisi 84
6.3.4. Prognoz ile ADC Histogram İlişkisi 85
6.5. GÖZLEMCİ İÇİ VE GÖZLEMCİLER ARASI UYUM 88
6.6. GÜÇLÜ YÖNLER VE LİMİTASYONLAR 89
7. SONUÇ 91
8. KAYNAKLAR 92
9. ÖZGEÇMİŞ 101

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
AFP:	Alfa Feto Protein
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
COX2:	Siklooksijenaz 2
CXCR:	Kemokin Reseptör
DAG:	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DK:	Difüzyon Kurtosis
E2:	Östrodiol
ER:	Östrojen Resptörü
FISH:	Florescence In-situ Hibridizasyon
GRE:	Gradient Eko
HBYS:	Hastane bilgi Yönetim Sistemi
HCC:	Hepatoselüler Kanser
HER2:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR:	Hormon Reseptör
ICC:	Intraclass Correlation Coefficient
IVIM:	Intravoksel Incoherent Motion
IVKM:	Intravenöz Kontrast Madde
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MWA:	Mikrodalga Ablasyon
NIH:	National Institute of Health
PACS:	Picture Archiving and Communication System
PI3K:	Fosfotidilinozitol 3 Kinaz
PR:	Progesteron Reseptörü
RECIST:	The Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RF Pulsu:	Refocussing Pulse
RFA:	Radyofrekans Ablasyon
ROI:	Region of Interest
SDF:	Stromal Derived Faktör
SIRT:	Selektif İnternal Radyoterapi

SNR:	Signal to Noise Ratio
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
ST6GALNAC5:	ST6 N-Acetylgalactosaminide Alpha-2,6-Sialyltransferase 5
T:	Tesla
T1w:	T1 Ağırlıklı
T2w:	T2 Ağırlıklı
TACE:	Trans Arteriyel Kemoembolizasyon
TAE:	Trans Arteriyel Embolizasyon
TGF:	Tümör Büyüme Faktörü
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VOI:	Volume of Interest
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
2D:	2 Boyutlu
3D:	3 Boyutlu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1: Olguların Seçimi 23
Şekil 3.2: Metotların Örneklerle Açıklanması 27
Şekil 4.1: Karaciğerdeki metastaz sayısına göre olguların dağılımı 30
Şekil 4.2: Olguların patoloji sonuçlarına göre dağılımı 30
Şekil 4.3: Olguların aldıkları tedavilere göre dağılımı 32
Şekil 4.4: Olguların Kitle Sayısı ile 1 Yıllık Sağ Kalım Tamamlama İlişkisi 34
Şekil 4.5: HER2 pozitifliği için hacim değerlerinin ROC eğrisi 40
Şekil 4.6: Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım için 25. Persenitl değerinin ROC grafiği 44
Şekil 4.7: 10.persentil ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi 46
Şekil 4.8: 25.Persentil ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi 47
Şekil 4.9: Ortalama ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi 47
Şekil 4.10: Ortanca ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi 48
Şekil 4.11: Inhomogeneity ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi 48
Şekil 4.12: ER pozitifliği için multiple tümör 25th değerlerinin ROC eğrisi 56
Şekil 4.13: ER pozitifliği için multiple tümör 75th değerlerinin ROC eğrisi 57
Şekil 4.14: ER pozitifliği için multiple tümör 90th değerlerinin ROC eğrisi 57
Şekil 4.15: ER pozitifliği için multiple tümör Max değerlerinin ROC eğrisi 58
Şekil 4.16: ER pozitifliği için multiple tümör Mean değerlerinin ROC eğrisi 58
Şekil 4.17: ER pozitifliği için multiple tümör Median değerlerinin ROC eğrisi 59
Şekil 4.18: HER2 pozitifliği için Multiple tümör hacim (VOL) değerlerinin ROC eğrisi 62
Şekil 4.19: Progresyon için Multiple tümör SD değerlerinin ROC eğrisi 64
Şekil 4.20: Progresyon için Multiple tümör Inhomogeneity değerlerinin ROC eğrisi 65
Şekil 4.21: 10. Persentil ve progresyonsuz sağ kalım ilişkisi 67
Şekil 4.22: 25. Persentil ve progresyonsuz sağ kalım ilişkisi 68
Şekil 4.23: 10. Persentil ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği 70

Şekil 4.24: 25. Persentil ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği 70
Şekil 4.25: Ortalama ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği..... 71
Şekil 4.26: Ortanca ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği..... 71
Şekil 4.27: Inhomogeneity ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği 72
Şekil 4.28: Inhomogeneity ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği 72
Şekil 5.1: Olgu 1'e ait segmente edilmiş ADC görüntüsü izlenmektedir. 77
Şekil 5.2: Olgu2'ye ait ADC haritasında segmente edilmiş lezyon görüntüsü izlenmektedir. 78
Şekil 5.3: Olgu 3'e ait Metot A ile segmente edilmiş lezyon ADC haritasında izlenmektedir. 79
Şekil 5.4: Olgu 3'e ait, Şekil 5.3 ile aynı kesit Metot B ile segmente edilmiş, bu sefer farklı olarak kesit dahilindeki diğer metastatik lezyonda segemntasyon alanının içine girmiştir. Daha sonraki aşamada iki lezyondan tek bir veri elde olunacaktır. 80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Meme Kanseri Luminal Alt Tipleri 11
Tablo 4.1: Olgu özellikleri 29
Tablo 4.2: Olguların tedavi özellikleri 31
Tablo 4.3: Olguların tanı yaşları ile karşılaştırmalar 33
Tablo 4.4: Kitle sayısı ile sağkalım karşılaştırması 33
Tablo 4.5: Cihaz tipi 1.5 Tesla ile 3 Tesla olan hastaların ölçümleri arasında karşılaştırmaları 35
Tablo 4.6: Başka Metastazı olmayan hastalarla olan hastaların ölçümleri arasında karşılaştırmalar 36
Tablo 4.7: ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların tek tümör ölçümler arasında karşılaştırmaları 37
Tablo 4.8: PR negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların ölçümler arasında karşılaştırmaları 38
Tablo 4.9: HER2 negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların ölçümler arasında karşılaştırmaları 39
Tablo 4.10: HER2 pozitifliğini ayırt etmede Vol değerlerinin ROC Analizi sonuçları 40
Tablo 4.11: Medikal tedavi alan hastalarda Progresyon olmayan hastalarla olan hastaların tek tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları 41
Tablo 4.12: Birinci yılda hayatta olmaya göre ölçümler arasında karşılaştırmaları 42
Tablo 4.13: 1 yıllık izlemde progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları 43
Tablo 4.14: 1 yıllık izlem için 'Hazard Ratio' ölçümleri 43
Tablo 4.15: Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım için 25. Persentil değerinin ROC analizi 43
Tablo 4.16: İzole karaciğer metastazı olanlarda 1 yıllık izlemde progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları 45
Tablo 4.17: İzole karaciğer metastazı olanlarda 1 yıllık izlemde progresyonsuz sağkalıma göre 'Hazard Ratio' ölçümleri 45

Tablo 4.18: Bir yıllık sağ kalım için anlamlı bulunan parametrelerin ROC analizi 46
Tablo 4.19. 1 yıllık sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon model değerlendirmesi 49
Tablo 4.20: 1 yıllık sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon modelinde değişken değerlendirmesi değerlendirmesi 49
Tablo 4.21: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon model değerlendirmesi..... 49
Tablo 4.22: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon modelinde değişken değerlendirmesi..... 49
Tablo 4.23: Ölçümlerin Gözlemci içi uyumu 50
Tablo 4.24: Ölçümlerin gözlemciler arası uyumu 51
Tablo 4.25: Cihaz tipi 1.5 T ile 3 Tesla olan hastaların Multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları 52
Tablo 4.26: Karaciğerden başka metastazı olmayan hastalarla olan hastaların Multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmalar 53
Tablo 4.27: ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların Multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları 54
Tablo 4.28: ER pozitifliğini ayırt etmede multiple tümör değerlerinin ROC Analizi sonuçları..... 56
Tablo 4.29: PR negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları 59
Tablo 4.30: HER2 negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları 60
Tablo 4.31: HER2 pozitifliğini ayırt etmede Vol değerlerinin ROC Analizi sonuçları 61
Tablo 4.32: Progresyon olmayan hastalarla olan hastaların Multiple tümör ölçümler arasında karşılaştırmaları 63
Tablo 4.33: Progresyonu ayırt etmede Multiple tümör SD, Inhomogeneity değerlerinin ROC Analizi sonuçları 64
Tablo 4.34: Birinci yıllık izlemde sağkalıma göre multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmalar..... 65

Tablo 4.35: Hacim değeri için yapılan ‘Hazard Ratio’ analizi 66
Tablo 4.36: Progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları.... 66
Tablo 4.37: 10. ve 25. Persentil için ‘Hazard Ratio’ ölçümleri 66
Tablo 4.38: Progresyonsuz sağ kalım ile ROC eğrisi ilişkisi 67
Tablo 4.39: Karaciğer dışında metastazı olmayanlarda progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları 69
Tablo 4.40: İzole Karaciğer Metastazlı Hastalarda ‘Hazard Ratio’ Ölçümleri 69
Tablo 4.41: Karaciğerde izole metastazı olan hastaların Metot b ile ölçümleri ile bir yıllık sağ kalımlarının ROC analizleri 69
Tablo 4.42: 1 yıllık sağ kalım için model analizi 73
Tablo 4.43: 1 yıllık sağ kalım için model değişkenleri analizi 73
Tablo 4.44: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için model analizi 73
Tablo 4.45: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için model değişkenleri analizi..... 73
Tablo 4.46: Multiple tümör Ölçümlerin Gözlemci içi uyumu..... 74
Tablo 4.47: Ölçümlerin gözlemciler arası uyumu 74
Tablo 4.48: Metot A ile Metot B karşılaştırmaları 75
Tablo 6.1: İzole karaciğer metastazı olan hastalarda, bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı ön görmede iki metodun karşılaştırılması..... 88

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı aynı örneklemde iki farklı segmentasyon yöntemiyle elde olunan karaciğerde bulunan meme kanseri metastazlarına ait ADC Histogram verilerinin, lezyonun biyopsi sonucunu ve hastanın prognozunu öngörmekteki öneminin karşılaştırılması ve tartışılmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma iki segmentasyon yöntemini retrospektif olarak karşılaştıran bir metot karşılaştırma çalışmasıdır. Çalışmanızın örneklemini 01.01.2015 - 31.12.2021 tarihleri arasında hastanemizde karaciğer biyopsisi yapılan ve meme kanseri metastazı olarak sonuçlanan 45 kadın olgu oluşturmakta olup hastaların Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekimleri hastanemizde 3 Tesla ve 1,5 Tesla cihazlarda yapılmış olup cihazlar arası anlamlı fark olup olmadığı sınıf içi korelasyon (ICC) testiyle test edilmiştir. Söz konusu metotlardan ilki karaciğerdeki yalnızca en büyük lezyonun hacmen segmentasyonu (Metot A) iken, diğer yöntem karaciğerdeki bütün metastatik lezyonların hacimsel olarak segmente edilerek tek bir veri olarak ele alınmasıdır (Metot B). DemoŞekil özelliklerin dağılımı için tanımlayıcı istatistik yöntemler kullanılmıştır. Lezyonların patoloji sonuçları olarak doğrudan karaciğer biyopsi sonuçları alınmış olup, korelasyon tayininde ki-kare veya Mann-Whitney U testleri ile ROC eğrileri kullanılmıştır. Bir yıllık izlem süresinde genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım incelemeleri yapılmış olup, istatistik anlamlılık düzeyinde univariate cox regresyon kullanılmıştır. Her iki yöntem içinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum test edilmiş olup, istatistiki anlamlılık düzeyi için ICC testi kullanılmıştır. İki segmentasyon yöntemi arasında hangi parametrelerin ne derece değişkenlik gösterdiğinin belirlenmesinde ise Wilcoxon -signed rank testi uygulanmıştır.

Sonuçlar: Çalışmanın ilk aşamasında 1.5 Tesla ve 3 Tesla cihazların çekimleri arasında anlamlı fark olmadığı ortaya konulmuş olup bu sonuç literatür ile uyumludur ($p>0.05$).

İki metot arasındaki fark ise özellikle hacim, minimum, maksimum ve inhomojenite parametrelerinde belirgindir ($p<0.001$). Metot B ile ölçümlerde ortalama ADC değeri ER+ vakalarda daha düşüktü ($p<0.05$), A metodu ile yapılan ölçümlerde

ise anlamlı sonuç elde edilmedi. HER2 korelasyon değerlendirmesinde ise her iki metodun hacim değerleriyle anlamlı korelasyon yakalanırken, Metot B ile minimal düzeyde daha düşük p değeri ve daha yüksek eğri altında kalan alan elde edildi (Metot A, p=0.047, EAA=0.709; Metot B, p=0.031, EAA=0.726). 1 yıllık sağ kalımı Metot A öngöremezken, Metot B'nin hacim parametresi ile anlamlı korelasyon saptandı (p=0.021). Progresyonsuz sağ kalımı (PFS) tüm hastalarda her iki yöntemde öngöremedi. İzole karaciğer metastazı olan, başka sistemik metastazı olmayan 12 hastalık bir alt grupta yapılan çalışmada ise her iki yöntemde de anlamlı sonuçlar bulundu ($p<0.05$). PFS ile körele olan diğer parametreler ortak iken skewness parametresi yalnızca Metot B ile yapılan çalışmada köreleydi (Metot A, p=0.083; Metot B, p=0.02). Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumda ise Metot A oldukça iyi performans gösterirken, metot B'nin uyumu görece daha düşüktü ve 'minimum' parametresinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum saptanmadı.

Tartışma: Karaciğerde metastazı bulunan meme kanseri hastalarında ADC Histogram verileri ile patoloji sonucunu ve sağ kalımı öngörmede, tüm lezyonların segmentasyonu ile elde edilen veriler yapılan tüm ölçümlerde en büyük lezyondan yapılan ölçümlere göre daha istatistik anlamlı sonuçlar vermektedir. Ancak tüm lezyonların segmentasyonunda gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum daha düşük olduğundan, gelecek çalışmalarda bu yöntemin kullanılması ancak gözlemciler arası uyum ile korelasyonun çalışmalara eklenerek sunulması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Segmentasyon, Radyomiks, ADC Histogram, Meme Kanseri

ABSTRACT

Purpose: To compare the ability of two different segmentation methods to differentiate pathological features and predict prognostic features of breast cancer liver metastasis with ADC histogram image analysis.

Materials and Methods: In this Institutional-review board-approved retrospective study, breast cancer liver metastases were manually segmented with two different methods on ADC images. The first method was the volumetric segmentation of the largest metastatic lesion (Method A). The second method was the volumetric segmentation of all the metastatic lesions as a single VOI (Method B). We obtained single ADC histograms for each case in both methods. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for one-year follow-up were evaluated with Cox regression. The Mann-Whitney U test was used for the correlations of ADC histograms with estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 status. Intra- and interobserver correlations were calculated with intraclass correlation coefficients for both methods.

Results: Wilcoxon signed-rank testing confirmed statistically significant differences between the two method results of volume, min, max, and inhomogeneity parameters ($p<0.001$). The mean ADC values of the ER+ cases were lower than ER- cases with Method B ($p<0.05$), and there was no correlation with Method A ($p>0.05$). The volume parameter of Method B was correlated with overall survival ($p=0.021$), and none of the parameters of Method A was significant ($p>0.05$). In a small sample of cases with isolated liver metastasis, the skewness parameter was correlated with progression-free survival when obtained by Method B ($p=0.02$) but not when obtained by Method A ($p>0.05$). Intra- and interobserver agreement for Method A was good. Intra- and interobserver agreement was lower but generally acceptable except ‘minimum’ parameter for Method B.

Conclusion: There is a correlation between ADC histogram and histology or prognosis in breast cancer patients with liver metastases, and segmentation of all tumors has better diagnostic performance than segmentation of the largest tumor in the

liver to show this correlation. However, the inter and intraobserver agreement with the largest tumor segmentation is better.

Anahtar Kelimeler: Segmentation, Radiomics, ADC Histogram, Breast Cancer

1. GİRİŞ

Meme kanseri tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Meme kanserinin bilinen önemli risk faktörleri arasında genetik faktörler, erken menarş, geç menapoz, nulliparite ve beslenme ile ilgili bazı faktörler sayılabilir (1). Risk faktörü olsun olmasın tüm kadınlar için meme kanseri taraması önerilmektedir ve tarama başlangıç yaşı ülkeler arasında farklılık göstermektedir (1). Taramada öncelikle tercih edilen yöntem mamografi (MG) olmakla birlikte meme yapısı ve yaş grubu göz önünde bulundurularak bazı gruplarda sonografi öncelikle tercih edilebilir (1). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda problem çözücü tanısal araç olarak devreye girmektedir (1,2). MRG her ne kadar palpe edilemeyen kitlelerin tanısında büyük önem taşısa da yalancı pozitiflik oranının yüksek olması önemli dezavantajlarından biridir (1,2). MRG'nin pahalı olması ve yüksek yalancı pozitiflik oranına rağmen, bu kadar yaygın kullanımda olma sebebi ise yüksek riskli hasta grubundaki kitlesel olmayan lezyonları tanı başarısı ve rezidüel kitle tayinindeki yararları olarak düşünülebilir (2). Bu nedenle meme kanserine yaklaşımda tetkik seçiminde hasta grubunun iyi analiz edilmesi önem taşımaktadır (1).

Meme kanseri ölümlerinin büyük çoğunluğunu metastatik hastalık oluşturur (3). Bu nedenle erken tanı hastalığın yönetiminde ve mortalitenin önüne geçilmesinde önemlidir (3). Meme kanseri metastazının erken tespitinde dolaşımdaki metastatik hücrelerinin tayinine odaklanan yöntemler araştırmalarda olumlu sonuçlar vermektedir (3). Klinik pratikte ise hasta takibinde tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (3).

Erken dönem meme kanserinde 5 yıllık yaşam beklentisi %80 iken, metastatik hastalarda bu oran %25'tir (4). Meme kanserinin en sık uzak metastazı kemik yapılarda izlenir ve bu hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi %22,8'dir (4). Kemikten sonra en sık metastaz görülen yapılar akciğer ve karaciğerdir (4). Karaciğer metastazlı meme kanseri hastaları, akciğer metastazlı hastalardan daha kötü bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık ortalama yaşam beklentisi %8,5'tur (4). Beyin metastazı ise daha nadir gelişir ancak yaşam beklentisi oldukça kısadır (4).

Meme kanseri subtiplemesinde histolojik ve moleküler özellikler önem taşımaktadır (5). Özellikle son yıllarda moleküler ve genetik alanda yaşanan gelişmelere sekonder olarak tümör tanımlanmasında bu özellikler ön plana geçmiştir (5). Moleküler özelliklerin önem kazanmasında son dönemde gelişen hedefe yönelik tedaviler ve moleküler özelliklerin tedavi algoritmasında farklılıklar oluşturması önemlidir (5). Günümüzde tedavi yaklaşımının belirlenmesinde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) mutasyonu sık kullanılan parametrelerdir (5). ER ve/ veya PR pozitif olan vakalar genel olarak hormon reseptör (HR) pozitif olarak da adlandırılmaktadır (5).

ER, PR, HR pozitifliği gösteren tümörlerde endokrin tedavi ön plandadır (6). Hormonoterapi olarak da adlandırılan endokrin tedavi yöntemleri hem erken dönem hem de metastatik hastalarda etkilidir (6). Tamoksifen bu alanda ilk çıkan ilaçlardandır ve hala kullanılmaktadır (7). Genel olarak tolere edilebilir bir yan etki profiline sahip olan ilacın önemli yan etkisi ise endometriyal kanser riskinde artış ve endometriyal hiperplazidir (7). Bu gruptaki diğer temel tedavi ajanları arasında anastrozol, eksemestan, letrozol gibi ilaçlar sayılabilir (7).

HER2 pozitif subtip (alt tip), meme kanserinin agresif özellikler gösteren subtipidir. Tarihi olarak bu mutasyon kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (8). Karaciğere metastaz yapma eğilimi diğer organlardan daha yüksektir (8). Ancak HER2'yi hedef alan tedavilerin gelişmesi bu durumu değiştirmiş ve HER2 pozitif grup, tedavi öncesi agresif davranan ancak tedaviye iyi yanıt veren ve tedaviden olumlu sonuçlar alınan grup haline gelmiştir (8). Bu grubun bilinen önemli ajanları trastuzumab, tucatinib, neratinib ve margetuksimabtır (8).

Karaciğerdeki metastatik lezyonların izole tedavisine baktığımızda ise cerrahi eksizyon klasik kabul gören tedavi yöntemidir (9). Ancak son dönemde tedavi alanında yaşanan gelişmelerde bu yönteme ek olarak palyatif lokorejyonel tedaviler ve perkütanöz termal ablasyon metodları eklenmiştir (9). Palyatif lokorejyonel yöntemler arasında transarteriyel embolizasyon (TAE), transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) ve selektif internal radyoterapi (SIRT) yer almaktadır (9). Perkütanöz termal ablasyon yöntemleri grubu ise radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA) yöntemlerini içermektedir (9).

Karaciğerin en sık malign lezyonu metastazlardır (10). MRG radyasyon maruziyeti oluşturmaması ile önem taşımakta ve metastazın diğer karaciğer lezyonlarından ayırt edilmesinde tercih edilen altın standart yöntemdir (10). Tümör vaskülaritesinin değerlendirilmesi için kontrastlı çekimler değerlidir (10). Meme kanseri metastazları genellikle diğer metastatik lezyonlar gibi erken arteriyel dönemde periferal halka tarzında kontrastlanıp, daha sonra kontrastı bırakan ve 'washout fenomeni' olarak adlandırılan kontrastlanma paterni gösterirler (10).

Karaciğerde metastaz görüntülemesinde önem taşıyan bir başka metot ise difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)'dır (10). DAG çoğunlukla nörolojik görüntülemede kullanılsa da çeşitli çalışmalarda önemi gösterildikten sonra kullanımı yaygınlaşarak artmıştır (10). DAG görüntüleme temel olarak su moleküllerinin dokudaki difüzyonunu ölçerek, farklı dokulardaki difüzyon farklılıklarını bulma prensibiyle çalışmaktadır (10). Bu çalışma prensibi sayesinde suyun difüzyonunun ve mikrokapiller kan perfüzyonunun non-invaziv bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (10). DAG görüntüsünün difüzyon hassasiyeti b değerine göre farklılık göstermektedir (11). 2 veya daha çok sayıda farklı b değerinden elde olunan DAG görüntüleri kullanılarak difüzyonun kuantatif bir göstergesi olan 'apparent diffision coefficient' (ADC) görüntü elde edilebilir (11).

ADC görünütülemeden elde edilen verilerle ilgili çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır (11-13). Bu çalışmalarda önceki yıllarda doğrudan tek bir ADC değeri ile verilerin korelasyonuna bakılırken, gelişen teknolojiyle birlikte histogram ve texture analizlerini içeren radyomiks çalışmaları önem kazanmıştır (12-14). Histogram analizi; numerik verinin dağılım aralığını, yüzde değerlerini ve bu dağılımın oluşturduğu grafiğin şeklini, enerji olarak da ifade edilen entropy ve uniformity değerlerini içermektedir (14). Histogram verileriyle yapılan çalışmalar daha az sayıda veriye ulaşılırken, texture çalışmalarında daha çok sayıda veri elde edilmektedir (14). Ancak texture çalışmalarında daha fazla veri elde edilmesine rağmen ADC çalışmalarının bugün benzer popülaritede olmasının sebeplerine baktığımızda veri güvenilirliği ve tekrar edilebilirliği ile ilgili parametrelerle karşılaşılmaktadır (14,15). Yapılan çalışmalar bazı radiomics parametrelerinin hasta, hastalık, organ, çekimin yapıldığı cihaz ve çekim protokolüne göre yüksek değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (15). Bu durum bütün parametrelerin standardize

edilmesinin mümkün olmadığı çalışmalarda texture tabanlı radyomiks özelliklerinin kullanımını güçleştirmekte ve sonuç güvenilirliğini tartışmaya açmaktadır (15,16). Daha önce literatürde 1,5 Tesla ve 3 Tesla cihazlarda yapılan çekimlerin texture parametrelerinde anlamlı farklılıklar gösterdiği ve çalışmalarda aynı örneklemde kullanılamayacağı gösterilmiştir (16). Ancak ADC histogram değerlerinin farklı manyetik alanlarda anlamlı değişkenlik göstermediği literatürde daha önce gösterilmiş ve önemli dergilerdeki yayınlarda homojen grup olarak kabul edilmiştir (17,18).

Karaciğerde metastazı olan meme kanseri hastalarına görüntüleme işlemi sonrası lezyonun metastaz olduğuna radyolojik olarak karar verilse dahi moleküler profilin çalışılması ve tedaviye yön verilebilmesi için karaciğer biyopsisi yapılmaktadır. Bu biyopsi sonucuna göre verilen tedaviler farklılık göstermekte ancak hastalar arasında aynı tedaviye de farklı yanıtlar izlenmektedir. Bu çalışmanın ilk yola çıkış noktası hastaların patoloji sonucunu non-invaziv bir şekilde ön görebilmek ve böylece girişime bağlı gelişebilecek gecikme ve komplikasyonların önüne geçmektir. Ayrıca hastalara biyopsi uygulansa dahi aynı patoloji sonucuna sahip hastalar aynı tedavi yanıtını vermeyebilmekte ve bu yanıtı ön görebilecek bir yöntemimiz bulunmamaktadır. Bu nedenle son dönemde tedavi yanıtı ön görmeyi hedefleyen çalışmalarda ciddi bir artış görülmektedir (19,20). Güncel literatür ve elde edilen veriler ışığında bu alandaki temel ihtiyacın radyolojik veriler ile patoloji sonucu ve sağ kalımın ön görülmesi olduğunu kararlaştırılmıştır.

Çalışma tasarımında yöntemin belirlenmesinde çalışmamızın restrospektif doğası ve 1.5 Tesla ve 3 Tesla manyetik alanlarına sahip iki farklı cihazda hasta gruplarına sahip olmamız sebebiyle bu çalışma texture değil ADC histogram parametreleri kullanılacak şekilde tasarlanmıştır. ADC histogram analizinin ilk basamağı histogramı alınacak görüntünün işaretlenmesi yani segmente edilmesidir. Analiz sonucu ortaya çıkacak veriler segmente edilen alana ait sonuçları içerecek olup doğru segmentasyon güvenilir sonuç için önemlidir. Bu nedenle segmentasyonun tamamen radyolog tarafından yapıldığı yöntem olan manuel segmentasyon standart yöntem olarak kabul edilmekte, bazı çalışmalarda otomatik ve yarı-otomatik segmentasyonların performansları manuel segmentasyon ile kıyaslanarak değerlendirilmektedir (21,22). Otomatik yöntemlerin temel avantajı ise daha hızlı sonuç elde etmeleri ve her seferinde aynı sonucu vermeleridir (21,22). Çalışmamızda

altın standart yöntem olan manuel segmentasyon kullanılması kararlaştırılmış ancak bu noktada ölçümdeki varyasyonu tayin edebilmek için gözlemciler arası ve gözlemci içi uyum bakılması ve tartışılması çalışma planına eklenmiştir. Bu noktada segmentasyonun 2 boyutlu mu yoksa 3 boyutlu mu yapılacağı veya birden çok lezyonu olan hastalarda çalışmaya sadece en büyük (hedef) lezyonun mu yoksa bütün lezyonların tek tek veya bir bütün olarak mı dahil edileceği sorusu karşımıza çıkmaktadır. Son dönem çalışmalara bakıldığında tüm tümör segmentasyonunun giderek geçerli yöntem olduğu ve güncel yayınlarda kullanıldığı görülmektedir (23). Bu nedenle iki boyutlu (tek kesitten) yapılan yöntem yerine hacimsel yöntem kullanılması kararlaştırılarak metodolojide ilk eleme işlemi yapılmıştır. Ancak birden çok tümör olması metastatik hastalığın doğası gereği kendine has bir durumdur ve çoklu tümöre yaklaşımın nasıl olacağının tüm sonuçları etkileyeceği ön görülmüştür.

Literatürde karaciğer metastazlarında sadece en büyük tümörü baz alan çalışmalar mevcut olduğu gibi her lezyonu ayrı bir değerlendirme ölçütü olarak alan çalışmalarda mevcuttur (24,25). Farklı hastalıklarda ise tüm karaciğeri değerlendiren yayınlar bulunmaktadır (26). Tüm bu veriler ışığında görülmektedir ki seçilecek metot konusunda altın standart bir yöntem ortaya konulmamıştır. Ancak metodoloji, verileri ve sonuçları etkileyeceğinden çalışmayı tasarlarken detaylarıyla düşünülmesi gerekmektedir. Bu nedenle hangi segmentasyon yaklaşımının uygun olduğunun ortaya konulması gelecek çalışmalar için de yol gösterici olacaktır. Literatür verileri ışığında metodolojik bir çalışmanın segmentasyon yöntemlerinden hangisinin daha yararlı olduğunun ortaya konulabilmesi konusunda önemi görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın hedef lezyonu segmente ederek ve tüm lezyonları segmente ederek iki ayrı çalışma şeklinde yapılması ve daha sonra sonuçların karşılaştırılması, böylece yöntemler arasındaki farklılıkların, avantaj ve dezavantajların ortaya konulması kararlaştırılmıştır.

Bu çalışma; karaciğer metastazı olan meme kanseri hastalarının tedavi öncesi karaciğer hedef lezyon ADC histogram verileri ile tüm karaciğer tümörlerinden elde olunan ortak ADC histogram verilerinin patoloji sonucu, tedavi yanıtı ve bir yıllık sağ kalımlarıyla ilişkisinde farklı öngörü değerleri olabileceği hipotezinden yola çıkarak hazırlanmış bir metot karşılaştırma çalışmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER

2.1.1. Karaciğer Embriyolojisi

Karaciğer büyük oranda hepatositlerden ve kolanjiositlerden oluşur ve bu hücreler bipotent projenitör bir hücre olan hepatoblastalrdan gelişir. Embriyolojik sürece bakıldığında karaciğer gelişiminin başlangıcı gastrulasyon aşamasına denk gelmektedir. Gastrulasyonda ön barsağın kaudal kısmından gelişen 'diverticulum hepaticum' isimli yapının karaciğerin öncülü olduğu kabul edilir. Farelerde yapılan deneyler hepatoblastların septum transversum mezenşimine göçünün 8,5 ile 10. günler aralığında olduğunu ve bu göçte çeşitli büyüme faktörlerinin önemli rol aldığını göstermektedir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve Wnt bu göçte rol alan başlıca etkenlerdir. Yine aynı günlerde hepatoblastlar karaciğer spesifik proteinler olan Alfa Feto protein (AFP), Hhex ve Prox1 salgılamaya başlarlar (27).

Karaciğerin ilk defa organ divertikülü olarak belirmesi ise menstürasyon sorası 22-24. günlere karşılık gelmektedir. Oluşan ilk karaciğer divertikülünün ön parçasından karaciğer parankimi ve intrahepatik safra yolları gelişirken safra kesesi ve koledok gibi ekstrahepatik yapılar divertikülün arka kısmından gelişmektedir (28).

2.1.2. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer büyük kısmı tek katlı mezotelden oluşan periton ile kaplı bir organdır. Peritonun altında ise sıkı bir bağ dokusu ve onun da altında ise ince ama dens bir yapıdaki Glisson Kapsülü ile karşılaşırız. Organı büyük oranda saran bu katmanların ardında ise karaciğerin kendi dokusu bulunur ve karaciğeri oluşturan hücreler hepatositler, endotel hücreleri, hepatik stellat hücreleri, kuppfer hücreleri, pit hücreleri ve kolanjiositler olarak sıralanabilir. Bu hücrelerden de karaciğerin fonksiyon birimleri oluşur. Karaciğerin fonksiyon birimleri temel olarak hepatik lobül, portal lobül ve hepatik asinüs olarak 3 ana birime ayrılır (29).

2.1.3. Karaciğer Segmental Anatomisi

Karaciğer segmental anatomisi Couinaud (30) tarafından tariflenen sınıflamaya göre belirlenmektedir. Bu sınıflama karaciğeri 8 ayrı segmente ayırır. Her segmentin kendi vaskülaritesi ve safra drenajı bulunmaktadır. Sınıflama hepatektomi durumunda bağımsız segment çıkarılabilmesi gözetilerek oluşturulmuştur. Karaciğer segmentleri koronal bakıda saat yönünü takip eden bir numaralama sistemiyle ilerler. Üst ve alt segmentler portal ven aracılığıyla ayrılırken üst veya alt kısımdaki segmentlerin birbirinden ayrımında sağ, orta ve sol hepatik ven referans nokta oluşturur. Makroanatomik bakıda ise sağ ve sol karaciğer loblarını orta hepatik ven birbirinden ayırmaktadır (28-30).

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Meme Kanseri ile İlgili Temel Bilgiler

Meme kanseri dünyada en sık görülen kanser türleri arasındadır. 2018 yılında dünyada 2.1 milyon kadına meme kanseri tanısı konulmuştur. Bu sayı aynı yılın diğer kanser istatistikleri göz önünde bulundurulduğunda kadınlarda saptanan her 4 kanserden biri anlamına gelmektedir. Bunun ötesinde meme kanseri pek çok ülkede en sık kanser türü olarak bildirilmekte olup, 100'den fazla ülkede de lider kanserden ölüm sebebidir. Meme kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelere bakıldığında Avustralya, Kuzey Avrupa, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkeleri başta gelmektedir. Ölüm oranlarına baktığımızda ise meme kanserinden ölüm oranları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (31).

Her ne kadar genetik ve kalıtsal faktörler meme kanseri gelişiminde büyük önem taşısa da genetik olmayan faktörlerin de meme kanseri gelişiminde yeri olduğu bilinmektedir. Erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ilk doğumu geç yaşta yapmak, az sayıda çocuk sahibi olmak, hormon tedavileri almak ve alkol kullanımı bilinen önemli genetik olmayan risk faktörleridir. Dünya üzerinde meme kanseri yayılımına baktığınızda bu kadar çeşitlilik görülmesinin sebebi genetik sebepler olabileceği gibi toplumların farklı beslenme ve kültürel alışkanlıkları da bu noktada etkili olabilir. Meme kanseri gelişimi risk faktörlerine baktığımızda bunların pek çoğu kolay

modifiye edilemeyen faktörlerdir. Bu yüzden meme kanseri ile mücadelede tarama ve erken tanı büyük önem taşımaktadır (31).

2.2.2. Meme Kanseri Histolojik Sınıflaması

Malign meme kanserleri büyük oranda adenokanser vasfında olup, anatomik köken olarak bakıldığında esasen memenin terminal duktolobüler ünitesinden gelişmektedirler. Diğer histolojik tiplere bakıldığında ise filloid tümör, yassı hücreli karsinom, lenfoma gibi adenokarsinom harici malign meme kitleleri ise memeden orijin alan malign tümörlerin %5'ten daha az bir kısmını oluşturur. Histolojik olarak sınıflamamızda invazyon derecesine göre meme karsinomları in situ ve invaziv olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Malign epitelyal hücreler bazal membran ile çevrili duktus ve asinüs içerisinde sınırlı ise bu duruma in situ karsinom, ancak malign transformasyon gösteren hücreler bazal membranı aşarak meme stromasına invazyon gösteriyorlarsa invaziv karsinom adını almaktadır. Bu çerçevede baktığımızda çalışmamıza konu olan metastatik kitleler invaziv grupta yer almaktadır. Çünkü metastatik süreç invaziv kanserin kan ve lenf yoluyla yayılımı sonucu gelişmektedir (32).

Histopatolojik sınıflamada, tümör hücrelerinin invazyon karekterlerinin yanı sıra köken aldıkları meme bölümü de önem taşımaktadır. Memenin lobüler ünitinden gelişen meme kanserleri lobüler meme kanserleri adını alırken, süt kanallarından gelişen kanserler duktal kanser olarak isimlendirilmektedir. Geniş çaplı bir araştırmada en sık karşılaşılan histolojik meme kanseri alt tipinin duktal kanser olduğu ortaya konulmuştur. Diğer nadir görülen meme kanseri alt tipleri ise müsinöz tip, komedo tip, inflamatuar tip, tübüler tip, medüller tip ve papiller tip olarak sıralanabilir (32).

Meme kanseri davranışında ve tiplenmesinde histolojik tipten daha çok önem taşıyan ise kanserin moleküler ve genetik yapısıdır. Bu aşamayla birlikte kanser türünün hormon reseptör tipi ve genetik yapısı ortaya konularak tiplendirilmesi tamamlandırılmaktadır (32). Bu konu ilerleyen bölümlerde detaylı olarak ele alınacaktır.

2.2.3. Meme Anatomisi ve Meme Kanser İlişkisi

Meme kanseri memenin her bölümünden gelişebilir ancak sıklık sıralaması olarak baktığımızda meme kadranları arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Meme orta hattan çizilecek 4 hayali çizgi ile 4 kadran (çeyrek bölüm) olarak ayrıştırıldığında areola ile toplamda 5 meme bölümü oluşmaktadır. Bu oluşan meme bölümlerinden En sık kanser görüleni üst dış kadran olup bu bölgede görülen meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %60'ını oluşturmaktadır. Üst iç kadranda kanserlerin %15'i gelişirken, areola ve alt dış kadran %10'luk benzer orana sahiptir. Meme kanserinin en nadir görüldüğü anatomik lokalizasyon ise %5'lik oranla alt iç kadrandır (33).

2.2.4. Meme Kanseri ve Hormonlar

Meme kanseri halen dünyada en sık görülen kanserdir ve gelişiminde genetik etkiler kadar hormonal etkiler de rol almaktadır. Bu yüzden bir meme tümörünün biyolojisinin anlaşılabilmesi ve uygun tedavi rejiminin seçilebilmesi için hem genetik yapısının hem de hormon reseptörlerinin tanımlanması önem arz etmektedir. Immünhistokimyasal markerlar olarak da bilinen ER, PR ve HER2 tedaviye yön veren esas parametrelerdir (34). Bu bölümde immünhistokimyasal parametreler tartışılacaktır.

2.2.4.1. Östrojen reseptörü ve meme kanseri

Östrojen meme üzerindeki etkinliğini östrojen-bağlanan protein olarak da adlandırılan reseptör üzerinden gösterir. ER insan meme epitelinde büyük oranda sentezlenmekte ve meme kanserlerinin 3'te 2'si bu epitelyal dokudan köken almaktadır. Ayrıca erken tümör projenitör hücrelerinin de ER ürettiği gözlemlenmiştir. Östrojenin potent formu olan östrodiol (E2), ER reseptörlerine bağlanarak kanser hücrelerinin gelişiminde de rol almaktadır. Bu nedenle meme kanserleri tanımlanırken östrojen reseptör ekspresyonuna göre ER-pozitif veya ER-negatif olarak ayrılırlar. Östrojen reseptörleri daha detaylı incelemede ER-alfa, nükleer ER ve membranöz ER olarak alt sınıflara ayrılırlar (35).

2.2.4.2. Progesteron reseptörü

Progesteronun meme gelişiminde ve karsinogenezinde rolü olduğu bilinmekle birlikte; östrojen, prolaktin, androjenler gibi diğer hormonlarla da etkileşimleri olduğundan bağımsız olarak kanser gelişimindeki rolü görece daha az tanımlanabilmiştir. Progesteron reseptörü içeren meme kanserleri PR-pozitif olarak değerlendirilirken, progesteron reseptörü içermeyenler PR negatif olarak sınıflanmaktadır. PR-pozitif meme kanserlerinde progesteronun kanser hücreleri üzerinde diferansiyasyon ve proliferasyonu uyarıcı etkileri mevcuttur (36).

ER ve PR aktivasyonunda büyüme faktör sinyalleri serin fosforilasyon üzerinden etkinlik göstermektedir (37). PR alt tiplerinin aktivasyonlarıyla ilgili yapılan fare deneylerine bakıldığında PR-A üzerindeki etkiler overleri temel olarak etkilerken, PR-B blokajlarının meme dokusu üzerinde farklılık yarattığı gözlemlenmiştir (38).

2.2.4.3. Human Epidermal Growth Factor Reseptör 2 (HER2) Geni ve Meme Kanseri

HER2 geni 185-kd transmembran glikoprotein reseptörünü kodlar ve meme kanserlerinin yaklaşıl%25 ile %30'unda amplifiyedir. Bu genin amplifiye olduğu tümör hücrelerinin yüzeyinde büyük miktarlarda HER2 hücre yüzey reseptörü izlenir. Her ne kadar geleneksel olarak bu reseptörlere sahip tümörlerin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinse de hedefe yönelik tedavilerin gelişimiyle birlikte olumlu sonuçlar alınmaya başlanmıştır (39).

2.2.4.4. Meme Kanseri Biyolojik Subtipleri

Meme kanseri, çeşitli tedavi yöntemlerine ve klinik sonuçlara yanıt modellerinde varyasyonlara yol açan farklı biyolojik özelliklere sahip birçok alt tipten oluşan heterojen bir hastalık kompleksidir. Benzer klinik ve patolojik prezantasyonlara sahip tümörlerin farklı davranışları olabilir. Yeni moleküler tekniklerle meme kanseri analizleri artık nüks tahmini için daha doğru testlerin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir. Meme kanserleri tedavi seçeneklerine göre daha iyi değerlendirilebilmek

adına hormon reseptörü, HER2 mutasyonu ve proliferasyon indekslerine göre luminal alt tiplere ayrılmaktadır (tablo 2. 1) (40).

Tablo 2.1: Meme Kanseri Luminal Alt Tipleri

Meme Kanseri Tipi	Hormon Reseptörü	HER2
Luminal A	Pozitif	Negatif
Luminal B	Pozitif	Pozitif
HER2 amplifiye	Negatif	Pozitif
Bazal-cell-like (Bazal hücre benzeri)	Negatif	Negatif

2.2.5. Meme Kanseri ve Metastaz

Ölümle sonuçlanan meme kanseri vakalarının büyük bölümünü metastatik meme kanseri oluşturur. Bu nedenle meme kanserinin erken tanısı ve hastalık progresyonunun önlenmesi önem taşımaktadır. Meme kanseri metastazını ön görmede meme kanserinin metastaz yolaklarını anlamak temel basamaktır (3).

Meme kanserleri hastaların yaşam beklentisinde metastatik durum büyük önem taşımaktadır (12). Mortalite oranı en yüksek olan grup beyin metastazı olan hastalar olup bu grupta bir yıllık yaşam beklentisi yüzde 20'nin altındadır (41). Bu nedenle beyin metastazını ön görmede geniş kapsamlı moleküler düzeyde çalışmalar yapılmıştır. Beyine metastaz yapma eğilimi yüksek olan gruba baktığımızda özellikle ST6 N-Acetylgalactosaminide Alpha-2,6-Sialyltransferase 5 (ST6GALNAC5) ekspresyonunun beyine metastaz yapma eğilimiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Siklooksijenaz 2 (COX2) ekspresyonu hem beyin hem akciğer metastazlarında sıkça izlenirken, epiregulin ekspresyonu akciğere metastaz yapan tümör hücrelerinde saptanmıştır. Kemik metastazında rol oynayan öncü genetik değişikliklere baktığımızda ise Kemokin reseptör 4 (CXCR4), parathotmon benzeri hormon ve Interlökin11 MMP1 ve OPN karşımıza çıkmaktadır (42).

Metastatik meme kanseri tanısında iki önemli aşama bulunmaktadır, bunlardan ilki henüz makroskopik olarak görünen bir metastaz odağı bulunmadan dolaşımdaki metastatik hücreleri likit biyopsi tekniğiyle ortaya çıkartarak, radyolojik olarak

metastazı bulunmayan hastalarda moleküler düzeyde metastaz öncüllerinin ortaya konulmasıdır. Bu yöntem yapılan çalışmalarda önemli sonuçlar vaat etmekle birlikte hala deneysel aşamada olup klinik kullanımla birlikte kanıta dayalı yeni sonuçlar gerekmektedir (43).

Meme kanser takiplerinde metastatik süreçler görüntüleme yöntemleriyle tanı almakta ve takip edilmektedir. Karaciğer metastazlarına baktığımızda ise bu grup kötü prognozludur ve ortalama yaşam beklentisinin 2 ile 3 yıldır. Meme kanserinin her alt tipi karaciğere metastaz yapabilir ancak alt tiplerin metastaz eğilimleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. HER2- pozitif grup karaciğere en sık metastaz yapan gruptur. ER+/PR+/HER2+ alt grubu ise sıklıkla kemik yapılara metastaz yapma eğilimi göstermektedir (44).

Meme kanserinin karaciğer metastazlarına bakıldığında farklı büyüme paternleri olduğu dikkati çekmiştir. Tümöral hücreler ana dokuda hepatositlerin yerini alarak büyürse bu büyüme paternine yerini doldurma (replacement) adı verilmektedir. Bu büyüme paterninde inflamasyon ve ödem beklenmez. İkinci büyüme paterni ise desmoplastik büyüme paternidir. Bu büyüme paterninde tümör kitlesi ile karaciğer dokusu arasında fibröz bir stroma oluşmaktadır. Diğer büyüme şekillerinden ayırt edilmesini sağlayan en önemli özelliği yoğun kollajen gelişimidir. Son olarak bahsedeciğimiz alt tip ise itme tarzı büyüme (pushing) şeklidir. Bu büyüme tipinde metastatik doku ana dokuya invaze olmaz ancak iterek yer işgal eder ve ana dokuyu sıkıştırır. İtme tarzı büyümenin histolojik olarak en ayırt edici özelliği anjiogenezdir (44).

2.2.6. Karaciğer Metastazlı Meme Kanseri Tedavisi

2.2.6.1. Giriş

Meme kanserinin karaciğere mutasyonunu meme kanseri hücreleriyle ilgili pek çok faktörle birlikte karaciğere ait mikroçevre özellikleri de etkilemektedir. Metastatik süreci etkileyen faktörlerin başında inflamatuar faktörler sayılabilir. E-selektin kanser hücresinin adezyonunda rol alır ve e-selektin ekspresyonunu inflamatuar bir faktör olan tümör büyüme faktörü-alfa (TGF-alfa) etkilemektedir. Bu basamak sonrasında karaciğer sinüzoidlerine tutunma kolaylaşır. İnflamatuar mediatörlerin yanı sıra

karaciğer metastazında önemli faktörler arasında kemokinler sayılmaktadır. Kemokin reseptör tip 4 (CXCR4) bu süreçte yer alan en sık kemokindir ve bu kemokinin ligandı olan stromal derived faktör 1 (SDF1) karaciğerde yüksek miktara eksprese edilir. Multifaktöryel bir süreç olan karaciğer metastazında rol alan diğer önemli faktörler ise kaderinler, integrin kompleksler ve CD44 olarak sayılabilir (45).

Karaciğer mikroçevresi ile ilgili olarak sayılabilecek faktörlerin başında ise hipoksi ile uyarılan faktör (HIF) ve bu faktör ile ilişkili LOX, EPN, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve TWIST genleri yer alır. Karaciğere ait diğer faktörler ise karaciğerin vasküler yapısı ve sinüzoidal anatomi olarak sıralanabilir (45).

2.2.6.2. Lokal tedaviler

Karaciğer metastazlarının lokal tedavi seçeneklerinde ilk olarak cerrahi eksizyon sayılabilir ancak her hasta cerrahi eksizyona uygun değildir, ayrıca cerrahi tedavilerde komplikasyon oranı diğer lokal tedavilerden genellikle daha yüksektir. Cerrahi tedavi alternatifleri ise palyatif lokorejyonel tedaviler olarak adlandırılmaktadır. Bu tedaviler başlıca transarteriyel embolizasyon (TAE), transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) ve selektif internal radyoterapi (SIRT) olarak sıralanabilir. Bu tedavilere ek olarak perkütanöz termal ablasyon metodları bulunmaktadır. Radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA) başlıca termal ablasyon yöntemleridir. Cerrahi alternatiflerinin başlıca avantajları daha düşük maliyetli olmaları, daha az kontraendikasyona sahip olmaları ve daha düşük oranlarda komplikasyonlar ile sonuçlanmalarıdır (9).

Seçilmiş hasta gruplarında lokal tedavilerin sistemik kemoterapilere, hormonoterapilere ve cerrahi tedavilere göre daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Ancak bu noktada tümörün biyolojik yapısı yayılımı gibi faktörler hasta seçimini etkilemekte ve doğru hasta seçimi büyük önem taşımaktadır (9).

2.2.6.3. Sistemik tedaviler

2.2.6.3.1. Endokrin tedavi

Endokrin tedavi metastatik meme kanseri tedavisinde etkinliği kanıtlanmış en eski tedavi yöntemidir (46). Bu tedavi yönteminin geçmişine baktığımızda ilk olarak ooferektomi olarak uygulandığını görürüz (47). Bu alanda son dönemde yapılan ilk önemli gelişmeye baktığımızda anti-östrojen tedavi olarak tamoksifenin gelişimi bir dönüm noktası sayılabilir (46). Tamoksifen ilk olarak yüksek doz östrojen tedavisinin yerini almış ancak gerçek önemi daha sonra östrojen reseptörünün keşfedilmesiyle anlaşılmıştır (46). Endokrin tedavinin temelini atan ikinci önemli gelişme ise progesteron reseptörünün keşfidir ve günümüzde meme kanseri tümörleri östrojen ve progesteron reseptör profillerine göre tanımlanmaktadır (48).

İlk selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen kısa sürede yaygın kullanıma girmiş ve yan etki profilinin genellikle tolere edilebilir nitelikte olduğu gözlenmiştir. İzlenebilen başlıca yan etkiler ise artmış endometriyal kanser riskiyle seyreden endometriyal hiperplazi ve tromboembolik olaylar olarak sayılabilir. Tamoksifen alternatifi olarak sayılabilecek başlıca tedaviler ise yüksek doz östrojen olan megesterol asetat ve toremifen, idoksifen gibi diğer selektif östrojen reseptör modülatörleri sayılabilir (46).

Aromataz inhibitörleri östrojenin androjenlerden sentezini önleyen ilaçlardır. Bu grup çalışmalarda hem metastatik, hem lokal ileri hem de erken dönem meme kanserinde tamoksifenden daha iyi performans göstermişlerdir. Başlıca aromataz inhibitörleri anastrozol, letrozol ve eksemestan olarak sıralanabilir. Son dönemde tamoksifen tedavideki yerini büyük oranda aromataz inhibitörlerine bırakmış olsa da aromataz inhibitörü sonrası tamoksifen kullanımı da mevcuttur (49).

Fulvestrant, meme kanseri tedavisinde endokrin sistemi hedef alan bir başka ilaçtır ve etkinliğini selektif östrojen reseptörü down regülasyonu ile gösterir. Anastrozol ile kullanılabileceği gibi diğer endokrin tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanımı yaygındır (46).

Hormonoterapi premenapozal ve postmenapozal hastalarda farklılık gösterse de klinik kullanımda premenapozal metastatik meme kanseri hastası ile nadiren karşılaşılır (18). Bunun sebebi metastatik süreçteki hastaların genellikle adjuvan kemoterapi ile over fonksiyonlarının sonlanması ve hastaların menapoza girmesidir (46).

4.6.3.2. Hedefe yönelik tedavi

Hedefe yönelik tedavi kanser hücrelerindeki bazı özel proteinelri doğrudan hedef alan ilaç gruplarını içermektedir.

4.6.3.2.1. Hormon reseptör pozitif meme kanserinde hedefe yönelik tedavi

CDK 4 ve 6'yı hedef alarak etkinlik gösteren hedefe yönelik tedavi ajanları arasında palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib sayılabilir. Bu ajanlar kanser hücresinin siklin bağımlı kinaz proteinlerine bağlanarak hücre bölünmesini önlerler, böylece tümör büyümesi yavaşlar. Bu ilaçlar özellikle HR pozitif ve HER2 negatif meme kanserlerinin tedavisinde tercih edilirler. Aromataz inhibitörleri veya fulvestrant ile kombine edilebilirler (50).

Everolimus ise mTOR proteinini hedef alarak etkinlik gösteren yeni nesil bir ilaçtır. CDK4 ve 6 inhibitörleri gibi everolimusta kombine tedavi olarak kullanılabilir. Bilinen önemli yan etkileri lipid profili üzerindeki olumsuzluklar ve enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskinde artıştır (50).

Alpelisib fodfotidil inozitol 3 kinaz (PI3K) proteinini hedef alarak kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlatır. PIK3CA geni meme kanserli hastaların yaklaşık %30'unda izlenmiştir (50).

4.6.3.2.2. HER2 pozitif meme kanserinde hedefe yönelik tedavi

Bu grupta ilk olarak monoklonal antikorlar sayılabilir. Monoklonal antikorlar immün sistem proteinlerini taklit eden proteinlerdir. Çalışma mekanizması vücudun doğal immün sistemine benzerdir. Bu grupta meme kanseri tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar HER2 proteinini hedef almaktadır (50).

Bu gurubun yaygın kullanılan örneği trastuzumab adı verilen ajandır. Bu ajan HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında hem erken dönemde hem de yaygın hastalık döneminde kullanılmaktadır. Tek başına kullanılabileceği gibi kemoterapi ajanlarıyla birlikte de kullanılabilir. İntravenöz enjeksiyon veya cilt altı kullanım şekilleri mevcuttur (50).

Bu grupta sayılabilecek diğer önemli ilaçlar ise pertuzumab ve margetuksimab olarak sıralanabilir. Margetuksimab genellikle diğer ajanlar denenmiş ve sonuç alınamamış hastalarda son seçenek olarak tercih edilir (50).

HER2 pozitif meme kanserinde hedefe yönelik tedavi ajanı olarak kullanılan bir başka grup ise kinaz inhibitörleridir. Lapatinib, neratinib ve tukatinib bu başlıkta sıralanabilecek başlıca kinaz inhibitörü tedavi ajanlarıdır (50).

4.6.3.2.3. İmmünoterapi

İmmünoterapi tedavileri kişinin bağışıklık sistemini güçlendirerek meme kanseri tedavisinde etkinlik gösteren ilaçlardır. Bu grupta PD-1 inhibisyonuyla etkinlik gösteren Pembrolizumab yer almaktadır. Genellikle HR ve HER2 negatif meme kanserlerinde kombine tedavi ajanı olarak tercih edilirler (51,52).

4.6.3.2.4. Kemoterapi

Meme kanserinde kemoterapi uygulanan durumlar; adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi ve metastatik meme kanseri tedavisi olarak sıralanabilir. Neoadjuvan kemoterapi cerrahi öncesi uygulanan tedaviyi ifade ederken, adjuvan kemoterapi cerrahi sonrası uygulanan tedaviyi oluşturmaktadır (53).

Meme kanserlerinde genellikle iki veya üç ajan kombine olarak kullanılır. Sistemik hastalık durumunda kullanılan başlıca ajanlar taksalar, iksabepilon, eribulin, antrasiklinler, platin deriveleri, gemsitabin ve vinorelbin olarak sıralanabilir. Kombine ilaç kullanımı daha çok adjuvan tedavide tercih edilirken, metastazlı meme kanseri hastalarında genellikle tek ilaç kullanılır. Kemoterapi uygulaması belirli sayıda kürler halinde uygulanır. İlaç kullanım şeması ajanlar arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle bir kür uygulaması iki ile üç hafta sürmektedir (53-55).

2.2.7. Metastatik Meme Kanseri Tedavi Değerlendirmesi

Bu bölümde karaciğerde metastazı olan meme kanseri hastasının tedavi değerlendirmesinde veya takibinde izlenilen yöntem anlatılmaktadır.

2.2.7.1. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1 kriterleri

RECIST kriterleri ilk olarak 2000 yılında, 1981'de yayınlanan dünya sağlık örgütü klavuzundan hareketle ortaya çıkmıştır. Kriterlerin amacı solid tümörlere yanıt gelişiminin değerlendirmesinde bir standardizasyon sağlanmasıdır. İlk kriterlerin yayınlanmasından sonra pratik kullanımda ortaya çıkan sorunlar görülmüş ve 2009 yılında kriterler revize edilerek RECIST 1.1 kriterleri olarak güncellenmiştir. Yeni kriterlerle gelişen temel değişiklikler lenf nodlarının sınıflandırılması ve ölçümünde yenilikler ile lezyon sayısının dikkate alınmasını da içermektedir. Güncellemeden sonra kriterlerin gündelik pratikte kullanımı ve yaygınlığı artmış ilk yayınlanan kriter revizyon makalesi çok sayıda atıf almıştır. Kliniklerden gelen geri dönüşlerle RECIST kriterleri üzerinde hala çalışılmakta, tedavideki gelişmelere sekonder olarak kriterlerde yeni alt tiplere yer verilmektedir. Hepatoselüler kanser (HCC) için yapılan düzenlemelerle ortaya çıkan modifiye RECIST (mRECIST) kriterleri bu gelişmelere örnek olarak verilebilir (56,57).

RECIST kriterlerinin temel amacı tümör yükünü ve bu yükteki değişimi saptayarak tedavi başarısını ortaya koymaktır. Bu nedenle ideal olan tedavi başlamadan önce veya ilk 4 haftada elde olunacak görüntüyü başlangıç görüntüsü olarak alıp, sonraki görüntülemeyi bu bazal görüntüyle mukayese etmektir. BT veya MRG görüntü değerlendirmesinde kullanılabilir. Hedef lezyon çapı ölçülürken ölçülebilen en büyük lezyon çapı değerlendirmeye alınmalıdır. Hedef lezyon çapının 10 mm veya üzeri olması gerekmektedir ve bir organda en fazla iki hedef lezyon bulunabilir. Takip görüntülemede lezyon morfolojisi değiştiyse ilk görüntülemede alınan aks baz alınmaz yeni görüntülemedeki en uzun çap dikkate alınır (56,58).

RECIST kriterlerine göre hedef lezyon değerlendirmesinde hasta tedaviye tam yanıt verebilir, parsiyel yanıt verebilir, hastalık stabil seyredebilir veya progrese

olabilir. Tam yanıt tüm lezyonların yok olması ve patolojik lenf nodlarının kısa akslarının subsantimetrik düzeye inmesi ile belirlenir. Parsiyel yanıt terimi ise mukayese edilen başlangıç görüntüsündeki hedef lezyon çaplarının toplamı ile yeni görüntülemedki hedef lezyon çaplar toplamı kıyaslandığında %30 dan fazla azalma olması ancak tam yanıt kriterlerinin karşılanmaması durumunda kullanılır. Stabil hastalık terimi aynı ölçüm yöntemiyle toplamın %30'dan daha az küçülmesi veya büyümesi ancak %20'den daha az büyümesini ifade etmektedir. Progresif hastalık tabiri ise toplamdaki artışın %20'yi aştığı veya yeni lezyon oluştuğu durumlar için kullanılır. Bu çalışmada hastaların tedavi yanıt değerlendirmesi bu kriterler göz önüne alınarak yapılmıştır (56-59).

2.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

MRG yumuşak doku görüntülenmesinde, yüksek rezolüsyonu, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik incelemeye olanak sağlaması, farklı sekanslarla lezyon karekterinin tespitinde avantaj sağlaması sebebiyle tercih edilir. Başlıca dezavantajı ise alternatiflerine göre daha maliyetli bir tetkik olmasıdır (60).

2.3.1. Karaciğer Görüntülemesinde MRG

Karaciğer MRG, multiparametrik kullanımıyla iyi bilinen ve yaygın bir yöntemdir. Ancak, tam kapasitesinden yararlanmak için tekniğe hakim olmak ve görüntüleme protokollerini optimize etmek, gelişmiş görüntüleme konseptlerini uygulamak ve farklı kontrast maddelerin kullanımını anlamak önemlidir. Fizyolojik artefaktlar, üst abdominal çalışmalara özgü olmakla birlikte, tetikleme teknikleri ve hareket kontrolü için yeni stratejiler kullanılarak en aza indirilebilir. Standardizasyon için karaciğer MR protokolü, harekete dirençli T2-w dizilerini, operasyon içi fazda gradient eko (GRE) T1 ve yağ baskılamalı T2-w hızlı spin eko dizilerini içermelidir. DAG, özellikle santimetre altı metastazların tespiti için oldukça değerlidir. Metastaz ayırıcı tanısında ve tespitinde yapılan çekimlere DAG eklenmesi tanısal değeri önemli ölçüde arttırmaktadır (61).

Kontrastlı MRG, özellikle lezyon karakterizasyonu ev ayırıcı tanı için karaciğer MRG'sinin temel taşıdır. Hücre dışı kontrast ajanları en yaygın olarak

kullanılan ajanlar olmasına karşın, hepatobiliyer kontrast ajanlar, karaciğer MRG'sinin tanısal değerine katkıda bulunabilir. Yüksek manyetik alan kuvveti (3T) kullanımı 'Signal to Noise Ratio' (SNR)'yi arttırır ancak özellikle artefakt kontrolü daha zordur. Günümüzde MRG, klinik uygulamaların morfolojiden gelişmiş görüntülemeye büyük ölçüde yayıldığı sağlam, olgun, çok parametreli bir görüntüleme yöntemidir (61,62).

2.3.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

2.3.2.1. Temel Bilgiler

Difüzyon, bir maddenin yoğunluk farkından yararlanarak çok yoğun olduğu ortamdan, daha az yoğun olduğu ortama hareketidir. Difüzyon insan metabolizamasında hayati fonksiyona sahiptir, örneğin glukoz ve oksijen gibi hücre içi maddelerin vasküler havza ile hücre içi transferine difüzyon aracılık eder (63).

Difüzyonu etkileyen paremetreler arasında konsantrasyon farkının derecesi ve ısı sayılabilir. Eğer net bir konsantrasyon gradiyenti bulunmaz ise randomize hareket gerçekleşir. Bu sürekli olan ve molekülün intrensek termal enerjisi ile ilişkili randomize harekete Brownian hareket adı verilir. MRG suyun difüzyon hareketini inceleyebilmekte oldukça başarılıdır. Çünkü MRG ile difüzyona müdahale etmeden, hidrojen atomu manyetizasyonu değiştirilebilmektedir (63).

Dokuda difüzyon incelendiğinde izotropik ve anizotropik olmak üzere iki farklı difüzyon ile karşılaşılır. İzotropik difüzyonda; su molekülleri her yöne doğru hareket ederken, anizotropik difüzyonda bir düzen içerisinde yönelim dahilinde bir difüzyon hareketi söz konusudur (63,64).

2.3.2.2. Karaciğerde difüzyon ağırlıklı görüntüleme

Stejskal ve Tanner (65), su difüzyonunu gözlemlemek ve ölçmek için kullanılabilecek bir MR deneyini ilk tanımlayanlardı. 180° 'refocussing pulse' (RF pulsu)'unun her iki tarafına simetrik bir çift difüzyon duyarlılaştırıcı gradyan uygulayarak standart bir T2w dizisini değiştirdiler. Statik (yayılmayan) spinler için, iki karşıt gradyan tarafından indüklenen faz kaymaları yeniden odaklanır. Bununla

birlikte, hareketli (yayılan) spinler için, iptal, kalıntı faz dağılımına ve daha fazla sinyal zayıflamasına yol açacak şekilde tamamlanmamıştır. Karaciğer DAG-MRG rutin olarak üç yönün (x, y ve z) her biri boyunca üç yönlü difüzyon gradyanları kullanılarak gerçekleştirilir ve ortalama DAG değerlendirilir (64).

2.3.3. ADC görüntü

Malignite şüphesi bulunduran ve temel MRG sekanslarından elde olunan bulgular ile lezyon doğası net olarak söylenemeyen tümörlerde malign karakter tespiti için kullanılabilecek ek sekansların başında DAG gelmektedir. DAG daha önce de ifade edildiği gibi dokulardaki suyun non- invaziv yolla difüzyon hareketi ile değerlendirilmesine olanak tanıyan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Dokularda difüzyon sinyalinin belirlenmesinde su moleküllerinin vasküler alanda, hücre içi ve hücreler arası difüzyon özellikleri önemlidir. Hücre membranlarının lipofilik doğası suyun difüzyonunu kısıtlamaktadır. Klinik DAG çekimlerinde difüzyona duyarlılık b değeri (b: diffüzyon gradiyenti) olarak bilinen parametre tarafından değiştirilmektedir. Görünen difüzyon katsayısının (ADC: 'apparent diffusion coefficient') hesaplanabilmesi için DAG iki veya daha fazla b değeriyle elde edilmelidir. Hücre yoğunluğu yüksek, ekstraselüler matriks dar ise su difüzyonunun kısıtlanmasına bağlı olarak düşük ADC değerleri ölçülmektedir (66).

Rutin DAG çekimlerinde ADC değeri monoeksponansiyel yöntemle hesaplanmaktadır. Bu yöntem ile difüzyon sinyali temelde Gaussian difüzyon olarak da adlandırılan su moleküllerinin ekstraselüler difüzyon özellikleri ile elde olunmaktadır. Difüzyon kurtosiste (DK) difüzyon sinyali hücre membranlarının yağa geçirgen yapısının neden olduğu difüzyon kısıtlaması (Gaussian dışı difüzyon) tarafından belirlenirken, Intravoksel Incoherent Motion (IVIM) temelli metotta su moleküllerinin intravasküler difüzyon özellikleri esastır (67).

2.4. HİSTOGRAM DEĞERLENDİRME

Histogram, istatistiksel olarak tekrarlayan sayılardan oluşan verilerin Şekil analiz ile gösterilmesidir. Histogram Şekillerinde dikey ekseni tekrarlanma sayısı, yatay ekseni ise sütunun değer aralığı oluşturur. Tekrarlayan sayı dizilerinin

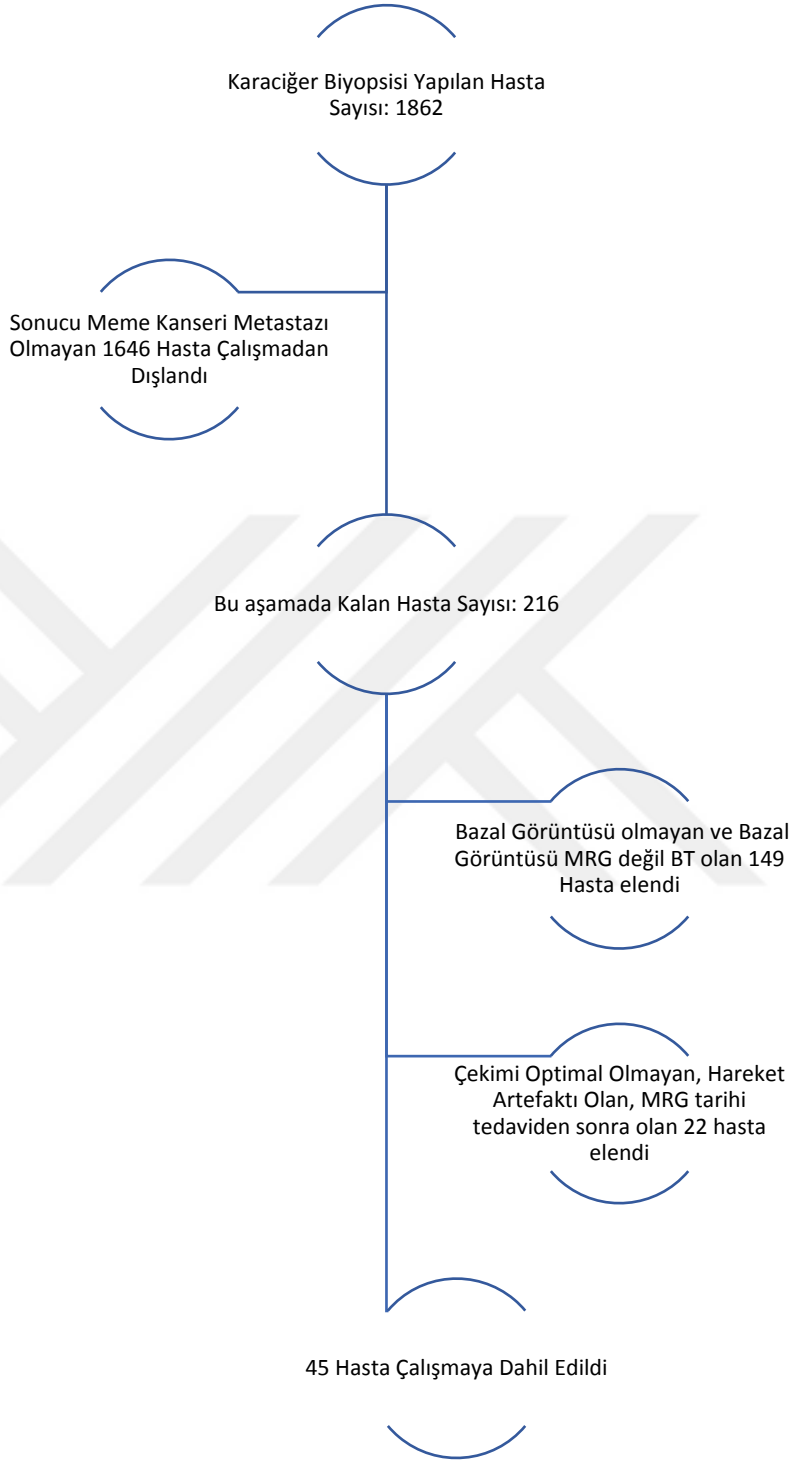
histogramları radyolojiden bağımsız olarak da oluşturulabilir. Radyolojik bir görüntünün histogram analizi ise; belirlenen alan veya hacimde, aynı gri değeri ifade eden piksel sayısını gösteren bir fonksiyondur (68).

Radyolojide histogram fonksiyonu bir numerik serinin detaylı incelenmesi ve böylece yalnızca ortalama değerin değil tüm spektrumun korelasyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Elde olunan spektrum değerler; minimum, maksimum, ortalama, ortanca, yüzdelik değerler, standart sapma, enerji, inhomojenite, skewness ve kurtosisdir. Minimum, görüntüdeki en düşük numerik değere, maksimum en yüksek numerik değere karşılık gelirken, değerlerin aritmetik ortalamasını ise ortalama (mean) vermektedir. Yüzdelik değer, görüntüdeki mükerrer piksel sayısının o yüzdedeki numerik olarak en yüksek ifadesidir. Özetle fonksiyonun o noktasına kadar olan sayıların en yükseğidir. Skewness, kurtozis ve entropi histogram diyagramının dağılımıyla ilgili parametrelerdir. Kurtozis, fonksiyon eğrisinin yüksekliğine veya basıklığının bir yansımasıdır. Örneğin bir fonksiyon eğrisi dar bir zeminde dik yükseliş gösteriyor, bir diğer eğri ise yayvan bir dağılım gösteriyorsa, kurtozis değerleri arasında belirgin fark olacaktır. Bu değerlendirme skalasında basık tepe noktası negatif, pik yapan tepe noktası pozitif sayıları ifade etmektedir. Skewness ise fonksiyondaki değerlerin dağılımının çarpıklığını gösterir. Analizdeki değerlerin yığılma durumu skewness parametrisini belirleyecek ve ortalamanın sağında yığılırsa negatif, solunda yığılırsa pozitif değerler alacaktır. İnhomojenite ise heterojenitenin yani dağılan numerik değerlerin ortalama varyasyonunun yüksekliğini gösterir. Son parametremiz olan entropi, sayı dizisindeki değerlerin dağılımının homojenliğini veya gelişigüzel dağılımını gösterir; buna göre entropi değeri arttıkça düzensizlik de artmaktadır (68-71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmanın hasta seçimi dahil olmak üzere bütün aşamalarına başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (10.03.2022 tarihinde onaylanan 2022-03/62 nolu araştırma). Çalışma için hasta taraması, 01.01.2015 – 31.12.2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyoloji Kliniği'nde karaciğer biyopsisi yapılan 1862 hasta ile başlanmıştır. Bu hastaların karaciğer lezyonlarına ait patoloji sonuçları incelenerek meme kanseri metastazı tanısı alan 216 hasta ile bir sonraki aşamaya geçilmiştir. Bu aşamada hastalar, biyopsi endikasyonu BT veya MRG ile kararlaştırılan hastalar olarak iki gruba ayrılmış ve biyopsi endikasyonu BT ile elde olunan, bir başka ifadeyle biyopsiden hemen önce MRG tetkiki bulunmayan hastalar ekarte edilmiştir. Geriye kalan 67 hastadan 21 hasta ise MRG tetkiklerinde difüzyon sekansı olmadığı, optimal MRG çekimleri bulunmadığı veya MRG tetkiki ile biyopsi sonucu arasında 6 aydan uzun zaman olduğu ve bu arada hasta tedavi aldığı için, 1 hasta ise nefes tutmalı DAG tekniği ile DAG çekildiği için ekarte edilmiştir (Şekil 3.1). Ekartasyon süreçlerinin sebebi, daha önce bahsedildiği gibi optimal olmayan görüntülerin ADC verilerini etkilemesi, elde olunan görüntünün biyopsiden hemen önce yapılmaması halinde bu süreçte gelişecek tedaviye sekonder değişiklikler veya mutasyonların biyopsi sonucunu etkileyebileceğinden ötürü korelasyonun kanıta dayalı olmayacağı ve bir hasta ile çalışıla nnefes tutmalı ADC tekniğinin etkisini mukayeseli değerlendirmek için elimizde yeterli örneklem olmaması şeklinde sıralanabilir. Tüm bu değerlendirmeler ışığında çalışmaya karaciğerdeki şüpheli lezyonu MRG'de izlenmiş ve serbest nefes tekniğiyle optimal ADC sekansı mevcut olan, bu görüntülemenin hemen akabinde karaciğerdeki lezyondan biyopsi alınan ve biyopsi sonucu meme kanseri metastazı olarak raporlanan, görüntülerine PACS (Picture Archiving and Communication System) sisteminden ulaşabildiğimiz 45 hasta dahil edilmiştir.



Şekil 3.1: Olguların Seçimi

3.2. PATOLOJİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların patoloji sonuçlarına hastanemiz Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden ulaşılmış olup, veri işlemede kullanılan görüntüyü takiben yapılan biyopsi işlemine ait patoloji raporu değerlendirilmeye alınmıştır. Retrospektif olarak yapılan incelemede hastanemizde metastatik meme lezyonlarının patoloji ve immünhistokimyasal incelemesinde her hastaya rutin bakılan parametrelerin ER, PR, HER2 olduğu görülmüştür. ER negatif hasta sayımız yalnızca 4 olmasına karşın, daha önce belirtildiği üzere ER reseptörü tedavi algoritmasına yön veren parametreler arasında yer aldığından çalışma değerlendirilmesine dahil edilmiştir.

ER ve PR için incelenen hücrelerin %1'inden fazlasının hücre çekirdeğinde pozitif immunoreaktif reaksiyon gözlendiği takdirde, ER ve PR parametreleri pozitif olarak kabul edilmiştir. Negatif hormon reseptörü kriteri olarak ise %1'den daha az immünreaktivite kabul edilmiştir (72).

Hormon reseptörlerinin yanı sıra tedaviye yön veren en önemli parametrelerden birisi HER2 mutasyonudur. HER2 değerlendirmelerine retrospektif olarak baktığımızda yalnızca pozitif ve negatif gibi iki parametre olarak değerlendirilen raporlar ile birlikte 0'dan 3'e değerlendiren ikinci bir değerlendirme sistemiyle karşılaşmaktayız. 3 üzerinden yapılan değerlendirme sisteminde immunohistokimyasal boyama ile kanser hücrelerinin %10'undan fazlasının membranında tam, halkasal ve kuvvetli boyanma olması 3+, tam boyanma olmasına rağmen şiddet olarak zayıf veya orta şiddette membran boyanması 2+, net olmayan ve güçlükle ayırt edilebilen ara sınıf olarak kabul gören membran boyanma paterni 1+, hücrelerin %10'undan azında güçlükle seçilebilen veya net olarak seçilemeyen ve tam olarak kabul edilmeyen membran boyanması 0 olarak değerlendirilmektedir. Bu sistem ile yapılan değerlendirmelerde 3+ pozitif kabul edilmekte 2+ olanlar için ileri bir inceleme tekniği olan florescence in-situ hibridizasyon (FISH) sonucu değerlendirilmekte olup, FISH değerlendirmesi pozitif gelenler HER-2 pozitif olarak kabul edilmektedir. 0 ve 1+'ler doğrudan HER-2 negatif, 3+'ler ise doğrudan HER-2 pozitif olarak Kabul edilmektedir (73).

3.3. DEMOGRAFİ VE TEDAVİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada hastaların metastaz tanısı konulduğu andaki yaşı, cinsiyetleri, primer karaciğer hastalığı olup olmaması, karaciğer harici sistemik metastazı olup olmaması, meme kanseri ile ilgili aldıkları tedaviler ve eğer hasta hayatta değil ise ölüm tarihleri bilgilerine ulaşılmıştır. Bu bilgiler için hastanemiz HBYS sistemi kullanılmış olup ek bir veriye başvurulmamıştır. Ölüm tarihine HBYS üzerinden ulaşılamayan hastalar ile ilgili ek bir sorgulama yapılmamış olup, bu hastalar bir yıllık sağ kalım analizinde değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu hususlar istatistik bölümünde detaylı olarak ele alınacaktır.

3.4. TEDAVİ ÖNCESİ MRG HARİCİ RADYOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların ilk değerlendirme ve takip görüntülerine hastanemiz PACS sistemi üzerinden ulaşılmış olup, progresyon tayini için RECIST 1.1 kriterleri göz önüne alınmış, hasta takip görüntülerinde progresyon tayini için inceleme raporu değerlendirilmeye alınmamış ve ölçümler yapılarak araştırma için yeni değerlendirme elde olunmuştur. Bu aşamada bias olmaması adına araştırmacı önceki rapora ulaşmamış kör değerlendirme yapmıştır.

3.5. TEDAVİ ÖNCESİ MRG DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu retrospektif tek merkezli araştırmada tüm hastaların abdomen MRG tetkikleri, kliniğimizde bulunan 1,5 T MR (Signa Explorer, GE) ve 3 T MR (Skyra, Siemens) cihazları kullanılarak elde olunmuştur. Her iki cihazda da hastalar supin pozisyonunda masaya yatırılmış olup 1.5 Tesla cihazda 16 kanallı, 3 tesla cihazda 24 kanallı abdomen koili kullanılarak konvansiyonel ve DAG elde olunmuştur. Difüzyon ağırlıklı seriler 1.5 T cihazda TR=7400 ms, b=0 ve b=1000 değerleri kullanılarak ve 3 T cihazda TR=8400 ms, b=0 ve b=800 olarak elde olunmuştur. Her iki cihazda MR cihazının kendi iş istasyonlarında belirtilen 2 b değeri kullanılarak ADC verileri otomatik olarak ölçülmüş ve ADC haritalama hazırlanarak PACS'a gönderilmiştir.

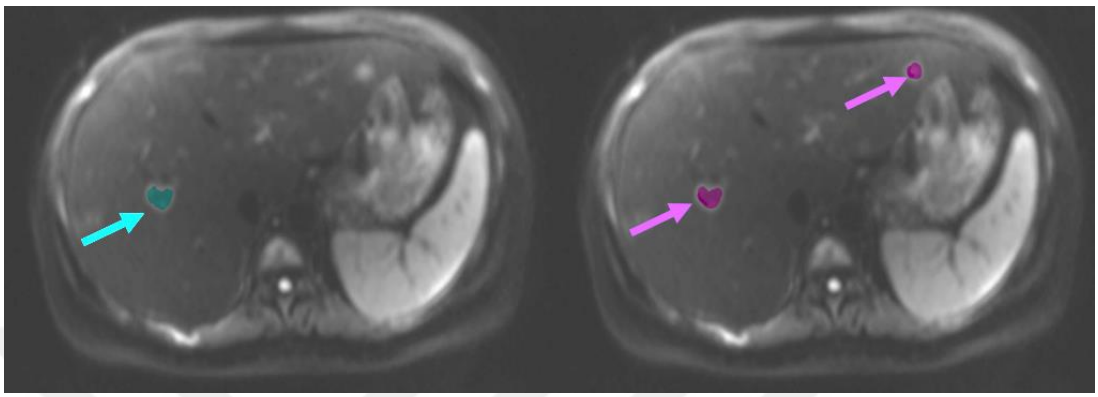
MRG değerlendirmesi için görüntüler ilk olarak HBYS sisteminde değerlendirilmiş olup ilk konvansiyonel MRG değerlendirmesinde DAG ve konvansiyonel sekanslar kullanılarak radyolojik olarak metastaz olduğu düşünülen lezyonlar belirlenmiş ve lezyon sayısı listelenmiştir. Belirlenen lezyon sayıları 1 lezyon, 1 ile 5 arası lezyon ve 5'ten fazla lezyon olarak üç gruba ayrılmıştır.

3.6. ADC HİSTOGRAM VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ

PACS sisteminden elde olunan görüntüler incelendikten sonra DAG ve ADC ağırlıklı görüntüler kullanılarak segmentasyon işlemine başlanmıştır. Segmentasyon ve histogram verilerinin eldesinde National Institute of Health (NIH) ödeneği ile bilimsel araştırma için geliştirilen ve bilimsel amaçlı kullanımı ücretsiz olan ITK-Snap programı (74) ve araştırma amacıyla özel izinle ücretsiz olarak kullanılabilen Firevoxel (https://firevoxel.org) isimli yazılım birlikte kullanılmıştır. Segmentasyon protokolünde doğrudan DAG veya ADC görüntü segmentasyonu kullanılmamış olup, daha yüksek tekrar edilebilirlik ve daha doğru veri için iki aşamalı bir yöntem izlenmiştir. Bu yönteme ADC histogram verilerinin analiz edileceği programın yazılımcıları ile yapılan yazışmalar sonrasında karar verilmiştir. Segmentasyonda ilk olarak difüzyon ağırlıklı görüntüden lezyon segmente edildikten sonra aynı segmentasyon imajı ile ADC görüntüsünde düzeltme yapılmış böylece her hastanın hem difüzyon hem de ADC görüntüleri kullanılarak segmentasyon sağlanmıştır. İşlem lezyonu içeren tüm kesitlerde yapılarak volümetrik segmentasyon elde olunmuştur. Son histogram verisinin elde edildiği Firevoxel programı, New York Üniversitesi, Radyoloji Departmanı, Biyomedikal Görüntüleme Anabilim Dalı'nda geliştirilmiştir. Program kullanılmadan önce kurumdan izin ve bu proje için ücretsiz lisans temini sağlanmıştır. ITK-Snap ve Firevoxel yazılımlarından segmentasyon sonrasında histogram analizi ile elde olunan veriler listelenmiştir.

Çalışmada karşılaştırılacak iki metot için segmentasyon işlemi birden fazla lezyonu olan hastalarda iki sefer yapılmış olup ilk aşamada yalnızca en büyük lezyon (hedef lezyon) segmente edilmiş, ikinci aşamada ise tüm metastatik lezyonlar segmente edilerek tüm lezyonların ortak verisi elde olunmuştur. Bazı hastalarda sayılamayacak kadar çok lezyon olması ve küçük lezyonların işaretlenmesinde hata

payının artması (karaciğer parankiminin dahil olma riski) sebebiyle segmentasyonu standardize etmek adına subsantimetrik lezyonların değerlendirme dışı bırakılması kararlaştırılmıştır.



Şekil 3.2: Metotların Örneklerle Açıklanması

DAG örneklerde solda gösterilen segmentasyon yöntemi Metot A olup en büyük lezyonun segmentasyonunu içermektedir. Sağda gösterilen yöntem ise bütün metastatik lezyonların aynı katmanda segmente edilerek tek bir VOI olarak alınması olan Metot B'nin örneğidir.

3.7. GÖZLEMCİ İÇİ VE GÖZLEMCİLER ARASI UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmadan anlamlı bir sonuç çıkması halinde bu sonucun gelecekte yapılacak başka çalışma verileri ile mukayese edilebilmesi, klinik kullanımda referans kabul edilebilmesi ve veri güvenilirliğinin sunulabilmesi için iki önemli soru karşımıza çıkmıştır. Bu soruların ilki; eğer çalışmanın ölçümlerini bir başkası yapsaydı ne derece benzer sonuçlar bulunurdu, bir başka ifadeyle bu veriler kişi bağımlı mıdır? Bu soru işaretini ortadan kaldırmak ve gelecekteki çalışmalara referans olmak adına gözlemciler arası uyum bakıldı. Bu işlemi sağlayabilmek için hastalar anonimize edilerek 1'den 45'e vaka numaraları atandı. Daha sonra yaklaşık %25 örneklemde uyum çalışabilmek için atanan hasta numaralarına mod (4) uygulanarak sıfır sonucu elde edilen 11 hasta örneklem olarak belirlendi. Belirlenen örneklem üzerinde çalışmanın ilk ölçümlerini yapan radyoloji asistanına (O. Ş.) ek olarak, abdomen radyolojisinde deneyimli olan bir başka radyolog (N. Ç.) ilk ölçümleri görmeden yeniden segmentasyon yaptı. Segmentasyonda iki araştırmacı da aynı protokolü

kullandı. Eğer bu örnekleme denk gelen hastaların birden fazla lezyonu varsa ikinci araştırmacı da bu hastalara çift segmentasyon yaptı. Veriler karşılaştırılmak üzere listelendi.

Verilerin tekrar edilebilirliğini ölçme noktasında akla gelebilecek ikinci soru ise; aynı gözlemci bu ölçümleri başka zamanlarda, tekrar tekrar yapsa aynı sonuçları elde edebilir miydi? Bu soru işaretini ortadan kaldırmak üzere daha önce anlatılan yöntem ile rastgele olarak belirlenen ve uyum çalışmalarında kullanılması kararlaştırılan örneklemde gözlemci içi uyum değerlendirmesi için ölçüm yapıldı. Bu işlem için ana araştırmacı (O. Ş.) farklı bir zamanda bu hastaları aynı segmentasyon yöntemiyle tekrar segmente etti ve sonuçlar karşılaştırılmak üzere listelendi.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde ‘'IBM SPSS Windows için istatistik' programı kullanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma değerleri, ortanca, minimum, maksimum değerleri kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastaların tek tümör ve multiple tümör ölçümleri arasındaki karşılaştırmalarda Wilcoxon test kullanıldı. Ölçüm değerlerinin tanısal performansı ROC Eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. En iyi kesim noktası Youden’s İndeks kullanılarak hesaplandı. Ölçüm değerlerinin gözlemci içi (intra-observer) ve gözlemciler arası (inter-observer) uyumu sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanılarak incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher’s Exact test kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya karaciğer metastazı olan 45 meme kanserli olgu alındı. Olguların tamamı kadındı. Olguların yaş ortalaması 53.58±13.58 yıl olup minimum olgu yaşı 30 maksimum ise 87 yaştı.

Olguların kitle çapı ortalaması 26.40±16.27 mm olarak ölçüldü. Olgular progresyon kararı için ortalama 5.31±4.11 ay takip edildi. Ayrıca bir yıllık izlemde sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım değerlendirildi. Kullanılan cihaz tipinin %48.9'u 1.5 Tesla, %51.1'i 3 Tesla'ydı.

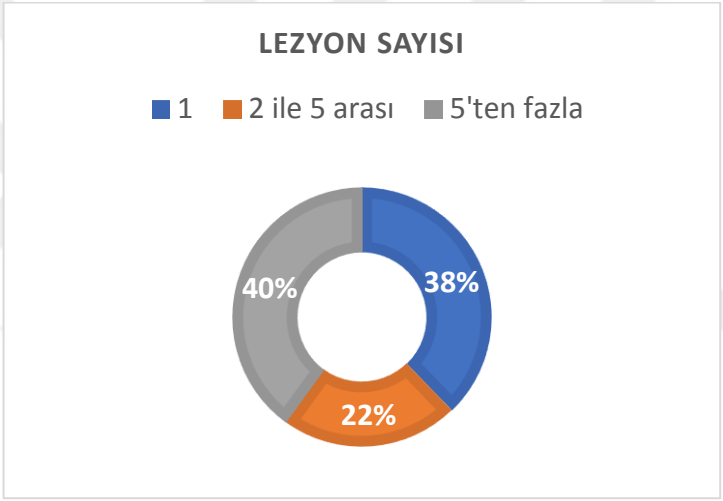
Olguların %65.4'ünde karaciğer dışında başka metastaz bulgusu da olup, %91.1'inde ER pozitifliği,%60'ında PR pozitifliği,%93.3'ünde genel anlamda HR pozitifliği, %22.2'sinde HER2 pozitifliği saptandı.

Tablo 4.1: Olgu özellikleri

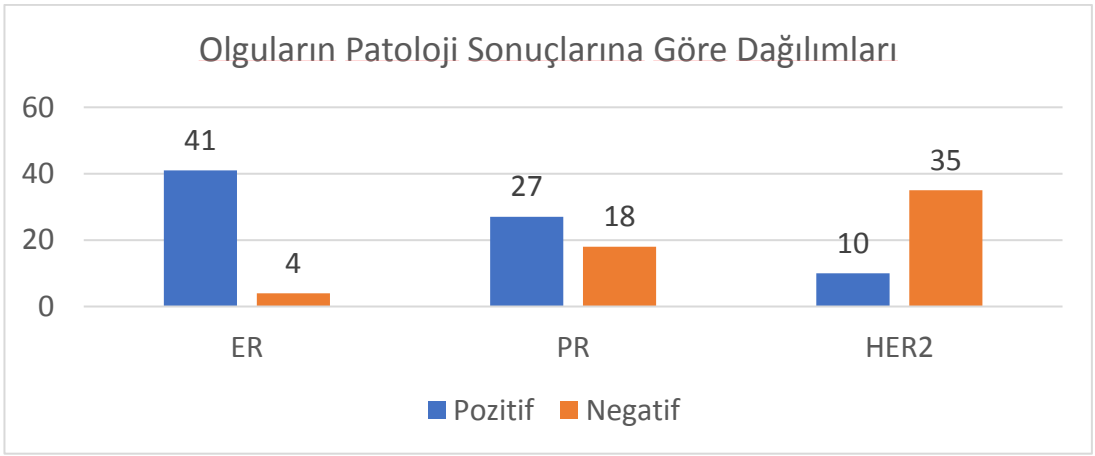
Yaş (yıl) *Ort ± SS Median (Min-Maks)*	53.58±13.58 51 (30-87)	
Kitle çapı *Ort ± SS Median (Min-Maks)*	26.40±16.27 21 (8-75)	
Takip zamanı (ay) *Ort ± SS Median (Min-Maks)*	5.31±4.11 5 (0-18)	
	n	**%**
Kitle sayısı *n (%)*		
1 kitle	17	37.8
2-5 arası	10	22.2
>5	18	40
Cihaz tipi *n (%)*		
1.5 T	22	48.9
3 T	23	51.1
Başka metastaz *n (%)*		
Yok	16	25.6
Var	29	64.4

Tablo 4.1: (Devamı) Olgu özellikleri

ER *n (%)*		
Negatif	4	8.9
Pozitif	41	91.1
PR *n (%)*		
Negatif	18	40
Pozitif	27	60
HR *n (%)*		
Negatif	3	6.7
Pozitif	42	93.3
HER2 *n (%)*		
Negatif	35	77.8
Pozitif	10	22.2



Şekil 4.1: Karaciğerdeki metastaz sayısına göre olguların dağılımı



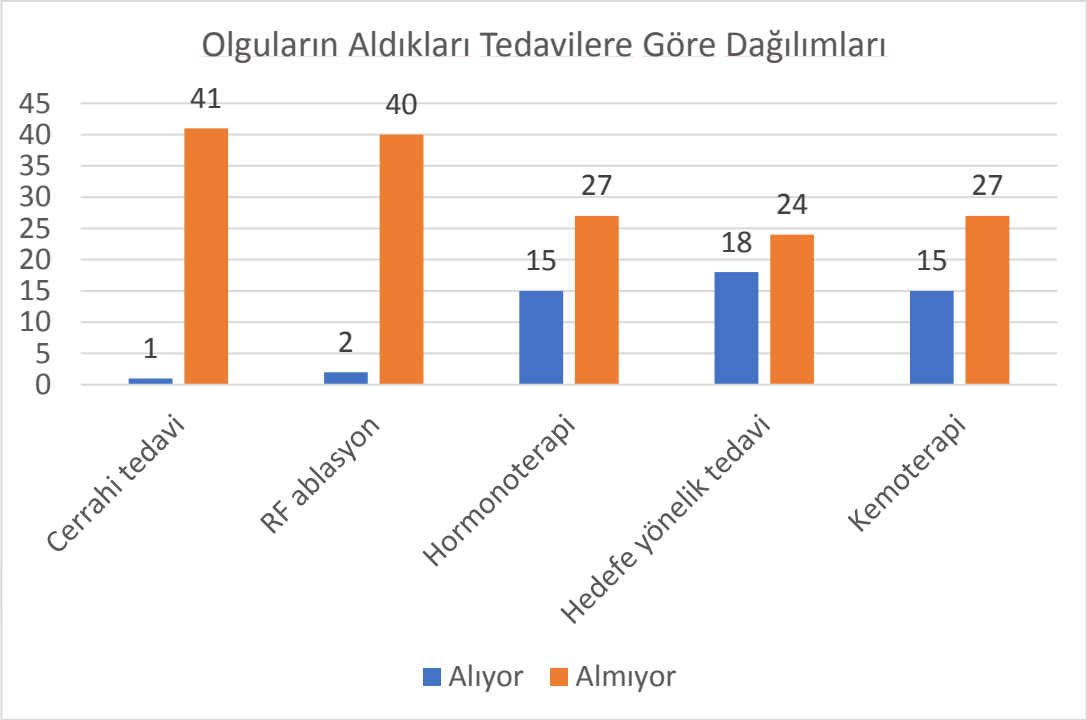
Şekil 4.2: Olguların patoloji sonuçlarına göre dağılımı

Olguların %2.2'sinin (1 olgu) cerrahi tedavi, %4.8'inin RF tedavisi, %43.9'unun hedefe yönelik tedavi, %35.7'sinin hormono terapi, %35.7'sinin Kemoterapi aldığı saptandı.

Olguların takip görüntüleri ve sağ kalım açısından değerlendirildiğinde ise hastaların %45.9'unda takip görüntüde progresyon olduğu ve %20'sinin ilk bir yıl içinde 'eksitus'(EX) olduğu saptandı.

Tablo 4.2: Olguların tedavi özellikleri

	n	**%**
Cerrahi tedavi *n (%) (n=42)*		
Almıyor	41	97.6
Alıyor	1	2.4
RF tedavi *n (%) (n=42)*		
Almıyor	40	95.2
Alıyor	2	4.8
Hedefe yönelik tedavi *n (%)*		
Almıyor	24	57.1
Alıyor	18	42.9
Hormono terapi *n (%)*		
Almıyor	27	64.3
Alıyor	15	35.7
Kemoterapi *n (%)*		
Almıyor	27	64.3
Alıyor	15	35.7
Tedavi yanıtı *n (%) (n=37)*		
Progresyon var	20	54.1
Progresyon yok	17	45.9
EX *n (%) (n=40)*		
İlk bir yılda EX	8	20
Yaşıyor	32	80



Şekil 4.3: Olguların aldıkları tedavilere göre dağılımı

4.2. OLGULARIN METOT BAĞIMSIZ ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLARI

Olguların segmentasyon gerektirmeyen özellikleri metottan bağımsız olduğu için ayrıca değerlendirildi. Tanı sonrası 1 yıl içerisinde 'Eksitus' olanlarla yaşayan hastaların tanı yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). HR negatif olanlarla pozitif olan hastaların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Progresyonu olmayanlarla olan hastaların yaşları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Progresyonu olan hastaların tanı yaşları daha büyüktü. Hedefe yönelik tedavi almayanlarla alan olguların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hormonoterapi almayanlarla alan olguların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).Kemoterapi almayan olgular ile alan olguların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3: Olguların tanı yaşları ile karşılaştırmalar

	TANI YAŞI		
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	p
EX			
İlk bir yılda EX	45.50±8.50	46 (31-58)	0.102
Yaşıyor	54.78±13.35	51.5 (30-82)	
HR			
Negatif	44.00±1.00	44 (43-45)	0.160
Pozitif	54.26±13.81	51.5 (30-87)	
Tedavi yanıtı			
Progresyon var	59.40±13.64	61.5 (31-82)	0.017
Progresyon yok	49.12±9.67	49 (30-65)	
Hedefe yönelik tedavi			
Almıyor	55.33±14.17	54.5 (31-87)	0.453
Alıyor	52.44±13.71	49.5 (30-79)	
Hormono terapi			
Almıyor	51.30±12.60	50 (30-75)	0.109
Alıyor	59.13±15.09	53 (37-87)	
Kemoterapi			
Almıyor	54.59±14.81	51 (30-87)	0.958
Alıyor	53.20±12.48	51 (31-72)	

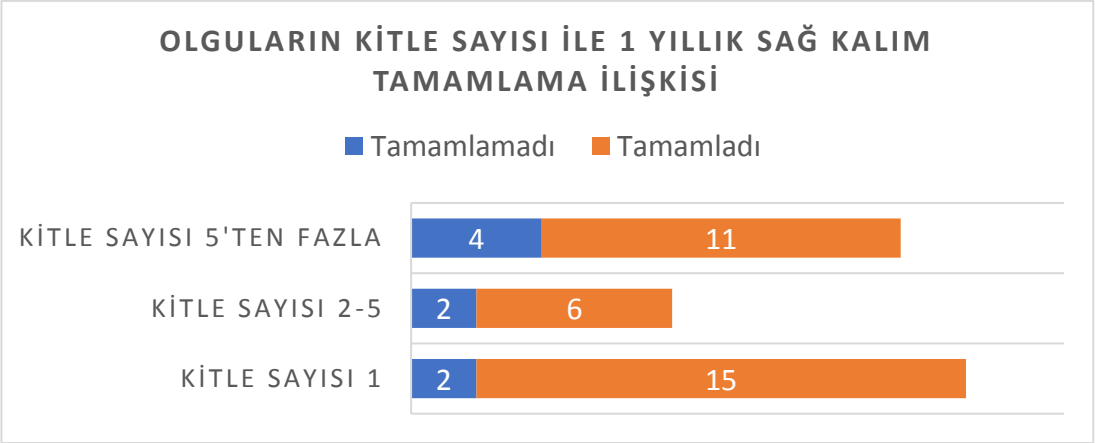
* Mann Whitney U test

Kitle sayısı 1,2-5 ve >5 olanların bir yıllık sağkalım oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.4: Kitle sayısı ile sağkalım karşılaştırması

	EX		Yaşıyor		
	n	%	n	%	p
Kitle sayısı					
1	2	11.8	15	88.2	0.587
2-5	2	25	6	75	
>5	4	26.7	11	73.3	

* Fisher's Exact test



Şekil 4.4: Olguların Kitle Sayısı ile 1 Yıllık Sağ Kalım Tamamlama İlişkisi

4.3. METOT A: YALNIZCA EN BÜYÜK LEZYONDAN ELDE EDİLEN VERİLERİN SONUÇLARI

Bu bölümde yapılan ölçümler hastanın karaciğerinde birden fazla metastatik lezyonu olsa dahi yalnızca en büyük lezyon segmente edilerek elde olunmuştur.

4.3.1. Farklı Cihazlarla Yapılan Ölçümlerin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 45 hastadan 22'sinin ölçümleri 1,5 T cihazda yapılmışken, 23 hastanın ölçümleri 3 T cihazda yapılmıştır. Daha önce bahsedildiği gibi literatürde bu konuda geçmişte çalışmalar yapılmış olup 1,5 ve 3 T cihazların ADC histogram verilerinde anlamlı fark bulunmamıştır (15,16). Ancak Çalışma güvenilirliğini arttırmak adına kendi verilerimiz üzerinden bu literatür bilgisini yeniden test edilmiştir.

Cihaz manyetik gücü 1.5 T ile 3 T olan hastaların Vol, 10th, 25th, 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5: Cihaz tipi 1.5 Tesla ile 3 Tesla olan hastaların ölçümleri arasında karşılaştırmaları

CİHAZ TİPİ	1.5 TESLA	3 TESLA	p*
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	9.50±15.45 4.51 (0.83-64.13)	26.83±57.42 5.78 (0.47-364.40)	0.352
10th	611.09±440.64 578.50 (0-1637.0)	589.95±409.36 712.0 (0-1204.0)	0.964
25th	792.59±448.08 834.5 (0-1761.0)	788.30±369.95 807.0 (0-1436.0)	0.946
75th	1361.54±378.85 1362.5 (530.0-2129.0)	1280.78±249.96 1246.0 (759.0-1750.0)	0.440
90th	1618.04±393.91 1633.5 (744.0-2320.0)	1520.73±304.25 1477.0 (956.0-2339.0)	0.266
Min	250.04±377.97 21.5 (0-1427.0)	229.13±304.78 83.0 (0-972.0)	0.952
Max	2119.04±546.49 2059.5 (1202.0-3369.0)	2087.0±814.70 1943.0 (1133.0-5474.0)	0.340
Mean	1087.27±348.01 1030.5 (454.66-1861.79)	1046.55±267.64 1016.06 (554.69-1540.47)	0.602
Median	1055.22±413.33 1034.0 (0-1863.0	1039.00±266.19 991.0 (550.0-1546.0)	0.716
SD	390.97±187.27 346.38 (160.40-851.52)	350.61±158.75 295.09 (138.80-866.04)	0.617
Inhomogeneity	0.40±0.27 0.30 (0.08-1.28)	0.36±0.20 0.28 (0.11-0.84)	0.525
Skewness	0.18±0.74 0.33 (-1.27-1.51)	0.17±0.64 0.13 (-1.34-1.47)	0.874
Kurtosis	0.62±1.70 0.06 (-1.50-4.37)	0.50±1.93 -0.31 (-0.95-6.88)	0.751
Entropy	3.81±0.39 3.91 (2.47-4.28)	3.97±0.32 4.03 (3.23-4.43)	0.107

* Mann Whitney U test

4.3.2. Sistemik Hastalığı Öngörme ile İlgili Sonuçlar

Hastalar görüntüleme anında karaciğer dışında metastazı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayırıldı. Karaciğerdeki metastatik lezyonun özellikleri ile hastalığın sistemik yayılımı arasında bir korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

Başka metastazı olmayan hastalarla olan hastaların Vol, 10th, 25th, 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.6: Başka Metastazı olmayan hastalarla olan hastaların ölçümleri arasında karşılaştırmalar

BAŞKA METESTAZ	YOK	VAR	p*
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	17.92±29.56 5.49 (1.17-106.66)	18.37±49.22 4.86 (0.47-264.40)	0.887
10th	600.43±402.84 731.50 (0-1239.00)	600.20±436.50 520 00-0-1637.00)	0.887
25th	762.06±427.18 848.0 (0-1473.00)	804.37±399.75 807.0 (0-1761.00)	0.887
75th	1355.43±374.23 1437.5 (530.0-2129.0)	1300.86±288.51 1276.0 (935.0-1974.0)	0.265
90th	1646.37±445.01 1652.5 (744.0-2339.0)	1525.24±285.33 1477.0 (1055.0-2147.0)	0.227
Min	143.06±202.71 0 (0-614.0)	292.48±397.39 120.0 (0-1427.0)	0.261
Max	2178.81±611.47 2160.5 (1133.0-3369.0)	2060.65±735.16 1940.0 (1262.0-5474.0)	0.169
Mean	1081.40±322.82 1030.53 (454.66-1768.37)	1058.22±302.91 1007.80 (475.27-1861.49)	0.462
Median	1060.56±342.28 1034.0 (400-1799.0)	1039.41±347.83 982.0 (0-1863.0)	0.731
SD	410.07±195.68 342.89 (223.55-866.04)	348.43±157.62 323.91 (138.80-851.52)	0.355
Inhomogeneity	0.40±0.21 0.30 (0.20-0.84)	0.37±0.25 0.30 (0.08-1.28)	0.380
Skewness	0.05±0.80 0.33 (-1.34-1.39)	0.25±0.61 0.09 (-0.80-1.51)	0.722
Kurtosis	0.91±1.84 0.71 (-1.15-4.37)	0.36±1.78 -0.31 (-1.50-6.88)	0.420
Entropy	3.92±0.20 3.91 (3.40-4.31)	3.88±0.43 4.02 (2.47-4.43)	0.619

* Mann Whitney U test

4.3.3. Patoloji Sonucunu Öngörme ile İlgili Sonuçlar

ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların tek tümör Vol, 10th, 25th, 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.7: ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların tek tümör ölçümler arasında karşılaştırmaları

ER	NEGATİF	POZİTİF	p
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	6.14±3.39 5.39 (2.87-10.90)	19.39±44.79 4.81 (0.47-264.40)	0.893
10th	689.00±465.18 653.5 (210.0-1239.0)	591.63±420.87 712.0 (0-1637)	0.603
25th	1069.75±256.85 1028.0 (812.0-1411.0)	763.14±4087.87 807. 0 (0-1761.0)	0.118
75th	1525.50±209.74 1522.5 (1283.0-1774.0)	1300.24±321.91 1276.0 (530.0-2129.0)	0.118
90th	1722.75±230.70 1756.0 (1411.0-1968.0)	1553.24±358.36 1483.0 (7440.0-2339.0)	0.322
Min	207.00±291.33 105.0 (0-618.0)	242.51±346.02 43.0 (0-1427.0)	1.000
Max	2183.75±498.01 2144.5 (1630.0-2816.0)	2094.75±709.09 1964.0 (1133.0-5474.0)	0.525
Mean	1273.46±251.62 1275.09 (965.33-1578.0)	1046.26±306.58 1024.29 (454.66-1861.49)	0.108
Median	1273.75±241.45 1270.0 (982.0-1573.0)	1024.80±344.56 991.0 (0-1863.0)	0.075
SD	370.76±58.97 354.62 (322.97-450.83)	370.30±180.19 315.62 (138.80-866.04)	0.500
Inhomogeneity	0.30±0.08 0.30 (0.20-0.39)	0.39±0.24 0.30 (0.08-1.28)	0.715
Skewness	-0.34±0.69 -0.38 (-1.05-0.43)	0.23±0.67 0.30 (-1.34-1.51)	0.203
Kurtosis	1.24±2.19 0.64 (-0.68-4.37)	0.49±1.77 -0.31 (-1.50-6.88)	0.363
Entropy	4.01±0.11 4.01 (3.87-4.16)	3.88±0.38 3.99 (2.47-4.43)	0.715

* Mann Whitney U test

PR negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların Vol, 10th, 25th, 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.8: PR negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların ölçümler arasında karşılaştırmaları

PR	NEGATİF	POZİTİF	p
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	10.37±15.57 4.84 (0.47-64.13)	23.43±53.70 5.14 (0.83-264.40)	0.799
10th	631.72±429.68 678.50 (0-1239.0)	579.33±420.66 712 (0-1637.0	0.626
25th	818.66±433.43 839.0 (0-1473.0)	771.55±392.72 813.0 (0-1761.0)	0.660
75th	1359.55±402.21 1351.0 (530.0-2129.0)	1294.07±253.10 1246.0 (935.0-1974.0)	0.379
90th	1564.77±413.55 1558.0 (744.0-2320.0)	1570.66±309.68 1495.0 (1055.0-2339.0)	0.926
Min	214.72±333.27 0 (0-972.0)	288.77±347.64 120.0 (0-1427.0)	0.571
Max	1985.11±553.78 1953.5 (1133.0-3369.0)	2181.03±766.04 2030.0 (1445.0-5474.0)	0.487
Mean	1091.00±343.21 1072.20 (454.66-1768.37)	1050.10±285.36 1024.29 (475.27-1861.49)	0.517
Median	1091.77±360.46 1096.0 (400.0-1799.0)	1017.03±332.84 969.0 (0-1863.0)	0.465
SD	366.90±180.22 313.81 (138.80-851.52)	372.64±170.60 362.81 (140.34-866.04)	0.817
Inhomogeneity	0.36±0.19 0.29 (0.11-0.78)	0.40±0.26 0.30 (0.08-1.28)	0.871
Skewness	-0.003±0.74 -0.05 (-1.27-1.51)	0.30±0.63 0.37 (-1.34-1.47)	0.121
Kurtosis	0.54±1.80 -0.29 (-1.50-4.37)	0.57±1.83 -0.22 (-0.91-6.88)	0.871
Entropy	3.94±0.29 3.96 (3.34-4.36)	3.86±0.41 4.01 (2.47-4.38)	0.817

* Mann Whitney U test

HER2 negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların cm^3 cinsinden hacim değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). HER2 pozitif olan hastaların hacim değerleri daha büyüktü.

Tablo 4.9: HER2 negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların ölçümler arasında karşılaştırmaları

HER2	NEGATİF	POZİTİF	p
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	15.37±45.03 4.21 (0.47-264.40)	28.15±34.50 13.10 (1.38-106.66)	**0.047**
10th	602.17±421.27 712.0 (0-1637.0)	593.70±439.01 614.5 (0-1239.0)	0.968
25th	789.34±415.04 813.0 (0-1761.0)	794.10±390.23 759.0 (198.0-1411.0)	0.925
75th	1324.65±324.19 1283.0 (530.0-2129.0)	1304.9±313.67 1346.5 (759.0-1774.0)	0.989
90th	1574.31±348.43 1495.0 (744.0-2339.0)	1547.30±375.36 1560.5 (956.0-2031.0)	0.968
Min	262.28±366.77 43.0 (0-1427.0)	159.10±208.71 41.5 (0-579.0)	0.657
Max	2042.17±446.25 2012.0 (1202.0-3369.0)	2314.40±1226.49 1976.0 (1133.0-5474.0)	0.883
Mean	1068.92±307.53 1026.76 (454.66-1861.5)	1057.86±319.93 1004.9 (554.69-1578.0)	0.904
Median	1046.37±355.06 1011.0 (0-1863.0)	1048.90±309.68 968.0 (550.0-1573.0)	0.925
SD	371.10±179.07 323.91 (138.81-866.04)	367.69±155.93 342.89 (219.29-747.06)	0.968
Inhomogeneity	0.39±0.25 0.30 (0.08-1.28)	0.37±0.19 0.28 (0.20-0.81)	0.989
Skewness	0.19±0.69 0.30 (-1.34-1.51)	0.11±0.69 0.04 (-1.05-1.36)	0.799
Kurtosis	0.41±1.50 -0.22 (-1.50-4.18)	1.06±2.64 -0.19 (-0.95-6.88)	0.925
Entropy	3.86±0.38 3.90 (2.47-4.38)	4.01±0.29 4.03 (3.29-4.43)	0.189

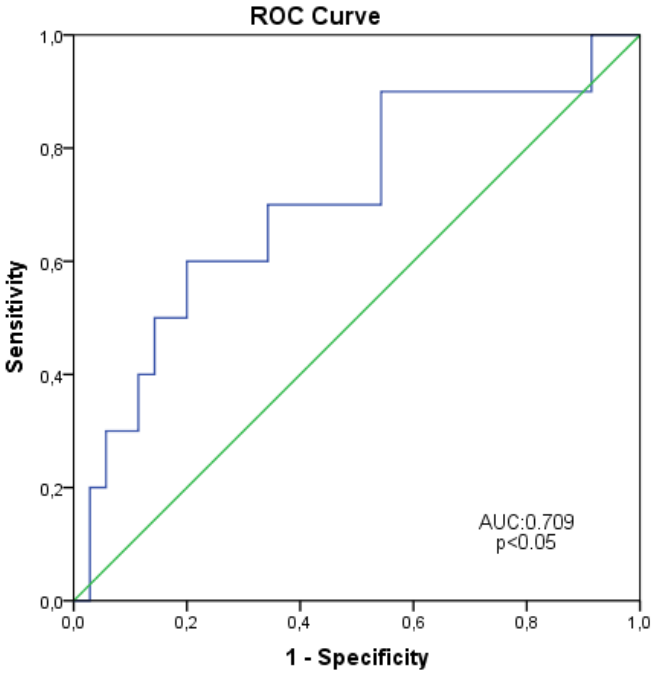
* Mann Whitney U test

HER2 pozitifliğini ayırt etmede hacim değerleri için hesaplanan eğri altında kaşan alan (AUC) anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası >5.83 cm^3 olarak bulundu.

Tablo 4.10: HER2 pozitifliğini ayırt etmede Vol değerlerinin ROC Analizi sonuçları

HER2 pozitifliği			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
VOL	0.709	0.098	0.516	0.901	0.046	>5.83

AUC: Area Under Curve
CI: Confidence Interval



Şekil 4.5: HER2 pozitifliği için hacim değerlerinin ROC eğrisi

4.3.4. Prognoz Öngörme ile İlişkili Verilerin Değerlendirilmesi

Bu bölümde olgu yaşının, lezyon sayısının ve karaciğerdeki hedef lezyondan yapılan ADC histogram ölçümlerinin tedavi yanıtları ve sağ kalımı ön görmedeki performansı değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı değerlendirmesinde cerrahi tedavi alan bir olgu ile RF ablasyon alan iki olgu değerlendirme dışı bırakılarak medikal tedavi yanıtı olarak değerlendirme çalışılmış, medikal tedavi rejimleri arasında ayrıma gidilmemiştir.

Medikal tedavi alan hastalardan takip görüntülerinde progresyon olan ve olmayanların ADC histogram ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.11: Medikal tedavi alan hastalarda Progresyon olmayan hastalarla olan hastaların tek tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

Progresyon	VAR	YOK	p*
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	25.09±59.36 6.64 (0.47-264.40)	4.82±4.40 3.41 (1.17-15.60)	0.088
10th	668.42±415.52 794.0 (0-1239.0)	423.06±337.40 467.0 (0-1135.0)	0.076
25th	853.42±362.25 938.0 (0-1436.0)	634.68±347.16 698.0 (0-1327.0)	0.056
75th	1288.52±246.07 1276.0 (935.0-1774.0)	1274.43±314.39 1274.0 (530.0-1891.0)	0.961
90th	1521.26±240.54 1477.0 (1055.0-1968.0)	1538.68±378.25 1517.0 (744.0-2147.0)	0.832
Min	300.26±370.46 43.0 (0-972.0)	138.62±173.47 64.0 (0-579)	0.422
Max	1965.68±278.48 1964.0 (1477.0-2550.0)	2002.87±497.19 1976.0 (1202.0-2844.0)	0.832
Mean	1072.64±286.53 1145.48 (475.27-1578.0)	972.69±235.34 968.76 (454.66-1501.18)	0.257
Median	1045.31±348.61 1135.0 (0-1573.0)	962.68±267.00 929.0 (400-1503.0)	0.271
SD	327.92±129.37 322.97 (138.80-611.85)	415.59±200.22 355.14 (219.29-851.52)	0.271
Inhomogeneity	0.35±0.27 0.29 (0.11-1.28)	0.44±0.21 0.37 (0.19-0.81)	0.082
Skewness	0.11±0.72 0.02 (-1.27-1.47)	0.17±0.62 0.31 (-1.34-1.39)	0.781
Kurtosis	0.64±1.79 -0.22 (-0.89-4.37)	0.12±1.32 -0.44 (-1.50-3.51)	0.385
Entropy	3.84±0.44 3.92 (2.47-4.31)	3.98±0.26 4.00 (3.37-4.36	0.612

* Mann Whitney U test

1 yıllık izlemde hayatta kalma analizi (Overall Survive Analizi) Univariate Cox Regresyon ile değerlendirildi. Anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.12: Birinci yılda hayatta olmaya göre ölçümler arasında karşılaştırmaları

	-2 Log Olasılık	Kapsamlı (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
		Ki-Kare	df	p	Ki-kare	df	p
VOL	56.167	2.490	1	.115	1.523	1	.217
10th	55.245	2.360	1	.124	2.445	1	.118
25th	54.899	2.686	1	.101	2.791	1	.095
75th	57.219	.480	1	.489	.471	1	.492
90th	57.690	.000	1	.991	.000	1	.991
Min	57.400	.313	1	.576	.290	1	.590
Max	56.861	1.074	1	.300	.829	1	.363
Mean	56.207	1.549	1	.213	1.483	1	.223
Median	56.331	1.320	1	.251	1.359	1	.244
SD	56.005	1.372	1	.241	1.685	1	.194
Inhomogeneity	57.583	.114	1	.736	.108	1	.743
Skewness	57.466	.223	1	.637	.224	1	.636
Kurtosis	55.925	2.187	1	.139	1.765	1	.184
Entropy	155.180	.576	1	.448	.535	1	.464

* Univariate Cox Regresyon

1 yıllık izlemde progresyonsuz sağ kalım olan ve olmayan hastaların 25. Persentil değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Progresyonsuz sağ kalım olan hastaların 25. Persentil histogram değerleri daha düşüktü.

Tablo 4.13: 1 yıllık izlemde progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları

	-2 Log Olasılık	Kapsamlı (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
		Ki-Kare	df	p	Ki-kare	df	p
VOL	155.484	.263	1	.608	.230	1	.631
10th	152.271	3.338	1	.068	3.444	1	.063
25th	150.569	4.879	1	.027	5.146	1	**.023**
75th	154.957	.761	1	.383	.758	1	.384
90th	155.462	.252	1	.616	.253	1	.615
Min	155.435	.291	1	.589	.280	1	.597
Max	154.705	1.120	1	.290	1.010	1	.315
Mean	152.674	3.094	1	.079	3.040	1	.081
Median	153.542	2.067	1	.150	2.173	1	.140
SD	154.766	.882	1	.348	.949	1	.330
Inhomogeneity	154.718	.899	1	.343	.996	1	.318
Skewness	155.375	.342	1	.559	.340	1	.560
Kurtosis	153.402	2.601	1	.107	2.312	1	.128
Entropy	155.180	.576	1	.448	.535	1	.464

*Univariate Cox regresyon analizi

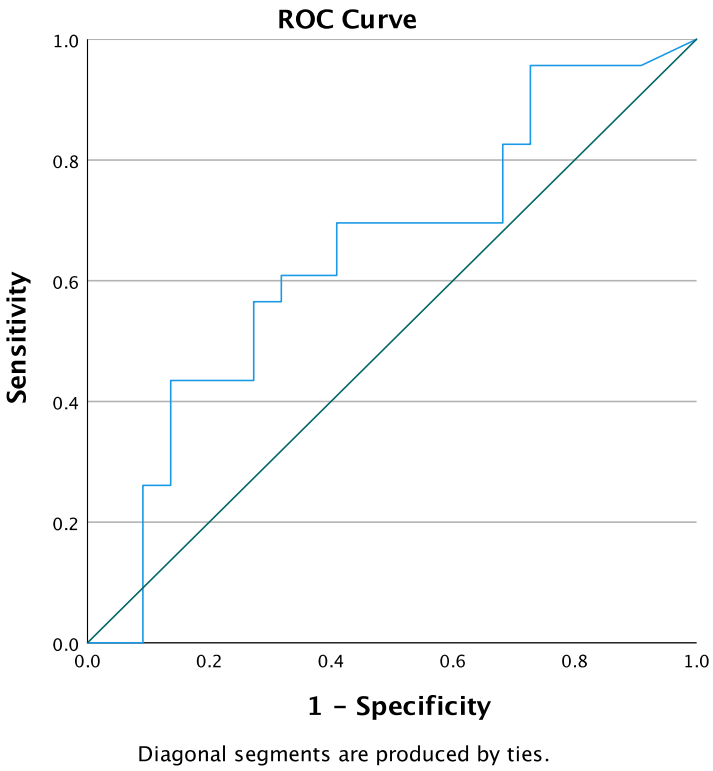
Tablo 4.14: 1 yıllık izlem için 'Hazard Ratio' ölçümleri

							HR için 95.0% CI	
	B	SE	Wald	df	p	HR	Alt	Üst
25th	.001	.001	4.780	1	**.029**	1.001	1.000	1.003

25. Persentil için yapılan ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.642 olarak bulunurken, en iyi kesim noktası 783.5 olarak değerlendirildi.

Tablo 4.15: Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım için 25. Persentil değerinin ROC analizi

			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
25. Persentil	0.642	0.084	0.477	0.807	0.023	< 783.5



Şekil 4.6: Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım için 25. Persenitl değerinin ROC grafiği

Hastaların ‘eksitus’ olma sebebinin başka metastazlara bağlı komplikasyonlar olabileceği öngörülerek karaciğer harici metastazı olan hastalar ekarte edilerek yalnızca karaciğerde metastazı olan hasta grubunda bir yıllık progresyonsuz sağ kalım araştırması yapıldı.

Bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan hastaların 10. Persentil, 25. Persentil, ortalama ve ortanca değerlerinindaha düşük olduğu ve farkın anlamlı düzeyde olduğu saptandı ($p<0.05$). Ayrıca ‘inhomogeneity’ değerinin bir yıllık sağ kalımı tamamlayanlarda daha yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$).

Tablo 4.16: İzole karaciğer metastazı olanlarda 1 yıllık izlemde progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları

	-2 Log Olasılık	Kapsamlı (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
		Ki-Kare	df	p	Ki-Kare	df	p
Hacim	27.332	.024	1	.878	.023	1	.880
10th	18.939	6.370	1	.012	8.416	1	**.004**
25th	20.047	6.044	1	.014	7.307	1	**.007**
75th	24.950	2.062	1	.151	2.404	1	.121
90th	26.503	.758	1	.384	.852	1	.356
Min	27.286	.071	1	.790	.068	1	.794
Max	27.353	.001	1	.969	.001	1	.969
Mean	21.920	5.161	1	.023	5.435	1	**.020**
Median	21.760	5.263	1	.022	5.594	1	**.018**
SD	26.285	.926	1	.336	1.069	1	.301
Inhomogeneity	21.355	3.497	1	.061	6.000	1	**.014**
Skewness	24.284	3.219	1	.073	3.071	1	.080
Kurtosis	26.168	1.237	1	.266	1.187	1	.276
Entropy	26.558	.880	1	.348	.797	1	.372

* Cox regresyon analizi

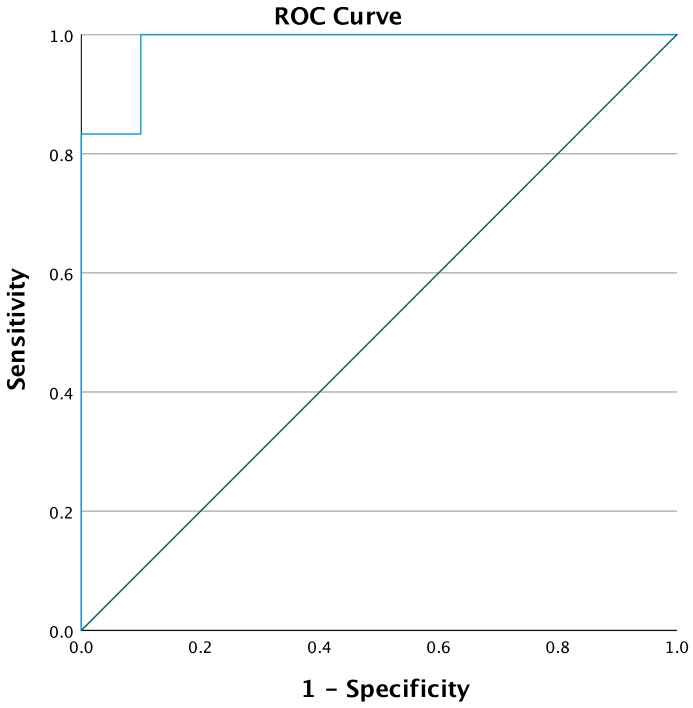
Tablo 4.17: İzole karaciğer metastazı olanlarda 1 yıllık izlemde progresyonsuz sağkalıma göre 'Hazard Ratio' ölçümleri

	B	SE	Wald	df	p	HR	HR için 95.0% CI	
							Alt	Üst
10th	.005	.002	5.037	1	.025	1.005	1.001	1.009
25th	.004	.002	4.912	1	.027	1.004	1.000	1.007
Ortalama	.003	.002	4.779	1	.029	1.003	1.000	1.006
Ortanca	.003	.001	4.865	1	.027	1.003	1.000	1.006
Inhomogeneity	-10.458	6.462	2.620	1	0.106	0	0	9.083

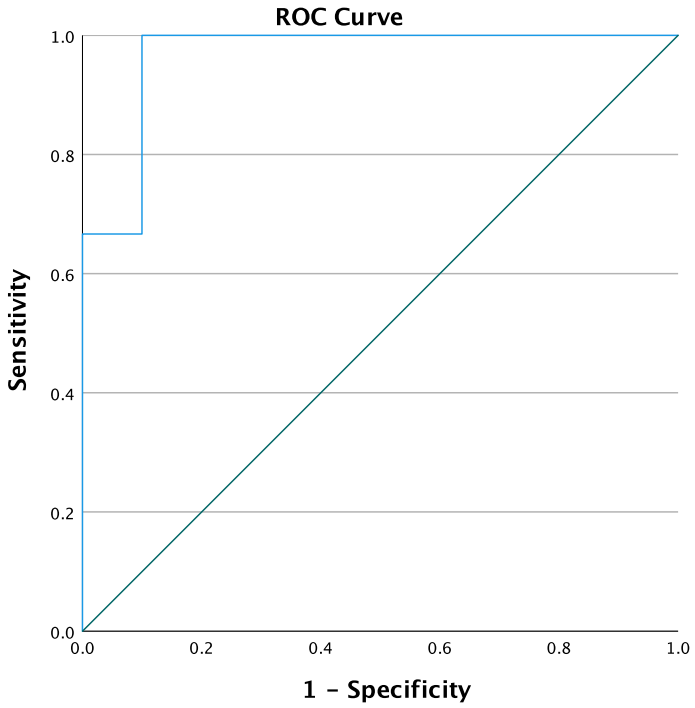
10. Persentil, 25. Persentil, ortalama, ortanca, inhomogeneity değerlerinin ROC analizi yapılarak duyarlılık ve özgüllüğüne bakıldı ve eğri altındaki alanlar ile en iyi kesim noktaları aşağıdaki tabloda sunuldu.

Tablo 4.18: Bir yıllık sağ kalım için anlamlı bulunan parametrelerin ROC analizi

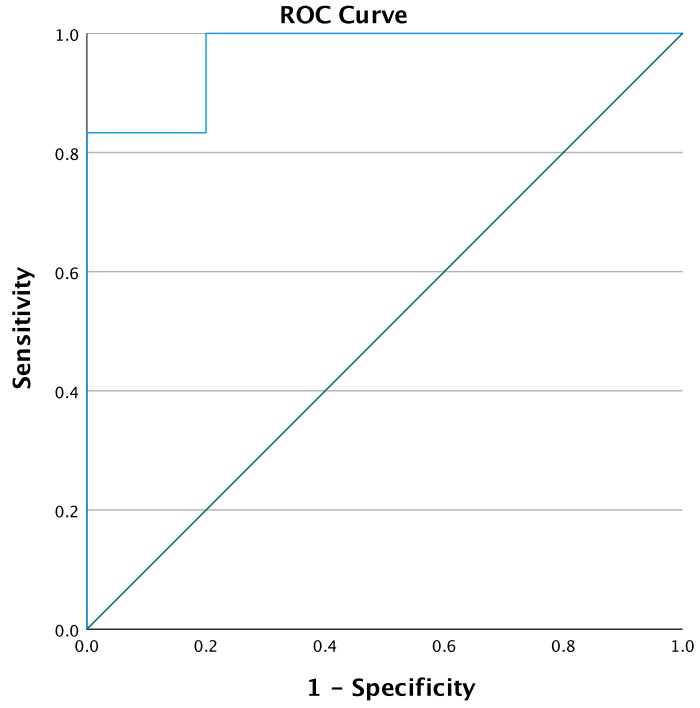
			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
10. Persentil	0.983	0.26	0.932	1.000	0.004	< 796.5
25. Persentil	0.967	0.41	0.886	1.000	0.007	<891.5
Mean	0.967	0.42	0.885	1.000	0.020	<1112.85
Median	0.967	0.42	0.885	1.000	0.018	<1168.50
Inhomogeneity	0.717	0.15	0.426	1.000	0.014	>0.384



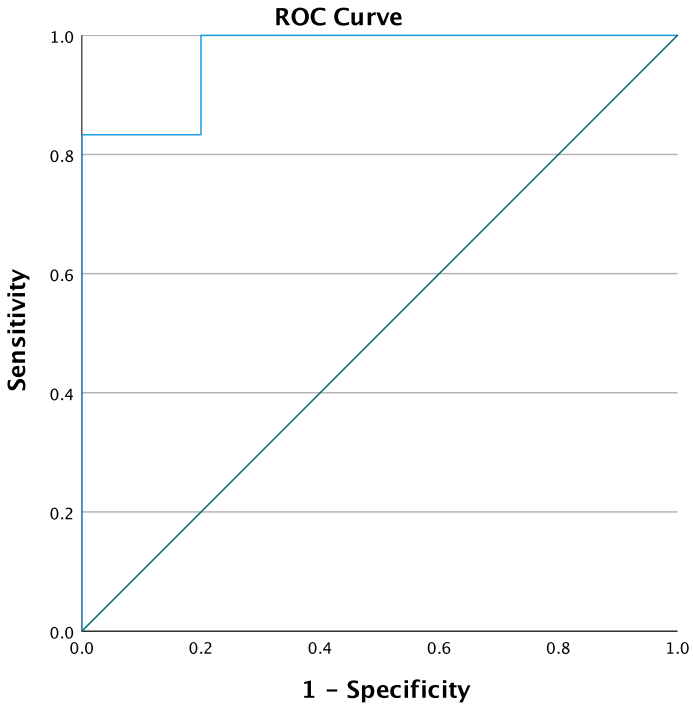
Şekil 4.7: 10.persentil ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi



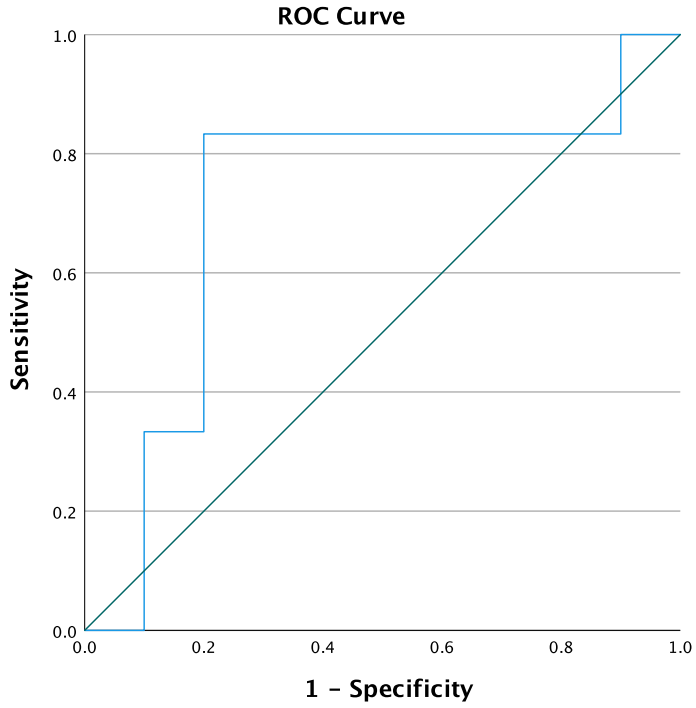
Şekil 4.8: 25.Persentil ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.9: Ortalama ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.10: Ortanca ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.11: Inhomogeneity ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi

4.3.5. Modelleme ile Çok Değişkenli Cox Regresyon Uygulaması

Bu bölümde geliştirilen radyolojik ve klinikoradyolojik istatistik modellerin sonuçları yer almaktadır.

Genel sağ kalım için geliştirilen ve tanı yaşı, 25. Persentil ADC değeri ile oluşturulan istatistik model 1 yıllık sağ kalımı ön görmekte anlamlıdır (p=0.02).

Tablo 4.19. 1 yıllık sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon model değerlendirmesi

-2 Log Olasılık	Toplam (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
	Ki-kare	df	p	Ki-kare	df	p
49.907	6.609	2	.037	7.783	2	.020

Tablo 4.20: 1 yıllık sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon modelinde değişken değerlendirmesi değerlendirmesi

	B	SE	Wald	df	p	HR	HR için 95.0% CI	
							Alt	Üst
Tanı yaşı	-.075	.037	4.115	1	.042	.928	.863	.997
25th	.002	.001	3.871	1	.049	1.002	1.000	1.004

Progresyonsuz sağ kalımı değerlendirmek için 25. Persentil ve inhomogeneity ile oluşturulan model bir yıllık izlemde progresyonsuz sağ kalım ile korele bulundu (p=0.022).

Tablo 4.21: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon model değerlendirmesi

-2 Log Olasılık	Overall (score)			Önceki Basamaktan Değişim		
	Ki-kare	df	Sig.	Ki-kare	df	Sig.
148.046	8.457	2	.015	7.669	2	.022

Tablo 4.22: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için Metot A ile çok değişkenli cox regresyon modelinde değişken değerlendirmesi

	B	SE	Wald	df	p	HR	HR için 95.0% CI	
							Alt	Üst
Inhomogeneity	2.622	1.556	2.842	1	.092	13.768	.653	290.350
25th	.003	.001	7.205	1	.007	1.003	1.001	1.005

4.3.6. Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Uyum Değerlendirmesi

Ölçümlerin Gözlemci içi uyumu anlamlı bulundu (tüm ölçümlerde gözlemci içi uyum saptandı).

Tablo 4.23: Ölçümlerin Gözlemci içi uyumu

Gözlemci içi uyum	ICC	p	95% Confidence Interval Lower Bound - Upper Bound	
Vol	0.990	<0.001	0.962	0.997
10th	0.998	<0.001	0.992	0.999
25th	0.995	<0.001	0.981	0.999
75th	0.971	<0.001	0.896	0.992
90th	0.947	<0.001	0.817	0.985
Min	0.771	0.002	0.351	0.933
Max	0.837	<0.001	0.504	0.953
Mean	0.986	<0.001	0.950	0.996
Median	0.998	<0.001	0.955	0.997
SD	0.970	<0.001	0.893	0.992
Inhomogeneity	0.992	<0.001	0.972	0.998
Skewness	0.732	0.003	0.269	0.920
Kurtosis	0.631	0.014	0.086	0.885
Entropy	0.524	0.040	-0.074	0.845

ICC: Intraclass correlation Coefficient

Ölçümlerin Gözlemciler arası uyumu anlamlı bulundu (tüm ölçümlerde gözlemciler arası uyum saptandı).

Tablo 4.24: Ölçümlerin gözlemciler arası uyumu

Gözlemciler arası uyum	ICC	p	95% Confidence Interval Lower Bound - Upper Bound	
Vol	0.980	<0.001	0.924	0.995
10th	0.983	<0.001	0.938	0.995
25th	0.995	<0.001	0.981	0.999
75th	0.930	<0.001	0.682	0.973
90th	0.900	<0.001	0.673	0.972
Min	0.503	0.048	-0.103	0.836
Max	0.813	0.001	0.446	0.946
Mean	0.983	<0.001	0.940	0.996
Median	0.985	<0.001	0.945	0.996
SD	0.891	<0.001	0.647	0.969
Inhomogeneity	0.956	<0.001	0.847	0.988
Skewness	0.733	0.003	0.271	0.920
Kurtosis	0.602	0.019	0.039	0.875
Entropy	0.827	<0.001	0.479	0.950

ICC: Intraclass correlation Coefficient

4.4. METOT B: KARACİĞERDEKİ ÇAPI BİR SANTİMETREDEN BÜYÜK BÜTÜN METASTATİK LEZYONLARIN SEGMENTASYONUYLA ELDE EDİLEN VERİLERİN SONUÇLARI

Bu bölümde yapılan ölçümler metot olarak tek lezyonu olan hastalarda aynıdır. Birden çok lezyonu olan hastalarda ise hastanın bütün lezyonları tek bir segmentasyon fırçasıyla işaretlenerek bütün lezyonların ortak verisi tek bütün bir lezyon gibi değerlendirilerek ele alınmıştır. Ölçüm standardizasyonunu sağlayabilmek adına subsantimetrik lezyonlar (çapı 1 cm'den küçük lezyonlar) dahil edilmemiştir.

4.4.1. Farklı Cihazlarla Yapılan Ölçümlerin Karşılaştırılması

Cihaz tipi 1.5 Tesla ile 3 Tesla olan hastaların Multiple tümör Vol, 10th, 25th, 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.25: Cihaz tipi 1.5 T ile 3 Tesla olan hastaların Multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

CİHAZ TİPİ	1.5 TESLA	3 TESLA	p*
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	34.45±76.78 6.53 (1.59-350.68)	66.36±132.48 11.25 (0.47-399.63)	0.318
10th	498.13±378.16 569.5 (0-1196.0)	473.00±359.81 513.0 (0-1204.0)	0.820
25th	732.95±415.48 802.5 (0-1473.0)	724.95±331.17 730.0 (0-1436.0)	0.601
75th	1400.27±423.64 1460.0 (449.0-2129.0)	1264.26±256.48 1266.0 (853.0-1773.0)	0.188
90th	1652.90±565.82 1702.0 (115.0-2380.0)	1532.86±324.18 1512.0 (1051.0-2339.0)	0.137
Min	87.31±197.76 0 (0-618.0)	112.13±225.54 0 (0-972.0)	0.487
Max	2479.45±798.45 2286.0 (1202.0-4095.0)	2508.26±1279.51 2084.0 (1502.0-7694.0)	0.625
Mean	1077.54±353.27 1072.20 (303.16-1768.37)	1009.84±247.65 996.96 (623.95-1543.91)	0.318
Median	1047.09±410.58 1085.5 (0-1799.0)	1007.08±252.32 973.0 (581.0-1552.0)	0.440
SD	476.38±186.35 409.06 (256.50-851.52)	410.99±166.95 373.80 (203.89-866.04)	0.256
Inhomogeneity	0.48±0.26 0.39 (0.25-1.28)	0.42±0.18 0.40 (0.15-0.84)	0.759
Skewness	0.20±0.55 0.34 (-1.27-1.17)	0.25±0.65 0.09 (-0.49-1.96)	0.570
Kurtosis	0.60±1.49 0.60 (-1.50-3.91)	0.84±2.20 -0.01 (-0.87-7.39)	0.964
Entropy	3.85±0.36 3.92 (2.47-4.18)	3.97±0.32 4.02 (3.23-4.38)	0.156

* Mann Whitney U test

4.4.2. Sistemik Hastalığı Öngörme ile İlgili Verilerin Değerlendirilmesi

Başka metastazı olmayan hastalarla olan hastaların Metot B ölçümlerine göre Vol, 10th, 25th, 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.26: Karaciğerden başka metastazı olmayan hastalarla olan hastaların Multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmalar

BAŞKA METESTAZ	YOK	VAR	
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	p*
Vol	38.61±97.99 5.51 (1.66-399.63)	57.46±115.53 10.76 (0.47-394.56)	0.569
10th	543.93±384.27 610.0 (0-1196.0)	452.93±356.63 372.0 (0-1204.0)	0.373
25th	733.37±431.83 808.0 (0-1473.0)	726.37±340.23 730.0 (0-1436.0)	0.767
75th	1348.81±388.20 1431.0 (449.0-2129.0)	1320.79±335.71 1266.0 (900.0-2093.0)	0.586
90th	1661.68±459.00 1651.5 (639.0-2339.0)	1552.86±459.61 1521.0 (115.0-2380.0)	0.325
Min	93.56±194.29 0 (0-614.0)	103.55±222.01 0 (0-972.0)	0.790
Max	2397.25±636.12 2399.5 (1202.0-3609.0)	2547.65±1240.84 2035.0 (1477.0-7694.0)	0.522
Mean	1064.85±337.73 1029.67 (303.16-1768.37)	1030.84±286.53 1002.71 (475.27-1549.91)	0.586
Median	1047.37±355.22 1027.5 (292.0-1799.0)	1015.20±330.33 997.0 (0-1552.0)	0.722
SD	442.37±184.56 366.39 (254.78-866.04)	443.30±177.24 398.34 (203.89-851.52)	0.943
Inhomogeneity	0.45±0.22 0.35 (0.22-0.84)	0.45±0.22 0.40 (0.15-1.28)	0.610
Skewness	0.13±0.54 0.38 (-1.27-0.83)	0.28±0.63 0.10 (-0.49-1.96)	0.962
Kurtosis	0.69±1.40 0.60 (-1.15-3.91)	0.74±2.11 -0.01 (-1.50-7.43)	0.652
Entropy	3.92±0.22 3.92 (3.40-4.31)	3.91±0.40 3.99 (2.47-4.38)	0.441

* Mann Whitney U test

ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör 25th değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). ER pozitif olan hastaların 25. Persentil değerleri daha düşüktü. ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör 75. Persentil değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). ER pozitif olan hastaların 75. Persentil değerleri daha düşüktü. ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör 90. Persentil değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). ER pozitif olan hastaların 90. Persentil değerleri daha düşüktü.

ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör Max değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). ER pozitif olan hastaların Max değerleri daha düşüktü. ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların Multiple tümör Mean değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). ER pozitif olan hastaların Mean değerleri daha düşüktü. ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör Median değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). ER pozitif olan hastaların Median değerleri daha düşüktü. ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların Multiple tümör Vol, 10th, Min, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.27: ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların Multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

ER	NEGATİF	POZİTİF	p
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	106.82±163.89 36.86 (2.87-350.68)	45.29±103.32 9.93 (0.47-399.63)	0.250
10th	772.75±280.15 886.5 (256.0-962.0)	457.24±362.74 518.0 (0-1204.0)	0.069
25th	1077.75±226.66 1111.0 (771.0-1318.0)	694.82±365.73 737.0 (0-1473.0)	**0.026**
75th	1688.75±146.99 1700.0 (1530.0-1825.0)	1295.82±346.29 1266.0 (449.0-2129.0)	**0.013**
90th	2056.25±264.15 2048.5 (1748.0-2380.0)	1546.21±448.33 1530.0 (115.0-2358.0)	**0.015**
Min	154.50±309.00 0 (0-618.0)	94.68±202.97 0 (0-972.0)	0.954
Max	3311.75±901.15 3569.5 (2013.0-4095.0)	2414.41±1049.33 2089.0 (1202.0-7694.0)	**0.046**

Tablo 4.27: (Devamı) ER negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların Multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

Mean	1386.25±174.03 1408.92 (1177.55-1549.61)	1009.44±292.11 996.96 (303.16-1768.37)	**0.008**
Median	1331.50±162.25 1309.0 (1160.0-1548.0)	996.90±334.35 983.0 (0-1799.0)	**0.026**
SD	536.14±146.67 577.69 (329.94-659.23)	433.87±179.44 369.96 (203.89-866.04)	0.203
Inhomogeneity	0.039±0.12 0.37 (0.25-0.56)	0.46±0.22 0.40 (0.15-1.28)	0.773
Skewness	0.36±0.38 0.30 (0.03-0.81)	0.21±0.62 0.18 (-1.27-1.96)	0.475
Kurtosis	0.83±1.17 0.94 (-0.62-2.13)	0.71±1.94 0.07 (-1.50-7.43)	0.525
Entropy	4.03±0.12 4.04 (3.90-4.16)	3.90±0.35 3.93 (2.48-4.38)	0.631

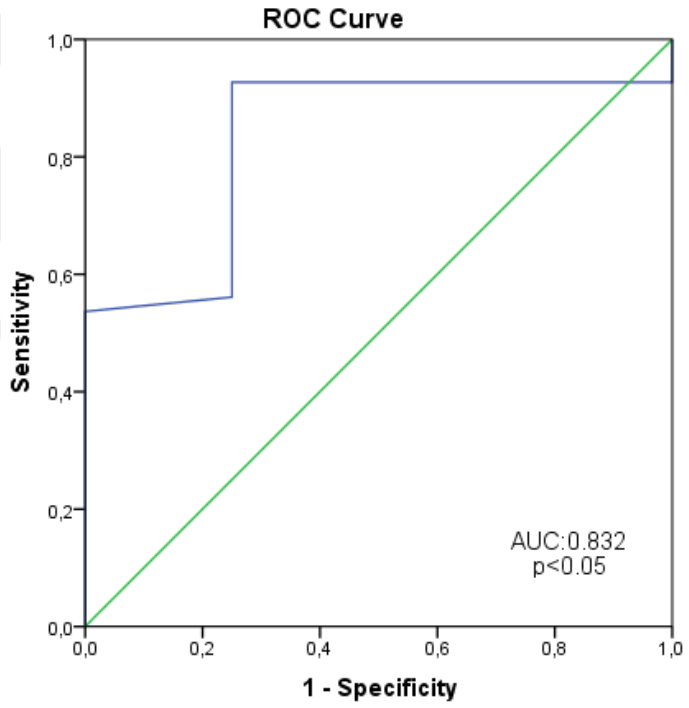
*Mann-Whitney U test

ER pozitifliğini ayırt etmede Multiple tümör 25th değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <1095olarak bulundu. ER pozitifliğini ayırt etmede Multiple tümör 75th değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <1516 olarak bulundu. ER pozitifliğini ayırt etmede multiple tümör 90th değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <1713 olarak bulundu. ER pozitifliğini ayırt etmede multiple tümör MAX değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <3486 olarak bulundu. ER pozitifliğini ayırt etmede multiple tümör Mean değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <1159 olarak bulundu. ER pozitifliğini ayırt etmede multiple tümör Median değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <1156.5 olarak bulundu.

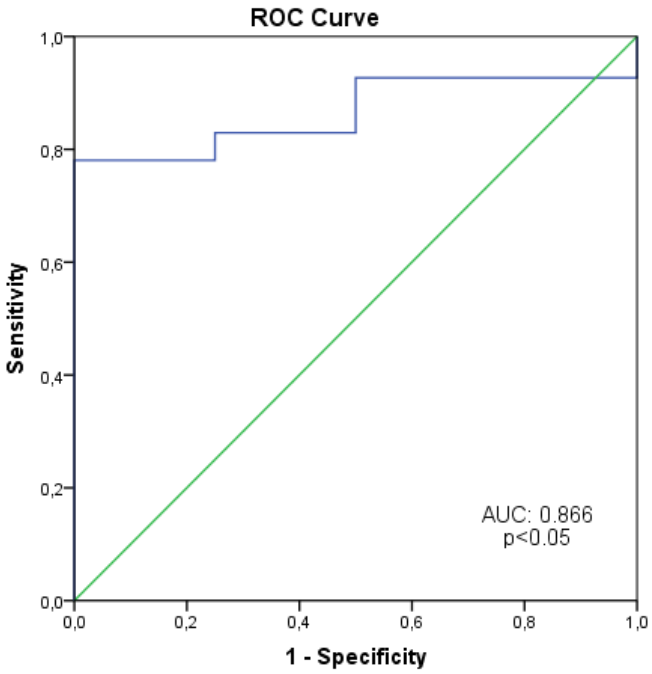
Tablo 4.28: ER pozitifliğini ayırt etmede multiple tümör değerlerinin ROC Analizi sonuçları

ER pozitifliği			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
25th	0.832	0.093	0.650	1.000	0.030	<1095.0
75th	0.866	0.057	0.755	0.977	0.017	<1516.0
90th	0.860	0.068	0.726	0.993	0.019	<1713.0
Max	0.802	0.125	0.556	1.000	0.048	<3486.0
Mean	0.884	0.058	0.771	0.997	0.012	<1159.0
Median	0.835	0.063	0.712	0.958	0.028	<1156.5

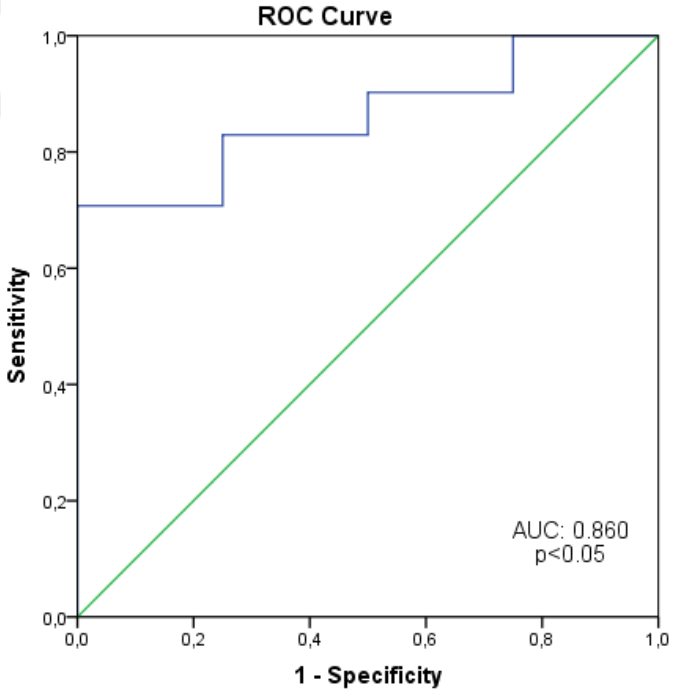
AUC: Area Under Curve
CI: Confidence Interval



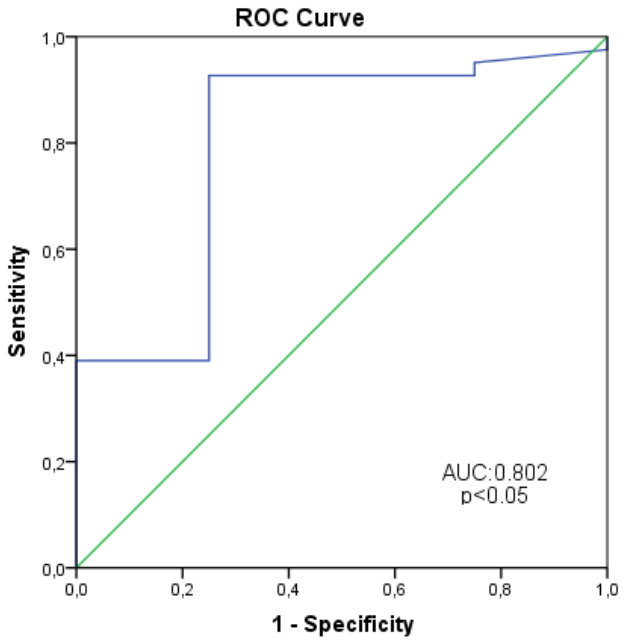
Şekil 4.12: ER pozitifliği için multiple tümör 25th değerlerinin ROC eğrisi



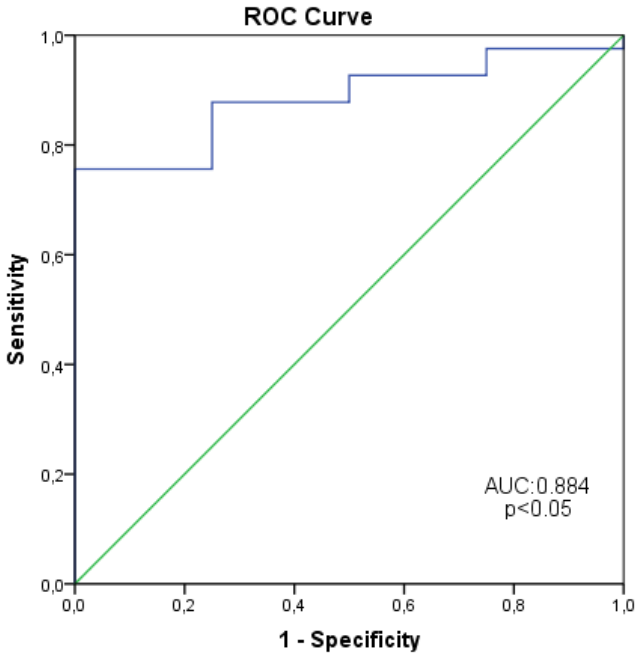
Şekil 4.13: ER pozitifliği için multiple tümör 75th değerlerinin ROC eğrisi



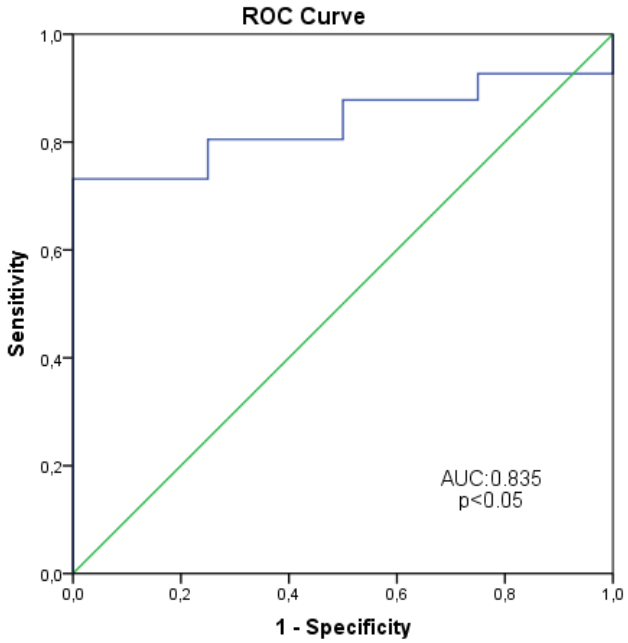
Şekil 4.14: ER pozitifliği için multiple tümör 90th değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 4.15: ER pozitifliği için multiple tümör Max değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 4.16: ER pozitifliği için multiple tümör Mean değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 4.17: ER pozitifliği için multiple tümör Median değerlerinin ROC eğrisi

PR negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların Multiple tümör Vol, 10th, 25th, 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, SD, Inhomogeneity, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.29: PR negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

PR	NEGATİF	POZİTİF	p
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	32.60±81.11 9.66 (0.47-350.68)	62.87±123.98 10.40 (1.66-399.63)	0.660
10th	544.11±427.90 586.0 (0-1204.0)	446.07±318.95 518.0 (0-1096)	0.464
25th	793.33±432.85 817.5 (0-1473.0)	685.88±323.98 737.0 (0-1369.0)	0.348
75th	1426.55±433.76 1448.0 (449.0-2129.0)	1266.88±273.89 1202.0 (900.0-1825.0)	0.115
90th	1611.72±574.51 1659.0 (115-2358)	1578.11±370.76 1530.0 (1027.0-2380.0)	0.360
Min	146.05±273.98 0 (0-972.0)	69.29±152.86 0 (0-614.0)	0.469

Tablo 4.29: (Devamı) PR negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

Max	2350.72±757.67 2048.5 (1202.0-4095.0)	2589.81±1225.34 2181.0 (1477.0-7694.0)	0.539
Mean	1116.90±354.38 1118.47 (303.16-1768.37)	993.63±257.38 963.80 (475.27-1543.91)	0.126
Median	1124.88±373.33 1137.0 (292.0-1799.0)	961.14±297.40 921.0 (0-1552.0)	0.105
SD	438.70±195.83 366.33 (237.37-851.52)	445.80±168.48 373.80 (203.89-866.04)	0.594
Inhomogeneity	0.43±0.21 0.37 (0.15-0.84)	0.47±0.23 0.40 (0.21-1.28)	0.398
Skewness	0.05±0.55 0.03 (-1.27-1.17)	0.35±0.60 0.33 (-0.49-1.96)	0.138
Kurtosis	0.46±1.57 -0.28 (-1.50-3.91)	0.90±2.06 0.28 (-0.91-7.43)	0.578
Entropy	3.96±0.26 3.94 (3.37-4.37)	3.88±0.39 3.97 (2.47-4.38)	0.862

* Mann Whitney U test

HER2 negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör hacim değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). HER2 pozitif olan hastaların hacim değerleri daha büyüktü.

Tablo 4.30: HER2 negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

HER2	NEGATİF	POZİTİF	p
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	38.48±88.76 7.72 (0.47-394.56)	93.74±159.78 20.19 (3.45-399.63)	**0.031**
10th	521.37±362.53 568.0 (0-1204.0)	359.00±363.33 273 (0-962.0)	0.262
25th	724.34±387.34 771.0 (0-1473.0)	744.70±322.22 733.5 (198.0-1318.0)	0.925
75th	1307.31±347.22 1268.0 (449.0-2129.0)	1412.80±370.97 1453.5 (853.0-2093.0)	0.527
90th	1550.14±464.36 1530.0 (115.0-2380.0)	1736.50±421.06 1806.5 (1051.0-2358.0)	0.274
Min	126.20±232.19 0 (0-972.0)	8.80±26.24 0 (0-83.0)	0.208

Tablo 4.30: (Devamı) HER2 negatif olan hastalarla pozitif olan hastaların multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmaları

Max	2303.34±666.51 2084.0 (1202.0-4095.0)	3162.10±1781.84 2697.0 (1563.0-7694.0)	0.154
Mean	1030.47±309.09 1025.04 (303.16-1768.37)	1086.56±288.45 1052.37 (632.95-1549.61)	0.657
Median	1010.62±346.06 998.0 (0-1799.0)	1082.70±306.68 1006.5 (581.0-1548.0)	0.657
SD	418.38±165.69 367.03 (203.89-866.04)	528.99±200.54 493.22 (254.78-783.35)	0.111
Inhomogeneity	0.44±0.23 0.39 (0.15-1.28)	0.49±0.17 0.51 (0.28-0.81)	0.338
Skewness	0.23±0.63 0.18 (-1.27-1.96)	0.22±0.49 0.22 (-0.37-1.11)	0.925
Kurtosis	0.67±1.96 0.21 (-1.50-7.43)	0.89±1.59 0.84 (-0.91-3.40)	0.492
Entropy	3.89±0.35 3.96 (2.47-4.38)	3.99±0.29 3.98 (3.72-4.37)	0.443

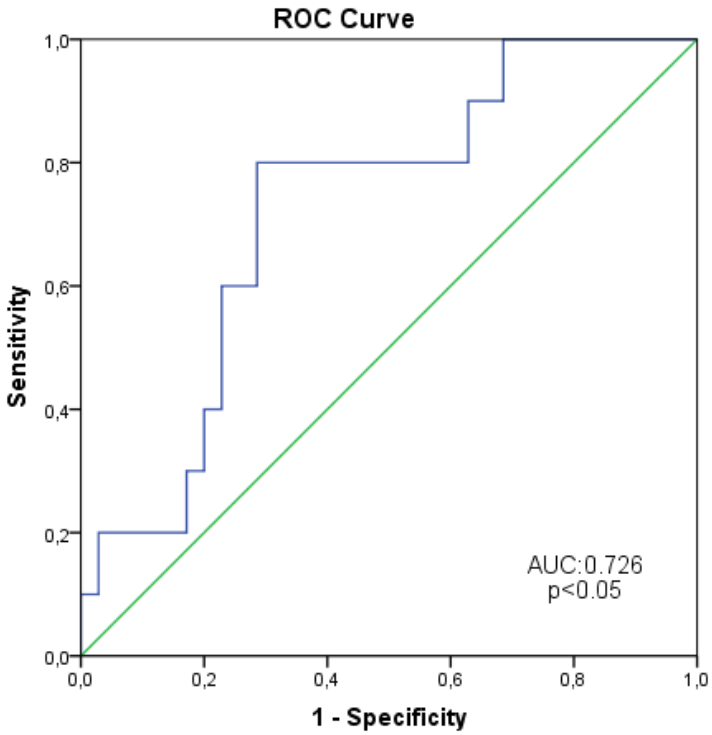
* Mann Whitney U test

HER2 pozitifliğini ayırt etmede multiple tümör hacim değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası >11.35 olarak bulundu.

Tablo 4.31: HER2 pozitifliğini ayırt etmede Vol değerlerinin ROC Analizi sonuçları

HER2 pozitifliği			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
VOL	0.726	0.085	0.560	0.892	0.031	>11.35

AUC: Area Under Curve
CI: Confidence Interval



Şekil 4.18: HER2 pozitifliği için Multiple tümör hacim (VOL) değerlerinin ROC eğrisi

4.4.4. Prognoz Öngörme ile İlişkili Verilerin Değerlendirilmesi

Progresyon olmayan hastalarla olan hastaların Multiple tümör SD değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Progresyon olan hastaların SD değerleri daha düşüktü. Progresyon olmayan hastalarla olan hastaların multiple tümör lnhomogenity değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Progresyon olan hastaların Inhomogeneity değerleri daha düşüktü. Progresyon olmayan hastalarla olan hastaların Multiple tümör Vol, 10th, 25th 75th, 90th,Min, Max, Mean, Median, Skewness, Kurtosis ve Entropy değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.32: Progresyon olmayan hastalarla olan hastaların Multiple tümör ölçümler arasında karşılaştırmaları

Progresyon	VAR	YOK	p*
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	37.55±87.96 10.58 (0.47-394.56)	14.42±18.70 4.20 (1.59-67.07	0.357
10th	596.80±391.40 696.5 (0-1204.0)	363.94±340.72 372.0 (0-1096.0)	0.074
25th	819.15±372.90 829.0 (0-1473.0)	630.47±364.58 708.0 (0-1369.0)	0.117
75th	1297.90±319.80 1253.0 (900.0-2129.0)	1359.29±403.49 1404.0 (449.0-2093.0)	0.478
90th	1534.30±317.28 1481.0 (1027.0-2320.0)	1681.52±466.30 1640.0 (639.0-2380.0)	0.158
Min	156.20±263.96 0 (0-927.0)	39.70±103.06 0 (0-365.0)	0.209
Max	2195.35±550.98 2052.0 (1477.0-3609.0)	2471.11±757.40 2340.0 (1202.0-4095.0)	0.198
Mean	1057.39±327.93 1044.09 (475.27-1768.37)	1015.91±304.80 991.89 (303.16-1543.91)	0.684
Median	1036.90±385.30 1060.5 (0-1799.0)	1003.47±312.75 973.0 (292.0-1552.0)	0.775
SD	372.10±106.43 361.69 (203.89-611.85)	506.85±197.22 448.16 (256.55-851.52)	**0.042**
Inhomogeneity	0.40±0.24 0.30 (0.15-1.28)	0.52±0.19 0.41 (0.25-0.84)	**0.015**
Skewness	0.10±0.76 -0.01 (-1.27-1.96)	0.25±0.43 0.30 (-0.49-1.11)	0.133
Kurtosis	0.97±2.36 -0.06 (-0.89-7.43)	0.17±1.09 0.21 (-1.50-2.17)	0.460
Entropy	3.89±0.42 4.0 (2.47-4.31)	3.99±0.23 3.97 (3.37-4.38)	0.775

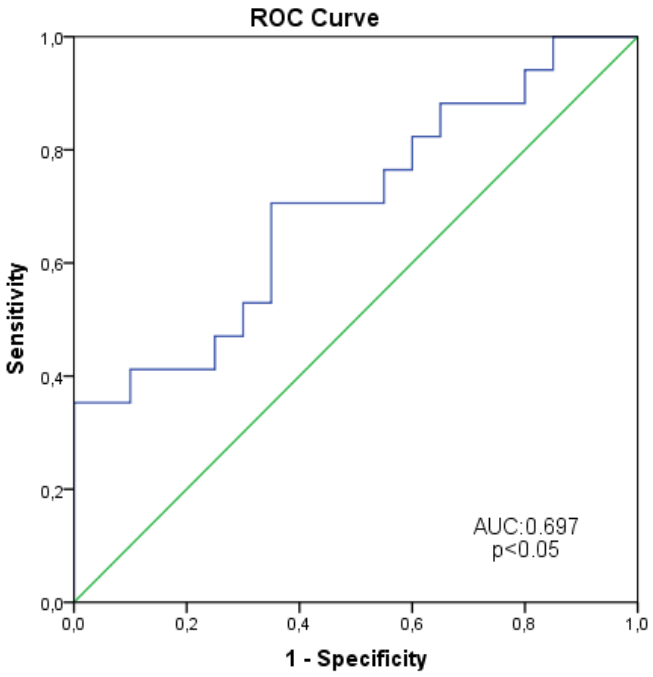
* Mann Whitney U test

Progresyonu ayırt etmede Multiple tümör SD değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <371.88 olarak bulundu. Progresyonu ayırt etmede Multiple tümör Inhomogeneity değerleri için hesaplanan AUC anlamlı bulundu ($p<0.05$). En iyi kesim noktası <0.31 olarak bulundu.

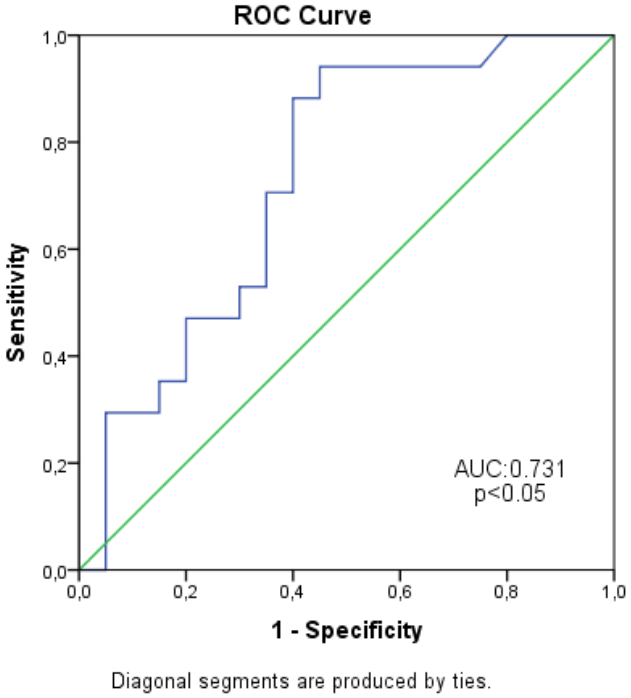
Tablo 4.33: Progresyonu ayırt etmede Multiple tümör SD, Inhomogeneity değerlerinin ROC Analizi sonuçları

			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
SD	0.697	0.088	0.525	0.869	0.041	<371.88
Inhomogeneity	0.731	0.084	0.567	0.895	0.017	<0.31

AUC: Area Under Curve
CI: Confidence Interval



Şekil 4.19: Progresyon için Multiple tümör SD değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 4.20: Progresyon için Multiple tümör Inhomogeneity değerlerinin ROC eğrisi

Bir yıllık sağ kalım (overall survive) analizinde tüm metastatik lezyonlardan yapılan hacim ölçümünde toplam karaciğer metastatik tümöral hacmi daha yüksek olan hastaların bir yıllık sağ kalım beklentisi daha düşüktü (p<0.040).

Tablo 4.34: Birinci yıllık izlemde sağkalıma göre multiple tümör ölçümleri arasında karşılaştırmalar

	-2 Log Olasılık	Kapsamlı (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
		Ki-Kare	df	p	Ki-kare	df	p
VOL	53.475	6.717	1	.010	4.215	1	**.040**
10th	56.413	1.324	1	.250	1.277	1	.258
25th	55.913	1.776	1	.183	1.777	1	.183
75th	57.332	.365	1	.546	.358	1	.549
90th	57.631	.059	1	.808	.059	1	.808
Min	57.676	.015	1	.903	.014	1	.904
Max	55.866	2.748	1	.097	1.824	1	.177
Mean	56.603	1.119	1	.290	1.087	1	.297
Median	56.489	1.174	1	.279	1.201	1	.273
SD	57.498	.183	1	.669	.192	1	.661
Inhomogeneity	55.950	1.412	1	.235	1.740	1	.187
Skewness	57.534	.161	1	.688	.156	1	.693
Kurtosis	56.889	.955	1	.328	.801	1	.371
Entropy	57.678	.012	1	.913	.012	1	.914

* Univariate Cox Regresyon

Tablo 4.35: Hacim değeri için yapılan 'Hazard Ratio' analizi

	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI for Exp(B)	
							Alt	Üst
TL-Vol	.005	.002	5.350	1	.021	1.005	1.001	1.008

Bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı ön görmede 10. ve 25. Persentil değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). 1 yıllık progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan grubun 10. Ve 25. Persentil değerleri daha düşük, inhomogeneity değeri ise daha yüksekti.

Tablo 4.36: Progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları

	-2 Log Olasılık	Kapsamlı (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
		Ki-Kare	df	p	Ki-kare	df	p
VOL	153.413	3.168	1	.075	2.302	1	.129
10th	151.662	4.116	1	.042	4.053	1	**.044**
25th	151.471	4.137	1	.042	4.244	1	**.039**
75th	155.712	.003	1	.956	.003	1	.956
90th	155.553	.162	1	.687	.162	1	.688
Min	155.317	.427	1	.514	.398	1	.528
Max	155.208	.549	1	.459	.507	1	.477
Mean	154.688	1.025	1	.311	1.027	1	.311
Median	154.933	.763	1	.382	.782	1	.377
SD	153.277	2.198	1	.138	2.437	1	.118
Inhomogeneity	153.171	2.200	1	.138	2.544	1	.111
Skewness	154.284	1.313	1	.252	1.430	1	.232
Kurtosis	154.750	1.091	1	.296	.964	1	.326
Entropy	155.550	.173	1	.677	.165	1	.685

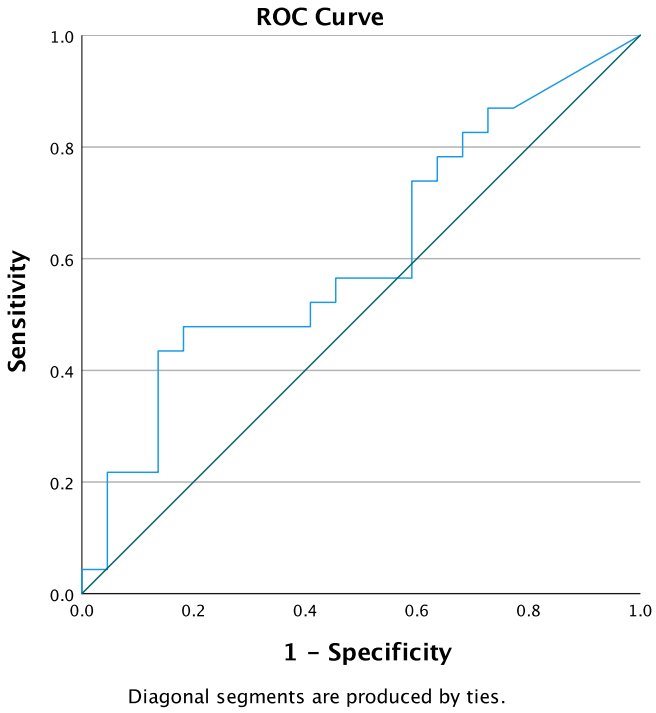
Tablo 4.37: 10. ve 25. Persentil için 'Hazard Ratio' ölçümleri

	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI	
							Lower	Upper
10th	.001	.001	3.994	1	.046	1.001	1.000	1.002
25th	.001	.001	4.114	1	.043	1.001	1.000	1.002

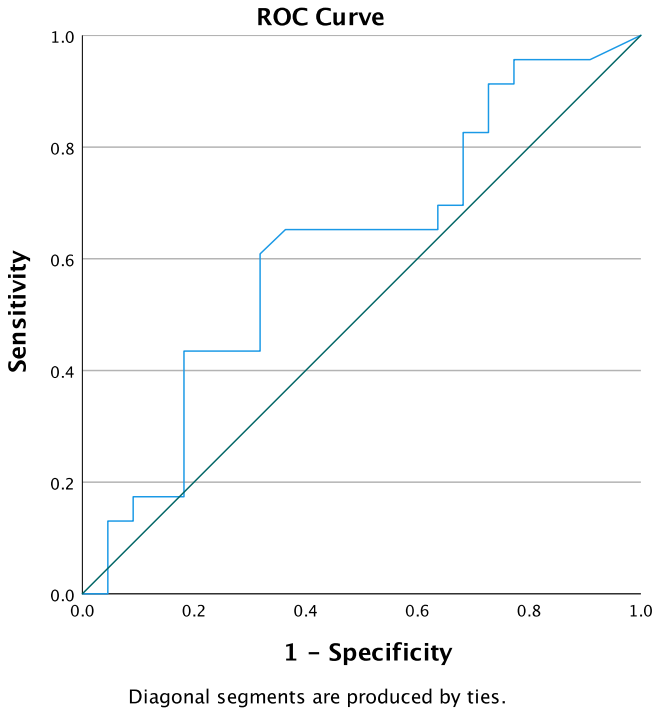
Tablo 4.38: Progresyonsuz sağ kalım ile ROC eğrisi ilişkisi

			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
10.Persentil	0.610	0.085	0.443	0.777	0.044	>562.5
25. Persentil	0.618	0.085	0.450	0.785	0.039	>765.5

Progresyonsuz sağ kalım ile tüm tümörler ADC histogram verileri arasında analmlı çıkan parametrelerin ROC eğrileri çalışılarak aşağıdaki Şekillerde sunuldu.



Şekil 4.21: 10. Persentil ve progresyonsuz sağ kalım ilişkisi



Şekil 4.22: 25. Persentil ve progresyonsuz sağ kalım ilişkisi

Karaciğer dışında metastazı olmayan olgularda Metot B ile yapılan ölçümler ile progresyonsuz sağ kalım ilişkisi değerlendirildi. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan hastaların 10. ve 25. Persentil değerlerinin daha düşük olduğu izlendi ($p<0.01$). Ayrıca bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan hastaların ortalama ve ortanca değerlerinin daha düşük olduğu izlendi ($p<0.05$). Diğer parametrelerde ise bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan hastaların 'inhomogeneity' ($p=0.005$) ve 'skewness' ($p=0.016$) değerlerinin daha yüksek olduğu izlendi.

Tablo 4.39: Karaciğer dışında metastazı olmayanlarda progresyonsuz sağkalıma göre ölçümler arasında karşılaştırmaları

	-2 Log Olasılık	Kapsamlı (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
		Ki-Kare	df	p	Ki-Kare	df	p
VOL	27.354	.000	1	.992	.000	1	.992
10th	18.278	6.755	1	.009	9.076	1	**.003**
25th	19.623	6.022	1	.014	7.731	1	**.005**
75th	24.899	2.012	1	.156	2.455	1	.117
90th	26.502	.721	1	.396	.853	1	.356
Min	27.197	.166	1	.683	.157	1	.692
Max	27.310	.044	1	.833	.045	1	.833
Mean	21.974	4.555	1	.033	5.381	1	**.020**
Median	21.832	4.828	1	.028	5.523	1	**.019**
SD	26.253	.962	1	.327	1.102	1	.294
Inhomogeneity	19.290	4.393	1	.036	8.064	1	**.005**
Skewness	21.562	6.733	1	.009	5.792	1	**.016**
Kurtosis	24.421	3.210	1	.073	2.934	1	.087
Entropy	26.902	.480	1	.488	.453	1	.501

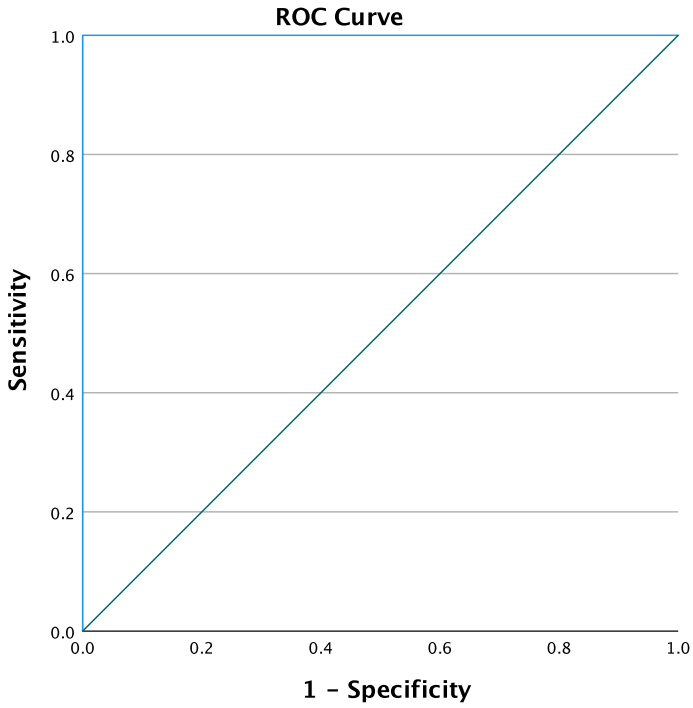
*Cox regresyon testi

Tablo 4.40: İzole Karaciğer Metastazlı Hastalarda 'Hazard Ratio' Ölçümleri

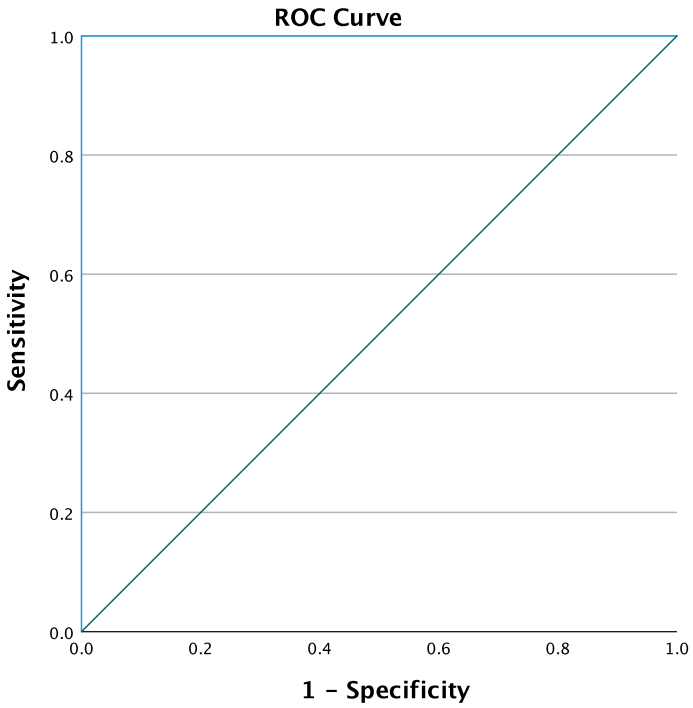
	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI	
							Lower	Upper
10th	.005	.002	5.557	1	.018	1.005	1.001	1.009
25th	.004	.002	5.047	1	.025	1.004	1.001	1.007
Ortalama	.003	.002	4.625	1	0.32	1.003	1.000	1.006
Ortanca	.003	.001	4.740	1	.029	1.003	1.000	1.006
Inhomogeneity	-14.277	8.171	3053	1	.081	0	0	5.688
Skewness	-1.901	.816	5.425	1	.020	0.149	0.030	0.740

Tablo 4.41: Karaciğerde izole metastazı olan hastaların Metot b ile ölçümleri ile bir yıllık sağ kalımlarının ROC analizleri

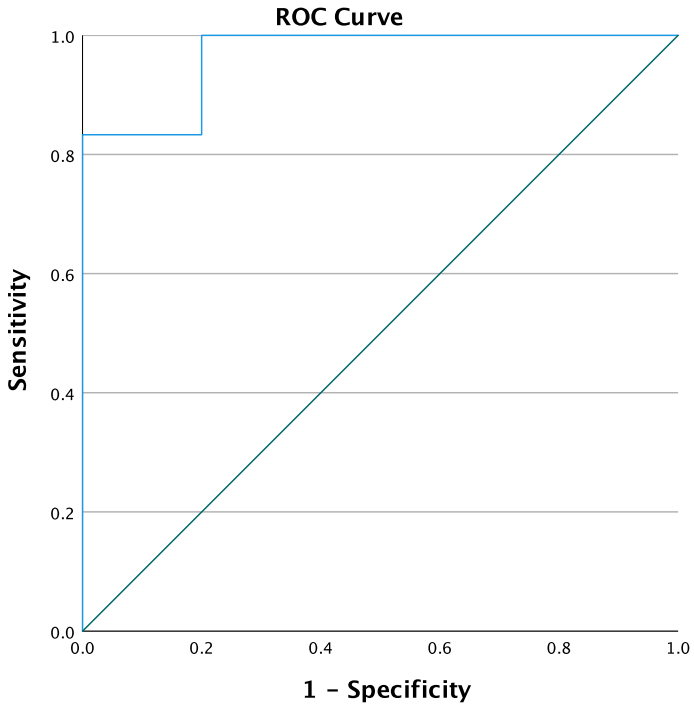
			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	**p**	Threshold
10.Persentil	1.000	0.0	1.000	1.000	0.003	<700.0
25. Persentil	1.000	0.0	1.000	1.000	0.005	<901.5
Mean	0.967	0.42	0.885	1.000	0.020	<1186.91
Median	0.967	0.42	0.885	1.000	0.019	<1177.5
Inhomogeneity	0.850	0.10	0.657	1.000	0.005	>0.38
Skewness	0.667	0.14	0.394	0.939	0.016	>0.38



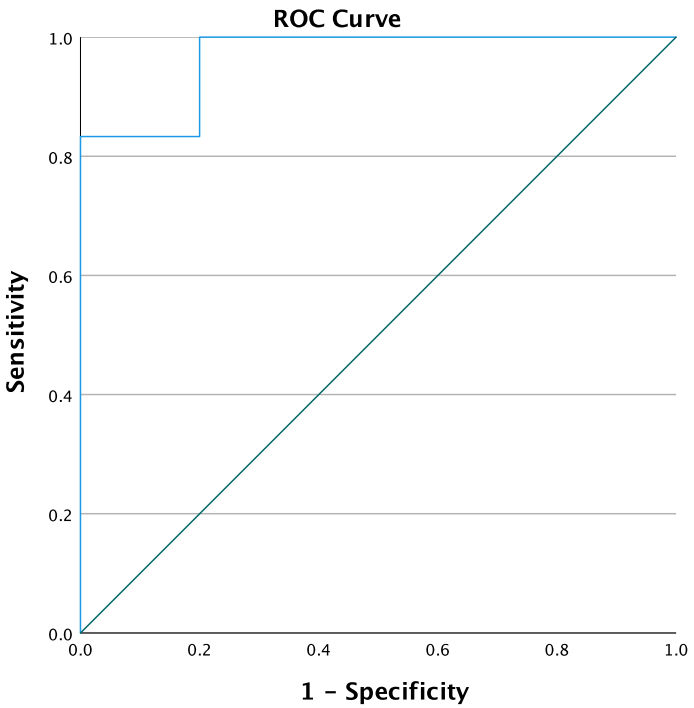
Şekil 4.23: 10. Persentil ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği



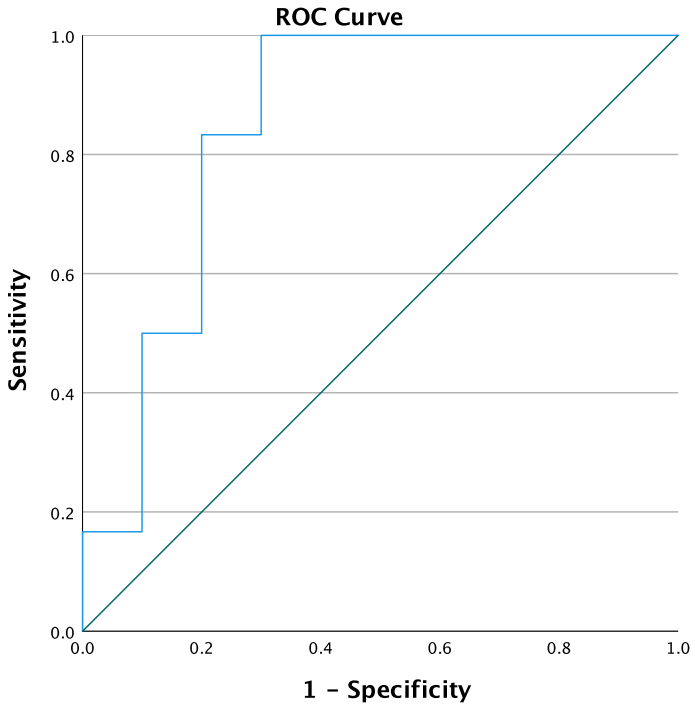
Şekil 4.24: 25. Persentil ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği



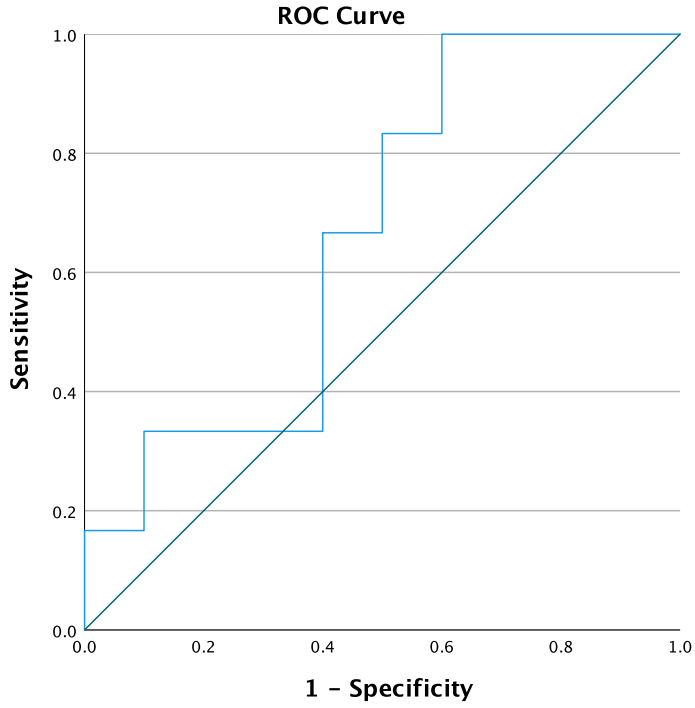
Şekil 4.25: Ortalama ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği



Şekil 4.26: Ortanca ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği



Şekil 4.27: Inhomogeneity ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği



Şekil 4.28: Inhomogeneity ile karaciğerde izole metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği

4.4.5. Modelleme ile Çok Değişkenli Cox Regresyon Uygulaması

Bu bölümde Metot B ile yapılan ölçümlerde çoklu değişken kullanılarak elde olunan cox regresyon analizleri ele alınmaktadır.

Genel olarak 1 yıllık sağ kalımı öngörmekte total karaciğer metastaz volümü ve ER durumunu içeren model anlamlı gelişme sağlamıştır (p=0.019).

Tablo 4.42: 1 yıllık sağ kalım için model analizi

	Toplam (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
-2 Log Olasılık	Ki-kare	df	p	Ki-Kare	df	p
49.788	14.651	2	<.001	7.902	2	.019

Tablo 4.43: 1 yıllık sağ kalım için model değişkenleri analizi

							HR için 95.0% CI	
	B	SE	Wald	df	p	HR	Alt	Üst
ER	-1.948	.870	5.011	1	.025	.142	.026	.785
Vol	.004	.002	4.242	1	.039	1.004	1.000	1.008

1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için hacim ve skewness parametreleriyle elde olunan model ile anlamlı korelasyon saptandı (p=0.008)

Tablo 4.44: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için model analizi

	Toplam (skor)			Önceki Basamaktan Değişim		
-2 Log Olasılık	Ki-kare	df	p	Ki-Kare	df	p
146.103	10.520	2	0.005	9.612	2	.008

Tablo 4.45: 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım için model değişkenleri analizi

							HR için 95.0% CI	
	B	SE	Wald	df	p	HR	Alt	Üst
Vol	.008	.002	9.596	1	.002	1.008	1.003	1.013
Skewness	-1.150	.438	6.883	1	.009	0.317	0.134	0.748

4.4.6. Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilmesi

'Minumum' ölçümlerinde gözlemci içi uyum bulunmadı (p>0.05). Diğer ölçümlerin gözlemci içi uyumu anlamlı bulundu.

Tablo 4.46: Multiple tümör Ölçümlerin Gözlemci içi uyumu

Gözlemci içi uyum TL&TA	ICC	p	95% Confidence Interval Lower Bound - Upper Bound	
Vol	0.993	<0.001	0.976	0.998
10th	0.992	<0.001	0.972	0.998
25th	0.989	<0.001	0.958	0.997
75th	0.612	0.017	0.055	0.878
90th	0.623	0.015	0.073	0.882
Min	0.341	0.139	-0.292	0.766
Max	0.649	0.011	0.116	0.892
Mean	0.825	<0.001	0.475	0.950
Median	0.969	<0.001	0.890	0.992
SD	0.528	0.039	-0.069	0.846
Inhomogeneity	0.914	<0.001	0.714	0.976
Skewness	0.890	<0.001	0.646	0.969
Kurtosis	0.952	<0.001	0.834	0.987
Entropy	0.979	<0.001	0.926	0.994

ICC: Intraclass correlation Coefficient

'Minimum' ölçümlerinde gözlemciler arası uyum bulunmadı (p>0.05).

Diğer Ölçümlerin Gözlemci arası uyumu anlamlı bulundu.

Tablo 4.47: Ölçümlerin gözlemciler arası uyumu

Gözlemciler arası uyum TL&TO	ICC	p	95% Confidence Interval Lower Bound - Upper Bound	
Vol	0.996	<0.001	0.985	0.999
10th	0.995	<0.001	0.981	0.999
25th	0.964	<0.001	0.873	0.990
75th	0.777	0.001	0.364	0.935
90th	0.880	<0.001	0.615	0.966
Min	0.244	0.222	-0.386	0.719
Max	0.903	<0.001	0.680	0.973
Mean	0.919	<0.001	0.730	0.978
Median	0.879	<0.001	0.614	0.966
SD	0.904	<0.001	0.685	0.973
Inhomogeneity	0.951	<0.001	0.830	0.987
Skewness	0.834	<0.001	0.498	0.953
Kurtosis	0.900	<0.001	0.672	0.972
Entropy	0.892	<0.001	0.6500.970	

ICC: Intraclass correlation Coefficient

4.5. METOT 1 VE METOT 2'NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Metot A Vol değerleri ile Metot B Vol değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Metot A Vol değerleri daha düşüktü.

Metot A 10. Persentil değerleri ile Metot B 10. persentil değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Metot A 10. persentil değerleri daha yüksekti

Metot A 25. persentil değerleri ile Metot B 25. persentil değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Metot A 25. persentil değerleri daha yüksekti.

Metot A minimum değerleri ile Metot B minimum değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Metot A minimum değerleri daha yüksekti.

Metot A maximum değerleri ile Metot B maximum değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Metot A maximum değerleri daha düşüktü.

Metot A SD değerleri ile Metot B SD değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Metot A SD değerleri daha düşüktü.

Metot A Inhomogeneity değerleri ile Metot B Inhomogeneity değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Metot A Inhomogeneity değerleri daha düşüktü.

Metot A ile Metot B 75. Persentil, 90. Persentil, ortalama, ortanca, skewness, kurtosis ve entropy değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.48: Metot A ile Metot B karşılaştırmaları

	METOT A	METOT B	p*
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)	
Vol	18.21±42.89 4.86 (0.47-264.40)	50.76±108.86 10.40 (0.47-399.63)	<0.001
10th	600.28±420.20 712.0 (0-1637.0)	485.28±364.99 530.0 (0-1204.0)	0.002
25th	790.40±405.29 813.0 (0-1761.0)	728.86±370.46 771.0 (0-1473.0)	0.018
75th	1320.26±318.45 1302.0 (530.0-2129.0)	1330.75±351.11 1292.0 (449.0-2129.0)	0.347
90th	1568.31±350.37 1495.0 (744.0-2339.0)	1591.55±547.20 1568.0 (115.0-2380.0)	0.905

Tablo 4.48: (Devamı) Metot A ile Metot B karşılaştırmaları

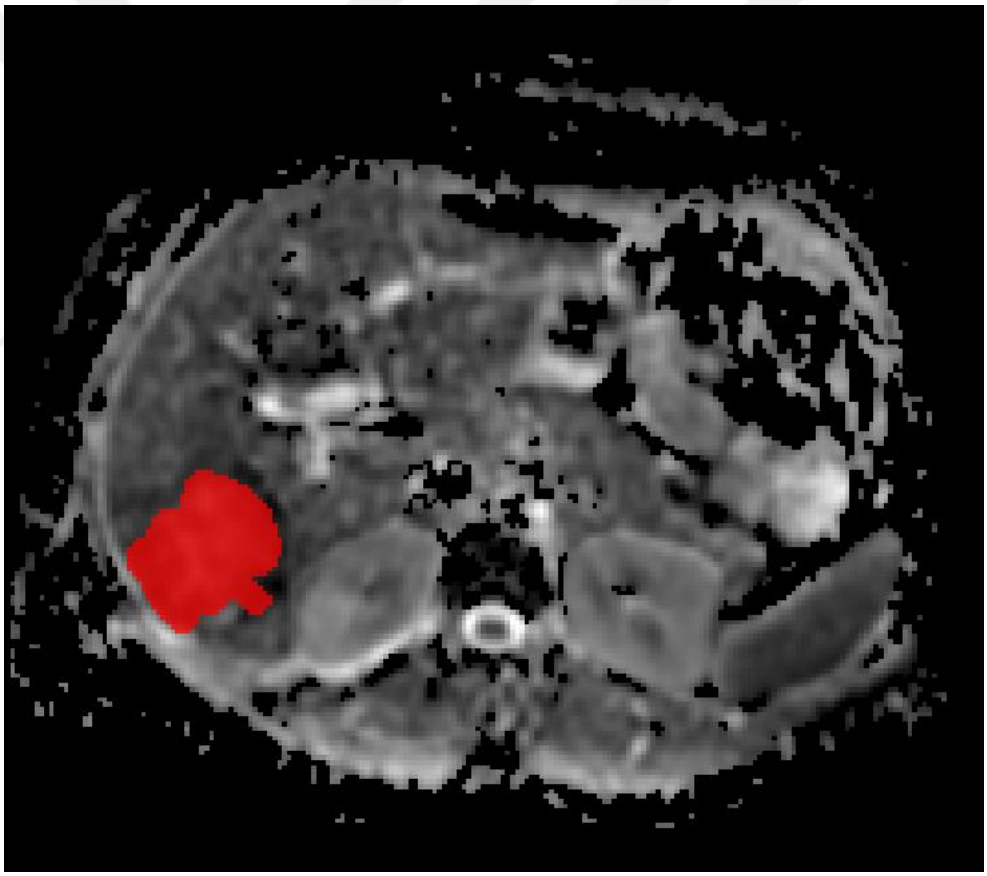
Min	239.35±338.73 43.0 (0-1427.0)	100.00±210.37 0 (0-972)	<0.001
Max	2102.66±688.96 2009.0 (1133.0-5474.0)	2494.17±1059.74 2133.0 (1202.0 –7694.0)	<0.001
Mean	1066.46±306.66 1025.04 (454.66-1861.49)	1042.93±302.32 1025.04 (303.0-1768.37)	0.058
Median	1046.93±342.10 998.0 (0-1863.0)	1026.64±335.70 998.0 (0-1799.0)	0.068
SD	370.34±172.49 323.91 (138.80-866.04)	442.96±177.77 373.80 (203.89-866.04)	0.001
Inhomogeneity	0.38±0.24 0.30 (0.086-1.28)	0.45±0.22 0.40 (0.15-1.28)	<0.001
Skewness	0.18±0.68 0.25 (-1.34-1.51)	0.23±0.60 0.18 (-1.27-1.96)	0.706
Kurtosis	0.56±1.80 -0.22 (-1.50-6.88)	0.72±1.87 0.21 (-1.50-7.43)	0.381
Entropy	3.89±0.36 4.01 (2.47-4.43)	3.91±0.34 3.96 (2.47-4.38)	0.265

* Wilcoxon test

5. HASTALAR

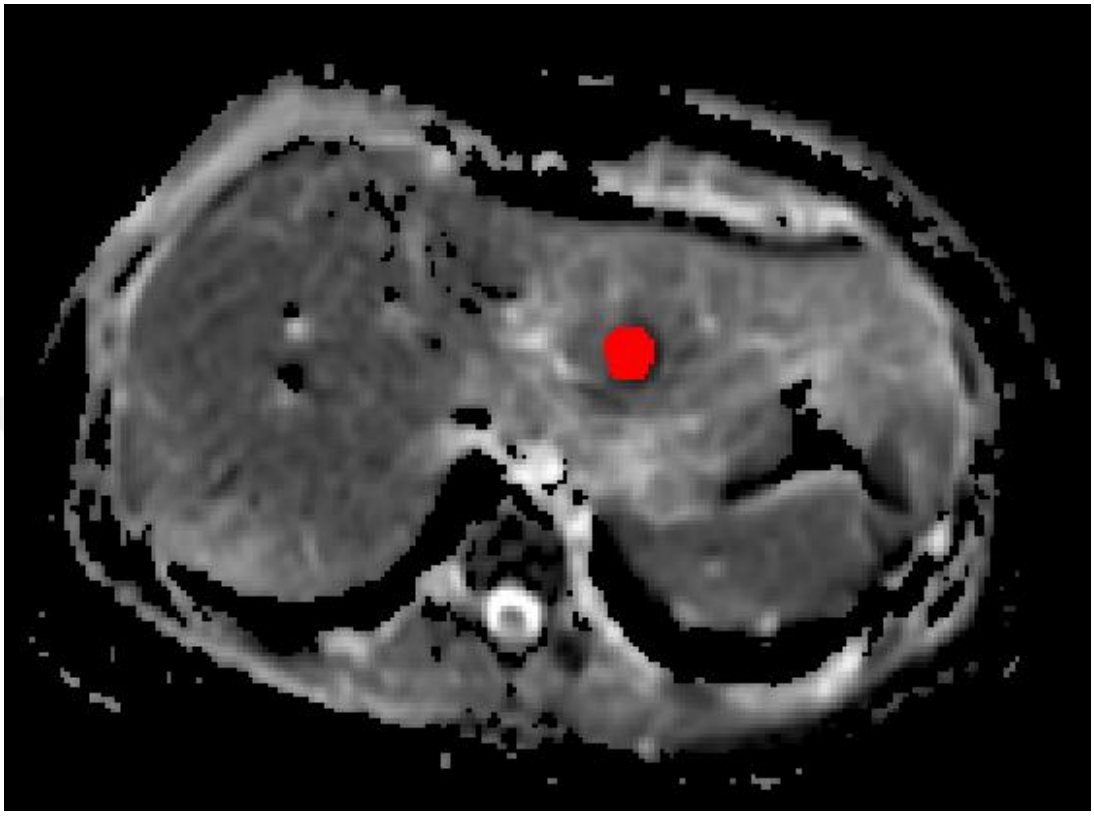
Bu bölümde çalışmada yer alan 3 örnek hasta sunulmaktadır.

Olgu 1: 43 yaş kadın hasta. İlk olarak 2006 yılında meme kanseri tanısı konularak meme koruyucu cerrahi operasyonu geçiriyor. 2017 yılında akciğerden metatazektomi ve diğer memesinden de mastektomi operasyonu oluyor. Hasta daha sonra takiplerine hastanemizde devam ediyor ve karaciğerde metastatik lezyon tespit ediliyor (Şekil 5.1). Lezyonun moleküler yapısı ER+, PR- ve HER2- olarak belirleniyor.



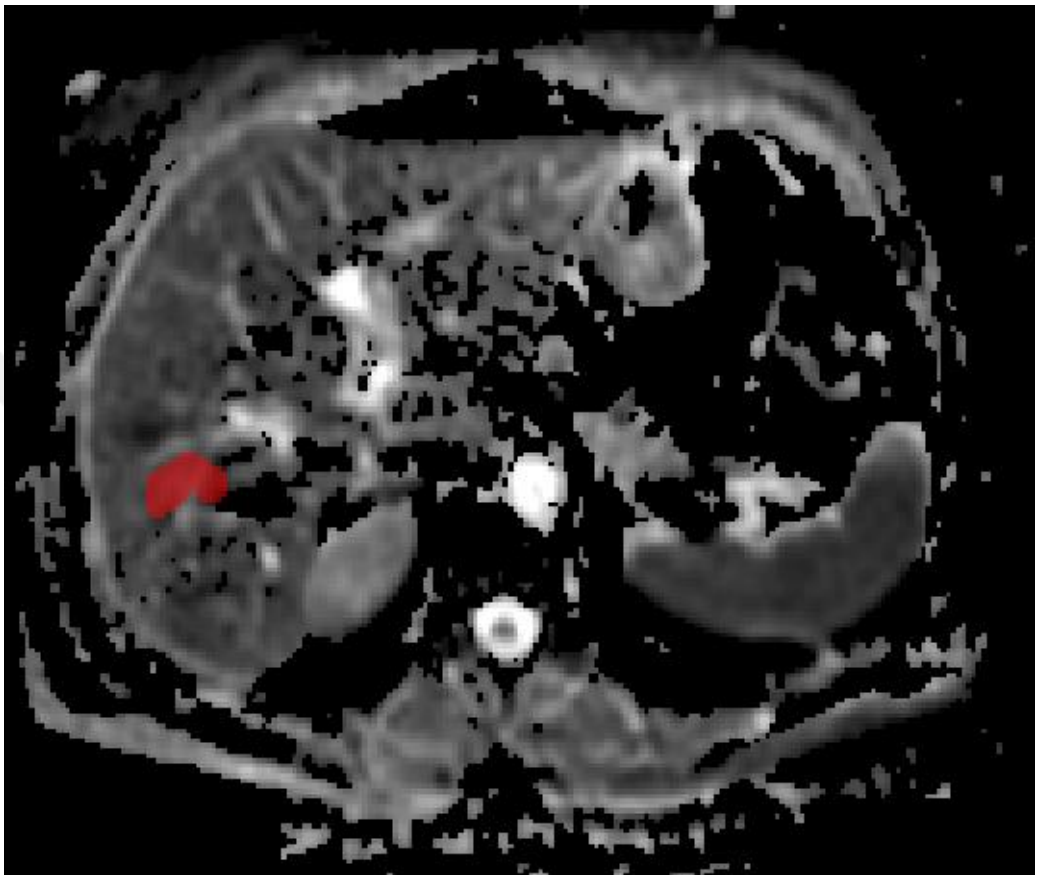
Şekil 5.1: Olgu 1'e ait segmente edilmiş ADC görüntüsü izlenmektedir.

Olgu 2: 44 yaş kadın hasta, lokal ileri meme kanseri tansıyla takip edilirken karaciğerde metastatik lezyon tespit ediliyor. Lezyonun moleküler profili ‘triple negatif’ tip olarak belirleniyor.

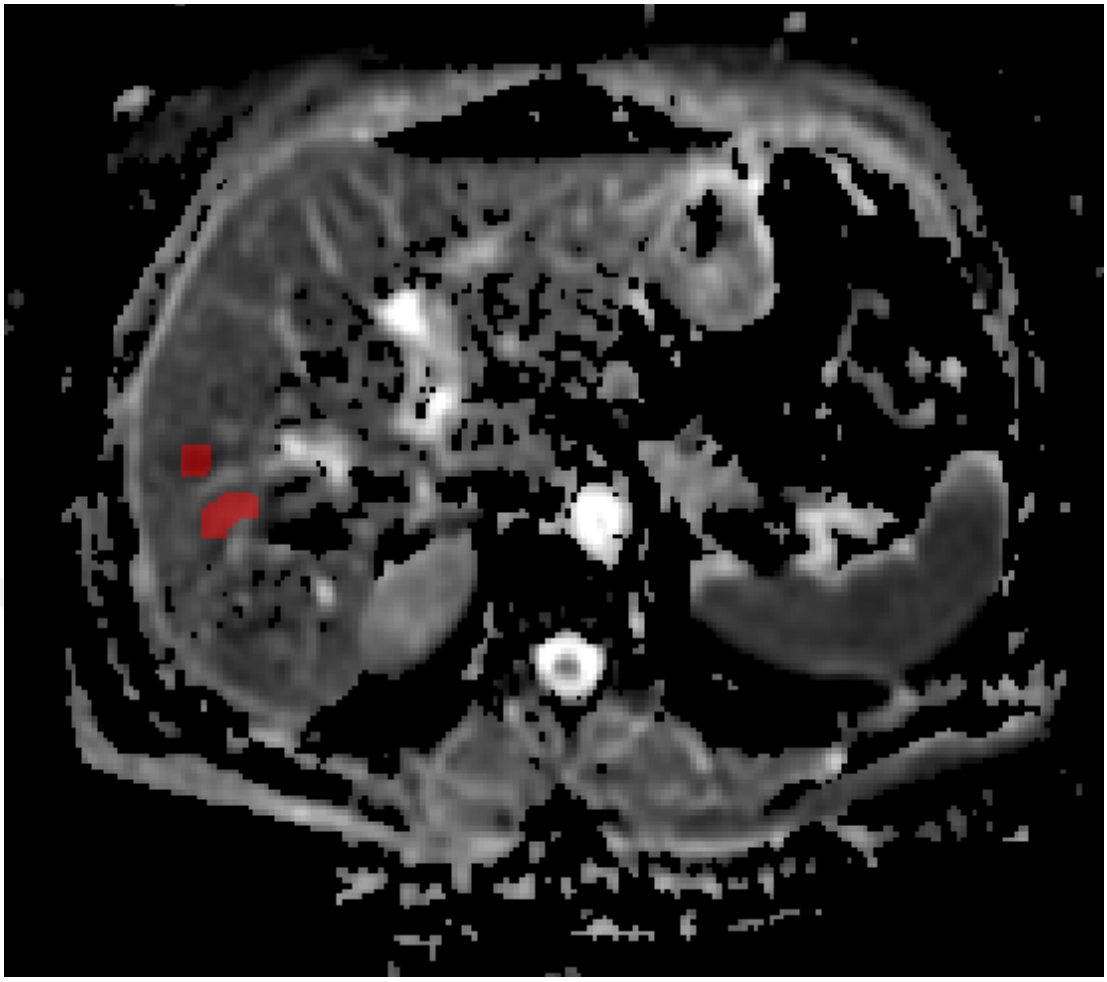


Şekil 5.2: Olgu2’ye ait ADC haritasında segmente edilmiş lezyon görüntüsü izlenmektedir.

Olgu 3: Bu olgu çok sayıda karaciğer metastazı bulunan vakalara bir örnektir. Olgu 46 yaşında bir kadın hasta olup meme kanserinden opere olduktan sonra takiplerde karaciğerdeki çok sayıdaki tespit edilmiştir. Tümörün histolojik yapısı 'ER+, PR+,HER2-' tir.



Şekil 5.3: Olgu 3'e ait Metot A ile segmente edilmiş lezyon ADC haritasında izlenmektedir.



Şekil 5.4: Olgu 3'e ait, Şekil 5.3 ile aynı kesit Metot B ile segmente edilmiş, bu sefer farklı olarak kesit dahilindeki diğer metastatik lezyonda segemntasyon alanının içine girmiştir. Daha sonraki aşamada iki lezyondan tek bir veri elde olunacaktır.

6. TARTIŞMA

Metastatik meme kanserine bağlı ölümler tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunudur (3). Karaciğer, meme kanserinin en sık metastaz odaklarından biridir (3-5). Karaciğer metastazlı meme kanseri hastaları beyin metastazlı hastalarla birlikte en kötü prognozlu grubu oluşturmaktadır (1,3). Tedavi öncesi karaciğerdeki metastatik odaktan biyopsi alınarak metastaz tanısının kesinleştirilmesi ve lezyonun moleküler profilinin çalışılması rutin yaklaşımdır (75,76). Hastaların tedavi maliyetleri ise tedavi rejimine göre değişmekle birlikte genellikle yüksektir (77).

Bu çalışmanın başlangıç noktası olarak karaciğer metastazlı meme kanseri hastaları seçilmesinin başlıca sebepleri; hem bir halk sağlığı sorununa değinmek, hem de her zaman yanıt alınamayan maliyetli bir tedavide hasta seçimine kılavuz olabilecek bir veriye ulaşmaktır. Ayrıca karaciğer lezyonlarının biyopsi sonuçlarına görüntüleme bulgularıyla ulaşmak mümkün olursa, hastaları hem invaziv bir süreçten kurtarmak hem de tedaviye başlanması için zaman kazanmak mümkün olacaktır. Ancak şayet bir korelasyon var ise, bu hedeflerin en azından bir kısmına dahi ulaşabilmek için doğru metot izlenmesi önemlidir. Aksi halde var olan bir ilişkiyi saptayamamak riski bulunmaktadır.

6.1. RADYOMİKSTE METADOLOJİ

Radyomiks olarak da adlandırılan, en kaba tabiriyle görüntülerden yapılan incelemeler ile radyoloji dışı verilerin ilişkisini inceleyen çalışmalar son dönemde literatürün önemli kısmını oluşturmaktadır (78). Bu çalışmalarda histogram veya diğer analizler kullanılabilmektedir. Ancak giriş kısmında daha detaylı açıklandığı üzere MRG ile yapılan çalışmalarda literatürde daha önce 1,5 T ve 3 T MRG cihazlarında ADC histogram verilerinin anlamlı değişim göstermediği, birlikte kullanılabileceği gösterilmişken, diğer radyomiks parametreleri için durum farklıdır (15,16). Bu nedenle heterojen örnekleme sahip bu çalışmada ADC histogram yöntemi tercih edilmiştir.

ADC histogram verisi elde ederken görüntüyü histogram analizine çeviren programlar, kullanıcı tarafından belirlenen (segmente edilen) alan üzerinde inceleme

yapmaktadır. Özetle histogram çıktısını belirleyen temel parametre girdi olarak sunulan segmentasyon ve görüntüdür. Bu nedenle metadolojide segmentasyonun belirlenmesi sorunsalı karşımıza çıkmaktadır. Radyomiks çalışmaları ilk dönemler yalnızca iki boyutlu görüntü ile genellikle lezyonun en büyük olduğu kesitten çalışılırken, daha sonra volümetrik ölçümler literatürde yaygınlaşmış ve volümetrik ölçümlerin bulduğu bazı korelasyonların iki boyutlu ölçümlerde bulunamadığı anlaşılmıştır (79,80). Son dönemde yaygın olarak kullanılan yöntem lezyonun tamamını segmente etmektir, ancak birden fazla lezyon olduğunda bazı çalışmalar sadece hedef lezyonu baz alırken bazı çalışmalar her bir lezyonu ayrı bir değerlendirmeye tabi tutmakta ama özetle bu yöntemde yine birden fazla lezyonun verisini birleştirmemektedir (81,82). Metot karşılaştırma veya metadolojik çalışmalar iki metodu mukayese etmek için kullanılırlar (83-86). Amaç genellikle iyi bilinen bir yöntem ile bilinmeyen (veya deneysel) bir yöntemin kıyaslanması, sonuç olarak da her iki metodun artı ve eksilerinin tartışılmasıdır. Bu çalışma tasarlanırken karaciğerde birden çok lezyonu olan hastaların tüm lezyonlarını tek bir tümör gibi ortak bir veri olarak ele almanın hastayla ilgili daha anlamlı veriler verip veremeyeceği düşünülmüş, ancak bu yöntemin birebir bir örneği bulunamadığı için dayanak oluşturan literatürlerden hareket edilememiş ve kanıta dayalı olmadan yeni bir metotla çalışmak yerine, çalışma son zamanların popüler segmentasyon yöntemi tüm tümör segmentasyon ile mukayeseli olarak bir metot karşılaştırma çalışması olarak tasarlanmıştır.

6.2. SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ PARAMETRELER

Çalışma yapılırken segmentasyon gerektirmeyen birkaç parametre de değerlendirilmiş, bu kısım metot bağımsız olduğu için metadolojik sürece dahil edilmemiştir. Çalışmanın bu bölümünü hasta demografisi veya konvansiyonel MRG bulguları ile prognozun ve patolojinin korelasyonu oluşturmaktadır.

Karaciğerdeki metastatik tümör sayıları; tek lezyon, iki ile beş arası lezyon ve beşten fazla lezyon şeklinde üç gruba ayrıldığında, kitle sayısı ile hastaların bir yıllık sağ kalım oranları arasında ilişki bulunmamıştır. Hastaların karaciğer metastazı tanısı aldıkları yaşlarına (metastaz tanı yaşı) göre hastalığın seyri arasında yapılan çalışmada,

tedavi rejiminden bağımsız olarak tedaviye rağmen hastalığı progresyon gösteren hastaların yaşlarının daha büyük olduğu görülmüştür (Progresyon olmayan= 17; progresyon olan= 20; $p<0,05$). Bu sonucumuz literatür verileriyle uyumludur (87).

6.3. METOTLARIN KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRMESİ

Bu başlık altında karaciğer metastazlarının ADC histogram verilerinin patoloji ve prognoz bilgileri ile ilişkisi araştırılırken kullanılan iki farklı metot karşılaştırmalı olarak tartışılmıştır. Bu metotlardan ilki kaç metastatik lezyon olursa olsun en büyük lezyonun volümetrik segmentasyonu ile elde edilen verinin kullanılmasıdır ve tartışmanın devamında bu metot 'Metot A' olarak anılacaktır. İkinci Metot ise karaciğerdeki çapı bir santimetreden büyük bütün lezyonların segmente edilip, lezyonların ayrı ayrı değil tek bir bütün lezyon gibi ortak verisinin histogram analizinin kullanılmasıdır ve tartışmanın geri kalan bölümünde 'Metot B' olarak bahsedilecektir.

6.3.1. İki Metotla Elde Edilen Verilerin Benzerlik veya Farklılığı

Metot A ve Metot B'den elde edilen veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. Buradaki amaç eğer veriler arasında anlamlı fark yoksa yöntemleri veriler anlamında mukayese etmenin de anlamını yitirecek olmasıdır.

Wilcoxon testinde hacim (Vol) ($p<0,001$), 10. Persentil ($p=0,002$), 25. Persentil ($p=0,018$), minimum ($p<0,001$), maksimum ($p<0,001$), inhomogeneity değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ancak 75. Persentil, 90. Persentil, skewness, kurtosis ve entropy değerleri arasında farklar mevcut olmakla birlikte yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Inhomogeneity değeri standart deviasyonun ortalamaya oranı ile hesaplanan bir dağılım heterojenitesi ifadesi olduğu düşünülünce, farklı lezyonlar işaretlenmesinin bu değeri değiştirmesine yol açmasının bu farkı oluşturduğu yorumuna ulaşılmıştır. Daha çok lezyon işleme alındığında volüm değerinin değişmesi de beklenen bir sonuçtur. Örneğin bir hastanın 3 lezyonu varsa Metot A hacim verisi olarak yalnızca en büyük lezyonun hacmini verirken, Metot B üç lezyonun toplam hacmini vermektedir ve burada bir farklılık oluşması da beklenilen bulgulardandır. Persentil

eğrileri oluşturulurken daha çok pikselin dahil edilmesi ve eklenen lezyonlarda daha düşük ADC değerlerinin olması uç persentilleri değiştirmiş olabilir. Bu durum da aynı şekilde daha çok lezyon işaretlendiğinde tümöral spektrumun daha doğru aktarılması olarak yorumlanabilir.

Metot A ve Metot B'den elde olunan sonuçların farklılık gösterdiği ortaya konulmuş, bundan sonraki aşamada metotlar mukayeseli olarak parametre özelinde tartışılmıştır.

6.3.2. Manyetik Alan Farkının Değerlendirilmesi

Literatürde daha önce farklı manyetik alanların ADC histogram verilerini etkilemediği gösterilmesine ve ortak kullanımlı örnek çalışmalar bulunmasına rağmen, çalışma güvenilirliğini test etmek adına ICC testi ile 1,5 T ve 3 T cihazların ölçüm değerleri karşılaştırılmış ve her iki metot için de anlamlı fark bulunmamıştır. Tartışmanın devamında cihaz ayrımı ekarte edilerek homojen grup olarak değerlendirme yapılmıştır.

6.3.3. Patoloji Sonucu ile ADC Histogram İlişkisi

Bu bölümde her iki metot verilerinin patoloji sonuçları ile ilişkisi her parametre için ayrı başlıkta, mukayeseli olarak değerlendirilmiş

Literatürde daha önce memedeki meme kanseri lezyonundan çalışılan IVIM histogram verisiyle ER reseptör pozitifliği arasında korelasyon bulunmuştur (88). Beyindeki metastatik meme lezyonları ile yapılan bir başka çalışmada ise ER/PR pozitifliğinin düşük ADC değerleri ile korelasyonu bildirilmiştir (82).

Metot A ile yapılan ölçümlerde ADC histogram verileriyle ER durumu arasında literatür verisinden farklı olarak ilişki saptanmamıştır. Ancak Metot B ile yapılan ölçümlerde birden fazla parametrede anlamlı sonuç bulunmuştur. Metot B ölçümlerinde ER pozitif ve negatif olguların 25. Persentil ($p<0,05$; AUC=0,832), 75. Persentil ($p<0,05$; AUC=0,876), 90. Persentil ($p<0,05$; AUC=0,860), max ($p<0,05$; AUC=0,802), mean ($p<0,01$, AUC=0,884), median ($p<0,01$, AUC=0,835) değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar göstermektedir ki, metot farkı aradaki

ilişkinin saptanmasında anlamlı değişikliklere yol açmaktadır. Aynı çalışma literatürde yaygın olan Metot A ile yapıldığında ER ile ilişki saptanmazken, deneysel bir metot olarak ele aldığımız Metot B ile yapıldığında ise çok sayıda parametrede anlamlı ilişki saptanmıştır. ER saptanmasında Metot B'nin Metot A'ya göre daha yararlı olduğu yorumlanmıştır.

PR pozitif ve negatif olguların ADC histogram verileriyle her iki metotta da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde primer lezyon üzerinden yapılan çalışmalarda 10. Persentil verisinin HER-2 mutasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (89). Beyin metastazlarında yapılan, daha önce değinilen, çalışmada ise HER2 mutasyonu ile ADC verileri arasında korelasyon bulunamamıştır (82). Karaciğer metastazı ile ilgili sunulan veri araştırmalarımızda da benzer şekilde bulunamamıştır. Karaciğer metastazından yaptığımız ölçümlerde Metot A'da HER2 negatif ve pozitif hasların hacim ölçümlerinde anlamlı fark saptanmıştır (p=0,047; AUC=0,709). Metot B ile yapılan ölçümlerde de yine benzer şekilde HER2 negatif ve pozitif hasların hacim ölçümlerinde anlamlı fark saptanmıştır (p=0,031; AUC=0,726). HER2 mutasyonu tedavi almadığı takdirde kötü prognoz ile ilişkilendirilen, hızlı büyüyen, agresif tümör karakteridir (90,91). Bu sonuçlar, metastaz tanı anında daha büyük volümlü olmasının HER2'nin agresiviteyle ilişkisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Metotlar arasında baktığımızda ise her iki metot da aynı parametre ile benzer sonuç vermekte ancak Metot B minimal düzeyde daha düşük p değeri ve daha yüksek eğri altında kalan alan sunmaktadır.

6.3.4. Prognoz ile ADC Histogram İlişkisi

Bu bölümde hastaların ADC Histogram verileri ile progresyon ve bir yıllık sağ kalım arasındaki ilişkisi Metot A ve Metot B için karşılaştırmalı olarak tartışılacaktır.

Progresyon bakılırken hasta örneklemi küçük olması sebebiyle medikal tedaviler arası ayrıma gidilmemiş ancak tamamen ayrı bir prosedür olması sebebiyle, cerrahi ve RF ablasyon tedavileri uygulanan toplam üç hasta değerlendirme dışı bırakılmıştır. Metot A ile yapılan ölçümlerde medikal tedavi alan olgulardan progresyon olan ve olmayanların ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Metot B ile yapılan ölçümlerde ise medikal tedavi alan olguların tedavi rejiminden bağımsız olarak, progresyon olanların inhomogeneity değeri (p=0,022; AUC=0,727), progresyon olmayanlardan düşük bulunmuştur. Inhomogeneity değeri sinyal heterojenitesinin, bir başka ifadeyle ne kadar çok miktarda farklı piksel bulunduğunun bir ifadesidir. Bu sonuç birden fazla tümörde daha geniş spektrumda sinyale sahip tümöral yüke sahip olmanın ne anlama geldiğini iyi anlamakla ilgilidir. Heterojenite verisi, ADC'de farklı sinyaller oluşmasına sebep olan kistik nekrotik alanların varlığının tespiti anlamına gelebileceği, bununda tümöral vaskülaritenin azalmasının bir ölçüsü olabileceği olarak yorumlanmıştır. Bu anlamda geniş spektrumlu sinyal karakterinin daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiş ve bu veriyi elde etmek için tüm tümörlerin işaretlenmesinin gerekli olduğu, özetle çalışmanın Metot B ile yapılırsa anlamlı olacağı yorumu yapılmıştır.

Prognoz ile ilgili değerlendirdiğimiz ikinci parametre ise bir yıllık sağ kalımdır. Burada bahsedilen yalnızca 'eksitus' durumunun tayini olan ve literatürde 'overall survive' olarak kullanılan kavramdır. Tedavi rejimi ve patolojik alt tipten bağımsız olarak 1 yıllık izlemde ADC histogram verilerinin sağ kalım ile ilişkisine bakıldığında her iki metotta da anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hastalar tedavi gruplarına göre ayrıldığında kombine tedavi alan hastaların sayıca yüksek olması sebebiyle tek bir tip tedavi alan hastalara bakıldığında progresyon çalışması için yeterli örneklem oluşmamaktadır.

Subgrup ayrımına gitmeksizin 'overall survive' analizine ek olarak, 'progresyonsuz sağ kalım yani hastalık ilerlemeden sağ kalım araştırması yapılmıştır. Bu analizde hastalar bir yıllık izlemde progresyon olmadan hayatta kalanlar ve progresyon olanlar/ 'eksitus olanlar' olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Metot A ile yapılan ölçümlerde 25. Persentil verisinin progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan grupta daha düşük olduğu saptanmış ve ilişki anlamlı bulunmuştur (p=0.016, AUC=0.642). Metot B ile yapılan ölçümlerde ise 10. Persentil (p=0.019, AUC=0.610), 25. Persentil (p=0.023, AUC=0.618) değerleri ile benzer sonuçlar elde edilirken, progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan hastaların 'inhomogeneity' (p=0.014, AUC=0.763) değerlerinin daha yüksek olduğu da dikkati çekmiştir. Mukayese edecek olursak her iki testte de bulunan ADC persentil ilişkileri p değeri olarak anlamlı olsa da ROC analizinde düşük performans sergilemişlerdir. 'Inhomogeneity' görece daha

yüksek eğri altında kalan alan ve daha anlamlı bir ilişki sunmuş, bu ilişki Metot A'da ölçülememiştir.

Metastaz grubunda sağ kalım öngörmenin en büyük güçlüklerinden birisi hastanın sistemik hastalığını bir organda yapılan ölçümlerle öngörmeye çalışmanın verilerde sağlıklı sonuçlara ulaşılmasını engellemesi olduğu söylenilebilir. Bu teoriyi test etmek adına karaciğer dışında metastazı olan tüm hastalar ekarte edilerek ek bir ölçüm yapılmıştır. Ancak izole karaciğer metastazlı hastalık görece nadir bir durum olduğundan küçük bir örneklem üzerinde çalışmak mümkün olmuştur. İzole karaciğer metastazı bulunan 12 hasta ile yapılan değerlendirmede hastalar bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı sağlayan 6 hasta ve progresyon/'eksitus' grubunu oluşturan 6 hasta olarak homojen iki alt gup oluşturmuş, bu dağılım istatistik çalışılmasını kolaylaştırmıştır. Yapılan progresyonsuz sağ kalım analizinde her iki testte de çok sayıda anlamlı sonuç elde edilmiştir. Her iki testte de 10. Persentil, 25. Persentil, ortalama, ortanca değerlerinde anlamlı farklar bulunurken, Metot B ile yapılan çalışmalar istatistik olarak daha düşük p değerleri ve daha yüksek eğri altındaki alan sağlamıştır. Her iki metot karşılaştırmalı p değerleri ve eğri altındaki alanlar tablo 5.3.1'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Metot B bu parametrelerde daha anlamlı sonuç sağlamanın yanı sıra, Metot A'dan farklı olarak skewness parametresinde de anlamlı sonuç elde etmiştir ($p<0.05$).

Sonuçları detaylı incelediğimizde, progresyonsuz sağ kalımı tamamlayan izole karaciğer metastazlı hastaların 10. Persentil, 25. Persentil, ortalama ve ortanca değerleri daha düşüktür. Daha önceki literatür çalışmaları ve çalışmamız düşük ADC değerlerinin hormon reseptör pozitifliğine işaret edebileceğini ortaya koymuş olup, bu sonuçların daha güçlü hormon reseptör pozitif grubun tedaviye daha iyi yanıt vermesinin dolaylı bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Bu veriler ışığında bakıldığında izole karaciğer metastazlı hastalarda bir yıllık progresyonsuz sağ kalım ölçülmesinde Metot B numerik olarak bir miktar daha başarılı gibi görünse de her iki yöntem de başarılı veriler sunmuştur. İzole karaciğer metastazlı hastalarla ilgili yapılan küçük örneklemli çalışma önemli değerler vermekte olup, bu doğrultuda geniş kapsamlı çalışmalar yapılması yararlı olacaktır (Tablo 6.3.4.1).

Modelleme ile her iki metot ile radyolojik ve klinikoradyolojik veya radyopatolojik verilerin bir araya alınarak yapıldığı multivariate cox regresyon analizinde hem genel sağ kalım hem de progresyonsuz sağ kalım öngörmede her iki metot ile anlamlı sonuçlar ($p<0.05$) elde edilmiş olmakla birlikte Metot B ile yapılan çalışmaların güven aralığı ve p değerleri daha belirleyici olmuştur.

Tablo 6.1: İzole karaciğer metastazı olan hastalarda, bir yıllık progresyonsuz sağ kalımı ön görmede iki metodun karşılaştırılması

	Metot A, p değeri	Metot B, p değeri
10. Persentil	0.004	0.003
25. Persentil	0.007	0.005
Ortalama	0.020	0.020
Ortanca	0.018	0.019
Inhomogeneity	0.014	0.005
Skewness	0.800	0.016

6.5. GÖZLEMCİ İÇİ VE GÖZLEMCİLER ARASI UYUM

Çalışma sonucunda verilen kesim değerlerinin ve sonuçların referans olarak sonraki çalışmalarda veya klinikte kullanılabilmesi için ölçümlerin tekrar edilebilirliğinin ortaya konulması önemlidir. Her iki metot için de gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum rastgele olarak belirlenen aynı örneklem üzerinden ICC testi ile değerlendirildi. Metot A için yapılan istatistik analizde gözlemci içi ve gözlemciler arası tüm parametrelerde uyum olduğu görüldü. Metot B için yapılan değerlendirmede ise min değerinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum bulunmazken diğer parametrelerde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum saptandı. Minimum değerler daha önce iki test arası farkta da farklılığın yoğunlaştığı yerler olarak bahsedilmişti. Bunun sebebinin ADC değerleri daha düşük tek bir küçük lezyonun Metot B'de tüm min değerini değiştirebileceği, bu nedenle de gözlemcinin tekrar değerlendirmesinde

veya başka gözlemci tarafından değerlendirmede tek bir düşük değerli pikselin seçilmesi veya seçilmemesine bağımlı olmasının bu sonuca yol açmış olabileceği değerlendirildi.

6.6. GÜÇLÜ YÖNLER VE LİMİTASYONLAR

Çalışmanın başlıca güçlü yönlerini sıralarsak öncelikle, bu verilerle çalışmayı tek bir metot ile yapmak yerine bir bilinen bir de deneysel iki metot öne sürülmesi bu çalışmanın güçlü yanlarındadır. Eğer aynı çalışma literatürde yaygın olan metadoloji ile yani yalnızca Metot A ile vaka kontrol çalışması olarak yapılsaydı anlamlı korelasyonların bir kısmı saptanamayacaktı. Ayrıca segmentasyon aşamasında yalnızca difüzyon veya ADC görüntüleri üzerinden değil segmentasyonun ilk olarak DAG üzerinden yapılıp daha sonra ADC görüntüde yeniden düzenlenmesi anlamlı sonuçlar ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir. Çalışmada literatürde daha önce gösterilen manyetik alan farkının ADC histogram verisini etkilememesinin doğrudan kabul edilmeyip yeniden çalışılması da bir başka güçlü yön olarak değerlendirilebilir. Çalışma da veri güvenilirliği birinci öncelik olarak alınmış bu nedenle çalışmaya yalnızca karaciğerdeki lezyonun biyopsi sonucu ile kanıtlı olgular dahil edilmiş, primer lezyon üzerinden dolaylı yoruma gidilmemiştir. Bu nedenle radyolojik bir görüntünün yine radyolojik bir veriyle değil, doğrudan patoloji sonucuyla korele edilmesi bu çalışmanın güçlü yönlerindedir. Çalışmada her aşamada ayrı bir ekartasyon protokolü uygulanmış kanıta dayalı olmayan veya şüphe uyandıran hiçbir sonuç çalışmaya dahil edilmemiştir. P değeri anlamlı bulunan her sonuç için ROC analizi yapılması ve Youden indeksle tüm anlamlı veriler için kesim noktası sunulması, p değeri anlamlı olmasına rağmen eğri altındaki alanı görece az olan parametrelere tartışmada değinilmesi, çalışmanın bir başka güçlü yönüdür.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Sistemik bir hastalığın tek bir organdaki ölçümleri ile sağ kalım sonuçlarına ulaşmak çoğu zaman bir sorundur, zaten çalışmada da izole karaciğer metastazlı grup çalışılana kadar sağ kalım sonuçları görece düşük güven düzeyli elde olunmuştur. İzole karaciğer metastazlı gruba inildiğinde ise 12 katılımcı kalmıştır. P değeri, küçük örneklemlerde daha yüksek çıkma eğiliminde olsa da bu analizde yüksek anlamlılık bulunmuştur;

ancak yine de önemli sonuçları olan bu değerlendirme için düşük hasta sayısı bir limitasyondur. Her iki metodu da restrospektif çalışmalarla test etmiş olmamız da çalışmamızda önemli bir limitasyondur. Çalışmada veri güvenilirliğinin her aşamada ön planda tutulması çalışma örneklemini küçültmüştür. Bu nedenle her ne kadar progresyonda tedavi bağımsız anlamlı sonuçlar elde edilse de hastaların progresyon ve sağ kalım verilerinin yeterli örneklem oluşmaması sebebiyle tedavi özelinde çalışılamamış olması da limitasyonlarımızdandır.

7. SONUÇ

İleri yaşta metastaz tanısı konulan hastaların tedavi yanıtının tümör alt tipi veya tedaviden bağımsız olarak genç yaşta tanı konulan hastalara göre daha kötü olduğu görülmüştür.

Karaciğer metastazlı meme kanseri hastalarında, karaciğerdeki bütün lezyonların segmentasyonu ile elde olunan ADC histogram verileri ile ER tayini, HER-2 mutasyon tayini medikal tedavi yanıtını öngörme de anlamlı sonuçlar elde olunmuştur. Aynı çalışma yalnızca hedef lezyon segmentesyonu metot olarak belirlenerek yapıldığında ise yalnızca HER-2 mutasyonu daha zayıf istatistiksel anlamlılıkla elde olunmaktadır. İzole karaciğer metastazlı grupta progresyonsuz sağ kalım analizinde ise her iki metot anlamlı sonuçlar verirken, Metot B istatistik anlamlılık düzeyi daya yüksektir. Ancak gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumda Metot A (hedef lezyon segmentasyonu) tam uyum gösterirken, Metot B (bütün lezyonlar segmente edildiğinde) min değerinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum saptanmamıştır.

Meme kanseri metastazlarıyla ilgili yapılacak çalışmalarda tüm lezyon segmentasyonunun tanısal olarak daha üstün bir yöntem olduğu ancak görece düşük gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum sebebiyle gelecek çalışmalarda da mutlaka bu parametrelerin tekrar çalışılmasının gerekli olduğu veya otomatik segmentasyon çalışmaları yapılması gerektiği sonuçlarına varılmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1727-41. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66546-4. PMID: 15894099.

2. Thompson JL, Wright GP. The role of breast MRI in newly diagnosed breast cancer: An evidence-based review. Am J Surg. 2021 Mar;221(3):525-528. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.12.018. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33339617.

3. Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. Cancer Genomics Proteomics. 2012 Sep-Oct;9(5):311-20. PMID: 22990110.

4. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. Semin Cancer Biol. 2020 Feb;60:14-27. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.012. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31421262.

5. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. Virchows Arch. 2014 Jul;465(1):1-14. doi: 10.1007/s00428-014-1593-7. Epub 2014 May 31. PMID: 24878755.

6. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, Levine LB, Dempsey JL, Singaravelu J, Koehler KA, Talley A, Lustberg MB. Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. Semin Oncol Nurs. 2015 May;31(2):146-55. doi: 10.1016/j.soncn.2015.02.002. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25951743.

7. Glassman D, Hignett S, Rehman S, Linforth R, Salhab M. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-positive Breast Cancer, Focusing on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update. Anticancer Res. 2017 Oct;37(10):5329-5341. doi: 10.21873/anticanres.11959. PMID: 28982841.

8. Cesca MG, Vian L, Cristóvão-Ferreira S, Pondé N, de Azambuja E. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. Cancer Treat Rev. 2020 Aug;88:102033. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102033. Epub 2020 May 22. PMID: 32534233.

9. Bale R, Putzer D, Schullian P. Local Treatment of Breast Cancer Liver Metastasis. Cancers (Basel). 2019 Sep 11;11(9):1341. doi: 10.3390/cancers11091341. PMID: 31514362; PMCID: PMC6770644.

10. Karaosmanoglu AD, Onur MR, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M. Magnetic Resonance Imaging of Liver Metastasis. Semin Ultrasound CT MR. 2016 Dec;37(6):533-548. doi: 10.1053/j.sult.2016.08.005. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27986172.

11. Wang YXJ, Huang H, Zheng CJ, Xiao BH, Chevallier O, Wang W. Diffusion-weighted MRI of the liver: challenges and some solutions for the quantification of apparent diffusion coefficient

and intravoxel incoherent motion. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Apr 15;11(2):107-142. PMID: 34079640; PMCID: PMC8165724.

12. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L, Laurent A, Deux JF, Brugieres P, Rahmouni A. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. Radiology. 2008 Dec;249(3):891-9. doi: 10.1148/radiol.2493080080. PMID: 19011186.

13. Gordic S, Wagner M, Zanato R, Hectors S, Besa C, Kihira S, Kim E, Taouli B. Prediction of hepatocellular carcinoma response to 90Yttrium radioembolization using volumetric ADC histogram quantification: preliminary results. Cancer Imaging. 2019 May 29;19(1):29. doi: 10.1186/s40644-019-0216-6. PMID: 31142363; PMCID: PMC6541997.

14. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, Cook G. Introduction to Radiomics. J Nucl Med. 2020 Apr;61(4):488-495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060219.

15. Wang H, Zhou Y, Wang X, Zhang Y, Ma C, Liu B, Kong Q, Yue N, Xu Z, Nie K. Reproducibility and Repeatability of CBCT-Derived Radiomics Features. Front Oncol. 2021 Nov 17;11:773512. doi: 10.3389/fonc.2021.773512. PMID: 34869015; PMCID: PMC8637922.

16. Ammari S, Pitre-Champagnat S, Dercle L, Chouzenoux E, Moalla S, Reuze S, Talbot H, Mokoyoko T, Hadchiti J, Diffetocq S, Volk A, El Haik M, Lakiss S, Balleyguier C, Lassau N, Bidault F. Influence of Magnetic Field Strength on Magnetic Resonance Imaging Radiomics Features in Brain Imaging, an *In Vitro* and *In Vivo* Study. Front Oncol. 2021 Jan 20;10:541663. doi: 10.3389/fonc.2020.541663. PMID: 33552944; PMCID: PMC7855708.

17. Chu C, Feng Q, Zhang H, Zhu Y, Chen W, He J, Sun L, Zhou Z. Whole-Volume ADC Histogram Analysis in Parotid Glands to Identify Patients with Sjögren's Syndrome. Sci Rep. 2019 Jul 3;9(1):9614. doi: 10.1038/s41598-019-46054-6. PMID: 31270382; PMCID: PMC6610085.

18. de Perrot T, Lenoir V, Domingo Ayllón M, Dulguerov N, Pusztaszeri M, Becker M. Apparent Diffusion Coefficient Histograms of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Assessment of Tumor Heterogeneity and Comparison with Histopathology. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Nov;38(11):2153-2160. doi: 10.3174/ajnr.A5370. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28912282; PMCID: PMC7963577.

19. Chen Q, Zhang L, Mo X, You J, Chen L, Fang J, Wang F, Jin Z, Zhang B, Zhang S. Current status and quality of radiomic studies for predicting immunotherapy response and outcome in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Dec;49(1):345-360. doi: 10.1007/s00259-021-05509-7. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34402924.

20. Kao YS, Hsu Y. A Meta-Analysis for Using Radiomics to Predict Complete Pathological Response in Esophageal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiation. In Vivo. 2021

May-Jun;35(3):1857-1863. doi: 10.21873/invivo.12448. PMID: 33910873; PMCID: PMC8193315.

21. McGrath H, Li P, Dorent R, Bradford R, Saeed S, Bisdas S, Ourselin S, Shapey J, Vercauteren T. Manual segmentation versus semi-automated segmentation for quantifying vestibular schwannoma volume on MRI. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2020 Sep;15(9):1445-1455. doi: 10.1007/s11548-020-02222-y. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676869; PMCID: PMC7419453.

22. Lyden H, Gimbel SI, Del Piero L, Tsai AB, Sachs ME, Kaplan JT, Margolin G, Saxbe D. Associations between Family Adversity and Brain Volume in Adolescence: Manual vs. Automated Brain Segmentation Yields Different Results. Front Neurosci. 2016 Sep 5;10:398. doi: 10.3389/fnins.2016.00398. Erratum in: Front Neurosci. 2016 Nov 29;10:555. Erratum in: Front Neurosci. 2017 Aug 29;11:458. PMID: 27656121; PMCID: PMC5011142.

23. Gao A, Zhang H, Yan X, Wang S, Chen Q, Gao E, Qi J, Bai J, Zhang Y, Cheng J. Whole-Tumor Histogram Analysis of Multiple Diffusion Metrics for Glioma Genotyping. Radiology. 2022 Mar;302(3):652-661. doi: 10.1148/radiol.210820. Epub 2021 Dec 7. Erratum in: Radiology. 2022 Mar;302(3):E16. PMID: 34874198.

24. Liang HY, Huang YQ, Yang ZX, Ying-Ding, Zeng MS, Rao SX. Potential of MR histogram analyses for prediction of response to chemotherapy in patients with colorectal hepatic metastases. Eur Radiol. 2016 Jul;26(7):2009-18. doi: 10.1007/s00330-015-4043-2. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26494642.

25. Zhang H, Li W, Hu F, Sun Y, Hu T, Tong T. MR texture analysis: potential imaging biomarker for predicting the chemotherapeutic response of patients with colorectal liver metastases. Abdom Radiol (NY). 2019 Jan;44(1):65-71. doi: 10.1007/s00261-018-1682-1. PMID: 29967982.

26. Zheng Y, Xu YS, Liu Z, Liu HF, Zhai YN, Mao XR, Lei JQ. Whole-Liver Apparent Diffusion Coefficient Histogram Analysis for the Diagnosis and Staging of Liver Fibrosis. J Magn Reson Imaging. 2020 Jun;51(6):1745-1754. doi: 10.1002/jmri.26987. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729811.

27. Ober EA, Lemaigre FP. Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis. J Hepatol. 2018 May;68(5):1049-1062. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.005. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29339113.

28. ESREFOGLU, M., TASLIDERE, E. & CETIN, A. Development of Liver and Pancreas. Bezmialem Sci. 5, 30–35 (2016).

29. Carotti, S., Morini, S., Carpino, G., Gaudio, E. (2020). Liver Histology. In: Radu-Ionita, F., Pyrsopoulos, N., Jinga, M., Tintoiu, I., Sun, Z., Bontas, E. (eds) Liver Diseases. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24432-3_2

30. Couinaud, C. (1999). Liver anatomy: Portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digestive Surgery*. S. Karger AG. https://doi.org/10.1159/000018770

31. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

32. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer. 2005 Oct 31;93(9):1046-52. doi: 10.1038/sj.bjc.6602787. PMID: 16175185; PMCID: PMC2361680.

33. Gupta, M., Goyal, N. (2022). Applied Anatomy of Breast Cancer. In: Sharma, S.C., Mazumdar, A., Kaushik, R. (eds) Breast Cancer. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-4546-4_2

34. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. Lancet. 2021 May 8;397(10286):1750-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3. Epub 2021 Apr 1. Erratum in: Lancet. 2021 May 8;397(10286):1710. PMID: 33812473.

35. Levin, E.R. (2009). Hormone Action and Breast Cancer. In: Fuqua, S. (eds) Hormone Receptors in Breast Cancer. Cancer Treatment and Research, vol 147. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09463-2_3

36. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and Breast Cancer. Endocr Rev. 2020 Apr 1;41(2):320–44. doi: 10.1210/endrev/bnz001. PMID: 31512725; PMCID: PMC7156851.

37. Lange CA. Making sense of cross-talk between steroid hormone receptors and intracellular signaling pathways: who will have the last word? Mol Endocrinol. 2004;18(2):269–278.

38. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, Lydon JP, De Mayo FJ. Reproductive functions of the progesterone receptor isoforms: lessons from knock-out mice. Mol Cell Endocrinol. 2001;179(1–2):97–103.

39. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002 Feb 1;20(3):719-26. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.719. PMID: 11821453.

40. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014 Aug 10;5(3):412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412. PMID: 25114856; PMCID: PMC4127612.

41. Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, Cristofanilli M, Dontu G, Bidaut L, Valero V, Hortobagyi GN, Yu D. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. Cancer Res. 2009 Jun 15;69(12):4951-3. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0099. Epub 2009 May 26. PMID: 19470768.

42. Bos PD, Zhang XH, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, Minn AJ, van de Vijver MJ, Gerald WL, Foekens JA, Massagué J. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. Nature. 2009 Jun 18;459(7249):1005-9. doi: 10.1038/nature08021. Epub 2009 May 6. PMID: 19421193; PMCID: PMC2698953.

43. Bidard FC, Proudhon C, Pierga JY. Circulating tumor cells in breast cancer. Mol Oncol. 2016 Mar;10(3):418-30. doi: 10.1016/j.molonc.2016.01.001. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26809472; PMCID: PMC5528978.

44. Rashid NS, Grible JM, Clevenger CV, Harrell JC. Breast cancer liver metastasis: current and future treatment approaches. Clin Exp Metastasis. 2021 Jun;38(3):263-277. doi: 10.1007/s10585-021-10080-4. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33675501; PMCID: PMC8211035.

45. Ma R, Feng Y, Lin S, Chen J, Lin H, Liang X, Zheng H, Cai X. Mechanisms involved in breast cancer liver metastasis. J Transl Med. 2015 Feb 15;13:64. doi: 10.1186/s12967-015-0425-0. PMID: 25885919; PMCID: PMC4440291.

46. Schiavon G, Smith IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2013 Aug;27(4):715-36, viii. doi: 10.1016/j.hoc.2013.05.004. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23915741.

47. G.T. Beatson. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases

Lancet, 148 (3803) (1896), pp. 104-107

48. K.I. Pritchard. Endocrine therapy of advanced disease: analysis and implications of the existing data Clin Cancer Res, 9 (2003), pp. 460S-467S

49. I.E. Smith, M. Dowsett. Aromatase inhibitors in breast cancer N Engl J Med, 348 (2003), pp. 2431-2442

50. Amerikan Kanser Cemiyeti, Meme Kanseri İçin Hedefe Yönelik Tedavi, https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html

51. Anders CK and Carey LA. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer. In Vora SR, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2021. https://www.uptodate.com. Last updated July 21, 2021. Accessed August 13, 2021.

52. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 6.2021. Accessed at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf on August 13, 2021.

53. Amerikan Kanser Cemiyeti, Meme Kanseri İçin Kemoterapi, https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html#references

54. Jagsi R, King TA, Lehman C, Morrow M, Harris JR, Burstein HJ. Chapter 79: Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.

55. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Breast Cancer Treatment – Health Professional Version. 2021. Accessed at https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq on August 10, 2021

56. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Shankar L, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, Hayes W, Hodi FS, Hoekstra OS, Huang EP, Lin N, Liu Y, Therasse P, Wolchok JD, Seymour L. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016 Jul;62:132-7. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081. Epub 2016 May 14. PMID: 27189322; PMCID: PMC5737828.

57. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, Balleyguier C, Planchard D, Gazzah A, Soria JC, Marabelle A, Besse B, Caramella C. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. Eur J Cancer. 2018 Jan;88:38-47. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.017. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29182990.

58. Kim JH. Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients treated with targeted agents: a pooled analysis and review. Oncotarget. 2016 Mar 22;7(12):13680-7. doi: 10.18632/oncotarget.7322. PMID: 26885610; PMCID: PMC4924670.

59. Iannessi A, Beaumont H, Liu Y, Bertrand AS. RECIST 1.1 and lesion selection: How to deal with ambiguity at baseline? Insights Imaging. 2021 Mar 18;12(1):36. doi: 10.1186/s13244-021-00976-w. PMID: 33738548; PMCID: PMC7973344.

60. Tung GA, Davis LM. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of the soft tissue mass. Crit Rev Diagn Imaging. 1993;34(5):239-308. PMID: 8280382.

61. Donato H, França M, Candelária I, Caseiro-Alves F. Liver MRI: From basic protocol to advanced techniques. Eur J Radiol. 2017 Aug;93:30-39. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.028. Epub 2017 May 25. PMID: 28668428.

62. Shapiro RS, Glajchen N, Stancato-Pasik A. MRI of the liver. A pictorial essay. Clin Imaging. 1997 Jul-Aug;21(4):293-302. doi: 10.1016/s0899-7071(96)00076-9. PMID: 9215480.

63. Edelman R, Zlatkin M.B, Hesseluk J.R, Principles of Diffusion and Perfusion MRI. Buxton R.B., Lawrence R.F., Pottumarthı. Clinic Magnetic Resonance Imaging, 1996 (V.P. WB Saunders Company, Philadepphia): p. 233-249.

64. Wáng YXJ, Wang X, Wu P, Wang Y, Chen W, Chen H, Li J. Topics on quantitative liver magnetic resonance imaging. Quant Imaging Med Surg. 2019 Nov;9(11):1840-1890. doi: 10.21037/qims.2019.09.18. PMID: 31867237; PMCID: PMC6902134.

65. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. The journal of chemical physics 1965;42:288-92.

66. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. American Journal of Roentgenology. 2007;188(6):1622-35.

67. Rosenkrantz AB, Padhani AR, Chenevert TL, Koh DM, De Keyzer F, Taouli B, et al. Body diffusion kurtosis imaging: basic principles, applications, and considerations for clinical practice. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2015;42(5):1190-202.

68. Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. Br. J. Cancer 2014;111(12):2205–13.

69. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. 2004;1061–9.

70. Park C, Choi H, Delcher C, Wang Y, Yoon YJ. Convex clustering analysis for histogram-valued data. Biometrics. 2019 Jun;75(2):603-612. doi: 10.1111/biom.13004. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30430541.

71. Wang S, Meng M, Zhang X, Wu C, Wang R, Wu J, Sami MU, Xu K. Texture analysis of diffusion weighted imaging for the evaluation of glioma heterogeneity based on different regions of interest. Oncol Lett. 2018 May;15(5):7297-7304. doi: 10.3892/ol.2018.8232. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29731887; PMCID: PMC5921227.

72. Hammond E, Hayes D, Dowsett M, Allred D, Hagerty K, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Archives of pathology & laboratory medicine. 2010;134:907-22

73. Santinelli A, Pisa E, Stramazzotti D, Fabris G. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. Int J Cancer. 2008 Mar 1;122(5):999-1004. doi: 10.1002/ijc.23051. PMID: 17973263.

74. Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006 Jul 1;31(3):1116-28.

75. Ji L, Cheng L, Zhu X, Gao Y, Fan L, Wang Z. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. BMC Cancer. 2021 Mar 6;21(1):238. doi: 10.1186/s12885-021-07968-5. PMID: 33676449; PMCID: PMC7937288.

76. Shachar SS, Mashiach T, Fried G, Drumea K, Shafran N, Muss HB, Bar-Sela G. Biopsy of breast cancer metastases: patient characteristics and survival. BMC Cancer. 2017 Jan 4;17(1):7. doi: 10.1186/s12885-016-3014-6. PMID: 28052766; PMCID: PMC5210262.

77. Grady I, Grady S, Chanisheva N. Long-term cost of breast cancer treatment to the United States Medicare Program by stage at diagnosis. Eur J Health Econ. 2021 Dec;22(9):1365-1370. doi: 10.1007/s10198-021-01315-y. Epub 2021 May 18. PMID: 34008086.

78. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. Diagn Interv Radiol. 2019 Nov;25(6):485-495. doi: 10.5152/dir.2019.19321. PMID: 31650960; PMCID: PMC6837295.

79. Wan Q, Zhou J, Xia X, Hu J, Wang P, Peng Y, Zhang T, Sun J, Song Y, Yang G, Li X. Diagnostic Performance of 2D and 3D T2WI-Based Radiomics Features With Machine Learning Algorithms to Distinguish Solid Solitary Pulmonary Lesion. Front Oncol. 2021 Nov 18;11:683587. doi: 10.3389/fonc.2021.683587. PMID: 34868905; PMCID: PMC8637439.

80. Xie XJ, Liu SY, Chen JY, Zhao Y, Jiang J, Wu L, Zhang XW, Wu Y, Duan H, He B, Luo H, Han D. Development of unenhanced CT-based imaging signature for BAP1 mutation status prediction in malignant pleural mesothelioma: Consideration of 2D and 3D segmentation. Lung Cancer. 2021 Jul;157:30-39. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.023. Epub 2021 Apr 29. PMID: 34052706.

81. Fields BKK, Demirjian NL, Hwang DH, Varghese BA, Cen SY, Lei X, Desai B, Duddalwar V, Matcuk GR Jr. Whole-tumor 3D volumetric MRI-based radiomics approach for distinguishing between benign and malignant soft tissue tumors. Eur Radiol. 2021 Nov;31(11):8522-8535. doi: 10.1007/s00330-021-07914-w. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33893534.

82. Ahn SJ, Park M, Bang S, Cho E, Ahn SG, Suh SH, Lee JM. Apparent diffusion coefficient histogram in breast cancer brain metastases may predict their biological subtype and progression. Sci Rep. 2018 Jul 2;8(1):9947. doi: 10.1038/s41598-018-28315-y. Erratum in: Sci Rep. 2018 Aug 21;8(1):12767. PMID: 29967409; PMCID: PMC6028481.

83. Shaw DE, Jones HS, Moseley MJ. Analysis of method-comparison data. Ophthalmic Physiol Opt. 1994 Jan;14(1):92-6. doi: 10.1111/j.1475-1313.1994.tb00566.x. PMID: 8152828.

84. Jaciw AP. Assessing the Accuracy of Generalized Inferences From Comparison Group Studies Using a Within-Study Comparison Approach: The Methodology. Eval Rev. 2016 Jun;40(3):199-240. doi: 10.1177/0193841X16664456. PMID: 27815427.

85. van Zundert CHJ, Miočević M. A comparison of meta-methods for synthesizing indirect effects. Res Synth Methods. 2020 Nov;11(6):849-865. doi: 10.1002/jrsm.1445. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32833348.

86. Le Boedec K. Reference interval estimation of small sample sizes: A methodologic comparison using a computer-simulation study. Vet Clin Pathol. 2019 Jun;48(2):335-346. doi: 10.1111/vcp.12725. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31228287.

87. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, Li LD, Jiang HL, Jin W. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Sci Rep. 2017 Aug 23;7(1):9254. doi: 10.1038/s41598-017-10166-8. PMID: 28835702; PMCID: PMC5569011.

88. Feng W, Gao Y, Lu XR, Xu YS, Guo ZZ, Lei JQ. Correlation between molecular prognostic factors and magnetic resonance imaging intravoxel incoherent motion histogram parameters in breast cancer. Magn Reson Imaging. 2022 Jan;85:262-270. doi: 10.1016/j.mri.2021.10.027. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740800.

89. Guo Y, Kong QC, Li LQ, Tang WJ, Zhang WL, Ning GY, Xue J, Zhou QW, Liang YY, Wu M, Jiang XQ. Whole Volume Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Histogram as a Quantitative Imaging Biomarker to Differentiate Breast Lesions: Correlation with the Ki-67 Proliferation Index. Biomed Res Int. 2021 Jun 24;2021:4970265. doi: 10.1155/2021/4970265. PMID: 34258262; PMCID: PMC8249125.

90. Thibault C, Khodari W, Lequoy M, Gligorov J, Belkacémi Y. HER2 status for prognosis and prediction of treatment efficacy in adenocarcinomas: a review. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Oct;88(1):123-33. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.003. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566949.

91. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. Int J Cancer. 2019 Mar 15;144(6):1251-1261. doi: 10.1002/ijc.31950. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30367449.

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	:	Onur Şimşek
Medeni durumu	:	Bekar
Askerlik durumu	:	Yapıldı
İletişim adresi ve telefonu	:	
Tel	:	
Yabancı dili	:	İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Radyoloji Eğitimi:
SBU Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM: Ağustos 2017- Halen
Tıp Eğitimi:
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi: 2009-2016
Lise Eğitimi:
Ankara Atatürk Lisesi: 2005-2009

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıp Doktoru – Haziran 2016

IV- Mesleki Deneyimi

SBU Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM: 2017 Ağustos ayından itibaren halen asistan hekim olarak çalışmaktadır.

Diyarbakır Hazro TSM: 10 ay Devlet Hizmet Yükümlülüğü kapsamında pratisyen hekim olarak çalışmıştır.

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyoloji Derneği (TRD)

Amerikan Nöroradyoloji Derneği (ASNR)

Amerikan Pediatrik Nöroradyoloji Derneği (ASPNR)

Avrupa Radyoloji Derneği (ECR)

Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınlar:

1. Simsek O, Ciledag N. Musculoskeletal Hydatid Disease: The Serpent Sign. Radiology. 2021 Nov;301(2):280-281. doi: 10.1148/radiol.2021210956. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34463549.
2. Simsek O, Bayrak A. Hamlet and radiology. Clin Imaging. 2022 Apr 25;87:54-55. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.04.010. Epub ahead of print. PMID: 35489209.

İlk Yazar Olunan Uluslararası Kongre Yazılı Bildirileri:

2022 Amerikan Nöroradyoloji Kongresi (ASNR 2022): Spectrum of Neuroimaging Features

of Histiocytosis in Children

2022 Amerikan Nöroradyoloji Kongresi (ASNR 2022): Neuroimaging of Pediatric

Glial Tumors: Updates from 2021 WHO CNS Tumor Classification

2022 Amerikan Nöroradyoloji Kongresi (ASNR 2022): Neuroimaging of Pediatric

Glioneuronal and Neuronal Tumors, with Updates from 2021 WHO CNS Tumor

Classification

2022 Avrupa Radyoloji Kongresi (ECR 2022): Animal inspired signs in musculoskeletal radiology: A pictorial case-based review

2021 Avrupa Nöroradyoloji Kongresi (ESNR 2021): All you need to know about infectious spondylodiscitis: A pictorial review of the imaging findings

İlk Yazar Olunan Ulusal Kongre Yazılı Bildirileri:

2021 Türk Radyoloji Derneği Kongresi (TRD 2021): Covid-19 Pnömonisi Öncesi ve Sonrası: Nötropenik Bir Hastada Değişiklikler

2021 Türk Radyoloji Derneği Kongresi (TRD 2021): Skrotal Yağ Doku Herniassyonuyla Prezente Olan Dev Liposarkom Olgusu

2021 Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi (TMRD 2021): Dev Antrokoanal Polibin Atipik Prezentasyonu

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar ve ödüller:

2022 ECR - Invest in Youth

2022 ASNR – Certificate of Merit: Neuroimaging of Pediatric Glial Tumors: Updates from 2021 WHO CNS Tumor Classification

2022 ASNR- Certificate of Merit: Neuroimaging of Pediatric Glioneuronal and Neuronal Tumors, with Updates from 2021 WHO CNS Tumor Classification